

Diseño de un Ensayo Clínico para Optimizar el Inicio de rHuG-CSF en Neutropenia en Pacientes Oncológicos

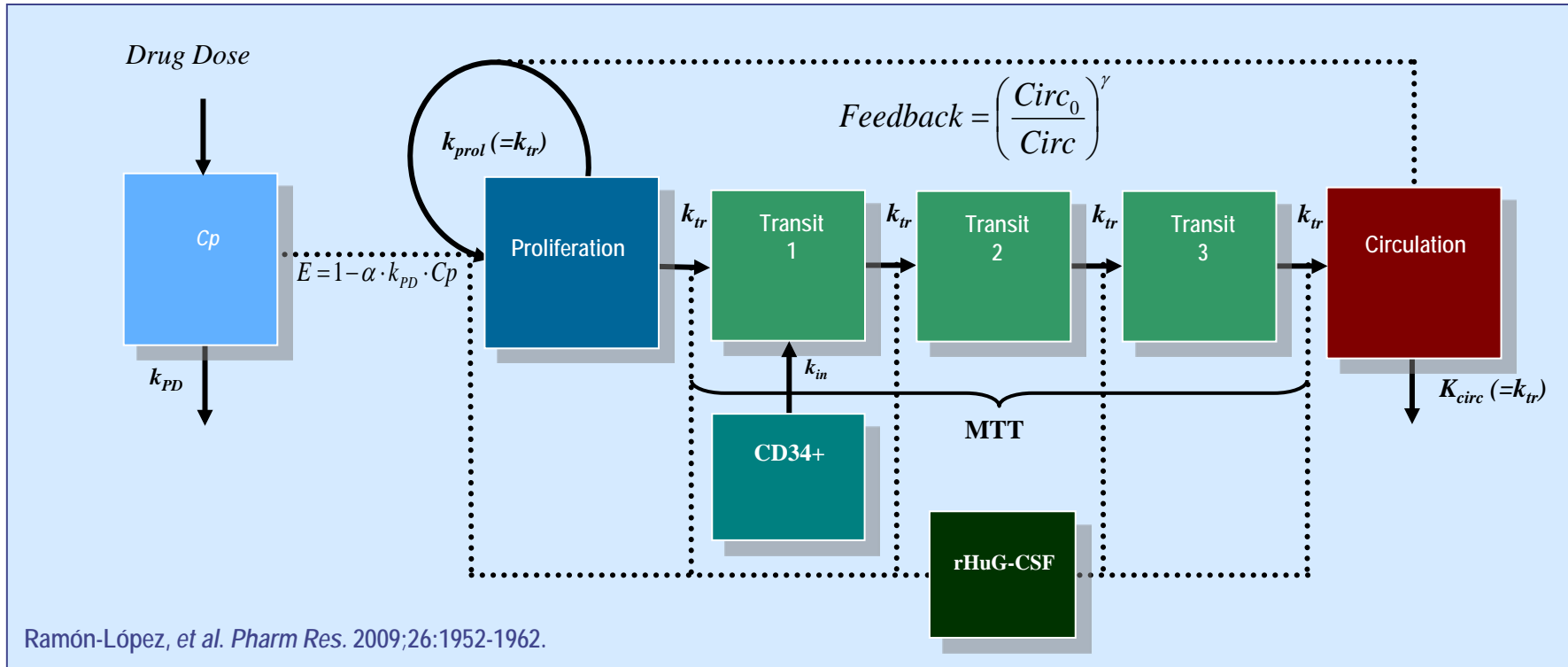
Ramón-López A, Nalda-Molina R,
Valenzuela B y Pérez-Ruixo JJ

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,
Universidad Miguel Hernández

Objetivo

- Evaluar el efecto del inicio del tratamiento con rHuG-CSF en el tiempo de recuperación de la neutropenia grado IV y en el porcentaje de pacientes recuperados de la neutropenia grado IV tras 13 días desde el fin de la administración de la quimioterapia

Modelo Desarrollado



Parámetros Finales

| Parámetros | Valor Medio (EER, %) | Variabilidad Interindividual (EER, %) |
|-------------------------------------|-------------------------|--|
| $Circ_0$ ($\cdot 10^9/L$) | 5,61 (4,62) | 19,2 (41,9) |
| MTT (h) | 78,1 (3,20) | 14,1 (37,1) |
| γ | 0,145 (13,3) | -- |
| k_{in} ($\cdot 10^6$ cél/kg/día) | 0,954 (9,97) | 44,9 (30,1) |
| k_{DE} ($\cdot 10^{-3}/h$) | 7,11 (7,86) | 41,1 (29,9) |
| α (h/U) | 2,49 (3,75) | 11,3 (52,8) |
| Efecto de rHuG-CSF (%) | | |
| - Reducción de MTT | 92,3 (25,7) | -- |
| - Incremento de k_{prol} (%) | 120 (25,0) | -- |
| Covariable CD34+ en k_{in} | -1,17 (15,2) | -- |
| Covariable CD34+ en γ | 0,151 (45,5) | -- |

Residual Variability: 45,3 %

Diseño del Ensayo Clínico

1. Tamaño muestral.

10, 25, 50, 100, 200, 250, 300 y 400 pacientes por grupo de tratamiento

2. Variable primaria del estudio.

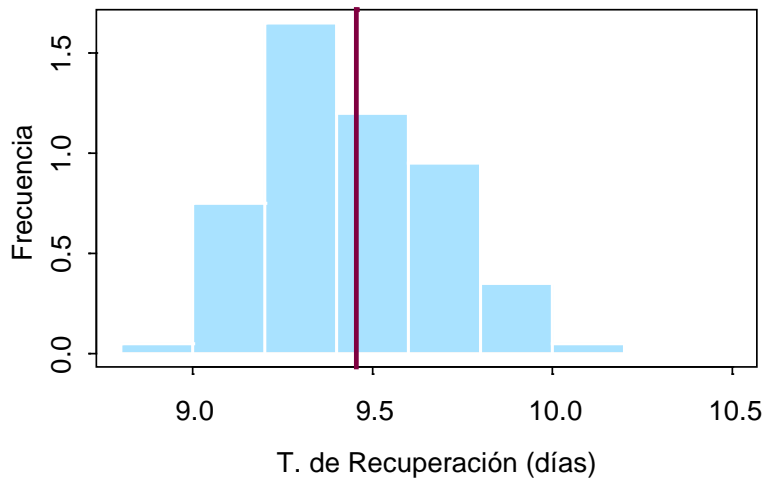
- ❖ Tiempo medio de recuperación de la neutropenia grado IV
- ❖ % pacientes recuperados el Día +10

3. Margen de no inferioridad.

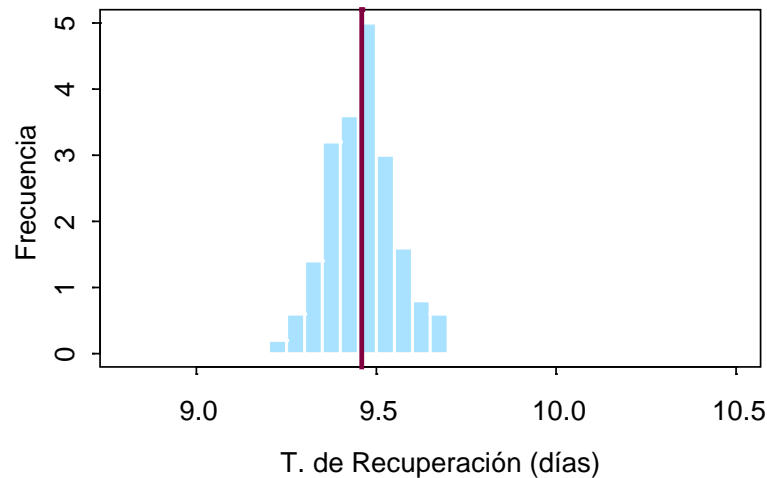
67% frente 75% del efecto de rHuG-CSF

Tiempo Medio de Recuperación

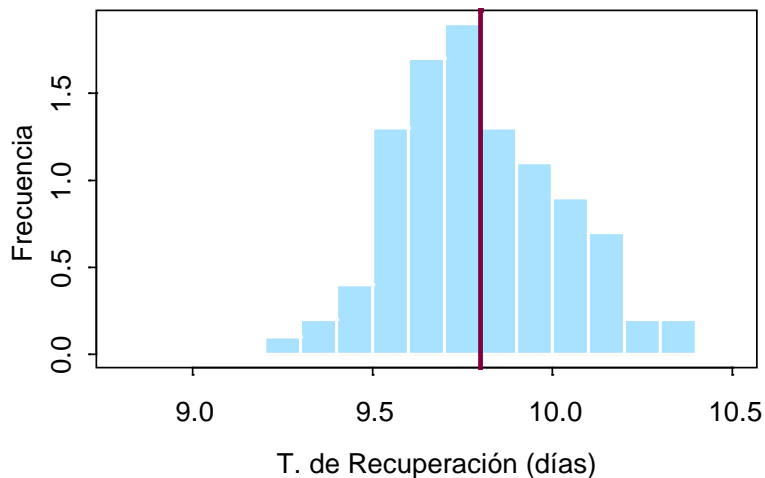
Día +1. N=50



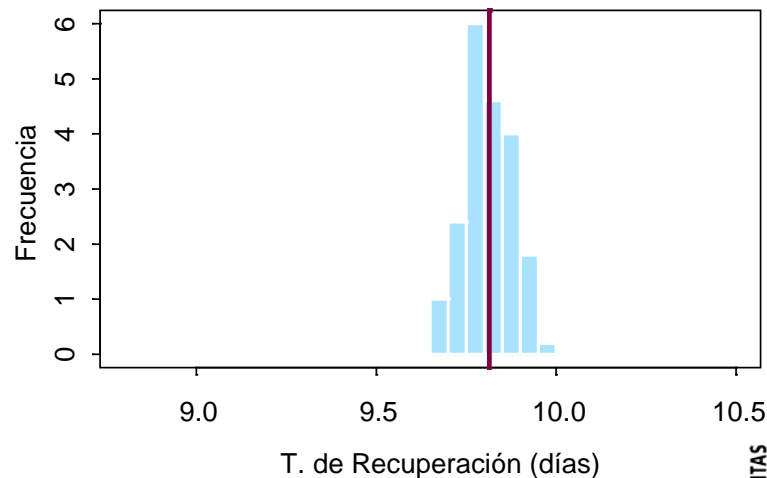
Día +1. N=400



Día +5. N=50

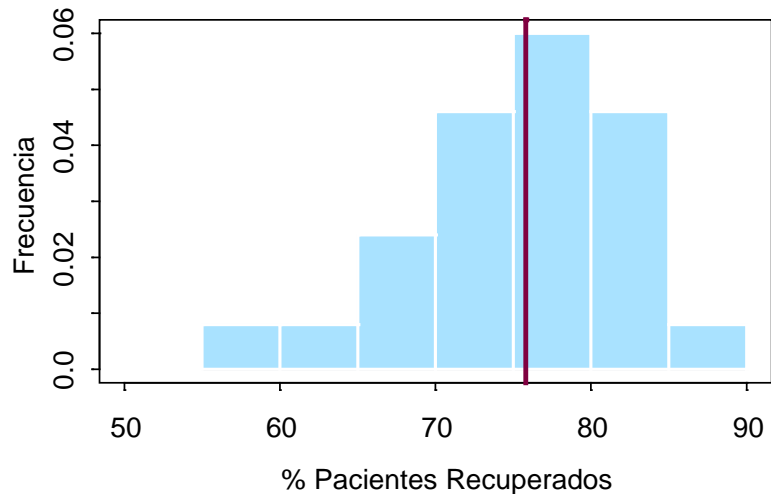


Día +5. N=400

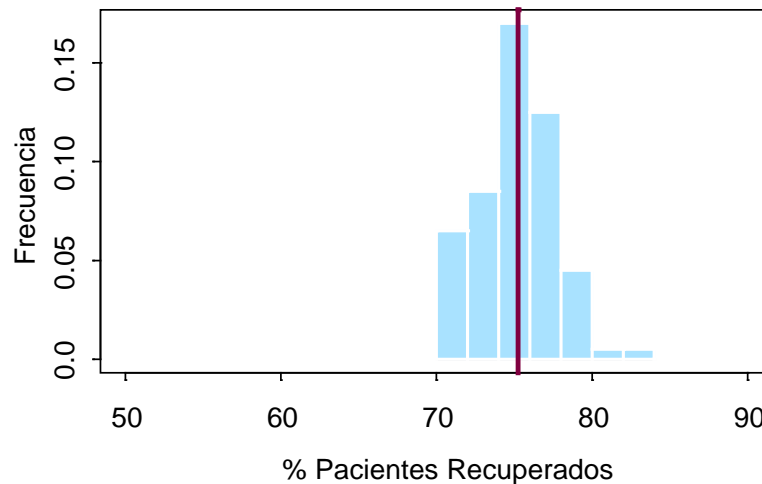


Porcentaje Pacientes Recuperados

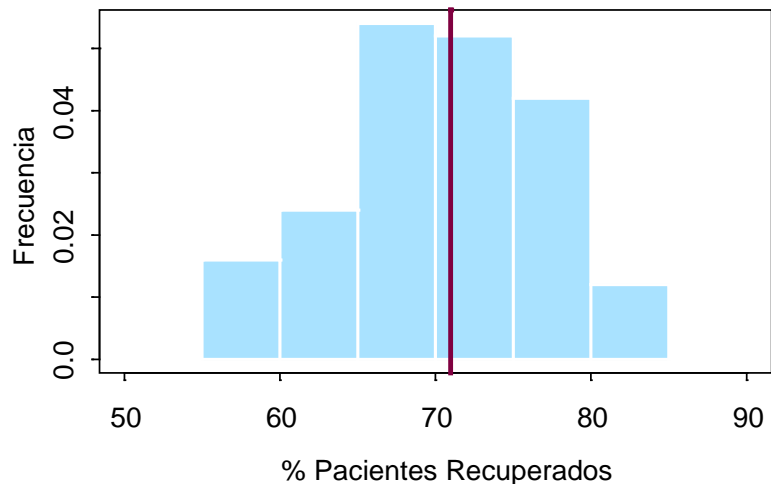
Día +1. N=50



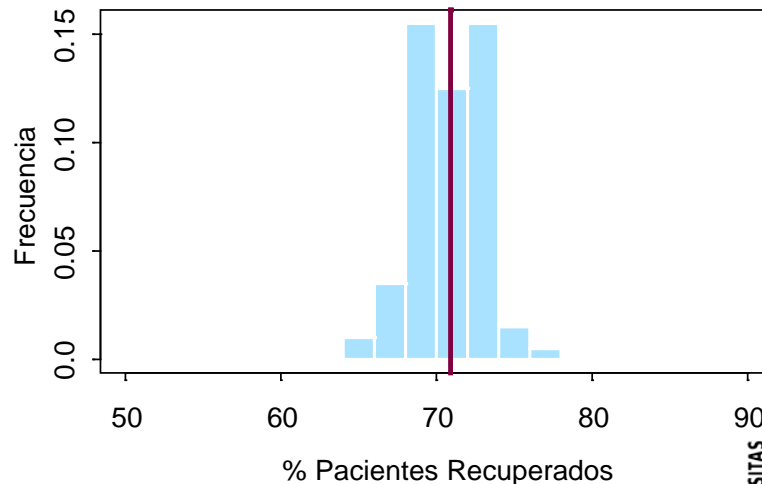
Día +1. N=400



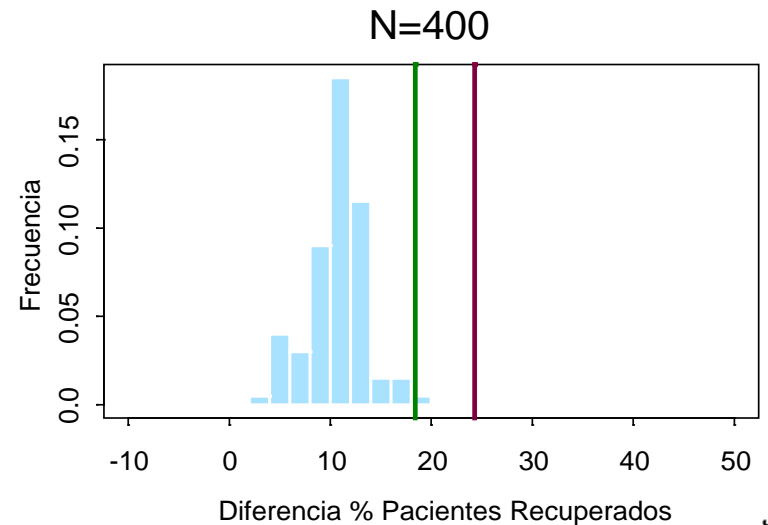
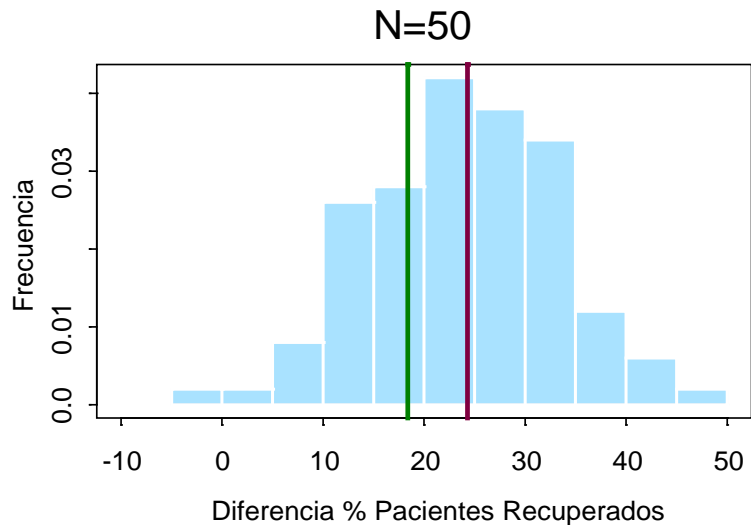
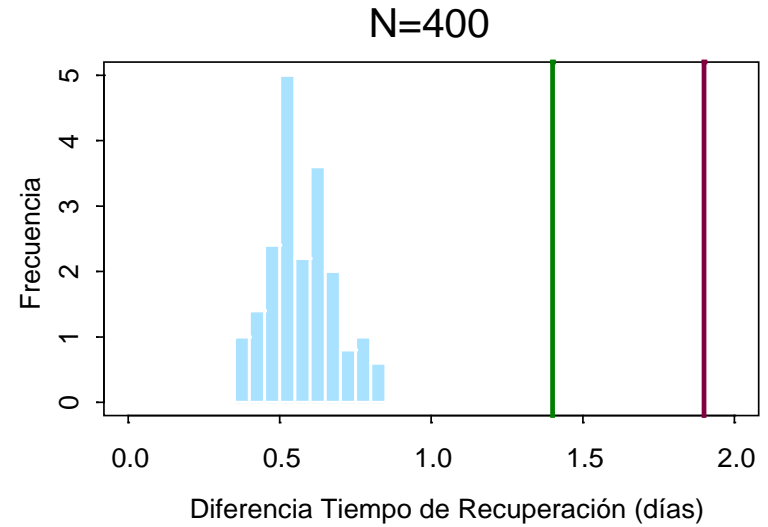
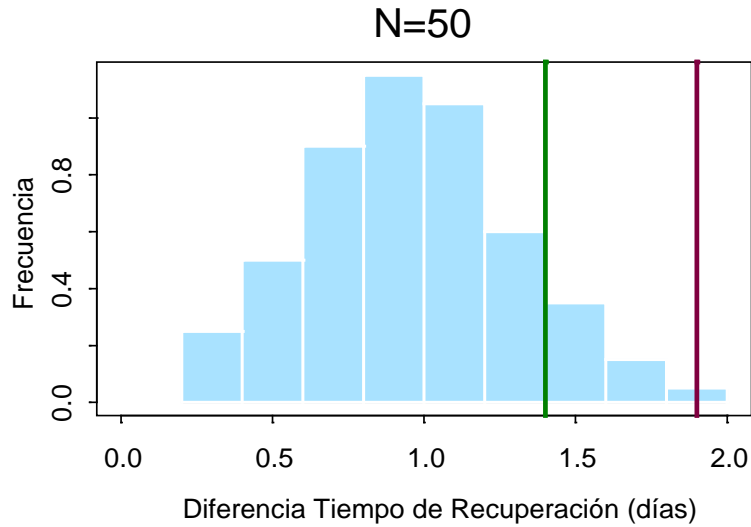
Día +5. N=50



Día +5. N=400

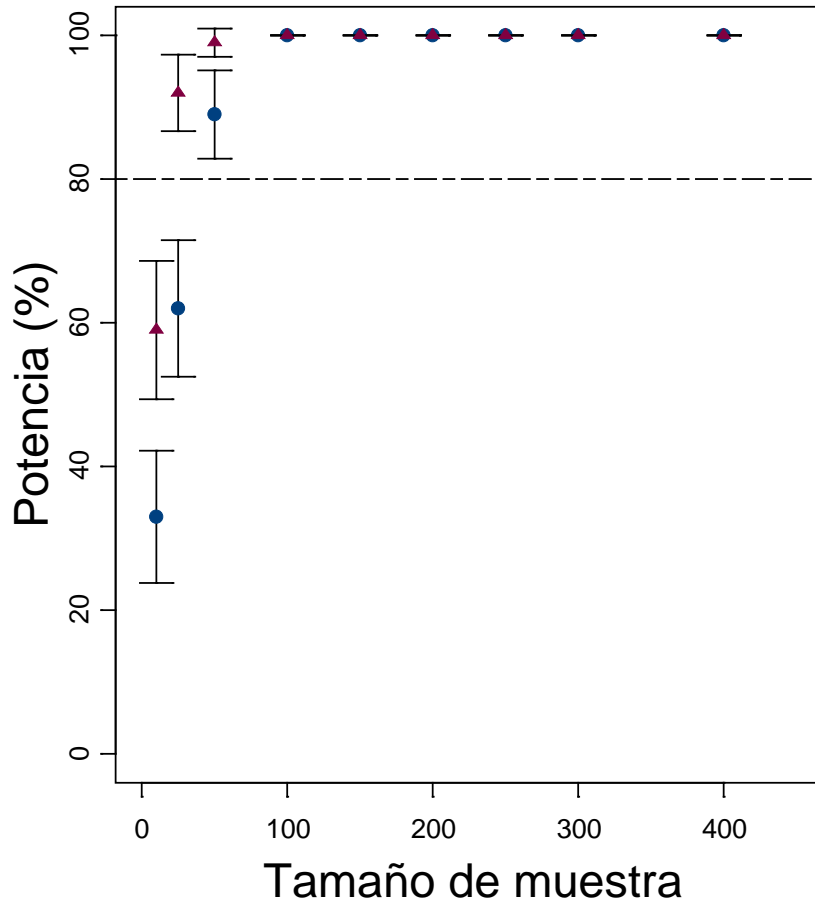


Probabilidad de éxito



Probabilidad de éxito

Tiempo medio de recuperación



Porcentaje pacientes recuperados

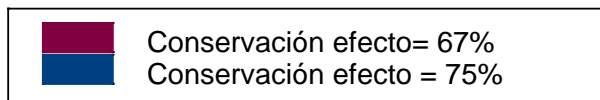
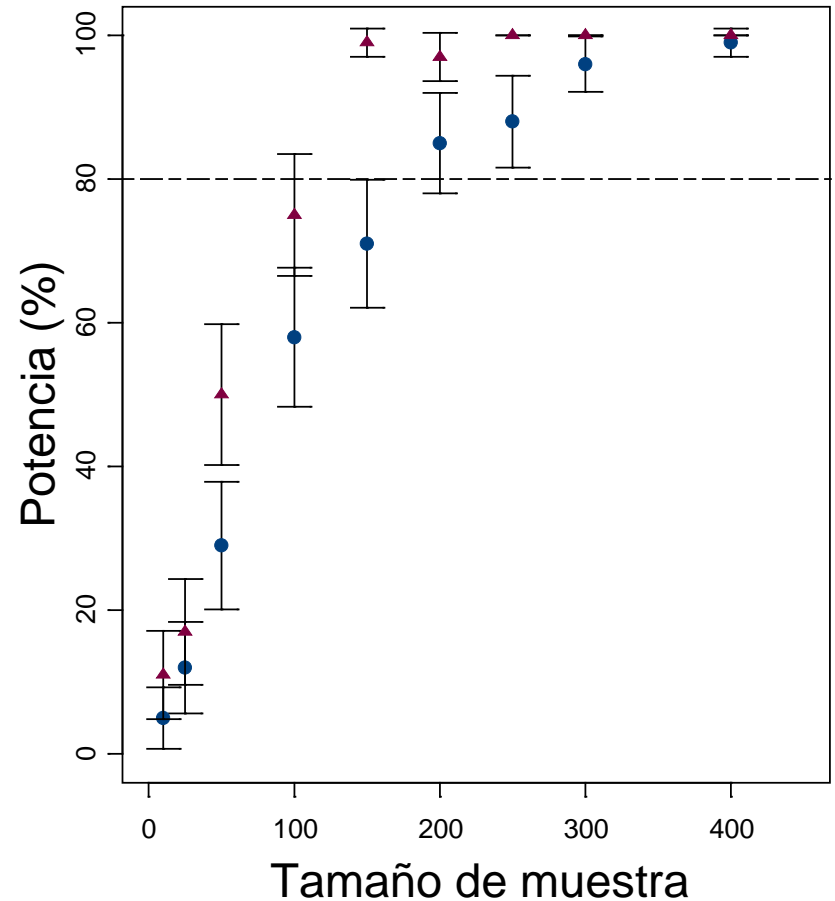


Tabla de resultados

| Margen de no inferioridad | Tamaño de Muestra | Variable primaria | |
|---------------------------|-------------------|---|---|
| | | Diferencias Tiempo de recuperación neutropenia grado IV Día +5 frente a Día+1 | Diferencias Porcentaje pacientes recuperados Día +5 frente a Día +1 |
| 67% del efecto | 25 | 1,9 días | 24% |
| 75% del efecto | 250 | 1,4 días | 18% |

Conclusiones

- La simulación de ensayos clínicos es una herramienta útil para valorar cuantitativamente y optimizar los elementos determinantes de la probabilidad de éxito del estudio.
- La variable primaria cuantitativa, tiempo de recuperación de la neutropenia grado IV, permite realizar el estudio con un menor número de pacientes que la variable primaria cualitativa, porcentaje de pacientes recuperados de la neutropenia grado IV el Día +10, independientemente del tamaño de muestra y el margen de no inferioridad.
- El ensayo clínico debería incluir una evaluación farmacoeconómica prospectiva de los costes asociados a cada grupo de tratamiento.