

Plan de Análisis Estadístico

Esta plantilla es una traducción libre del POE desarrollado por la Unidad de Ensayos Clínicos de los Hospitales del National Health System (NHS) asociado a la Universidad de Cambridge (CCTU) del Reino Unido (el CCTU es parte de una red de centros de investigación en oncología, razón por la cual muchos ejemplos son de esa área terapéutica)

Cómo usar esta plantilla:

Complete esta plantilla de acuerdo al POE correspondiente.

Llene los detalles según dicta el protocolo y el CRF del estudio, consulte a los miembros del equipo para cumplir con los requisitos del informe final. El documento de referencia es el ICH-E9 –“ Statistical Principles for Clinical Trials”. Dependiendo del estudio, algunas Secciones pueden no aplicar, en cuyo caso indique NA.

Se insertaron algunos ejemplos en el texto. Su propósito es proveer una guía detallada, pero no pretende ser o sugerir un estándar o alternativa “por defecto”. Existen múltiples ejemplos, incluyendo algunos malos ejemplos, para estimular al usuario a reflexionar sobre las cuestiones en juego y poder hacer una elección informada y apropiada.

Existe una variedad de posibilidades de cuales datos listar explícitamente. En algún contexto puede no ser necesario listar en el informe final cada Evento Adverso observado, pero siempre retenga los datos y declare dónde están almacenados.

Suprima esta Sección antes de circular cualquier borrador o versión final de un SAP.

1 INFORMACIÓN GENERAL

| | |
|------------------------------------|--|
| TÍTULO COMPLETO DEL ENSAYO CLÍNICO | |
| VERSION DE SAP | |
| FECHA DE LA VERSIÓN DEL SAP | |
| ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO | |
| INVESTIGADOR PRINCIPAL | |
| AUTOR DEL SAP | |

Tabla de Contenidos

| | | |
|---|---|----|
| 1 | INFORMACIÓN GENERAL | 1 |
| 2 | Abreviaturas y Definiciones..... | 6 |
| 3 | Introducción | 7 |
| | 3.1 Resumen..... | 7 |
| | 3.2 Propósito de los análisis | 7 |
| 4 | Objetivos y Desenlaces | 7 |
| | 4.1 Objetivos del ensayo clínico | 7 |
| | 4.2 Resultados..... | 7 |
| | 4.3 Variables derivadas | 7 |
| 5 | Métodos del ensayo clínico | 8 |
| | 5.1 Diseño del ensayo clínico y Plan..... | 8 |
| | 5.2 Criterios de Inclusión-Exclusión, Población del ensayo clínico..... | 8 |
| | 5.3 Aleatorización y Ciego | 9 |
| | 5.4 Variables del ensayo clínico | 9 |
| 6 | Tamaño de la muestra | 12 |
| 7 | Consideraciones generales..... | 12 |

| | | |
|------------------------------|--|----|
| Plan de Análisis Estadístico | TÍTULO del ESTUDIO | |
| | 7.1 Plazos de los análisis | 12 |
| | 7.2 Conjuntos de sujetos para los análisis..... | 13 |
| 7.2.1 | Conjunto Completo para análisis..... | 13 |
| 7.2.2 | Conjunto Según Protocolo..... | 13 |
| 7.2.3 | Conjunto De Seguridad | 14 |
| | 7.3 Covariables y Subgrupos | 14 |
| | 7.4 Datos Faltantes | 15 |
| | 7.5 Análisis Intermediarios y Monitoreo de los Datos | 15 |
| 7.5.1 | Propósito de los Análisis Intermediarios | 15 |
| 7.5.2 | Programación planificada del Análisis Intermediario | 16 |
| 7.5.3 | Ámbito de adaptaciones..... | 16 |
| 7.5.4 | Reglas de Interrupción del Ensayo Clínico..... | 16 |
| 7.5.5 | Medidas prácticas para minimizar los sesgos | 16 |
| 7.5.6 | Documentación de los Análisis Intermediarios..... | 17 |
| | 7.6 Múltiples Tests..... | 17 |
| 8 | Resumen de los datos del ensayo clínico..... | 18 |
| | 8.1 Disposición de los participantes..... | 19 |
| | 8.2 Desvíos del Protocolo..... | 20 |

| Plan de Análisis Estadístico | TÍTULO del ESTUDIO | |
|------------------------------|--------------------|---|
| | 8.3 | Variables Demográficas y de Línea de Base 20 |
| | 8.4 | Diagnósticos y Patologías Concomitantes..... 20 |
| | 8.5 | Medicamentos previos y concomitantes 20 |
| | 8.6 | Adherencia al Tratamiento 20 |
| 9 | | Análisis de eficacia21 |
| | 9.1 | Análisis Primario de Eficacia..... 23 |
| | 9.2 | Análisis Secundarios de Eficacia 23 |
| | 9.3 | Análisis Exploratorios de Eficacia 23 |
| 10 | | Análisis de Seguridad23 |
| | 10.1 | Tiempo de Exposición..... 24 |
| | 10.2 | Eventos Adversos 24 |
| | 10.3 | Muertes, Eventos Adversos Serios y otros Eventos Adversos significativos 24 |
| | 10.4 | Embarazos 24 |
| | 10.5 | Exámenes de Laboratorio clínico 25 |
| | 10.6 | Otras medidas de Seguridad 26 |
| 11 | | Farmacocinética.....26 |
| 12 | | Otros Análisis27 |
| 13 | | Gráficos.....27 |

14 Convenciones en el Reporte.....27

15 Detalles técnicos28

16 Resumen de cambios al protocolo28

17 Referencias.....28

18 Listado de Tablas, Listas y Gráficos..... ¡Error! Marcador no definido.

2 Abreviaturas y Definiciones

Provea una lista de abreviaturas y acrónimos usados en el SAP con sus definiciones. Todos los términos aparecerán en orden alfabético.

Esta Sección debe ser completada con frecuencia durante la preparación del documento y verificada con cuidado luego de preparar el resto del SAP para asegurarse que se han incluido todas las abreviaturas.

Si bien las abreviaturas están listadas, es práctica habitual que, cuando aparecen por primera vez en el texto, se repita el nombre completo de los términos, agregando su abreviatura entre paréntesis.

| | |
|-----|--------------------------------|
| AE | Evento Adverso |
| CRF | Formulario de Captura de Datos |
| IMP | Producto Experimental |
| SAP | Plan de Análisis Estadístico |

3 Introducción

3.1 Resumen

Incluya un resumen muy breve (aproximadamente un párrafo) de los antecedentes del protocolo. Este párrafo debe ser extractado directamente del protocolo, no debe ser re-escrito.

3.2 Propósito de los análisis

Incluya una breve declaración del propósito de los análisis. Por ejemplo: “Estos análisis evaluarán la eficacia y seguridad del [nombre del producto experimental] en comparación con [el estándar] y serán parte del informe del ensayo clínico”.

4 Objetivos y Desenlaces

4.1 Objetivos del estudio

(ICH E3; 8.)

Esta Sección describe el propósito general del ensayo clínico y es copiado directamente del protocolo. Sin embargo, puede ser útil agregar una explicación adicional.

4.2 Resultados

(ICH E9; 2.2.2)

Liste separadamente los resultados primarios, secundarios y exploratorios del estudio, tomados directamente del protocolo.

4.3 Variables derivadas

Si cualquiera de los resultados se deriva de una variable o varias variables calculadas de datos-fuente registrados en el CRF, se deben dar sus definiciones. Asegúrese que el resultado primario, así derivado, está claramente identificado mediante un nombre coherente.

Un ejemplo de variable derivada es una variable binaria que indica si una variable categórica ordinal ha aumentado en relación a la línea de base.

5 Métodos del estudio

5.1 Diseño del estudio y Plan

(ICH E3;9)

Identifique el diseño del estudio, incluyendo lo siguiente

Configuración del estudio y diseño experimental: cruzado (“cross-over”), longitudinal, factorial 2x2. Sin embargo, no todos los diseños pueden abreviarse con una etiqueta de unas pocas palabras; se debe entregar suficiente detalle con el fin de eliminar cualquier ambigüedad.

Tipos de control: placebo, ningún tratamiento, fármaco activo, dosis o administración diferente, histórico.

Nivel y método de ciego: doble ciego, doble simulación (“double-dummy”). Sin embargo, no todos los métodos pueden abreviarse con una etiqueta, en unas pocas palabras; se debe entregar suficiente detalle con el fin de eliminar cualquier ambigüedad.

Método de asignación de tratamiento: aleatorización con estratificación, minimización.

En qué momento los sujetos son aleatorizados.

La secuencia y duración de todos los períodos del estudio: elegibilidad, línea de base, tratamiento activo, seguimiento.

Los últimos dos puntos deben ser representados en un gráfico de flujo copiado directamente del protocolo.

5.2 Criterios de Inclusión–Exclusión, Población del estudio

(ICH E3;9.3. ICH E9;2.2.1)

Esta Sección debe describir detalles sobre el conjunto de los sujetos del estudio. Es diferente de los conjuntos de sujetos para análisis (Sección 7.2).

El SAP puede incluir:

Una lista de todos los criterios de inclusión y exclusión copiados directamente del protocolo, o una simple descripción de los criterios diagnósticos relevantes (ejemplo: una historia de dolor lumbar crónico por más de 10 años).

5.3 Aleatorización y Ciego

(ICH E3; 9.4.3, 9.4.6. ICH E9; 2.3.1, 2.3.2)

Describa los componentes esenciales de la metodología de aleatorización y enmascaramiento (o ciego) con suficiente detalle para posibilitar, en caso necesario, su reproducción. Incluya los procedimientos de minimización, estratificación o del uso de bloques, aplicados para minimizar el sesgo. Esta Sección puede copiarse del protocolo, pero puede ser necesario incluir información adicional detallada, particularmente respecto al tamaño de los bloques. Documente los programas utilizados para efectuar la aleatorización.

5.4 Variables del ensayo clínico

(ICH E3; 9.5.1. ICH E9; 2.2.2)

Describa la frecuencia y los tiempos en que se realizaron todas las observaciones o evaluaciones de variables relevantes. Una tabla o gráfico de flujo puede ser apropiada. Ejemplo:

| | | | | | |
|--|---------------|---|---------------------------------------|---|--|
| | Línea de base | Día 1 del ciclo de tratamiento cada 3 semanas | Cada 9 semanas durante el tratamiento | A la semana 18 o al momento de interrumpir la quimioterapia | Visitas de seguimiento: semanas 6 y 12 post tratamiento, después, al |
|--|---------------|---|---------------------------------------|---|--|

| | | | | | menos cada 12 semanas |
|---|---|---|----------------------|---|--|
| Historia y examen físico | x | x | | x | X |
| Peso | x | x | | x | X |
| Signos vitales | x | | | x | X |
| Hematología | x | x | | x | X |
| Análisis bioquímicos | x | x | | x | X |
| Test de embarazo en orina | x | | | | |
| Respuesta tumoral | x | | x | x | X (y cada 12 semanas hasta progresión) |
| Muestras de sangre para marcadores predictivos ^s | x | | x (solo semana 9) | | |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|--------------------|
| Medicamentos concomitantes | x | x | | x | X |
| Administrar quimioterapia | | x | | | |
| Cuestionario Calidad de Vida | x | | x | x | X (solo semana 12) |
| Monitoreo de Eventos Adversos | | x | | x | X |

Defina las ventanas de tiempo que se usarán para convertir fechas en visitas numeradas correspondientes a evaluaciones programadas (ejemplo: “las evaluaciones, recogidas desde los días 26 al 30 post-aleatorización, se identifican cómo ‘visita semana_4’”). Describa las reglas de decisión que serán usadas para clasificar mediciones obtenidas fuera de los tiempos programados de evaluación. Describa los métodos que se aplicarán en los casos en que hay mediciones múltiples tomadas dentro de la misma ventana de tiempo.

Esta Sección irá más allá de la descripción de las variables indicadas en el protocolo, en el sentido de listar y describir todas las variables importantes desde una perspectiva estadística. La descripción de cada variable debe incluir:

Identificación de los rangos de resultados numéricos junto con sus correspondientes textos descriptivos.

Los ítems que forman la medición en una escala análoga visual (VAS) son: de 0-10 donde 0=ausencia de dolor y 10=peor dolor imaginable.

Los ítems que forman la medición en una escala categórica ordinal son: de 1-4 donde 1=ausencia de dolor, 2=dolor leve, 3=dolor moderado, 4=dolor extremo

Los métodos para calcular variables, incluyendo todas las técnicas especiales usadas en dichos cálculos (ejemplo: extrapolar valores pasados a observaciones faltantes, transformación de valores) y métodos específicos para combinar variables múltiples en un valor único (ejemplo: Cuestionario de Calidad de Vida EQ-5D)

Si hay muchas variables, puede ser útil crear en el SAP sub-secciones correspondientes a cada variable, agrupadas de manera similar al protocolo (ejemplo: eficacia, seguridad) y Secciones 8-12 de este documento.

6 Tamaño de muestra

(ICH E3; 9.7.2. ICH E9; 3.5)

Esta Sección debe reproducir el texto correspondiente en el protocolo. Si se introdujeron enmiendas al tamaño de la muestra durante el estudio, esto debe documentarse y explicarse aquí.

7 Consideraciones generales

7.1 Plazos de los análisis

Entregue detalles aquí de cuándo o bajo qué criterios se realizará el análisis final. Entregue detalles de qué procesos de limpieza y bloqueo de los datos deben realizarse para cumplir con las especificaciones del SOP. Por ejemplo:

“El análisis final será realizado después que se hayan observado XXX progresiones de la enfermedad (resultado principal)”.

“El análisis final será realizado después que XXX sujetos hayan completado la visita Y”.

“El análisis final será realizado después que la transferencia de los datos al archivo XXX se haya documentado como acorde al SOPZZZ, sobre autorización para análisis, y después de haber finalizado y aprobado este SAP”.

7.2 Conjuntos de sujetos para los análisis

(ICH E3; 9.7.1, 11.4.2.5. ICH E9; 5.2)

*Esta Sección está designada para identificar los diferentes conjuntos de sujetos o datos (“datasets”) para los análisis. Defina claramente los conjuntos con un nombre formal (ejemplo: Conjunto Completo, Según Protocolo, De Seguridad) y fije los criterios que determinan si un sujeto pertenece a ese conjunto. Los criterios típicamente guardan relación con la adherencia al protocolo y con la existencia de datos faltantes (Sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).*

No es suficiente usar una etiqueta estándar para definir los conjuntos. Las etiquetas son vagas y necesitan definiciones precisas y adecuadas para cada ensayo. Algunos ejemplos de dichas definiciones son:

7.2.1 Conjunto Completo para análisis

- *Todos los sujetos que recibieron tratamiento de estudio (experimental o control)*
- *Todos los sujetos que recibieron tratamiento de estudio y que participaron en al menos una evaluación post-línea de base*
- *Todos los sujetos que fueron aleatorizados*

7.2.2 Conjunto Según Protocolo

- *Todos los sujetos que adhirieron a los criterios mayores del protocolo (ejemplo: todos los sujetos que completaron al menos dos evaluaciones del resultado principal, cuya adherencia al tratamiento fue entre 75 y 100% y no necesitaron ningún tratamiento de rescate).*
- *Todos los sujetos que no se desviaron sustancialmente del protocolo según criterios definidos, inmediatamente antes de que el Comité de Monitoreo de los Datos bloquee la base de datos.*

7.2.3 Conjunto De Seguridad

- *Todos los sujetos asignados aleatoriamente al tratamiento de estudio (experimental o control), excluyendo los sujetos que abandonaron el estudio antes de recibir cualquier tratamiento.*
- *Todos los sujetos que recibieron el tratamiento de estudio (experimental o control) y cuentan confirmadamente con datos de seguimiento completo respecto a los eventos adversos.*

En resumen, discuta cada uno de los puntos siguientes:

- *Especificación del conjunto de sujetos del análisis primario de eficacia*
- *Especificación del conjunto de sujetos que se usará para cada tipo de análisis. Ejemplo: descripción al inicio (línea de base), seguridad, eficacia, evaluación económica.*

7.3 Covariables y Subgrupos

(ICH E3; 9.7.1, 11.4.2.1. ICH E9; 5.7)

Identifique las covariables (continuas o categóricas) que se espera tengan una importante influencia en resultados específicos (ejemplo: mediciones demográficas o de línea de base, terapia concomitante). Si se planea ajustar un modelo, documente los procedimientos de selección del modelo (ejemplo: “forward stepwise”).

Todas las variables usadas en la estratificación o en la técnica de minimización en el método de asignación aleatoria del tratamiento, deberán ser variables de ajuste en el análisis primario; en caso contrario, se deben especificar las razones (por ejemplo, una variable categórica usada en el proceso de minimización en la asignación de tratamiento, puede omitirse si ella introduce demasiadas categorías).

Indique los subgrupos considerados importantes (definidos por características demográficas o de línea de base) que serán analizados respecto a los efectos de los tratamientos (por ejemplo: grupos por edad, género, etnia, pronóstico, tratamiento previo). En el caso de existir hipótesis “a priori” sobre la diferencia entre estos subgrupos deberán indicarse en esta Sección. Igualmente, se deberá indicar cuándo los análisis de subgrupos son exploratorios.

Los análisis de subgrupos deben enfocarse en la evidencia observada entre los efectos de los tratamientos, esto es, el efecto de interacción. Es un error presentar el análisis mostrando 2 ‘valores de P’, uno para cada subgrupo, concluyendo que, puesto que uno de ellos es significativo, hay una diferencia entre los 2 grupos. Sólo si el efecto de interacción es evaluado como significativo (estadística y clínicamente) pueden reportarse diferencias de efectos específicos en subgrupos. Es aceptable presentar estadísticas descriptivas exploratorias en subgrupos. El uso de gráficos tipo “forest” es una manera altamente efectiva de comunicar la información relevante sobre posibles efectos e interacciones en subgrupos.

Cuando ello aplique, discuta el impacto del tamaño de la muestra sobre el poder estadístico de los análisis de subgrupos o entregue una referencia para la Sección 6, si la discusión se presenta allí.

7.4 Datos Faltantes

(ICH E3; 9.7.1, 11.4.2.2. ICH E9;5.3. EMA “*Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials*”)

Describa los procedimientos que se usarán para manejar los casos de abandono prematuro del estudio o del tratamiento y el manejo de datos faltantes o espurios (ejemplo: uso de imputación múltiple, uso de modelos a efectos aleatorios o análisis de casos completos). Describa todos los posibles sesgos que estas técnicas puedan introducir. Describa los supuestos subyacentes (ejemplo: Datos Aleatoriamente Faltantes) en términos estadísticos o no estadísticos. Indique los procedimientos que se usarán para describir el patrón de datos faltantes permanentes (abandono o retiro definitivo) o transitorios.

Esta Sección pretende ser una discusión general del abordaje a los datos faltantes. La información específica, variable por variable, sobre imputación de datos faltantes será documentada en la Sección 5.4; los métodos analíticos pueden ser detallados en la Sección 8.

7.5 Análisis Intermediarios y Monitoreo de los Datos

(ICH E3; 9.7.1, 11.4.2.3. ICH E9; 4.1, FDA Feb 2010 “*Guidance for Industry Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics*”)

7.5.1 Propósito de los análisis intermediarios

Entregue una descripción de por qué se deben realizar análisis intermedarios (“interim analysis”). Habitualmente, la razón es la incertidumbre sobre algún aspecto o aspectos del tratamiento o tratamientos y que el análisis intermedario permitirá dilucidar para influenciar el diseño subsiguiente del estudio por los Comités de Monitoreo de los Datos. Estas razones pueden variar desde simples incertidumbres sobre aspectos de seguridad o el efecto del tratamiento en el resultado primario (lo que puede llevar al término temprano por futilidad de eficacia) hasta decisiones respecto a la selección de la dosis, el resultado principal, ponderaciones en la aleatorización, etc. Los datos que se analizarán en el análisis intermedario deben explicitarse (por ejemplo: datos de línea de base, de tratamiento recibido, de seguridad).

7.5.2 Programación planificada del análisis intermedario

Se debe detallar cuándo ocurrirá el primer análisis intermedario y cuál será el abanico de decisiones que podrán tomarse en futuros análisis intermedarios. Técnicamente, los detalles de los análisis que sigan al primer análisis intermedario pueden dejarse abiertos, a condición de que se estipulen las reglas para combinar los datos recogidos con posterioridad a cada estadio. Sin embargo, se recomienda planificar lo más posible con antelación y entregar un programa completo de todos los análisis intermedarios.

7.5.3 Ámbito de adaptaciones

Entregue una lista explícita de qué aspectos del ensayo pueden ser revisados durante los análisis intermedarios. Documente todas las reglas que gobernarán estas adaptaciones.

7.5.4 Reglas para la interrupción del ensayo clínico

Documente las reglas que gobernarán la interrupción definitiva del ensayo por razones de futilidad, eficacia o ausencia de poder estadístico.

7.5.5 Medidas prácticas para minimizar los sesgos

- *Es importante establecer y controlar quien tendrá acceso a la información y a cual, en cada estadio del ensayo. Informes no controlados de un análisis intermedario a los diferentes sitios pueden inducir a los investigadores responsables a modificar su deseo de reclutar pacientes para el ensayo clínico, lo que puede introducir sesgos no controlables en la población estudiada. De esta manera, el análisis final podría estar sesgado. Cualquier brecha introducida en el método de enmascaramiento o ciego, a cualquier nivel, ya sea en los participantes individuales o en las estimaciones del efecto de los tratamientos, puede introducir sesgos.*

- *Se debe documentar explícitamente:*
 - 1) *Quien realizará el análisis intermedio*
 - 2) *Quien verá los datos o los análisis y tomará decisiones*
 - 3) *Qué información estará disponible públicamente al término del análisis intermedio*
 - 4) *Qué información será entregada al patrocinador y a los investigadores*
 - 5) *Quién no estará ciego durante el curso del estudio*
 - 6) *Quién permanecerá ciego y realizará los análisis finales*
 - 7) *Si las decisiones, producto del monitoreo de seguridad, permanecerán aisladas de la información de eficacia*

7.5.6 Documentación de los análisis intermedios

Deberán preservarse instantáneas de los datos disponibles en cada análisis intermedio, al igual que toda la documentación de los planes de análisis, de los códigos de programación y de los informes distribuidos durante cada análisis intermedio. Se debe poder recrear el proceso de toma de decisiones a partir del archivo del estudio. Por lo tanto, indique qué documentos serán generados y archivados.

7.6 Múltiples Tests

(ICH E3; 9.7.1, 11.4.2.5. ICH E9; 2.2.5)

Esta Sección puede ser copiada del protocolo, cuando corresponda.

En el caso de un ensayo confirmatorio, la selección del tamaño de la muestra se justificará en términos de poder, el que se focaliza en un solo análisis, es decir, en un solo resultado principal. Por lo tanto, debe haber un solo resultado principal.

Sin embargo, pueden ocurrir excepciones. En tales circunstancias, la metodología estadística más aceptable es, ya sea combinar los co-resultados primarios mediante una función determinística en un resultado único, o adoptar un procedimiento formal de test cerrado que examina una variedad de hipótesis de tal manera que preserva el nivel global de significación de los análisis; por ejemplo: ajuste de Bonferonni o abordajes de supervisión (“gate-keeping approaches”) de un orden pre-especificado de tests de hipótesis.

En los ensayos clínicos centrados en la generación de hipótesis, la preservación del nivel global de significación es de menor importancia. Sin embargo, debe presentarse una discusión estadística que refleje la toma de conciencia de estos problemas y, los análisis deben mostrar intervalos de confianza en lugar de ‘valores de P’.

Las mismas consideraciones aplican si hay:

- *Más de 2 grupos de tratamiento,*
- *Análisis de subgrupos,*
- *Evaluaciones en múltiples puntos en el tiempo,*
- *Múltiples métodos de análisis,*
- *Análisis de sensibilidad para datos faltantes.*

8 Resumen de los datos del ensayo clínico

Especifique el método que se aplicará para presentar los datos del ensayo clínico en el informe final. Esta Sección entrega una visión general de los métodos. Si cualquiera de los ítems requiere un abordaje único, diferente de la visión general, esto se debe indicar en la Sección correspondiente.

Especifique:

- *Cómo se ordenarán los datos*

- *Cómo se estructurarán las tablas de resumen (ejemplo: columnas por cada tratamiento y global en el siguiente orden: Placebo, Experimental Dosis Baja, Experimental Dosis Alta, Todos los Sujetos.)*
- *Estadísticas descriptivas o de resumen que se expondrán para variables continuas y para variables categóricas.*
- *Los conjuntos de sujetos que serán la base de las tablas y gráficos.*

Ejemplo:

“Todas las variables continuas serán resumidas mediante las siguientes estadísticas descriptivas: n (tamaño de muestra sin datos faltantes), media, desviación estándar, mediana, máximo y mínimo. Para todas las variables categóricas se presentarán la frecuencia y porcentajes (basados en los tamaños de muestra sin los datos faltantes). En general, todos los datos serán listados, ordenados por sitio, tratamiento y participante y, cuando sea apropiado, por número de visitas por cada participante. Todas las tablas estarán estructuradas con una columna por tratamiento en el orden (Control, Experimental) y serán indicados los tamaños de muestra correspondientes a la tabla/tratamiento, incluyendo los valores faltantes”.

8.1 Disposición de los participantes

Especifique qué variables del CRF serán usadas para establecer cuántos participantes alcanzaron los varios estadios del ensayo, cuántos lo abandonaron y por qué razones (muerte, toxicidad, falla del tratamiento, retiro del consentimiento). Por ejemplo, el número que fueron chequeados para elegibilidad, aleatorizados, alcanzaron la visita 1- X, el cierre del estudio, las visitas de seguimiento 1- X...

Se debe entregar una panorámica de las tasas de reclutamiento en función del tiempo.

Si existieran ambigüedades provenientes de múltiples fuentes respecto a las fechas de las visitas, documente cómo serán resueltas.

Esta Sección debe indicar cómo se determinará la composición y tamaño de los grupos de cada tratamiento (que se usará en la mayoría de los encabezados de las tablas).

Se debe presentar el esqueleto del diagrama de CONSORT.

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas del resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

8.2 Desvíos del Protocolo

Especifique y defina los desvíos del protocolo que puedan impactar el análisis (ejemplo: desvíos mayores, con una definición de qué es un desvío mayor) y especifique los métodos usados para describirlos y analizarlos. Defina claramente qué desvíos excluirán al participante de cada conjunto de sujetos para análisis definidos en la Sección 7.2.

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

8.3 Variables Demográficas y de Línea de Base

Identifique todas las variables que serán consideradas variables demográficas o de línea de base, registradas al momento o poco antes del proceso de aleatorización o de primera administración del tratamiento. Puede ser recomendable resumir los datos por centro.

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

8.4 Diagnósticos y Patologías Concomitantes

Incluya la descripción del sistema de codificación utilizado (ejemplo: “MedDRA, WHO Drug Dictionary”). Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

8.5 Medicamentos previos y concomitantes

Se deben entregar definiciones para distinguir medicamentos previos y concomitantes. Incluya la descripción del sistema de codificación usado (ejemplo: “MedDRA, WHO Drug Dictionary”). Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

8.6 Adherencia al Tratamiento

Ejemplos de evaluación de la adherencia al tratamiento incluyen: conteo de comprimidos restantes, registro diario de medicación. Cualquiera sea el método para evaluar la adherencia al tratamiento debe ser definido claramente aquí.

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

9 Análisis de eficacia

Especifique el método que se usará para resumir y analizar formalmente los datos de eficacia. Esta Sección incluye la descripción de los métodos generales que se usarán repetidamente para las diferentes variables y grupos de análisis. Si algunos ítems necesitan ser manejados de manera diferente ello debe ser clarificado en la Sección apropiada, abajo.

En esta Sección se debe especificar lo siguiente:

- *La secuencia ordenada de los listados de datos previstos*
- *La forma de agrupar la información en tablas de resumen (ejemplo: por grupo de tratamiento y en qué orden, posiblemente agregando una columna combinando “todos los sujetos”)*
- *Las estadísticas de resumen que serán generadas para datos continuos y categóricos*
- *Los conjuntos de sujetos para análisis que se utilizarán e identificación del conjunto primario.*

Se deben considerar los siguientes detalles del análisis estadístico:

- *La naturaleza de la hipótesis: descriptiva, exploratoria o confirmatoria.*
- *Los métodos usados para obtener estimaciones de los parámetros, intervalos de confianza y, si necesario, ‘valores de P’.*
- *Los métodos usados para chequear los supuestos del análisis (histogramas, gráficos de cajas) y los abordajes previstos si los datos no cumplen los supuestos.*

- *La justificación de la elección de los procedimientos estadísticos.*
- *El test estadístico, la distribución muestral del test bajo la hipótesis nula, el nivel de significación, la hipótesis alternativa, si el test es de 1 o 2 colas. Si será de una cola, justifíquelo.*
- *Si se usarán técnicas Bayesianas, especifique qué distribuciones de “priors” serán consideradas o cómo se obtendrán los “priors” y su justificación.*
- *Cuando corresponda, qué procedimientos se aplicarán para eliminar covariables no-significativas del modelo o, en general, el proceso de selección de covariables del modelo.*
- *Los métodos que se aplicarán para manejar datos longitudinales y datos faltantes.*

Ejemplos:

Todas las variables de eficacia serán listadas por participante al interior de cada sitio/centro. Los datos serán resumidos por grupo de tratamiento. Las variables continuas de eficacia se resumirán mediante el N, la media, la desviación estándar, el mínimo y máximo, mientras que las variables de eficacia categóricas se resumirán mediante totales y porcentajes.

Todos los análisis de las variables de eficacia continuas (ejemplo: score de dolor con VAS) serán realizados mediante análisis de varianza ajustando por sitio y por clasificación quirúrgica. El test de comparación de grupos de hará con un nivel de significación de 5% de 2 colas.

Todos los supuestos de los modelos de regresión serán evaluados mediante la visualización de gráficos de los residuos.

Todos los análisis de mediciones categóricas de eficacia serán realizados mediante regresión logística ajustando por sitio.

Todas las variables consideradas deben mencionarse explícitamente en las subsecciones citadas más adelante, incluso si ya se mencionaron en esta Sección.

9.1 Análisis Primario de Eficacia

*Defina en esta Sección el análisis primario que proveerá el resultado principal de este ensayo clínico. Esta Sección del documento debe estructurarse en paralelo con la Sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** en términos del orden de los resultados considerados. Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.*

9.2 Análisis Secundarios de Eficacia

Incluya todos los análisis secundarios de eficacia. Puede haber análisis secundarios del resultado principal incluyendo análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad, que serán incluidos en esta Sección. Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

9.3 Análisis Exploratorios de Eficacia

Aquí se deben incluir otros análisis de resultados exploratorios usados para generar y explorar hipótesis. Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

10 Análisis de Seguridad

Especifique los métodos de descripción de los datos de seguridad que se usarán en el informe final. Esta sección incluye descripciones generales de los métodos.

Especifique:

- *La secuencia ordenada de los listados de datos previstos*
- *La manera de agrupar la información en tablas de resumen (ejemplo: por grupo de tratamiento y en qué orden, posiblemente agregando una columna combinando “todos los sujetos”)*
- *Las estadísticas de resumen que serán generadas para datos continuos y categóricos*

- *Los conjuntos de sujetos sobre los cuales se basarán las descripciones.*
- *Cómo se manejarán los eventos repetidos cuando se generen estadísticas de resumen. Por ejemplo: “Al calcular la incidencia de eventos adversos o al sub-clasificarlos por tratamiento, periodo de tiempo, severidad, etc., cada participante será contado sólo una vez y las repeticiones serán ignoradas; el denominador será el total del tamaño de la muestra.”*

10.1 Tiempo de Exposición

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

10.2 Eventos Adversos

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

Es útil incluir una identificación de los componentes de numeradores y denominadores que se usarán para calcular las tasas de incidencia y porcentajes. Por ejemplo: “Al calcular la incidencia de eventos adversos o al sub-clasificarlos por tratamiento, periodo de tiempo, severidad, etc., cada participante será contado sólo una vez y las repeticiones serán ignoradas; el denominador será el total del tamaño de la muestra.”

Asegúrese de especificar los eventos adversos que serán incluidos en el resumen y análisis. Por ejemplo, eventos adversos emergentes al tratamiento son aquellos eventos que ocurren con posterioridad a la evaluación de línea de base; algunas definiciones también incluyen esos eventos adversos que empeoran post-tratamiento.

Puede ser apropiado notificar solo la incidencia de eventos adversos de interés específico, o puede ser apropiado notificar sólo la incidencia de eventos adversos juzgados como asociados al tratamiento.

10.3 Muertes, Eventos Adversos Serios y otros Eventos Adversos significativos

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

10.4 Embarazos

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

Si durante el estudio no se practicó ningún test de embarazo o éste es imposible porque, por ejemplo, se limitó a sujetos de sexo masculino o participantes en post-menopausia, entonces explíquelo sucintamente.

10.5 Exámenes de Laboratorio clínico

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

Aborde los siguientes aspectos:

- *Rangos de valores normales que difieren entre los sitios. Puede ser útil y oportuno tabular explícitamente los rangos al generar el SAP, para asegurarse que todos los sitios los hicieron llegar.*
- *Cómo manejar tests de laboratorio duplicados en un mismo período de tiempo. Los resúmenes normalmente se generan con los resultados de exámenes programados. Los resultados de exámenes no programados, realizados por razones médicas o de seguridad, sólo se incluyen en los listados.*

Los exámenes de laboratorio se resumen frecuentemente en tablas de evolución (“shift tables”).

Las “shift tables” pueden mostrar la evolución de valores de laboratorio desde la línea de base a cualquier visita posterior, a la visita final, o al valor post-línea de base más extremo. Una alternativa puede ser un gráfico mostrando un diagrama de dispersión (“scatter plot”) con los valores de línea de base en el eje horizontal versus los valores siguientes, como indicamos arriba, con diferentes símbolos gráficos indicando los diferentes grupos de tratamiento.

Se muestra la estructura típica de una “shift table”.

| Summary of Shift in Clinical Laboratory Evaluations | | | | | |
|---|----------|--------|-----|--------|------|
| Population: Safety | | | | | |
| All Subjects at Visit 6 (N=XXX) | | | | | |
| | | | Low | Normal | High |
| ALT | Baseline | Low | XX | XX | XX |
| | | Normal | XX | XX | XX |
| | | High | XX | XX | XX |
| AST | Baseline | Low | XX | XX | XX |
| | | Normal | XX | XX | XX |
| | | High | XX | XX | XX |
| ... | | | | | |

10.6 Otras medidas de Seguridad

Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

Los signos vitales pueden ser incluidos en esta subsección.

11 Farmacocinética

Describa los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que se analizarán y su abordaje al resumir y analizar estos datos. Si corresponde, use el texto estándar: “Las estadísticas de resumen serán obtenidas en acuerdo con la Sección 8”.

12 Otros Análisis

Las variables que no se pueden incluir naturalmente en las Secciones precedentes deben tener su propia Sección aquí. Reemplace el subtítulo “Otros Análisis” con el texto apropiado. Algunos ejemplos de tales datos son: datos de evaluaciones económicas, de calidad de vida, de satisfacción del paciente.

Los comentarios de la Sección 8 pueden ser relevantes.

13 Gráficos

Los gráficos son un excelente método para comunicar las estadísticas de resumen y los análisis formales. También proveen modos efectivos de chequear los supuestos (ejemplo: bajo el supuesto de una distribución simétrica para justificar el uso de la media aritmética).

*Los gráficos deben ser utilizados de manera generosa y siempre deben ser considerados como alternativas o suplementos de las tablas para todos los análisis detallados en las Secciones 0 a **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** En algunos casos, cuando se requieren tablas solo para chequear la integridad del estudio (ejemplo: variables de línea de base), estas son de poco interés científico directo y pueden no beneficiarse de una exposición gráfica. Sin embargo, el análisis primario y los secundarios deben sistemáticamente considerarse candidatos a una exposición gráfica.*

14 Convenciones en el Informe

Describa las convenciones de informe, por ejemplo: la precisión usada para reportar ‘valores de P’ y otros valores numéricos.

Ejemplo:

Los ‘valores de P’ ≥ 0.001 serán expresados con hasta 3 decimales; los ‘valores de P’ inferiores a 0.001 serán expresados “<0.001”. La media, la desviación estándar y cualesquiera otras estadísticas, a la excepción de los cuantiles, serán expresados con un decimal adicional al dato original. Los cuantiles, tales como, la mediana o el mínimo y máximo tendrán el mismo número de decimales que el dato original.

Los parámetros estimados, no en la misma escala que los datos crudos (ejemplo: coeficientes de regresión) serán expresados con 3 números significativos.

15 Detalles técnicos

Incluya un párrafo breve sobre los documentos específicos del estudio usados para redactar este SAP, incluyendo los números de versión de ellos; qué programas o paquetes de programas se usaron para escribir el código; y la ruta de acceso a la carpeta/archivo donde se almacenan los datos, el código de programación y los documentos de salida.

Describa las medidas de aseguramiento de la calidad que existen para monitorear la calidad de los códigos. Documente quien revisará qué partes del código y hasta qué nivel de detalle. Por ejemplo:

“La segunda revisión será hecha por un estadístico quien reproducirá independientemente el análisis principal y las estadísticas de resumen de las Tablas X, Y, Z. El estadístico revisor tendrá una visión general del análisis completo y chequeará explícitamente el código que produce las Tablas A, B & C (seleccionadas aleatoriamente) así como cualquier otra parte del código a su voluntad.

16 Resumen de cambios al protocolo

Si el SAP prevé posibles cambios al abordaje estadístico descrito en el protocolo, entonces resuma los cambios en esta Sección. Los análisis son habitualmente fieles a los especificados en el protocolo; sin embargo, ocasionalmente se necesitan análisis diferentes o adicionales. Explique las razones para tales cambios. Usted puede preferir identificar estos análisis en las Secciones correspondientes. Sin embargo, mencionarlos aquí ayuda mucho a clarificar la existencia de estos cambios.

Otros cambios al protocolo, que son importantes, pero no-estadísticos, también deben ser indicados aquí. Por ejemplo: la introducción de un grupo adicional de tratamiento.

17 Referencias

Entregue referencias de las citas presentadas en el texto del SAP.

18 Tablas

Para los registros del seguimiento de los pacientes se sugiere el uso de tablas. En el siguiente vínculo, encontrará tablas simuladas que pueden servirle de guía.



Mock Tables.docx

Las Tablas Simuladas correspondientes aquí

El siguiente es un ejemplo de un listado de gráficos. Fue creado originalmente como una planilla Excel y luego copiada a un documento Word.

| Título | Número | Población | Tipo de gráfico | Variables Horizontales | Variables Verticales | Agrupamiento | Estadísticas | Facetas |
|--|--------|-------------------|------------------|------------------------|----------------------|--------------|--------------------------------------|---------|
| Gráfico de cajas del porcentaje de cambio en el diámetro del tumor | 6.1 | Análisis Completo | Gráfico de cajas | Tratamiento | Diámetro del Tumor | | Media, Mediana, IIC, percentil 5, 95 | NA |
| Sobrevida libre de progresión | 6.2 | Análisis Completo | KM | tiempo | probabilidad | Tratamiento | Estimación de sobrevida | NA |
| Sobrevida global | 6.3 | Análisis Completo | KM | tiempo | probabilidad | Tratamiento | Estimación de sobrevida | NA |
| Probabilidad de Modificación de Dosis | 6.4 | Análisis Completo | KM | tiempo | probabilidad | Tratamiento | Estimación de sobrevida | NA |

Las figuras simuladas están aquí



Mock Figures.docx

Habiendo llegado al final usted debe editar los encabezados y pies de página para agregar el título definitivo del ensayo clínico, cambiar el número de versión, la fecha a la que finalizó la versión actual (no use la fecha automática de hoy pues se actualizará cada vez que usted abra

Plan de Análisis Estadístico TÍTULO del ESTUDIO

el documento). Verifique también la exactitud de la tabla de contenidos al inicio del documento. Deje este párrafo de recordatorio hasta que se haya confirmado la versión final.