

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**PEACE-1: Supervivencia global y Libre de progresión en pacientes recién diagnosticados de Cáncer de próstata sensible a castración y metastásico, en tratamiento con Terapia de “deprivación” androgénica [con o sin Docetaxel], al que se añade o no Abiraterona, durante un período de observación de 60 meses.**

Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, on behalf of the PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707.

Abreviaturas: **Abir**: abiraterona; **DCTX**: docetaxel; **EA**: efecto adverso; **HR**: hazard ratio; **IC 95%**: intervalo de confianza al 95%; **LP**: libre de progresión; **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 progresión más con la intervención que con el control; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo; **RT**: radioterapia; **TDA**: terapia de “deprivación” androgénica; **tS**: tiempo medio de supervivencia; **PtS**: prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLP**: tiempo medio de supervivencia libre de progresión; **PtSLP**: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de progresión.

**INTRODUCCIÓN:** No se ha evaluado si la adición de Abiraterona a la terapia estándar proporciona un mejor balance de beneficios y daños en pacientes recién diagnosticados de cáncer de próstata sensible a castración y metastásico, entendiendo por terapia estándar la Terapia de “deprivación” de andrógenos (TDA), con o sin Radioterapia (RT) en función del alto o bajo volumen de carga metastásica, con Docetaxel (DCTX).

El estudio PEACE-1 se ha diseñado e implementado para averiguarlo.

**OBJETIVO:** Comparar los beneficios (Supervivencia global y Libre de progresión) y daños en pacientes recién diagnosticados de Cáncer de próstata sensible a castración y metastásico, en tratamiento con TDA [con o sin DCTX, con o sin RT], al que se añade o no Abiraterona, durante un tiempo de observación de 60 meses.

**MÉTODOS:** Ensayo fase 3, controlado, aleatorizado, abierto para pacientes, médicos y asignación de eventos, y multicéntrico. Se estratificó por cinco criterios: 1) centro de estudio; 2) estatus funcional ECOG (0 vs 1–2); 3) tipo de TDA (agonista de la hormona liberadora de gonadotropina vs antagonista, vs orquiectomía bilateral); 4) administración planificada de DCTX (sí vs no); y 5) extensión o carga de la enfermedad en función de la metástasis (en los ganglios linfáticos solamente vs óseas [con o sin metástasis en los ganglios linfáticos], vs viscerales).

**RESULTADOS:** Durante un período de observación de 60 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 583 pacientes del Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] y 589 del Grupo B1 [TDA + - DCTX] correspondientes a la cohorte completa. Y dentro de esta cohorte completa, se sub-agruparon y evaluaron 355 de un llamado por nosotros Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] y 355 de un llamado por nosotros Grupo B2 [TDA + DCTX].

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de las evidencias según el sistema GRADE en el **suplemento 2**.

Dado que los investigadores y el editor (de la revista *Lancet*) han decidido no informar de las censuras, nosotros no hemos podido desarrollar la Función de Supervivencia mediante nuestras herramientas, y sólo hemos estimado la relevancia clínica: a) calculando los “*tiempos de Supervivencia*” midiendo las Áreas Bajo las Curvas de cada corte temporal mediante el conteo de píxeles; b) estimando los “% de Supervivencia” en cada corte temporal por medición de los segmentos dentro del *gráfico de*

*Kaplan-Meier*. El hecho de que los investigadores y el editor hayan decidido informar del número de pacientes muertos y de pacientes con progreso de enfermedad o muertos al final del período de observación del ensayo clínico, nos ha permitido calcular los pacientes muertos, supervivientes y censurados. Al informar debajo de los *gráficos de Kaplan-Meier* el número de pacientes en riesgo en el comienzo de cada corte temporal, hemos podido calcular el tiempo de vida con el que contribuyen MATERIALMENTE los supervivientes al *tiempo de Supervivencia*, que los investigadores han obtenido FORMALMENTE mediante la *Función de Supervivencia condicionada a las censuras de Kaplan-Meier*. Todos los resultados y sus representaciones en gráficos los mostramos en las **tablas s-1, 2, 3 y 4**.

## 1º Supervivencia Global

### 1. Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + - DCTX]:

En 48 meses se encontró una diferencia (posible  $p < 0,05$ ) entre un % de *Supervivencia* del 64% en grupo de intervención frente a un 56% en el grupo de control; HR 0,77; NNT 13 en 36 meses. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la *Supervivencia Kaplan-Meier*, hallamos los 48 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 38,9 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 0,8 meses (25 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* gracias a la intervención; y **c)** 8,3 meses de *tiempo en estatus de mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

A los 60 meses, el “% de *Supervivencia*” fue un 55% en el grupo de intervención y un 49% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “*Muertos*” / “*Supervivientes*” / “*Censurados*”, fueron 39% / 8% / 53% en el grupo de intervención y 46% / 6% / 48% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la *Mediana de Supervivencia* se produjo a los 5,7 meses, cuando quedan 65 (11%) supervivientes en riesgo de los 583 que iniciaron; y la *Mediana de Supervivientes* se produjo a los 3,4 meses, cuando por definición operatoria quedan 292 (50%) supervivientes en riesgo de los 583 que iniciaron. En el grupo de control, la *Mediana de Supervivencia* se produjo a los 4,9 meses, en el percentil 20%; y la *Mediana de Supervivientes* a los 3,3 meses, en el percentil 50%.

### 2. Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + DCTX]:

En 48 meses se encontró una diferencia (posible  $p < 0,05$ ) entre un % de *Supervivencia* del 62% en grupo de intervención frente a un 54% en el grupo de control; HR 0,78; NNT 13 en 36 meses. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la *Supervivencia Kaplan-Meier*, hallamos los 48 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 38,3 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 1,5 meses (46 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* gracias a la intervención; y **c)** 8,1 meses de *tiempo en estatus de mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

A los 60 meses, el “% de *Supervivencia*” fue un 56% en el grupo de intervención y un 42% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “*Muertos*” / “*Supervivientes*” / “*Censurados*”, fueron 34% / 7% / 59% en el grupo de intervención y 43% / 5% / 52% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la *Mediana de Supervivencia* no se alcanza; y la *Mediana de Supervivientes* se produjo a los 3,1 meses, cuando por definición operatoria quedan 172 (50%) supervivientes en riesgo de los 355 que iniciaron. En el grupo de control, la *Mediana de*

**Supervivencia** se produjo a los 4,3 meses, en el percentil 15%; y la **Mediana de Supervivientes** a los 2,9 meses, en el percentil 50%.

## 2º Supervivencia Libre de Progresión

### 1. Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + - DCTX]:

En 36 meses se encontró una diferencia (posible  $p < 0,05$ ) entre un % de **Supervivencia Libre de Progresión** del 60% en grupo de intervención frente a un 40% en el grupo de control; HR 0,56; NNT 5 en 36 meses. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 36 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 24,1 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (tSLP)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 4,2 meses (127 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (PtSLP)* gracias a la intervención; y **c)** 7,5 meses de *tiempo en estatus de progresión o mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

A los 60 meses, el “% de **Supervivencia LP**” fue un 45% en el grupo de intervención y un 27% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “**Con progreso o muertos**” / “**Supervivientes LP**” / “**Censurados**”, fueron 43% / 2% / 55% en el grupo de intervención y 63% / 1% / 36% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la **Mediana de Supervivencia LP** se produjo a los 3,3 meses, cuando quedan 198 (34%) supervivientes LP en riesgo de los 583 que iniciaron; y la **Mediana de Supervivientes LP** se produjo a los 2,5 meses, cuando por definición operatoria quedan 292 (50%) supervivientes LP en riesgo de los 583 que iniciaron. En el grupo de control, la **Mediana de Supervivencia LP** se produjo a los 2,3 meses, en el percentil 40%; y la **Mediana de Supervivientes LP** a los 1,9 meses, en el percentil 50%.

### 2. Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B2 [TDA + DCTX]:

En 36 meses se encontró una diferencia (posible  $p < 0,05$ ) entre un % de **Supervivencia Libre de Progresión** del 58% en el grupo de intervención frente a un 48% en el grupo de control; HR 0,70; NNT 10 en 36 meses. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 36 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 24 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (tSLP)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 4,5 meses (151 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (PtSLP)* gracias a la intervención; y **c)** 7 meses de *tiempo en estatus de progresión o mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

A los 60 meses, el “% de **Supervivencia LP**” fue un 40% en el grupo de intervención y un 29% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “**Con progreso o muertos**” / “**Supervivientes LP**” / “**Censurados**”, fueron 39% / 7% / 54% en el grupo de intervención y 59% / 5% / 35% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la **Mediana de Supervivencia LP** se produjo a los 4,1 meses, cuando quedan 32 (9%) supervivientes LP en riesgo de los 355 que iniciaron; y la **Mediana de Supervivientes LP** se produjo a los 2,2 meses, cuando por definición operatoria quedan 178 (50%) supervivientes LP en riesgo de los 355 que iniciaron. En el grupo de control, la **Mediana de Supervivencia LP** se produjo a los 2,5 meses, en el percentil 28%; y la **Mediana de Supervivientes LP** a los 1,7 meses, en el percentil 50%.

### 3º Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores, sin informar de si han efectuado algún análisis posterior para estimar la probabilidad de atribución a los fármacos de estudio

#### 1. Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B2 [TDA + DCTX]:

1) No se encontraron diferencias en: **a)** Todos los EA de cualquier grado (100 en ambos grupos); **b)** Todos los EA Grado 5 (2% vs 1%). Entre los más destacados: **c)** Neutropenia (9% vs 9%); **d)** Neutropenia febril (5% vs 5%); **e)** Incremento de la Gamma-GT (4% vs 4%); **f)** Disfunción eréctil (2% vs 1,4%); **g)** Incremento de la Fosfatasa alcalina (4% vs 3%); **h)** Fatiga (2,8% vs 4,3%); **i)** Neuropatía periférica (1,1% vs 1,7%).

2) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra del grupo de Abiraterona en: **a)** Todos los EA Grados  $\geq 3$  (63% vs 52%); **b)** Hipertensión (22% vs 13%); **c)** Hepatotoxicidad (5,7% vs 0,6%).

#### 2. Grupo A3 [TDA + Abir] vs Grupo B3 [TDA]:

1) No se encontraron diferencias en: **a)** Todos los EA de cualquier grado (99% en ambos grupos); **b)** Todos los EA Grado 5 (3,5 vs 1,1%). Entre los más destacados: **c)** Neutropenia (0% en ambos); **d)** Neutropenia febril (0,8% vs 0,4%); **e)** Incremento de la Gamma-GT (2,6% vs 1,6%); **f)** Incremento de la Fosfatasa alcalina (2% vs 5%); **g)** Fatiga (1% vs 0%); **h)** Neuropatía periférica (0,5% vs 0%).

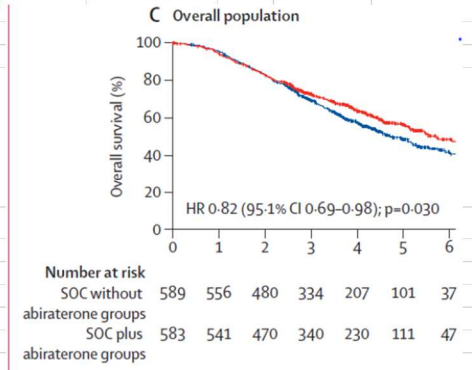
2) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra del grupo de Abiraterona en: **a)** Todos los EA Grados  $\geq 3$  (66% vs 41%); **b)** Hipertensión (29% vs 16%); **c)** Disfunción eréctil (5% vs 1%); **d)** Hepatotoxicidad (6,2% vs 0,4%).

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas s** (con los % de Supervivencia y % de Supervivientes); **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los 3 tiempos biográficos con los 3 destinos del NNT).

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

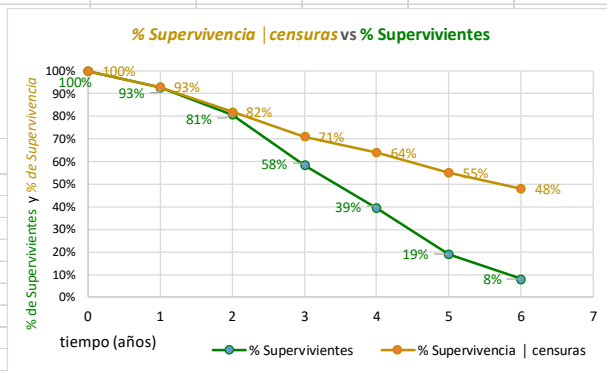
**Tabla s-1 [OS; A1 vs B1]: Supervivientes al final de cada intervalo en OS, y Función de Supervivencia, Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + - DCTX].** Figura 2.C del artículo original, pág 1702.

OS				Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir]; n= 583				MATERIAL	FORMAL	FORMAL	% de Supervivencia, por interpolación en los gráficos de la Función de Supervivencia K-M			obtenidas exponencialmente		$S_i = S_c^{HR} \Rightarrow \text{Log}_{sc} S_i = HR$ [En excel]	
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	$n_i$ = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	$s_i$ = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia formal", $tS$ desde las ABC por píxeles	PTS formal (por diferencia en la estimación puntual ABC por píxeles)	años	tiempo final del intervalo (años)	% Supervivencia control	% Supervivencia intervención	años	HR <sub>i</sub>	NNT	
0	1	583	541	562	562	1,0	1,0	1	0,9	0,00	1	93%	93%	1	1,00	infinito	p ???
1	2	541	470	506	506	0,9	1,8	2	1,9	0,00	2	82%	82%	2	1,00	infinito	p ???
2	3	470	340	405	405	0,7	2,5	3	2,6	0,04	3	69%	71%	3	0,92	50	p ???
3	4	340	230	285	285	0,5	3,0	4	3,3	0,07	4	56%	64%	4	0,77	13	posible p < 0,05
4	5	230	111	171	171	0,3	3,3	5	3,9	0,12	5	49%	55%	5	0,84	17	p ???
5	6	111	47	79	79	0,1	3,4	6	4,4	0,23	6	42%	48%	6	0,85	17	p ???
				<b>2.007</b>													
				Pacientes	Muertos	Supervivientes	Censurados										
				583	228	47	308										
					39%	8%	53%										
OS				Grupo B1 [TDA + - DCTX]; n= 589				MATERIAL	FORMAL								
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	$n_i$ = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	$s_i$ = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia formal", $tS$ desde las ABC por píxeles									
0	1	589	556	573	573	1,0	1,0	1	0,9								
1	2	556	480	518	518	0,9	1,9	2	1,9								
2	3	480	334	407	407	0,7	2,5	3	2,6								
3	4	334	207	271	271	0,5	3,0	4	3,2								
4	5	207	101	154	154	0,3	3,3	5	3,7								
5	6	101	37	69	69	0,1	3,4	6	4,2								
				<b>1.991</b>													
				Pacientes	Muertos	Supervivientes	Censurados										
				589	268	37	284										
					46%	6%	48%										



**CONT. Tabla s-1 [OS; A1 vs B1]: Mediana de Supervivencia y Mediana de Supervivientes, Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + - DCTX]. Figura 2.C del artículo original, pág 1702.**

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes	% Supervivencia   censuras
0	100,00%	100,00%
1	92,80%	93,00%
2	80,62%	82,00%
3	58,32%	71,00%
4	39,45%	64,00%
5	19,04%	55,00%
6	8,06%	48,00%

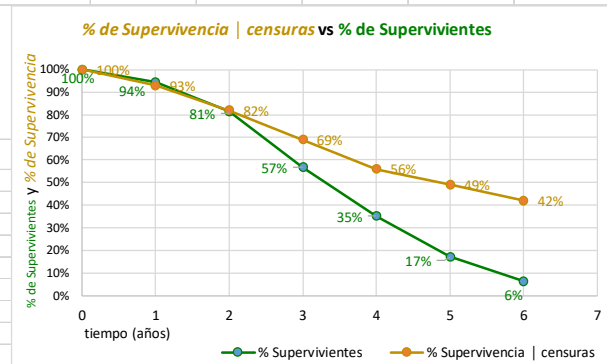


	Supervivencia	Supervivientes
mediana t	5,71	3,44
nº pac mediana	65	292
Percentil mediana	11%	50%

**Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece**

% S sup e inf	55,0%	48,0%	7,0%	1	t interv sup	5
	55,0%	50,0%	5,0%	0,71	mediana t	5,71
nº pac sup e i	111	47	64,0	1	nº pac mediana	65
			45,7	0,71	Percentil mediana	11%

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes	% Supervivencia   censuras
0	100,00%	100,00%
1	94,40%	93,00%
2	81,49%	82,00%
3	56,71%	69,00%
4	35,14%	56,00%
5	17,15%	49,00%
6	6,28%	42,00%



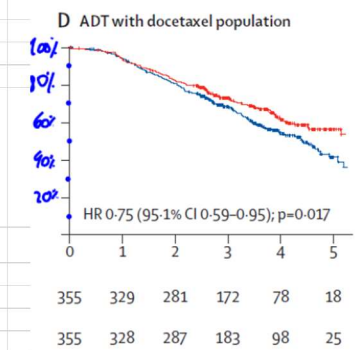
	Supervivencia	Supervivientes
mediana t	4,86	3,31
nº pac mediana	116	295
Percentil mediana	20%	50%

**Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece**

% S sup e inf	56,0%	49,0%	7,0%	1	t interv sup	4
	56,0%	50,0%	6,0%	0,86	mediana t	4,86
nº pac sup e i	207	101	106,0	1	nº pac mediana	116
			90,9	0,86	Percentil mediana	20%

**Tabla s-2 [OS; A2 vs B2: Supervivientes al final de cada intervalo en OS, y Función de Supervivencia , Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B2 [TDA + DCTX].** Figura 2.D del artículo original, pág 1702.

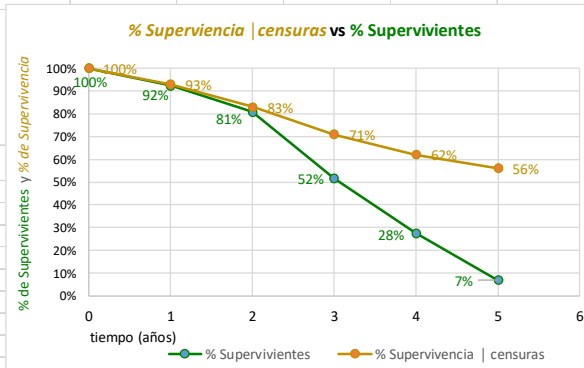
OS Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir]; n= 355				MATERIAL				FORMAL		FORMAL							
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	n <sub>i</sub> = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s <sub>i</sub> = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia formal", tSLEv desde las ABC por píxeles	PtSLEv formal (por diferencia en la estimación puntual ABC por píxeles)	tiempo final del intervalo (años)	% de Supervivencia, por interpolación en los gráficos de la Función de Supervivencia K-M		años	obtenidos exponencialmente	S <sub>i</sub> = S <sub>e</sub> <sup>HR</sup> => Log <sub>sc</sub> S <sub>i</sub> = HR [En excel		
0	1	355	355								% Supervivencia control	% Supervivencia intervención		HR <sub>i</sub>	NNT		
0	1	355	328	342	342	1,0	1,0	1	0,98	1	93%	93%	1	1,00	infinito	p ???	
1	2	328	287	308	308	0,9	1,8	2	1,9	2	82%	83%	2	0,94	100	p ???	
2	3	287	183	235	235	0,7	2,5	3	2,6	3	69%	71%	3	0,92	50	p ???	
3	4	183	98	141	141	0,4	2,9	4	3,3	4	54%	62%	4	0,78	13	posible p < 0,05	
4	5	98	25	62	62	0,2	3,1	5	3,9	5	42%	56%	5	0,67	7	p ???	
				1.086													
		Pacientes	Muertos	Supervivientes	Censurados												
		355	121	25	209												
			34%	7%	59%												
OS Grupo B2 [TDA + DCTX]; n= 355				MATERIAL				FORMAL									
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	n <sub>i</sub> = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s <sub>i</sub> = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia formal", tSLEv desde las ABC por píxeles									
0	1	355	329	342	342	1,0	1,0	1	0,98								
1	2	329	281	305	305	0,9	1,8	2	1,9								
2	3	281	172	227	227	0,6	2,5	3	2,6								
3	4	172	78	125	125	0,4	2,8	4	3,2								
4	5	78	18	48	48	0,1	2,9	5	3,7								
				1.047													
		Pacientes	Muertos	Supervivientes	Censurados												
		355	151	18	186												
			43%	5%	52%												



Abreviaturas: Abir: abiraterona; DCTX: docetaxel; EA: efecto adverso; HR: hazard ratio; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; RT: radioterapia; TDA: terapia de "deprivación" androgénica; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLP: tiempo medio de supervivencia libre de progresión; PtSLP: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de progresión; OS (Overall Survival): supervivencia global; PFS (Progression-Free Survival): supervivencia libre de progresión.

**CONT. Tabla s-2 [OS; A2 vs B2: Mediana de Supervivencia y Mediana de Supervivientes, Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B2 [TDA + DCTX]. Figura 2.D del artículo original, pág 1702.**

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes	% Supervivencia   censuras
0	100,00%	100,00%
1	92,39%	93,00%
2	80,85%	83,00%
3	51,55%	71,00%
4	27,61%	62,00%
5	7,04%	56,00%

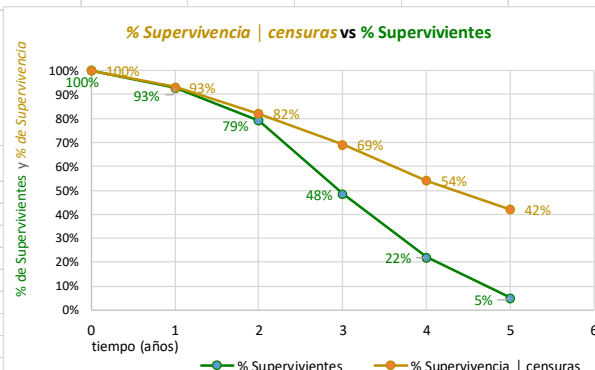


	Supervivencia	Supervivientes
mediana t	No alcanz	3,06
nº pac mediana		178
Percentil mediana		50%

**Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece**

% S sup e inf	51,5%	27,6%	23,9%	1	t interv sup	3
	51,5%	50,0%	1,5%	0,06	mediana t	3,06
nº pac sup e i	183	98	85,0	1	nº pac mediana	178
			5,5	0,06	Percentil mediana	50%

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes	% Supervivencia   censuras
0	100,00%	100,00%
1	92,68%	93,00%
2	79,15%	82,00%
3	48,45%	69,00%
4	21,97%	54,00%
5	5,07%	42,00%



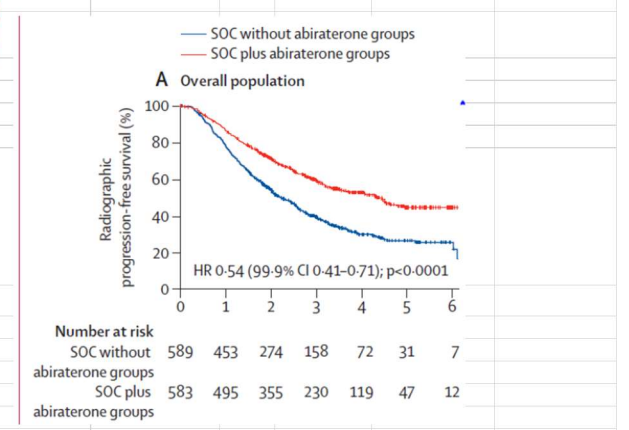
	Supervivencia	Supervivientes
mediana t	4,27	2,95
nº pac mediana	53	178
Percentil mediana	15%	50%

**Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece**

% S sup e inf	69,0%	54,0%	15,0%	1	t interv sup	3
	69,0%	50,0%	19,0%	1,27	mediana t	4,27
nº pac sup e i	172	78	94,0	1	nº pac mediana	53
			119,1	1,27	Percentil mediana	15%

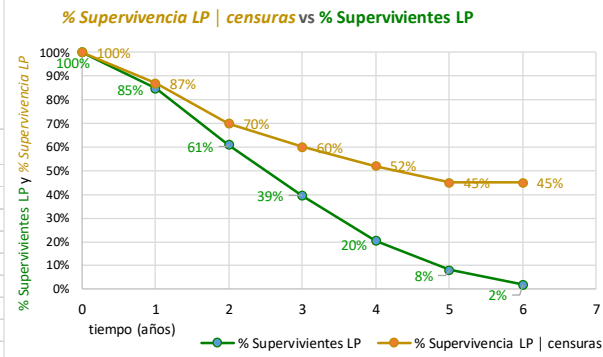
**Tabla s-3 [PFS; A1 vs B1]: Supervivientes Libres de Progresión al final de cada intervalo en PFS, y Función de Supervivencia Libre de Progresión, Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + DCTX].** Figura 2.A del artículo original, pág 1702.

PFS		Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir]; n= 583				MATERIAL		FORMAL		FORMAL									
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	n <sub>i</sub> = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s <sub>i</sub> = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia a LP formal", tSLP desde las ABC por píxeles	PtSLP formal (por diferencia en la estimación puntual ABC por píxeles)	tiempo final del intervalo (años)	% de Supervivencia LP, por interpolación en los gráficos de la Función de Supervivencia K-M		años	obtenidas exponencialmente	HR <sub>t</sub>	NNT	S <sub>t</sub> = S <sub>c</sub> <sup>HR</sup> => Log <sub>sc</sub> S <sub>t</sub> = HR [En excel		
	0	583	583								% Supervivencia LP control	% Supervivencia LP intervención							
0	1	583	495	539	539	0,9	0,9	1	1,0	1	80%	87%	1	0,62	14	p ???			
1	2	495	355	425	425	0,7	1,7	2	1,8	2	55%	70%	2	0,60	7	p ???			
2	3	355	230	293	293	0,5	2,2	3	2,4	3	40%	60%	3	0,56	5	posible p < 0,05			
3	4	230	119	175	175	0,3	2,5	4	3,0	4	31%	52%	4	0,56	5	p ???			
4	5	119	47	83	83	0,1	2,6	5	3,4	5	27%	45%	5	0,61	6	p ???			
5	6	47	12	30	30	0,1	2,6	6	3,9	6	27%	45%	6	0,61	6	p ???			
				1.544															
		Pacientes	Con progresión o	Supervivientes LP	Censurados														
		583	252	12	319														
			43%	2%	55%														
PFS		Grupo B1 [TDA + - DCTX]; n= 589				MATERIAL		FORMAL											
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	n <sub>i</sub> = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s <sub>i</sub> = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia a formal", tSLEv desde las ABC por píxeles											
0	1	589	453	521	521	0,9	0,9	1	0,9										
1	2	453	274	364	364	0,6	1,5	2	1,6										
2	3	274	158	216	216	0,4	1,9	3	2,0										
3	4	158	72	115	115	0,2	2,1	4	2,4										
4	5	72	31	52	52	0,1	2,2	5	2,6										
5	6	31	7	19	19	0,0	2,2	6	2,9										
				1.286															
		Pacientes	Con progresión o	Supervivientes LP	Censurados														
		589	371	7	211														
			63%	1%	36%														



**CONT. Tabla s-3 [PFS; A1 vs B1]: Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, Grupo A1 [TDA + - DCTX + Abir] vs Grupo B1 [TDA + DCTX]. Figura 2.A del artículo original, pág 1702.**

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes LP	% Supervivencia LP   censuras
0	100,00%	100,00%
1	84,91%	87,00%
2	60,89%	70,00%
3	39,45%	60,00%
4	20,41%	52,00%
5	8,06%	45,00%
6	2,06%	45,00%

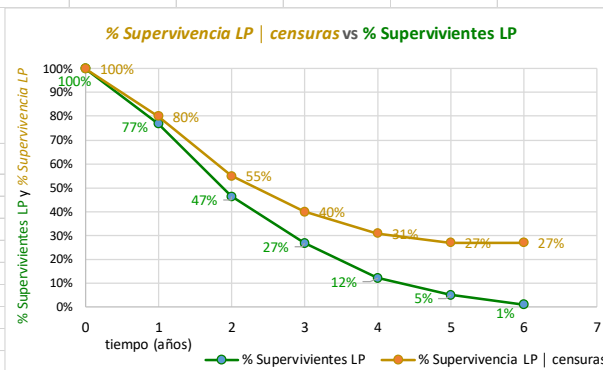


	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	3,29	2,51
nº pac mediana	198	292
Percentil mediana	34%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes LP en riesgo que la establece

% S sup e inf	52,0%	45,0%	7,0%	1	t interv sup	3
	52,0%	50,0%	2,0%	0,29	mediana t	3,29
nº pac sup e i	230	119	111,0	1	nº pac mediana	198
			31,7	0,29	Percentil mediana	34%

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes LP	% Supervivencia LP   censuras
0	100,00%	100,00%
1	76,91%	80,00%
2	46,52%	55,00%
3	26,83%	40,00%
4	12,22%	31,00%
5	5,26%	27,00%
6	1,19%	27,00%



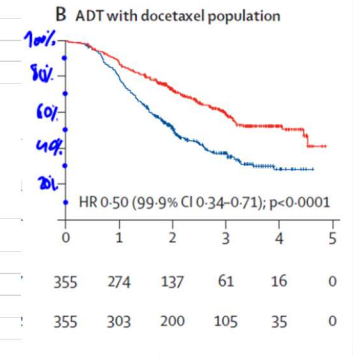
	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	2,33	1,89
nº pac mediana	235	295
Percentil mediana	40%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes LP en riesgo que la establece

% S sup e inf	55,0%	40,0%	15,0%	1	t interv sup	2
	55,0%	50,0%	5,0%	0,33	mediana t	2,33
nº pac sup e i	274	158	116,0	1	nº pac mediana	235
			38,7	0,33	Percentil mediana	40%

**Tabla s-4 [PFS; A2 vs B2: Supervivientes Libres de Progresión al final de cada intervalo en PFS, y Función de Supervivencia Libre de Progresión, Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B2 [TDA + DCTX]. Figura 2.B del artículo original, pág 1702.**

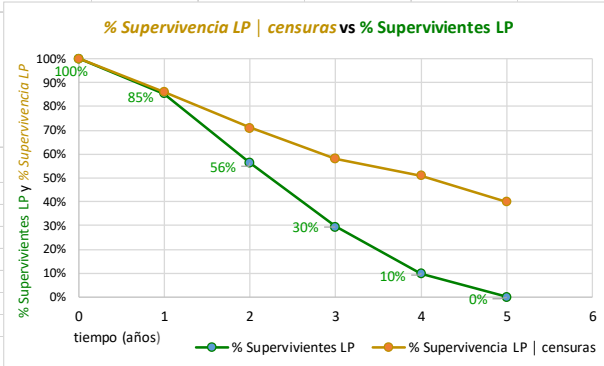
PFS Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir]; n= 355				MATERIAL				FORMAL		FORMAL					obtenidos exponencialmente		$S_i = S_c^{HR} \Rightarrow \text{Log } S_c = HR$ [En excel
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	$n_i$ = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	$s_i$ = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia LP formal", tSLP desde las ABC por píxeles	PtSLP formal (por diferencia en la estimación puntual ABC por píxeles)	tiempo final del intervalo (años)	% de Supervivencia LP, por interpolación en los gráficos de la Función de Supervivencia K-M		años	HR <sub>i</sub>	NNT		
0	1	355	355								% Supervivencia LP control	% Supervivencia LP intervención					
0	1	355	303	329	329	0,9	0,9	1	0,95		1	80%	86%	1	0,68	17	p ???
1	2	303	200	252	252	0,7	1,6	2	1,7	años	2	52%	71%	2	0,52	5	p ???
2	3	200	105	153	153	0,4	2,1	3	2,4	años	3	48%	58%	3	0,74	10	possible p < 0,05
3	4	105	35	70	70	0,2	2,3	4	2,9	años	4	29%	51%	4	0,54	5	p ???
4	5	35	0	18	18	0,0	2,3	5	3,4	años	5	29%	40%	5	0,74	9	p ???
				821													
		Pacientes	Con progresión o	Supervivientes LP	Censurados												
		355	139	25	191												
			39%	7%	54%												
PFS Grupo B2 [TDA + DCTX]; n= 355				MATERIAL				FORMAL									
tiempo inicial del intervalo (años)	tiempo final del intervalo (años)	$n_i$ = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	$s_i$ = supervivientes (al final del intervalo)	Nº pac en riesgo	Nº pac-año	años   n origen	Acumulado	"Supervivencia a formal", tSLEv desde las ABC por píxeles									
0	1	355	355														
0	1	355	274	315	315	0,9	0,9	1	0,93								
1	2	274	137	206	206	0,6	1,5	2	1,6								
2	3	137	61	99	99	0,3	1,7	3	2,0								
3	4	61	16	39	39	0,1	1,9	4	2,3								
4	5	16	0	8	8	0,0	1,9	5	2,6								
				666													
		Pacientes	Con progresión o	Supervivientes LP	Censurados												
		355	211	18	126												
			59%	5%	35%												



Abreviaturas: **Abir**: abiraterona; **DCTX**: docetaxel; **EA**: efecto adverso; **HR**: hazard ratio; **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RT**: radioterapia; **TDA**: terapia de "deprivación" androgénica; **tS**: tiempo medio de supervivencia; **PtS**: prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLP**: tiempo medio de supervivencia libre de progresión; **PtSLP**: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de progresión; **OS** (Overall Survival): supervivencia global; **PFS** (Progression-Free Survival): supervivencia libre de progresión.

**CONT. Tabla s-4 [PFS; A2 vs B2: Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir] vs Grupo B2 [TDA + DCTX]. Figura 2.B del artículo original, pág 1702.**

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes LP	% Supervivencia LP   censuras
0	100,00%	100,00%
1	85,35%	86,00%
2	56,34%	71,00%
3	29,58%	58,00%
4	9,86%	51,00%
5	0,00%	40,00%

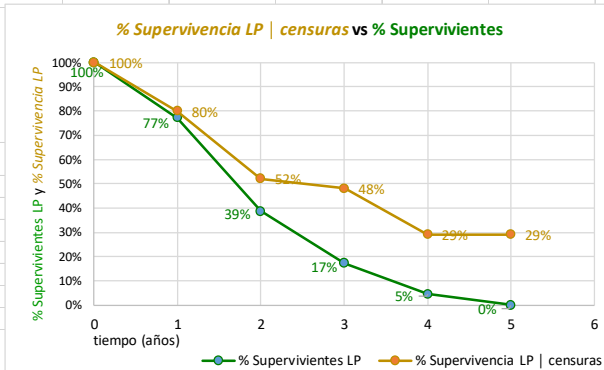


	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	4,09	2,24
nº pac mediana	32	178
Percentil mediana	9%	50%

**Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes LP en riesgo que la establece**

% S sup e inf	51,0%	40,0%	11,0%	1	t interv sup	4
	51,0%	50,0%	1,0%	0,09	mediana t	4,09
nº pac sup e i	35	-	35,0	1	nº pac mediana	32
			3,2	0,09	Percentil mediana	9%

tiempo final del intervalo (años)	% Supervivientes LP	% Supervivencia LP   censuras
0	100,00%	100,00%
1	77,18%	80,00%
2	38,59%	52,00%
3	17,18%	48,00%
4	4,51%	29,00%
5	0,00%	29,00%



	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	2,50	1,70
nº pac mediana	99	178
Percentil mediana	28%	50%

**Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes LP en riesgo que la establece**

% S sup e inf	52,0%	48,0%	4,0%	1	t interv sup	2
	52,0%	50,0%	2,0%	0,50	mediana t	2,50
nº pac sup e i	137	61	76,0	1	nº pac mediana	99
			38,0	0,50	Percentil mediana	28%

**Tabla nnt-1 (con % Supervivencia K-M, interpolado desde la curva, y sin IC 95%): Pacientes de 66 años [IQR, 59 a 72] recién diagnosticado de Cáncer de próstata sensible a castración y metastásico.**

ECA PEACE-1, en cortes desde los 12 a los 60 meses de observación	Grupo de intervención	Grupo de control	Medidas del efecto, calculadas desde el % de Supervivencia K-M, que hemos interpolado desde la curva K-M			Valor de p
	% Supervivencia condicionada por las censuras (interpolada desde la curva K-M)	% Supervivencia condicionada por las censuras (interpolada desde la curva K-M)	HR (sólo estimación puntual, sin IC)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT (sólo estimación puntual, sin IC)	

Grupo A1 [TDA + DCTX + Abir]; n= 583	Grupo B1 [TDA + DCTX]; n= 589
--------------------------------------	-------------------------------

% de pacientes MATERIALMENTE tocables "Muertos/ Con progreso o muertos", "Supervivientes/ Supervivientes libres de progresión" y "Censurados", tratados con:	
Intervención	Control

Grupo A1 [TDA + DCTX + Abir]; n= 583	Grupo B1 [TDA + DCTX]; n= 589
--------------------------------------	-------------------------------

**% Supervivencia global (condicionada por las censuras)**

A los 12 meses	93%	93%	1,00	0,0%	infinito	p ?????
A los 24 meses	82%	82%	1,00	0,0%	infinito	p ?????
A los 36 meses	71%	69%	0,92	2,0%	50	p ?????
A los 48 meses	64%	56%	0,77	8,0%	13	posible p < 0,05
A los 60 meses	55%	49%	0,84	6,0%	17	p ?????

39% / 8% / 53%	46% / 6% / 48%

**% Supervivencia libre de progresión (condicionada por las censuras)**

A los 12 meses	87%	80%	0,62	7,0%	14	p ?????
A los 24 meses	70%	55%	0,60	15,0%	7	p ?????
A los 36 meses	60%	40%	0,56	20,0%	5	posible p < 0,05
A los 48 meses	52%	31%	0,56	21,0%	5	p ?????
A los 60 meses	45%	27%	0,61	18,0%	6	p ?????

43% / 2% / 55%	63% / 1% / 36%

Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir]; n= 355	Grupo B2 [TDA + DCTX]; n= 355
--------------------------------------	-------------------------------

Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir]; n= 355	Grupo B2 [TDA + DCTX]; n= 355
--------------------------------------	-------------------------------

**% Supervivencia global (condicionada por las censuras)**

A los 12 meses	93%	93%	1,00	0,0%	infinito	p ?????
A los 24 meses	83%	82%	0,94	1,0%	100	p ?????
A los 36 meses	71%	69%	0,92	2,0%	50	p ?????
A los 48 meses	62%	54%	0,78	8,0%	13	posible p < 0,05
A los 60 meses	56%	42%	0,67	14,0%	7	p ?????

34% / 7% / 59%	43% / 5% / 52%

**% Supervivencia libre de progresión (condicionada a las censuras)**

A los 12 meses	86%	80%	0,68	6,0%	17	p ?????
A los 24 meses	71%	52%	0,52	19,0%	5	p ?????
A los 36 meses	58%	48%	0,74	10,0%	10	posible p < 0,05
A los 48 meses	51%	29%	0,54	22,0%	5	p ?????
A los 60 meses	40%	29%	0,74	11,0%	9	p ?????

39% / 7% / 54%	59% / 5% / 35%

NOTA: Todos los grupos de intervención y control son con o sin radioterapia inespecíficamente, pues los investigadores no informan separados los resultados de los que se trataron o no con radioterapia.

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas); TDA: terapia de "deprivación" androgénica; DCTX: docetaxel; RT: radioterapia; Abir: abiraterona.

**Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores, sin informar de si han efectuado algún análisis posterior para estimar la probabilidad de atribución a los fármacos de estudio.**

ECA PEACE-1, en 60 meses de observación	Grupo de intervención	Grupo de control	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
	Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir]; n= 347	Grupo B2 [TDA + DCTX]; n= 350				
Todos los EA de cualquier grado	346/347 (99,71%)	349/350 (99,71%)	1 (0,99-1,01)	0% (-1,34% a 1,34%)	40483 (75 a -74)	2,54%
Todos los EA Grados ≥ 3 (*)	217/347 (62,54%)	181/350 (51,71%)	1,21 (1,06-1,38)	-10,82% (-18,17% a -3,64%)	-9 (-27 a -6)	82,29%
Todos los EA Grados 5 (*)	7/347 (2,02%)	3/350 (0,86%)	2,35 (0,61-9,03)	-1,16% (-3,09% a 1%)	-86 (100 a -32)	25,07%
<b>EA más destacados por los investigadores</b>						
Hipertensión	76/347 (21,9%)	45/350 (12,86%)	1,7 (1,22-2,39)	-9,04% (-14,66% a -3,46%)	-11 (-29 a -7)	88,34%
Neutropenia	34/347 (9,8%)	32/350 (9,14%)	1,07 (0,68-1,7)	-0,66% (-5,06% a 3,77%)	-153 (27 a -20)	4,80%
Hepatotoxicidad	20/347 (5,76%)	2/350 (0,57%)	10,09 (2,38-42,83)	-5,19% (-7,69% a -2,19%)	-19 (-46 a -13)	97,50%
Neutropenia febril	18/347 (5,19%)	19/350 (5,43%)	0,96 (0,51-1,79)	0,24% (-3,21% a 3,69%)	415 (27 a -31)	3,45%
Incremento de la Gamma-GT	17/347 (4,9%)	14/350 (4%)	1,22 (0,61-2,45)	-0,9% (-4,07% a 2,33%)	-111 (43 a -25)	8,31%
Disfunción eréctil	7/347 (2,02%)	5/350 (1,43%)	1,41 (0,45-4,41)	-0,59% (-2,73% a 1,65%)	-170 (60 a -37)	8,65%
Incremento de la Fosfatasa alcalina	15/347 (4,32%)	12/350 (3,43%)	1,26 (0,6-2,65)	-0,89% (-3,88% a 2,16%)	-112 (46 a -26)	8,88%
Fatiga	10/347 (2,88%)	15/350 (4,29%)	0,67 (0,31-1,48)	1,4% (-1,56% a 4,28%)	71 (23 a -64)	16,77%
Neuropatía periférica	4/347 (1,15%)	6/350 (1,71%)	0,67 (0,19-2,36)	0,56% (-1,53% a 2,56%)	178 (39 a -65)	9,07%
	Grupo A3 [TDA + Abir]; n= 226	Grupo B3 [TDA]; n= 237				
Todos los EA de cualquier grado	226/226 (100%)	233/237 (98,31%)	1,02 (1-1,03)	-1,69% (-3,65% a 0,88%)	-59 (113 a -27)	50,06%
Todos los EA Grados ≥ 3 (*)	149/226 (65,93%)	97/237 (40,93%)	1,61 (1,35-1,93)	-25% (-34,02% a -16,56%)	-4 (-6 a -3)	99,97%
Todos los EA Grados 5 (*)	8/226 (3,54%)	5/237 (2,11%)	1,68 (0,56-5,05)	-1,43% (-4,67% a 2,07%)	-70 (48 a -21)	15,18%
<b>EA más destacados por los investigadores</b>						
Hipertensión	66/226 (29,2%)	38/237 (16,03%)	1,82 (1,28-2,6)	-13,17% (-20,77% a -5,69%)	-8 (-18 a -5)	92,42%
Neutropenia	0/226 (0%)	0/237 (0%)	-----	-----	-----	-----
Hepatotoxicidad	14/226 (6,19%)	1/237 (0,42%)	14,68 (1,95-110,73)	-5,77% (-8,91% a -1,82%)	-17 (-55 a -11)	93,91%
Neutropenia febril	2/226 (0,88%)	1/237 (0,42%)	2,1 (0,19-22,97)	-0,46% (-2,5% a 1,85%)	-216 (54 a -40)	9,02%
Incremento de la Gamma-GT	6/226 (2,65%)	4/237 (1,69%)	1,57 (0,45-5,5)	-0,97% (-3,91% a 2,22%)	-103 (45 a -26)	10,67%
Disfunción eréctil	12/226 (5,31%)	3/237 (1,27%)	4,19 (1,2-14,67)	-4,04% (-7,32% a -0,21%)	-25 (-473 a -14)	69,03%
Incremento de la Fosfatasa alcalina	6/226 (2,65%)	13/237 (5,49%)	0,48 (0,19-1,25)	2,83% (-1,11% a 6,59%)	35 (15 a -90)	33,53%
Fatiga	3/226 (1,33%)	0/237 (0%)	-----	-1,33% (-3,15% a 1,17%)	-75 (85 a -32)	42,84%
Neuropatía periférica	1/226 (0,44%)	0/237 (0%)	-----	-0,44% (-2,08% a 1,58%)	-226 (63 a -48)	17,49%

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Intervención	Control
Grupo A2 [TDA + DCTX + Abir]; n= 355	Grupo B2 [TDA + DCTX]; n= 355
100	100
63	52
2	1
22	13
9	9
6	1
5	5
4	4
2	2
4	4
4	4
1	1
[TDA + Abir]; n= 226	[TDA]; n= 237
99	99
66	41
3	2
29	16
0	0
6	0
1	1
2	2
5	1
2	5
1	0
0,5	0

NOTA: Todos los grupos de intervención y control son con o sin radioterapia inespecíficamente, pues los investigadores no informan separados los resultados de los que se trataron o no con radioterapia.

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas); TDA: terapia de "deprivación" androgénica; DCTX: docetaxel; RT: radioterapia; Abir: abiraterona.

(\*) **Grado 1:** Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2:** Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.