



**Prospective randomized multicentre investigator initiated study:
Randomised trial comparing completeness of adjuvant
chemotherapy after early versus late diverting stoma closure in low
anterior resection for rectal cancer**

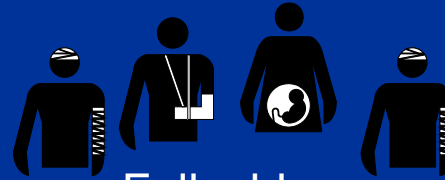
- Primärer Endpunkt
- Fallzahlkalkulation
-



Primäre und sekundäre Zielkriterien

- CoC = Completeness of Chemotherapy
- The primary outcome is represented by the CoC measured **at 28 weeks** after randomisation. This point of time reflects the status after planned complete chemotherapy administration in both trial groups (including the group of patients receiving Capecitabine) and after the stoma has already been closed.
- CoC will be assessed by determining the proportion of the randomised patients which complete all planned cycles of adjuvant chemotherapy. Condition for randomisation and assessment of CoC will be a written agenda/chemotherapy-schedule. This schedule is specified according to the mandatory preoperative interdisciplinary tumour board decision which is based on current national evidence-based guidelines for colorectal cancer treatment.

Fallzahlberechnung



Fallzahl



Differenz
(klinisch relevant?
zu erwarten?)

Streuung
(Standardabweichung)

α -Fehler
(1. Art)



β -Fehler
(2. Art)



Fallzahlplanung

Kriterien für den Unterschied Δ



1. Der **klinisch-relevante** Behandlungseffekt (d.h. der kleinste Unterschied von medizinischer Bedeutung). Dieser hängt ab von:

- ▶ der Prognose bzw. Lebenserwartung
- ▶ der Behandlungstoxizität
- ▶ der Inzidenz der Erkrankung
- ▶ der Aufwendigkeit der Behandlung (z.B. auch

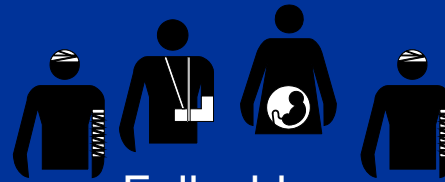
Kosten)

2. Der **realistisch zu erwartende** Behandlungseffekt. Dieser kann sich ergeben aus:

- einer
- ▶ vorhandenen Erfahrungen mit der gleichen oder ähnlichen Therapie
 - ▶ dem biologischen Rational der Therapie
 - ▶ epidemiologischen Daten

Unglücklicherweise ist der realistisch zu erwartende Behandlungseffekt häufig **kleiner als** der klinisch relevante Behandlungseffekt.

Fallzahlberechnung



Fallzahl

Differenz
(klinisch relevant?
zu erwarten?)

Streuung
(Standardabweichung)

5
Parameter

α -Fehler
(1. Art)



Biostatistische Studienplanung – Phase III

α – Fehler / p - Wert

... gibt das Risiko an, eine Überlegenheit der experimentellen Therapie zu behaupten, obwohl sie in Wahrheit nicht überlegen ist.

Planung: α -Fehler

0.05

Auswertung: p-Wert

... gibt die Wahrscheinlichkeit an, daß das gefundene oder ein noch extremeres Ergebnis durch das reine Spiel des Zufalls entstanden ist (obwohl in Wirklichkeit kein Unterschied besteht).

Führt man mit äquivalenten Therapien 20 Studien durch, so wird man allein durch Zufall im Mittel einmal ein zum Niveau $p < 0.05$ signifikant unterscheidendes Ergebnis erhalten.

**Glanz und Elend des p-
Werts**

$$P \leq 0.05$$

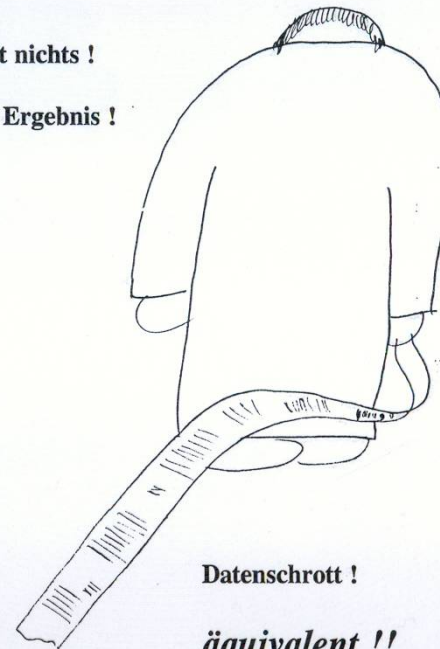
HURRA!



$$p = 0.06$$

Da ist nichts !

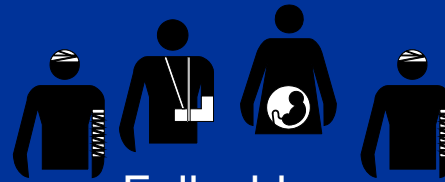
Kein Ergebnis !



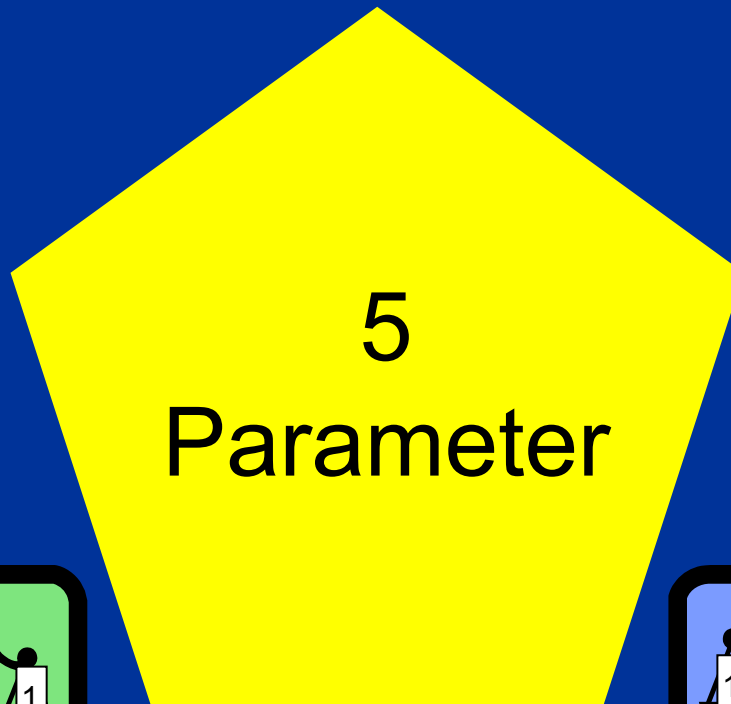
Datenschrott !

äquivalent !!

Fallzahlberechnung



Fallzahl



Differenz
(klinisch relevant?
zu erwarten?)

Streuung
(Standardabweichung)

5
Parameter

α -Fehler
(1. Art)



β -Fehler
(2. Art)



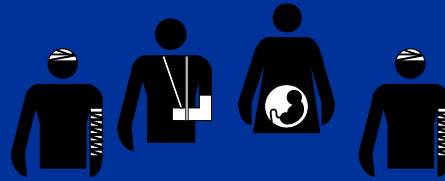
β -Fehler / Power

- Vermeidung falsch negativer Ergebnisse
- Die Wahrscheinlichkeit, daß bei der Studie kein signifikanter Unterschied gefunden wird, obwohl in Wirklichkeit der erwartete Unterschied Δ besteht, ist Beta.
- Übliches Niveau: 0.1 ... 0.2
- „Power“ der Studie = $1 - \text{Beta}$ (d.h. meist 80% ... 90%)

Konkrete Rahmenbedingungen für die Fallzahl

- Aus vorliegenden Ergebnissen der letzten von der Gruppe durchgeführten Studie kann abgeleitet werden, dass nach konventioneller Stomarückverlagerung eine CoC-Rate von nur 42% beobachtet wird. Es wird angenommen, dass diese Rate durch die frühe Rückverlagerung um 20% angehoben werden kann. Dieser Unterschied wird als klinisch relevant erachtet.
- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender Überlegenheit des experimentellen Arms diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler, zweiseitig), beträgt 5%.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit alleiniger Operation zu erkennen, beträgt 80% (Power, $1-\beta$ Fehler).

Fallzahlberechnung
Endpunkt: RFS



$$n: 107 + 107 = 214 (+36) = 250$$

Differenz:
42% \Rightarrow 62%
CoC-Rate

Streuung
(Standardabweichung)

5
Parameter

α -Fehler
(1. Art)
0.05*



* zweiseitig



β -Fehler
(2. Art)
0.2