



**Farmacia Son Espases**

@elfarodehuse

Servicio de Farmacia Hospital Son  
Espases [antes Son Dureta...]

#16CursoEvaluacion



## **Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos**

Del 4 al 7 de junio de 2018  
Palma (Balears)

# análisis de supervivencia

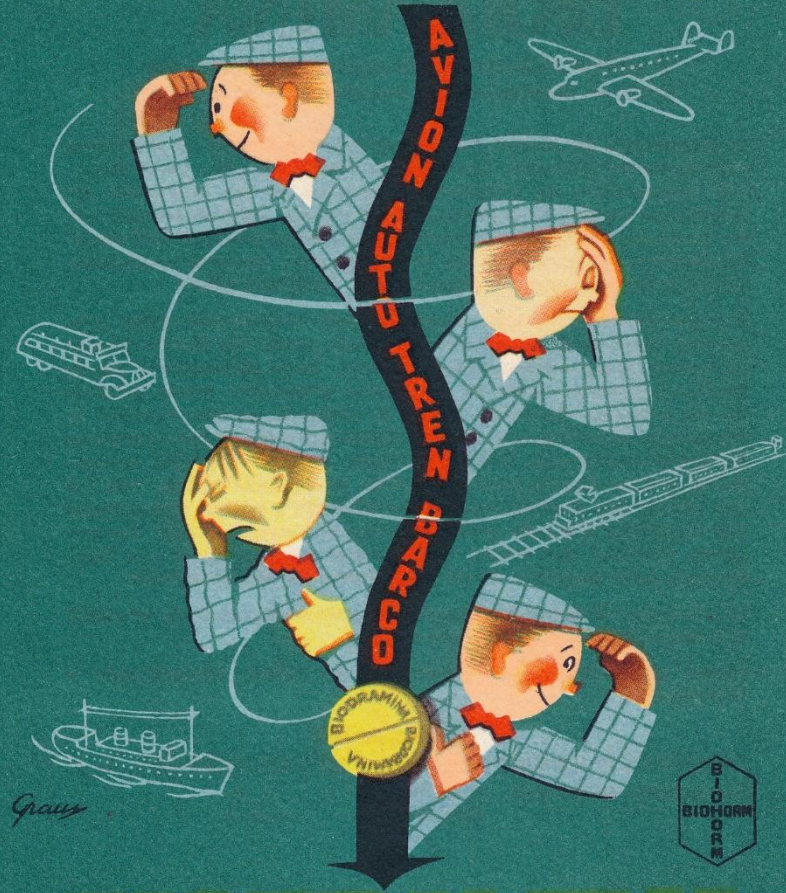
---

C. Martorell

F. do Pazo

Hospital Universitari Son Espases

CONTRA EL MAREO EN LOS VIAJES...

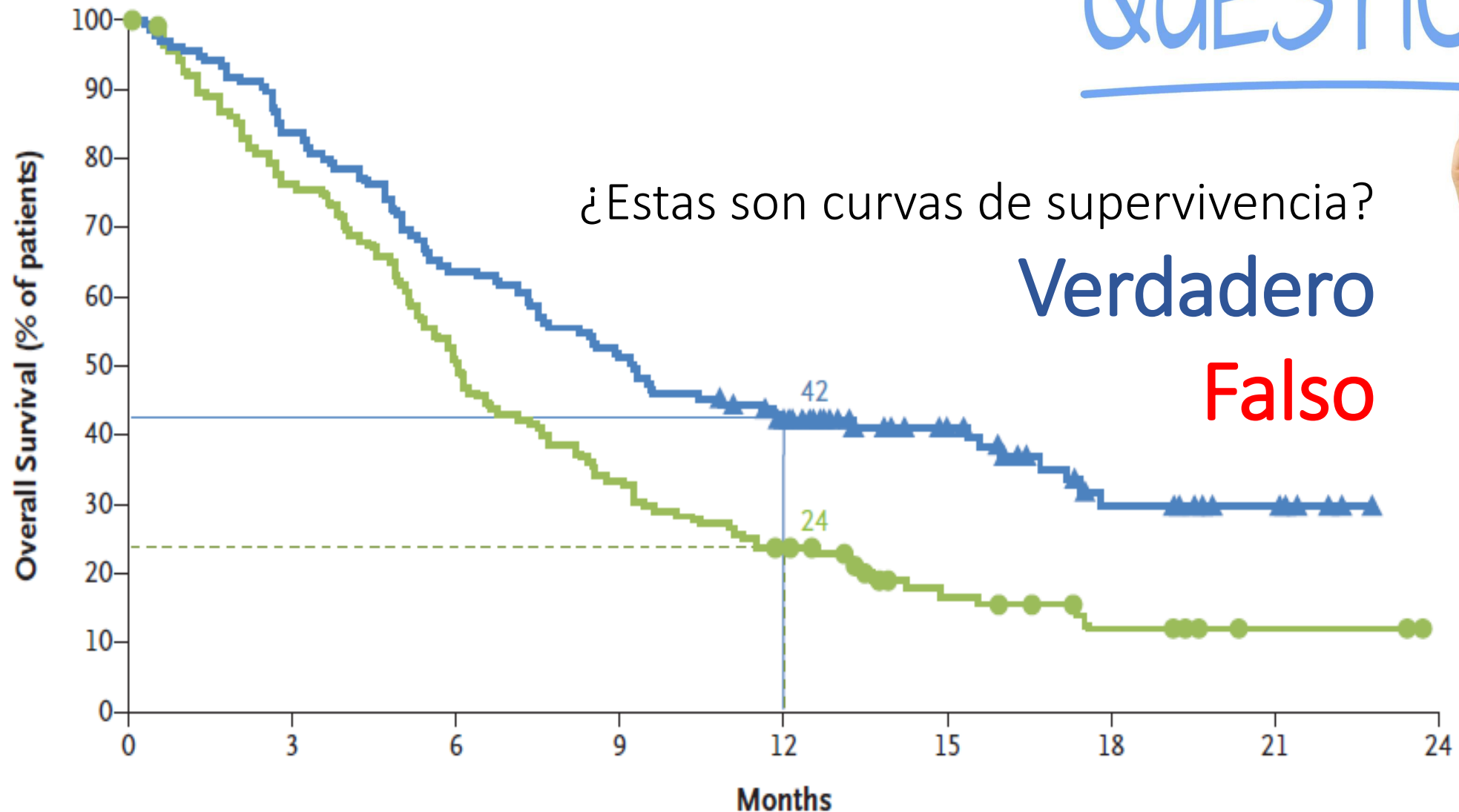


**BIODRAMINA**

TRATAMIENTO EFICAZ DEL MAREO

— PREVENTIVO Y CURATIVO —

# QUESTION

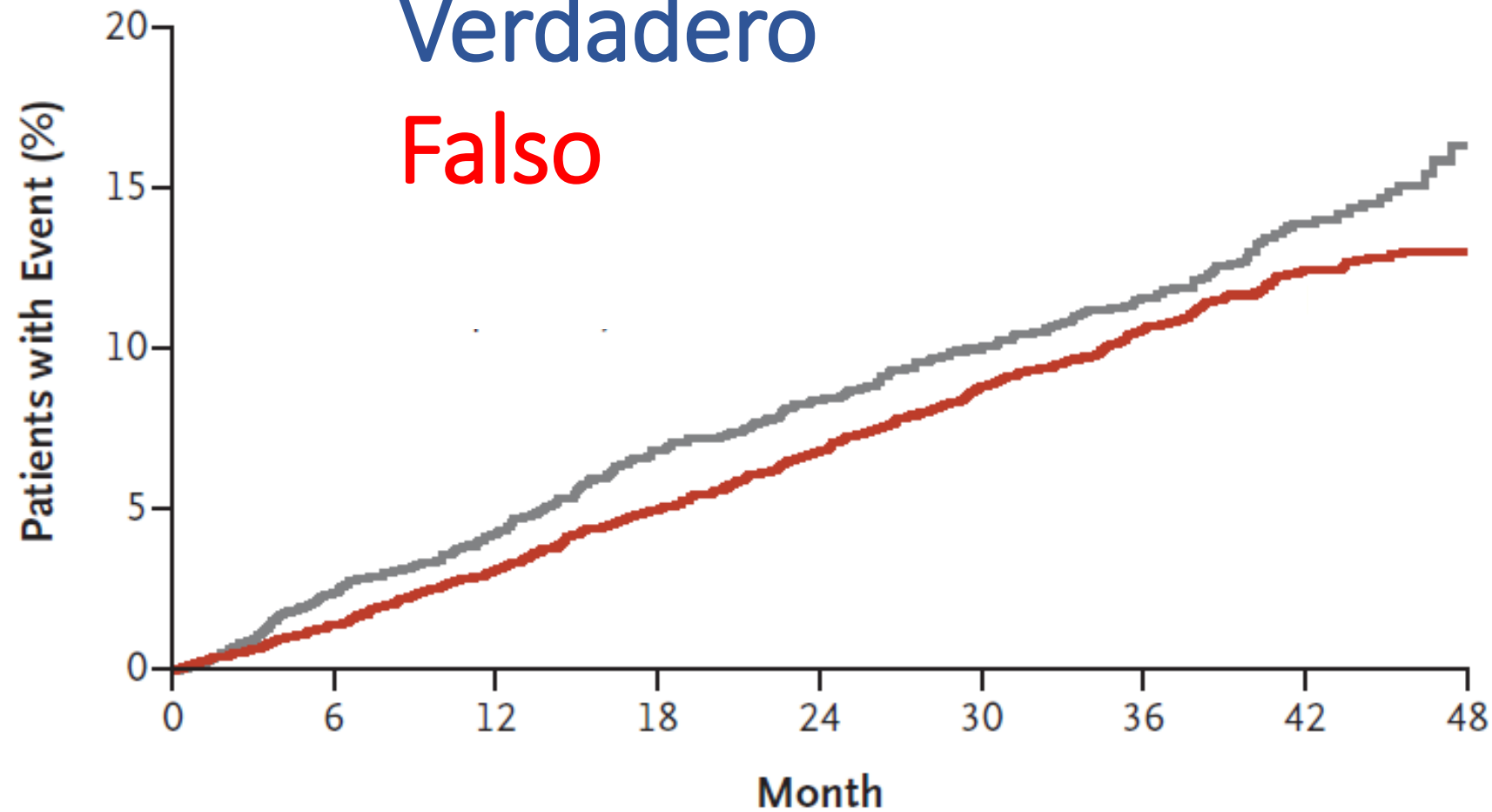


# QUESTION

¿Y estas?

Verdadero

Falso



METODOLOGÍA  
ESTADÍSTICA

INTERPRETACIÓN  
PRÁCTICA

# METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Intro

Kaplan Meier

Mantel-Haenszel (**LogRank**)

Regresión de **Cox**

# Variables

CuaLitativas

Nominal

Binaria

> 2 categorías

Ordinal

Cua<sup>n</sup>Titativas

Discretas

Continuas

*Time to event*

# QUESTION



Las escalas de valoración funcional son variables cuantitativas

**Verdadero**

**Falso**

# Variables

## Cualitativa

- Nominal: categorías
  - Binaria → sexo (femenino, masculino)
  - > 2 categorías → grupo sanguíneo (0, A, B, AB), color favorito (azul, verde, rojo,...)
- Ordinal → ECOG (0, 1, 2, 3, 4), resultado de una carrera (primero, segundo, tercero,...)



# Variables

## Cuantitativas

- Discretas → tasa de respuesta, rangos de IMC (bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad)
- Continuas → peso, edad, TA



# Variables

*Time to event*



# QUESTION



En “time to event” el evento es siempre muerte o progresión del paciente

**Verdadero**

**Falso**

# Variables



## *Time to event*

- Origen en 2ª Guerra Mundial, en ingeniería. Medir fiabilidad o duración.
- Útil en estudios de seguimiento para describir la probabilidad de ocurrencia de un evento y la evolución de la tasa de incidencia (tasa de riesgo).

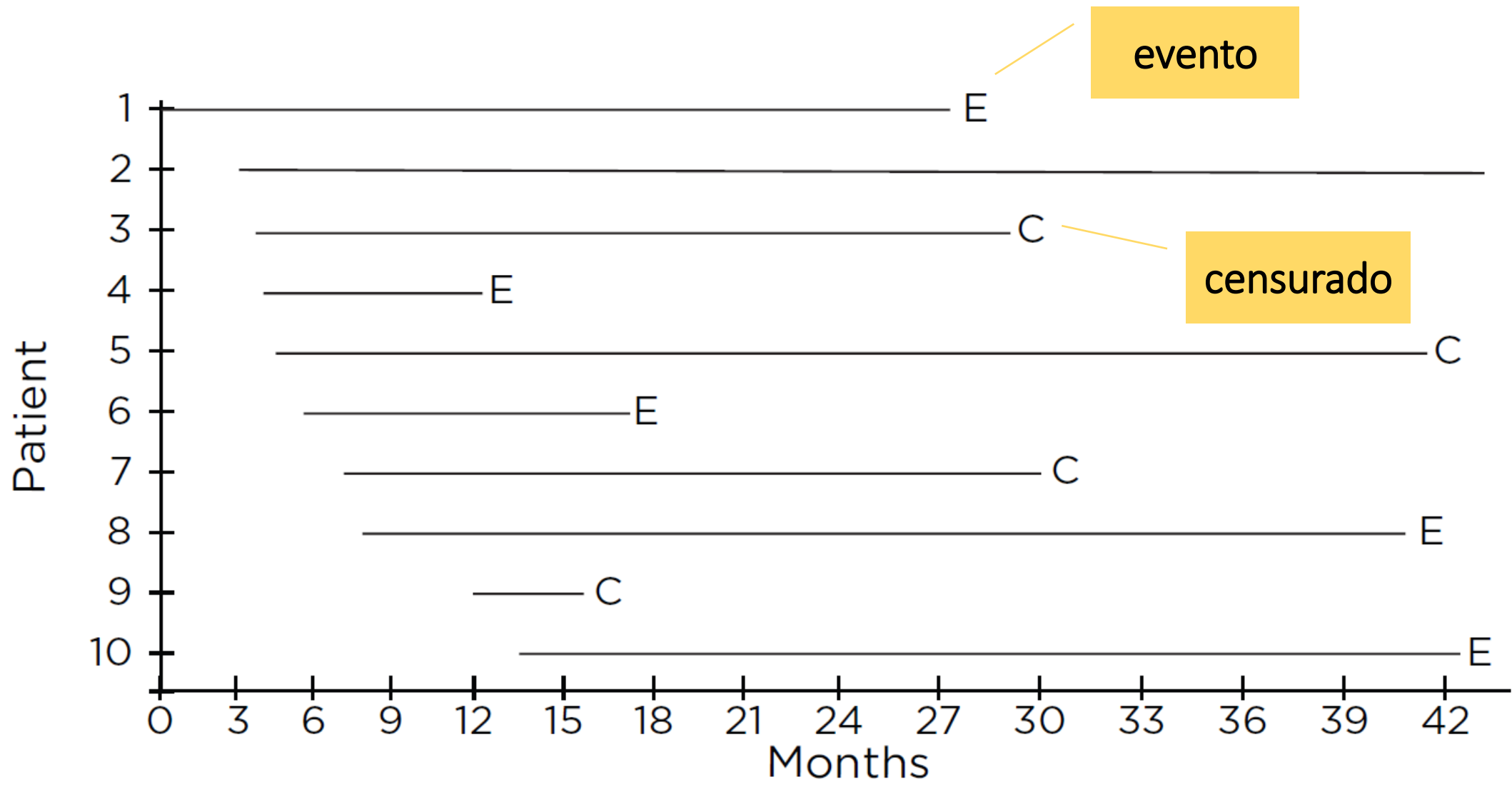
# Variables

## *Time to event*

- Supervivencia global (OS o SG)
- Supervivencia libre de progresión (PFS o SLP)
- Duración de tratamiento
- Curación
- Aparición de una complicación
- ...

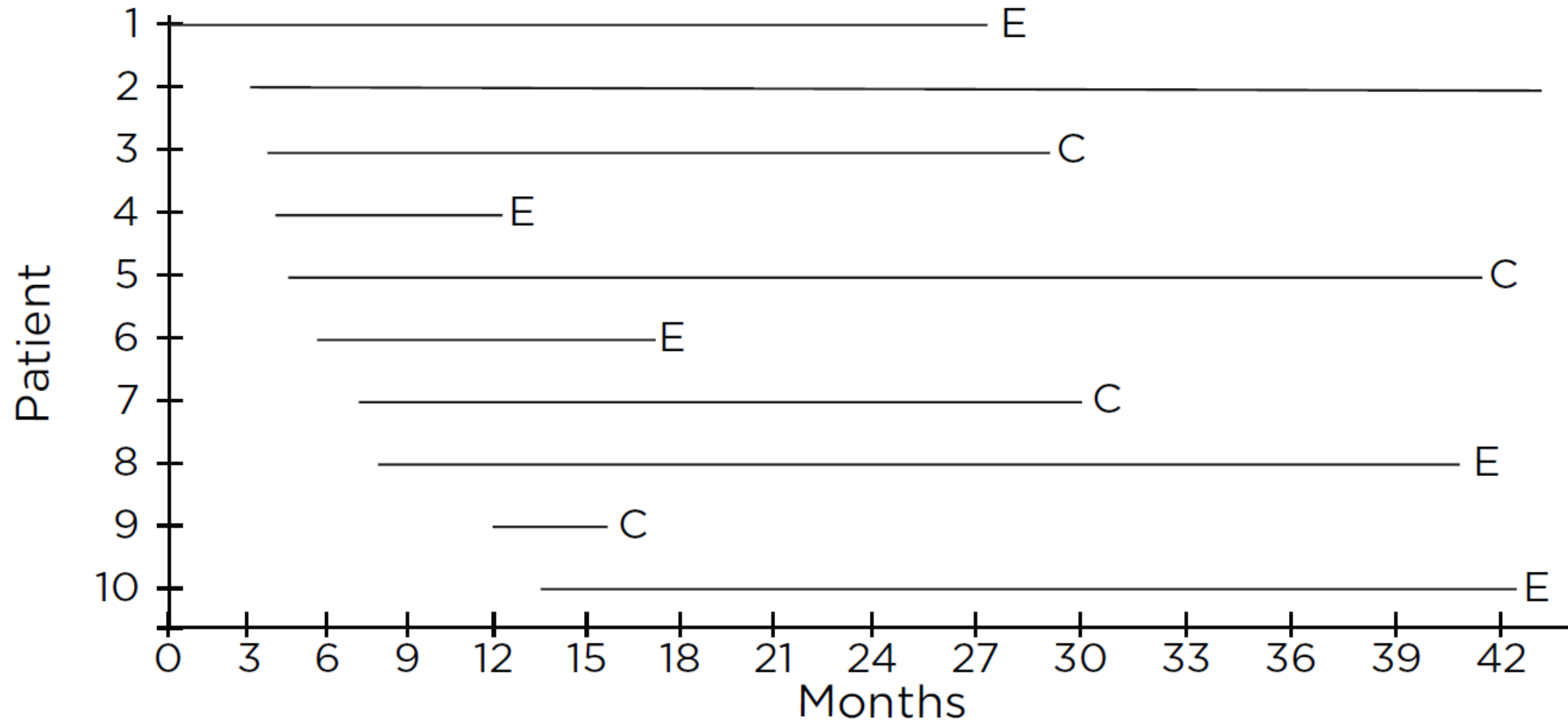
# ¿Por qué necesitamos análisis específicos?

- Los pacientes no inician el tratamiento ni entran en el estudio al mismo tiempo.
- Se analizan los datos antes de que todos los pacientes hayan sufrido el evento, ya que si no habría que esperar mucho tiempo.
- Los tiempos de supervivencia no presentan una distribución normal (no podemos aplicar una  $t$  de Student).



DATOS CENSURADOS = NO HAY EVENTO

- Pérdida de seguimiento (perdidos)
- Fin del estudio (retirados vivos)



# Calidad del seguimiento

Aunque intervienen  
igual en el análisis

- Censurados – conviene diferenciar
  - Tiempo incompleto por final de seguimiento
  - Tiempo incompleto por pérdida del sujeto
  - No existe límite establecido, pero  $> 15\text{-}20\%$  de pérdidas es cuestionable
- Duración del seguimiento
  - Habitual mediana de seguimiento del conjunto
  - Ideal disponer de la mediana de seguimiento de ambos grupos

# QUESTION

En un ensayo clínico en cáncer de pulmón en el que la variable principal es SG, un paciente que muere por un accidente de tráfico se considera evento

**Verdadero**

**Falso**



Disponemos de:

- Métodos para estimar curvas de supervivencia (**Kaplan Meier**)
- Pruebas para comparar curvas de supervivencia (Mantel-Haenszel (**LogRank**))
- Modelos de regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de factores pronósticos (el más conocido: modelo de regresión de riesgos proporcionales de **Cox**)

Disponemos de:

-Métodos para estimar curvas de supervivencia (**Kaplan Meier**)

-Pruebas para comparar curvas de supervivencia (Mantel-Haenszel (**LogRank**))

-Modelos de regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de factores pronósticos (el más conocido: modelo de regresión de riesgos proporcionales de **Cox**)



**NEXT**  
**3 km**



# Función de supervivencia

Probabilidad de supervivencia (acumulada)

$$S(t) = \text{Prob } [T > t]$$

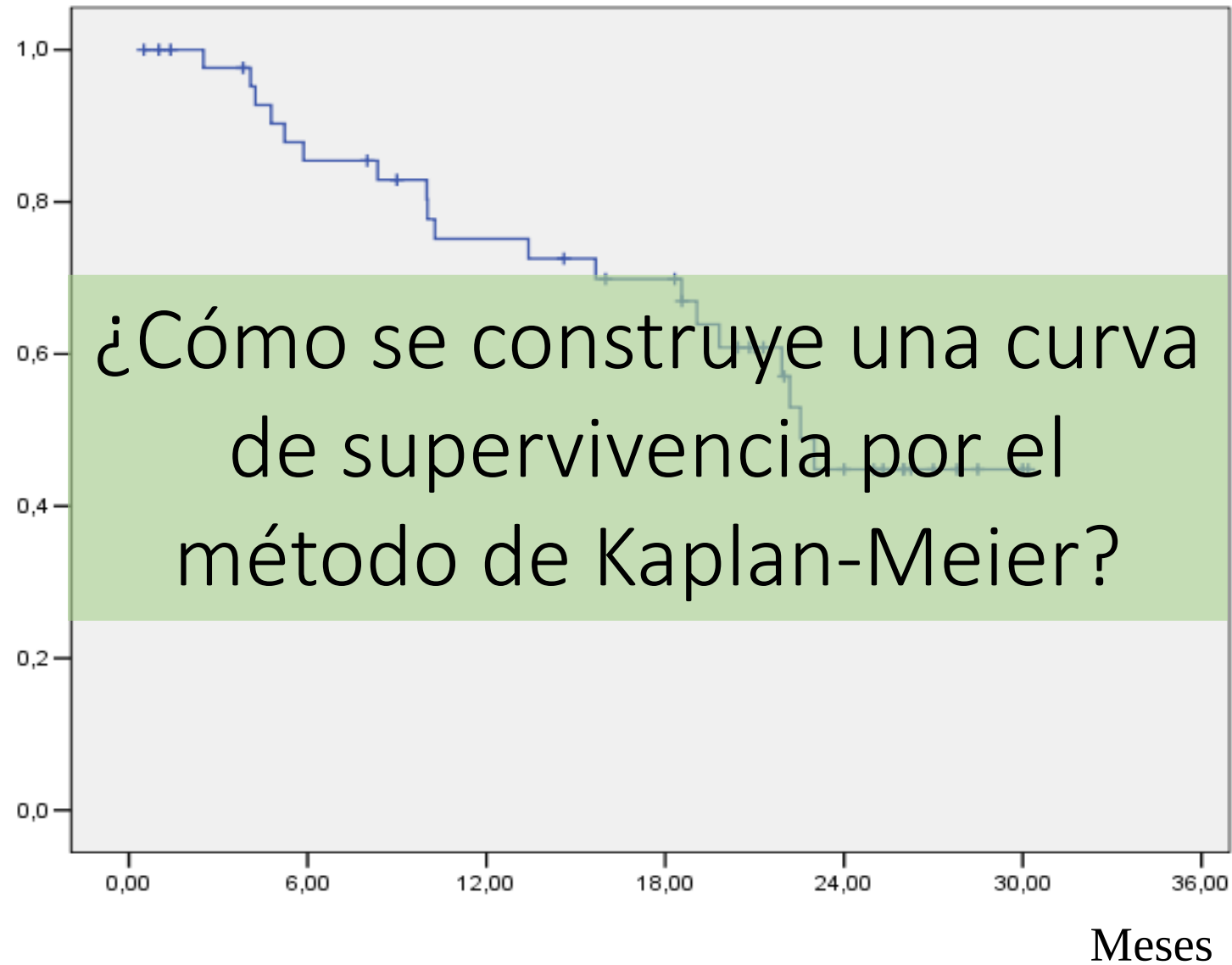
Ej.: probabilidad acumulada de supervivencia a 12 meses = 0.82

$S(12) = \text{Prob } [T > 12] \rightarrow$  los pacientes tienen una probabilidad del 82% de estar vivos a los 12 meses.

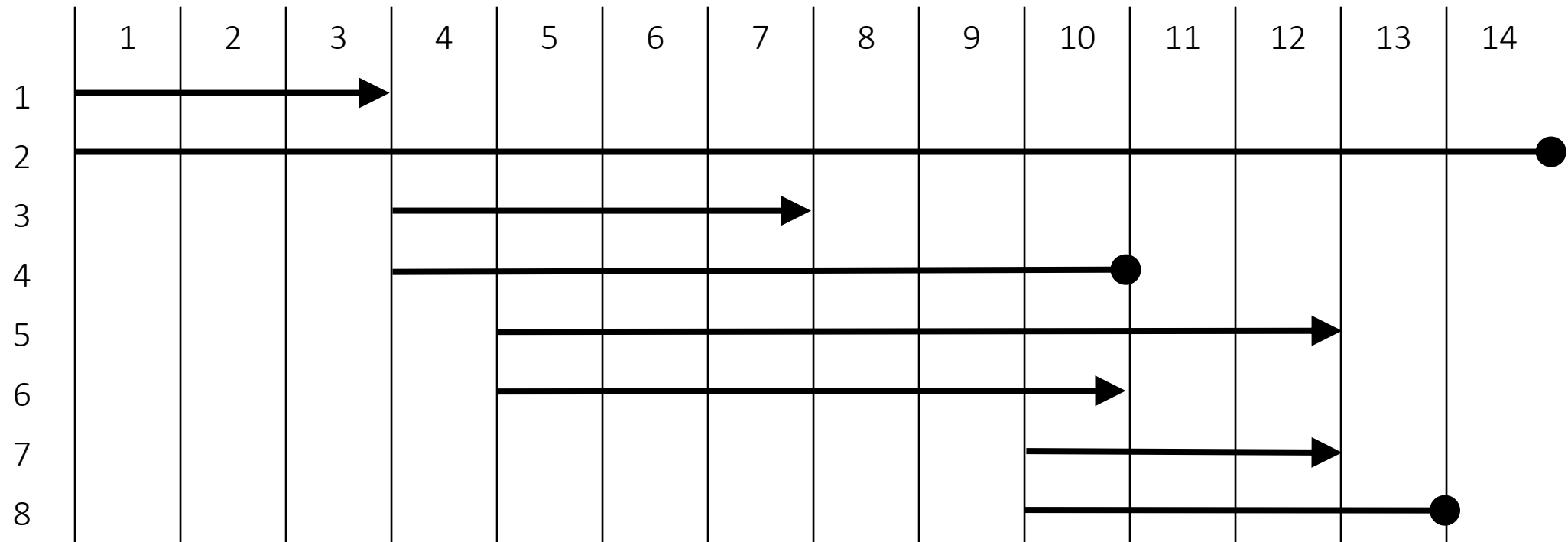
# Supuestos básicos

1. Todos los pacientes entran en el estudio en el **mismo momento** de la historia natural de su enfermedad
2. Los sujetos censurados se habrían comportado del **mismo modo** que los que han sido seguidos hasta el final



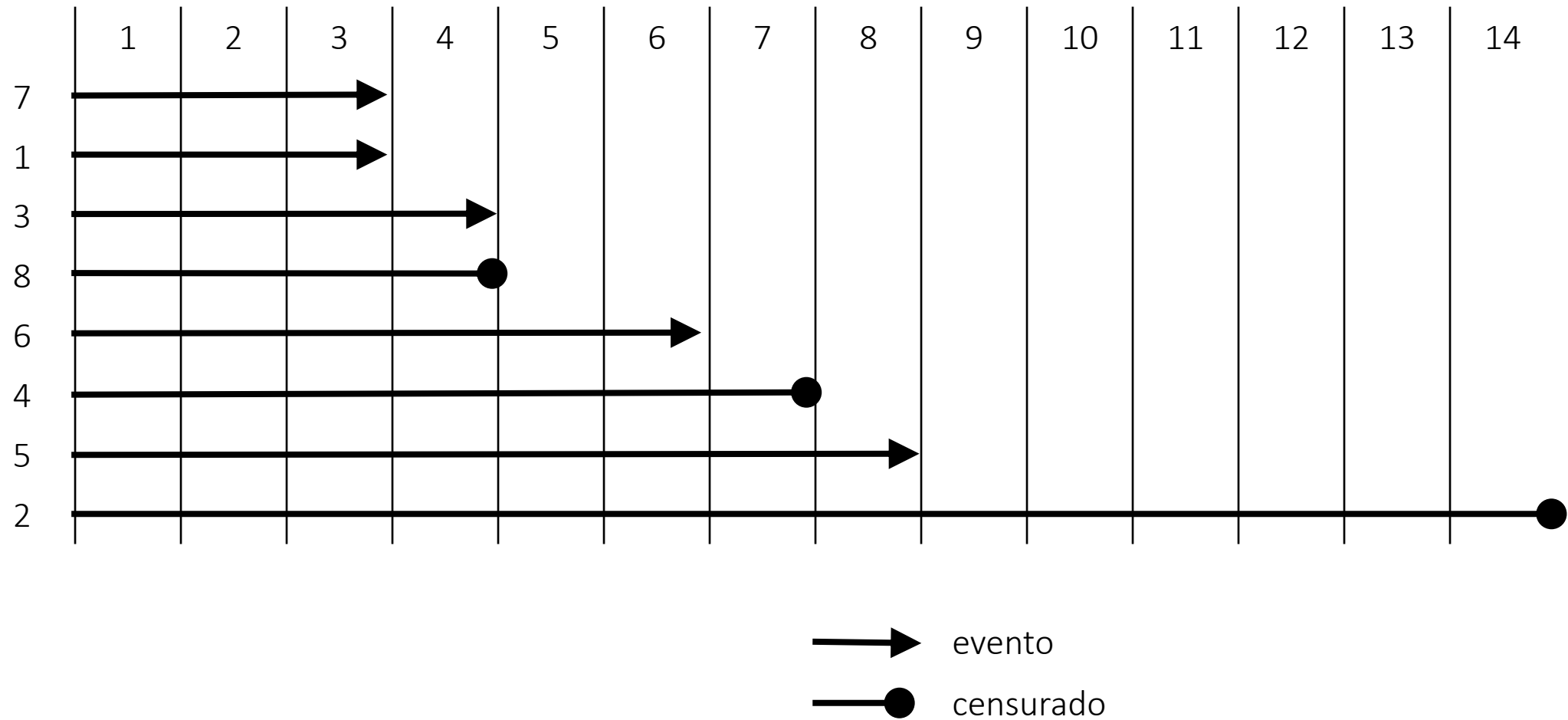


# Tiempo calendario



→ evento  
—● censurado

# Tiempo seguimiento

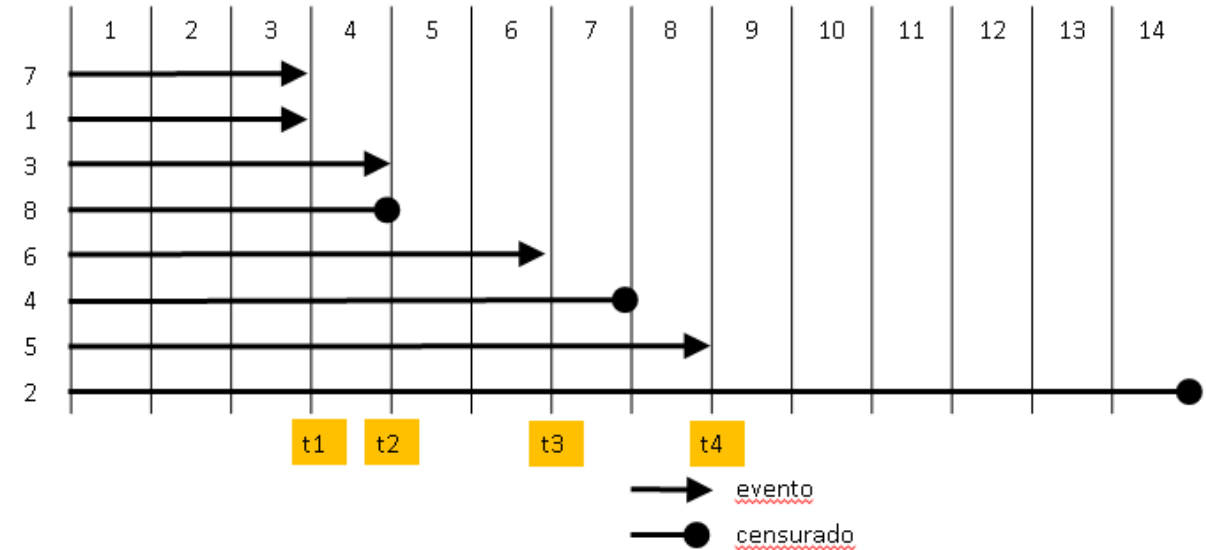


| #<br>paciente | T<br>seguimiento | Evento | T supervivencia |
|---------------|------------------|--------|-----------------|
|               | 0                |        | 0 (t0)          |
| 7             | 3                | 1      |                 |
| 1             | 3                | 1      | 3 (t1)          |
| 3             | 4                | 1      | 4 (t2)          |
| 8             | 4                | 2      | 4+              |
| 6             | 6                | 1      | 6 (t3)          |
| 4             | 7                | 2      | 7+              |
| 5             | 8                | 1      | 8 (t4)          |
| 2             | 14               | 0      | 14+             |

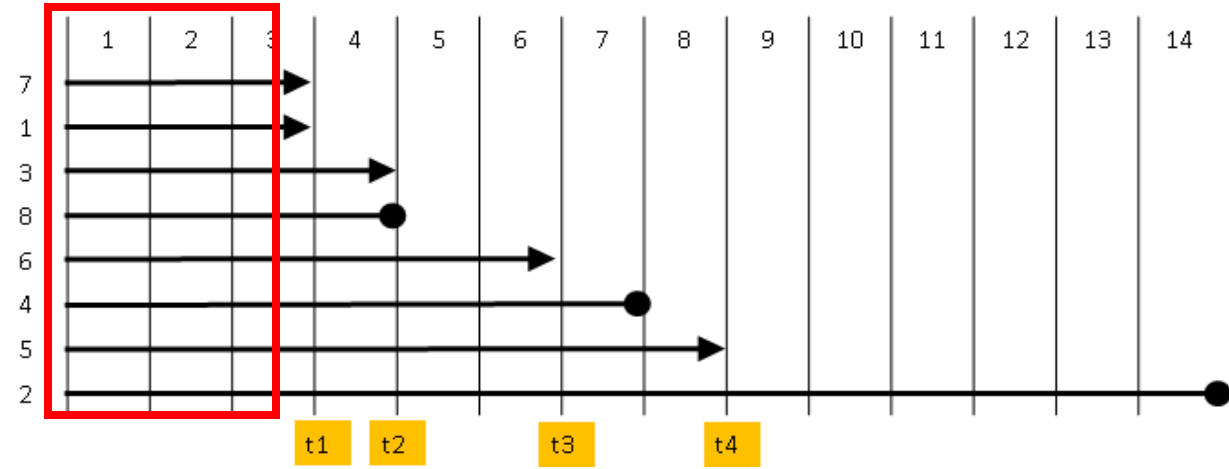
0: Retirado sin evento

1: Evento

2: Censurado

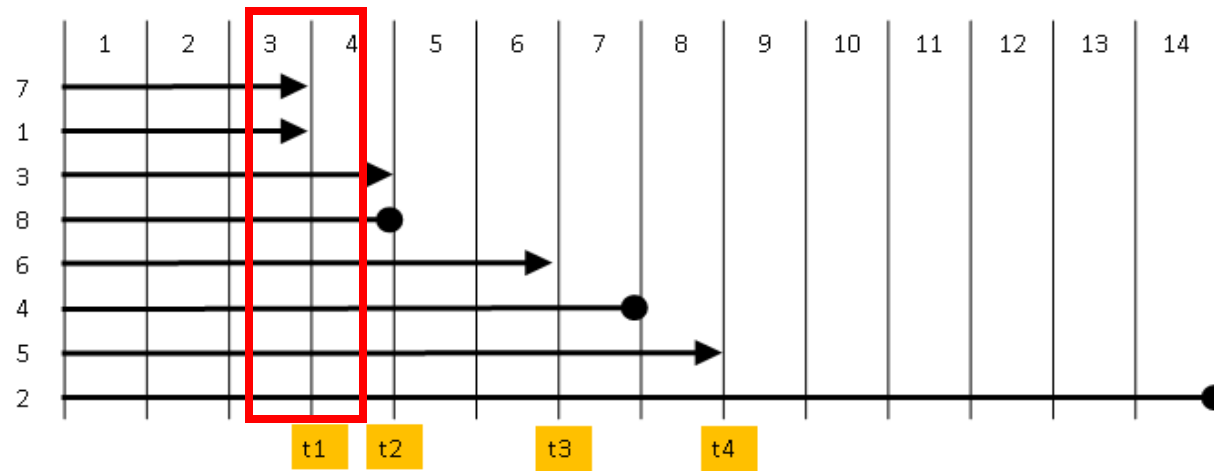


Los intervalos de tiempo vienen definidos por la aparición de eventos



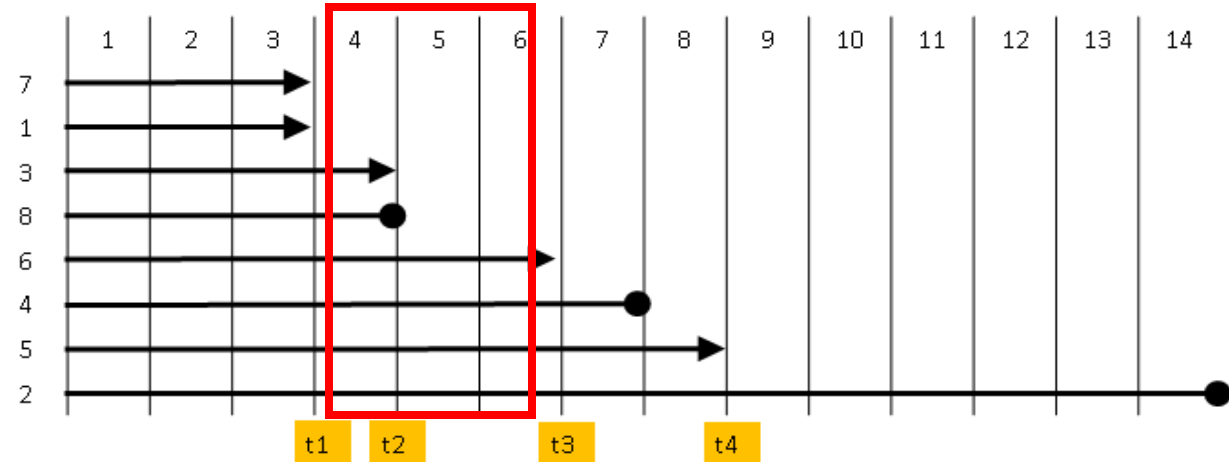
|                     |       |
|---------------------|-------|
|                     | t0    |
|                     | 0 – 3 |
| Evento              | 0     |
| Censurado           | 0     |
| Retirado sin evento | 0     |
| En riesgo           | 8     |
| Prob intervalo      | 8/8   |
| Prob acumulada      | 1     |

KM permite estimar la probabilidad de supervivencia para cada tiempo completo diferente



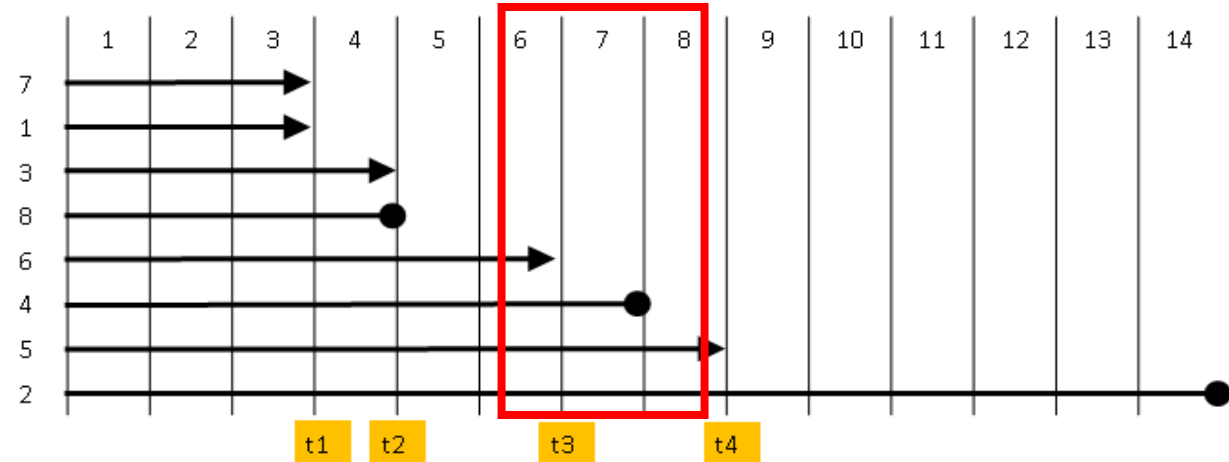
|                     |       |                    |
|---------------------|-------|--------------------|
|                     | t0    | t1                 |
|                     | 0 – 3 | 3-4                |
| Evento              | 0     | 2                  |
| Censurado           | 0     | 0                  |
| Retirado sin evento | 0     | 0                  |
| En riesgo           | 8     | 8                  |
| Prob intervalo      | 8/8   | 6/8                |
| Prob acumulada      | 1     | $8/8 * 6/8 = 0,75$ |

KM permite estimar la probabilidad de supervivencia para cada tiempo completo diferente



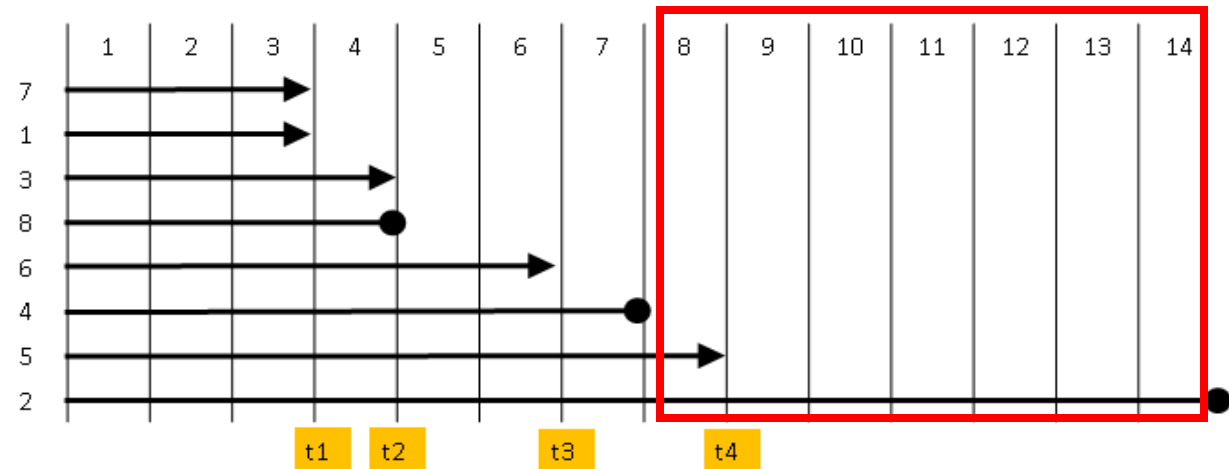
|                     |       |                    |                           |
|---------------------|-------|--------------------|---------------------------|
|                     | t0    | t1                 | t2                        |
|                     | 0 – 3 | 3-4                | 4-6                       |
| Evento              | 0     | 2                  | 1                         |
| Censurado           | 0     | 0                  | 1                         |
| Retirado sin evento | 0     | 0                  | 0                         |
| En riesgo           | 8     | 8                  | 6                         |
| Prob intervalo      | 8/8   | 6/8                | 5/6                       |
| Prob acumulada      | 1     | $8/8 * 6/8 = 0,75$ | $8/8 * 6/8 * 5/6 = 0,625$ |

KM permite estimar la probabilidad de supervivencia para cada tiempo completo diferente



|                     | t0    | t1                 | t2                        | t3                              |
|---------------------|-------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                     | 0 – 3 | 3-4                | 4-6                       | 6-8                             |
| Evento              | 0     | 2                  | 1                         | 1                               |
| Censurado           | 0     | 0                  | 1                         | 1                               |
| Retirado sin evento | 0     | 0                  | 0                         | 0                               |
| En riesgo           | 8     | 8                  | 6                         | 4                               |
| Prob intervalo      | 8/8   | 6/8                | 5/6                       | 3/4                             |
| Prob acumulada      | 1     | $8/8 * 6/8 = 0,75$ | $8/8 * 6/8 * 5/6 = 0,625$ | $8/8 * 6/8 * 5/6 * 3/4 = 0,469$ |

KM permite estimar la probabilidad de supervivencia para cada tiempo completo diferente



|                     | t0    | t1             | t2                  | t3                      | t4                          |
|---------------------|-------|----------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------|
|                     | 0 – 3 | 3 – 4          | 4 – 6               | 6 – 8                   | 8 – 14                      |
| Evento              | 0     | 2              | 1                   | 1                       | 1                           |
| Censurado           | 0     | 0              | 1                   | 1                       | 0                           |
| Retirado sin evento | 0     | 0              | 0                   | 0                       | 1                           |
| En riesgo           | 8     | 8              | 6                   | 4                       | 2                           |
| Prob intervalo      | 8/8   | 6/8            | 5/6                 | 3/4                     | 1/2                         |
| Prob acumulada      | 1     | 8/8*6/8 = 0,75 | 8/8*6/8*5/6 = 0,625 | 8/8*6/8*5/6*3/4 = 0,469 | 8/8*6/8*5/6*3/4*1/2 = 0,234 |

KM permite estimar la probabilidad de supervivencia para cada tiempo completo diferente

Tabla de supervivencia

|   | Hora   | Estado | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo |                | N de eventos acumulados | N de casos restantes |
|---|--------|--------|-------------------------------------------------|----------------|-------------------------|----------------------|
|   |        |        | Estimación                                      | Error estándar |                         |                      |
| 1 | 3,000  | 1      | .                                               | .              | 1                       | 7                    |
| 2 | 3,000  | 1      | ,750                                            | ,153           | 2                       | 6                    |
| 3 | 4,000  | 1      | ,625                                            | ,171           | 3                       | 5                    |
| 4 | 4,000  | 2      | .                                               | .              | 3                       | 4                    |
| 5 | 6,000  | 1      | ,469                                            | ,187           | 4                       | 3                    |
| 6 | 7,000  | 2      | .                                               | .              | 4                       | 2                    |
| 7 | 8,000  | 1      | ,234                                            | ,190           | 5                       | 1                    |
| 8 | 14,000 | 0      | .                                               | .              | 5                       | 0                    |

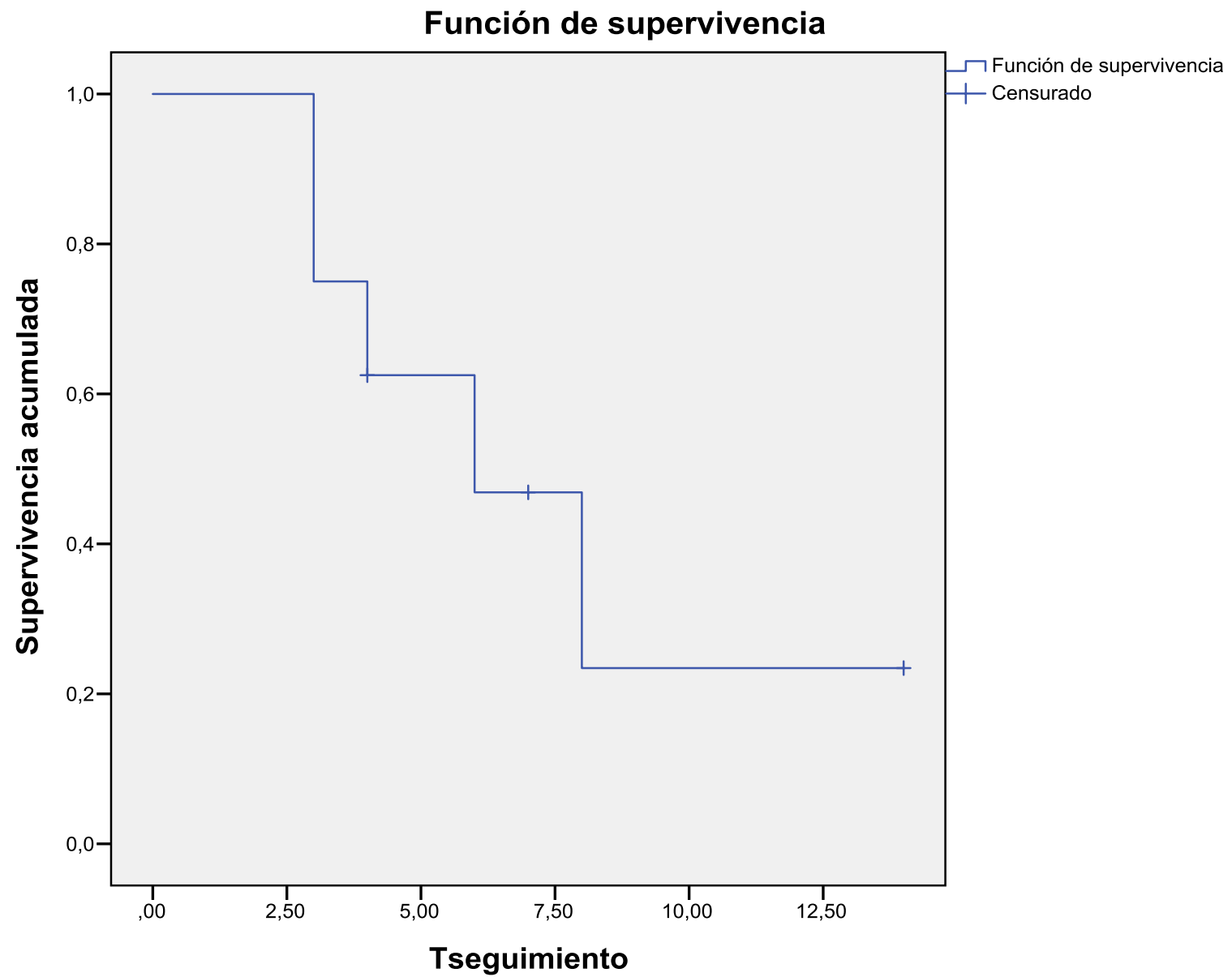
Resumen de procesamiento de casos

| N total | N de eventos | Censurado |            |
|---------|--------------|-----------|------------|
|         |              | N         | Porcentaje |
| 8       | 5            | 3         | 37,5%      |

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

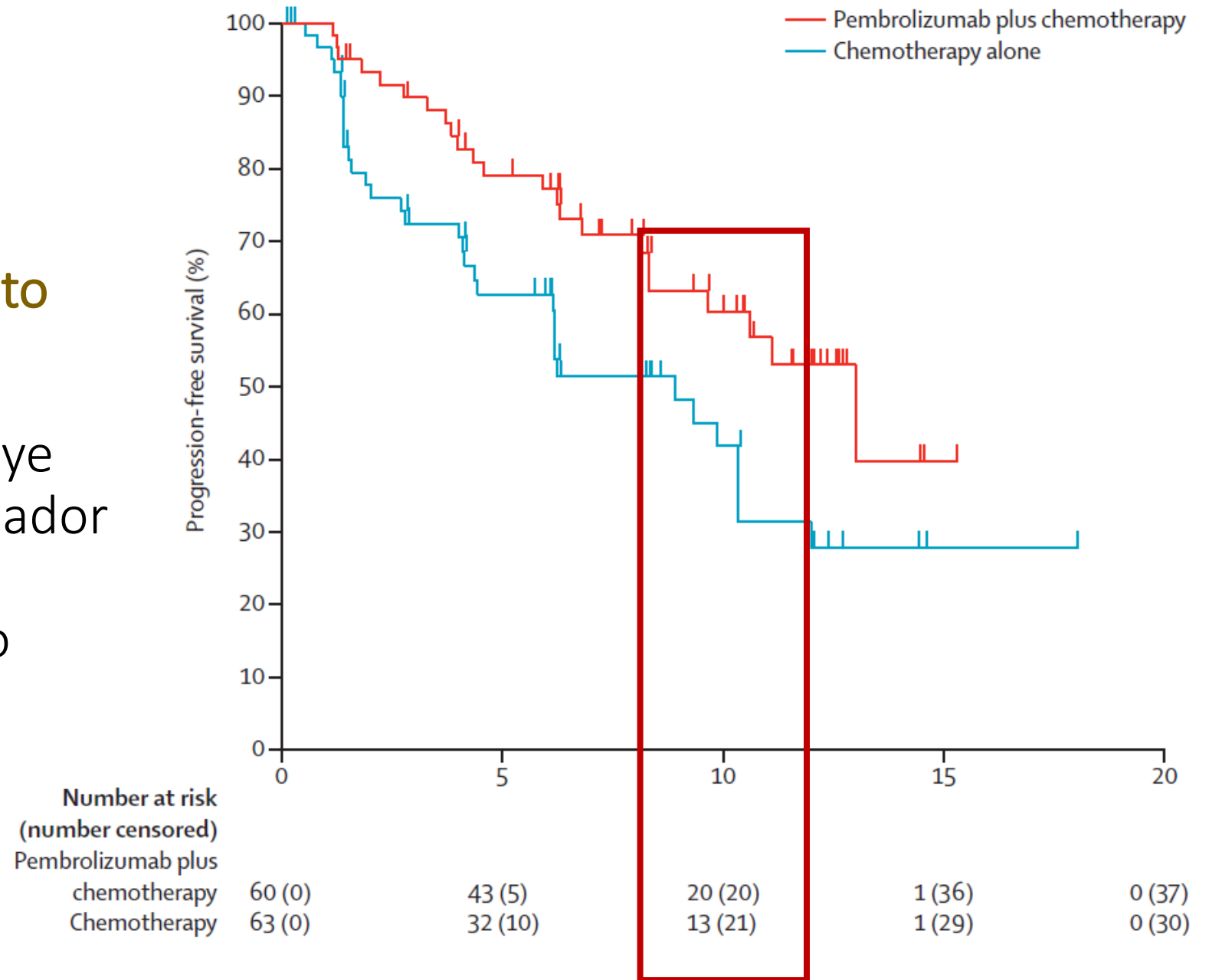
| Media <sup>a</sup> |                |                                |                 | Mediana    |                |                                |                 |
|--------------------|----------------|--------------------------------|-----------------|------------|----------------|--------------------------------|-----------------|
| Estimación         | Error estándar | Intervalo de confianza de 95 % |                 | Estimación | Error estándar | Intervalo de confianza de 95 % |                 |
|                    |                | Límite inferior                | Límite superior |            |                | Límite inferior                | Límite superior |
| 7,344              | 1,632          | 4,145                          | 10,542          | 6,000      | 1,910          | 2,256                          | 9,744           |

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



Los “saltos” se dan sólo cuando ocurre algún evento

Cada dato censurado influye disminuyendo el denominador  
→ mayor magnitud en el tamaño del siguiente salto



# Medidas puntuales



- **Media:** “no” se puede calcular porque no tenemos el tiempo completo de todos los sujetos
- **Mediana** (=percentil 50): medida de tendencia central más adecuada porque no es necesario el tiempo de todos los sujetos.

Valor del primer tiempo con Prob acumulada  $\leq 0,5$

# Media vs Mediana

## Mediana

- Insensible a valores extremos.
- Se puede calcular antes de que ocurran todos los eventos.
- Fácilmente extraíble

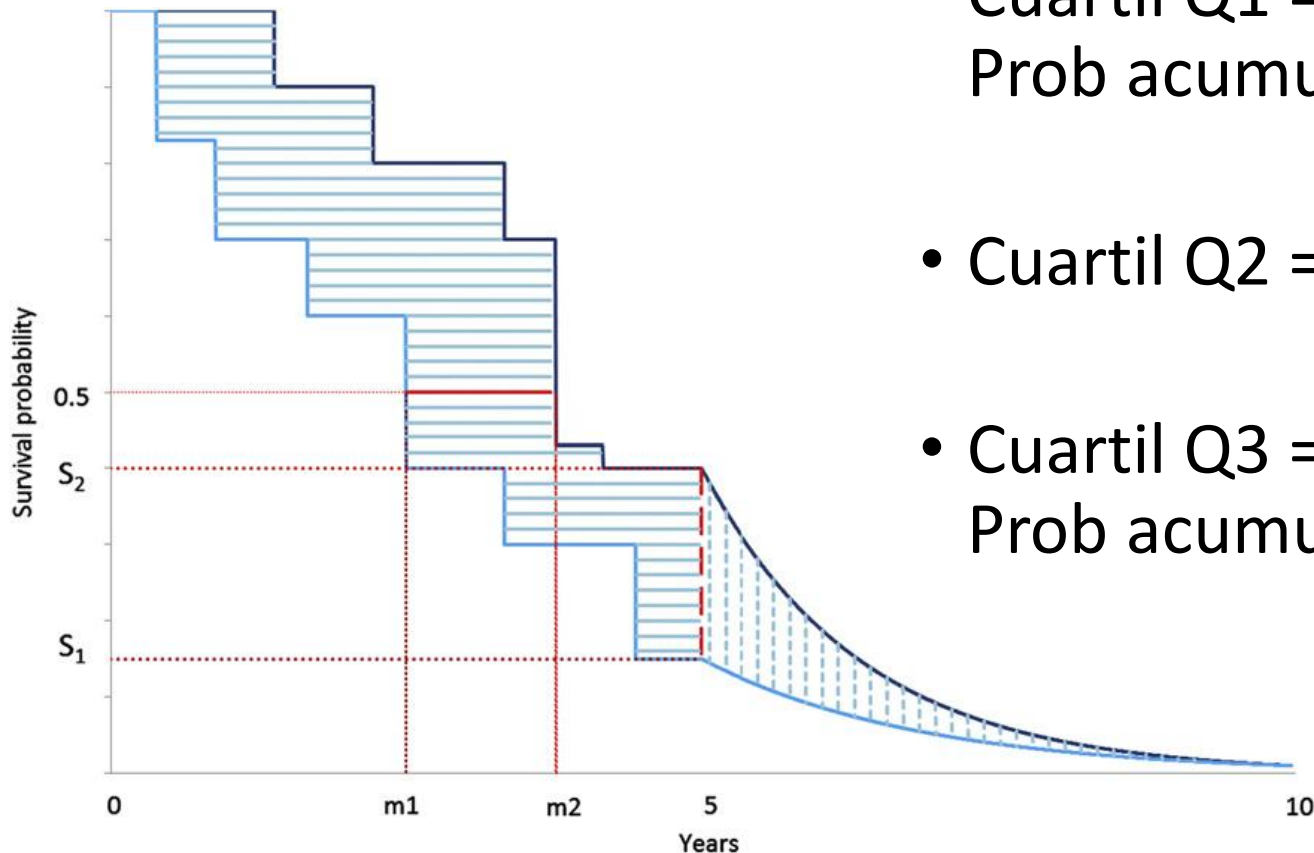
## Media

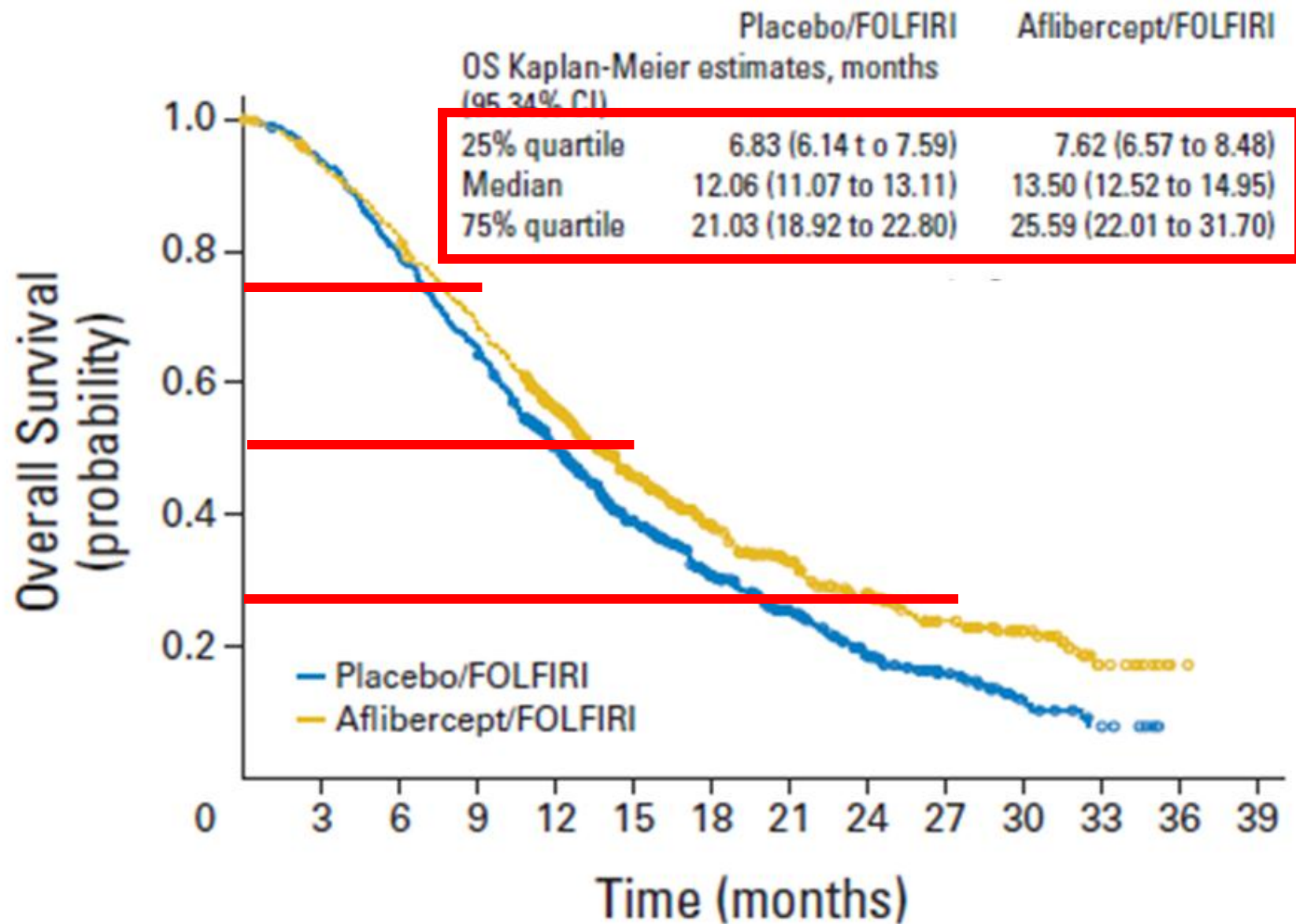
- Sensible a valores extremos.
- Normalmente no se disponen de todos los datos.
- Cálculo limitado.
- Cálculo utilizando modelos paramétricos que permitan extrapolar la curva de supervivencia.

# Medidas puntuales

- Cuartiles

- Cuartil Q1 = percentil 25 → primer tiempo con Prob acumulada  $\leq 0,25$
- Cuartil Q2 = percentil 50 → mediana
- Cuartil Q3 = percentil 75 → primer tiempo con Prob acumulada  $\leq 0,75$





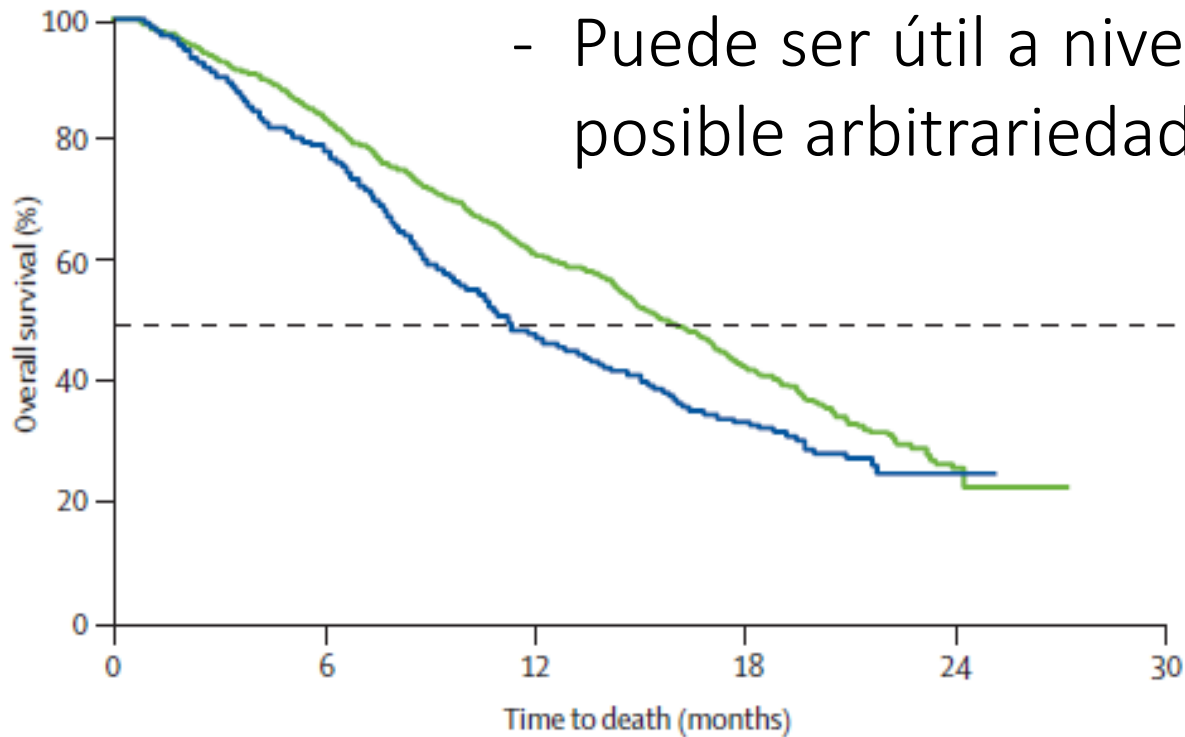
# Medidas puntuales

Prob Supervivencia a un tiempo determinado

| Survival Measure               | Placebo/FOLFIRI (n = 614) |                | Aflibercept/FOLFIRI (n = 612) |                |
|--------------------------------|---------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|                                | No.                       | %              | No.                           | %              |
| Survival                       |                           |                |                               |                |
| No. of death events            | 460                       | 74.9           | 403                           | 65.8           |
| Median, months                 | 12.06                     |                | 13.50                         |                |
| 95.34% CI                      | 11.072 to 13.109          |                | 12.517 to 14.949              |                |
| Stratified log-rank test $P^*$ | —                         |                | .0032                         |                |
| Stratified hazard ratio*       | —                         |                | 0.817                         |                |
| 95.34% CI                      |                           |                | 0.713 to 0.937                |                |
| Survival probability           |                           |                |                               |                |
| 12 months                      |                           | 0.503          |                               | 0.561          |
| 95.34% CI                      |                           | 0.462 to 0.543 |                               | 0.521 to 0.602 |
| 18 months                      |                           | 0.309          |                               | 0.385          |
| 95.34% CI                      |                           | 0.269 to 0.348 |                               | 0.343 to 0.427 |
| 24 months                      |                           | 0.187          |                               | 0.280          |
| 95.34% CI                      |                           | 0.149 to 0.225 |                               | 0.237 to 0.324 |
| 30 months                      |                           | 0.120          |                               | 0.223          |
| 95.34% CI                      |                           | 0.080 to 0.160 |                               | 0.178 to 0.268 |

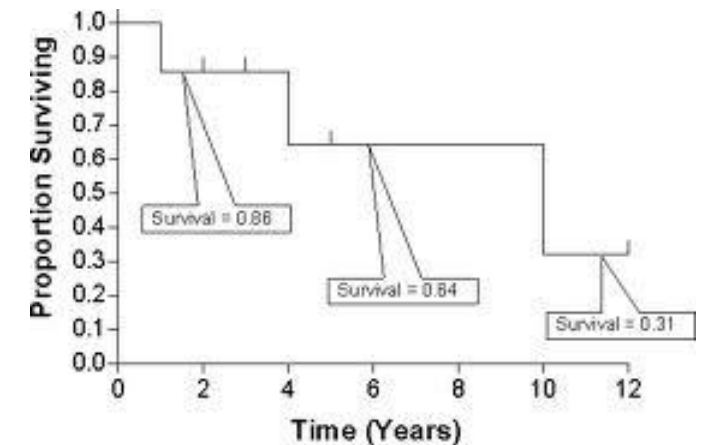
# Medidas puntuales

- En cualquier caso no deja de ser un resumen puntual de todo el contenido de una curva.
- Puede darnos una idea equivocada.
- Puede ser útil a nivel práctico, pero tiene el problema de la posible arbitrariedad del punto elegido.

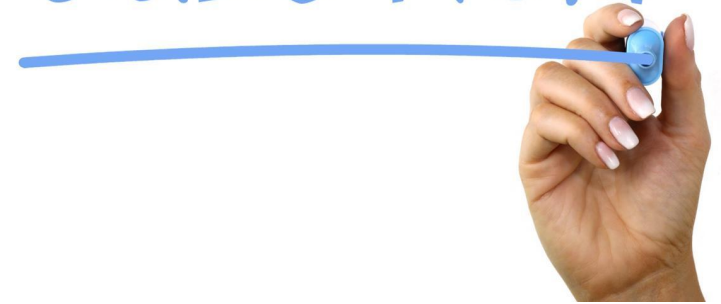


# KM – resumen

1. Aprovecha información “**censurada**”.
2. **Calcula** la **probabilidad** de supervivencia cada vez que un paciente presenta el **evento**.
3. Se basa en la probabilidad **condicional**.



# QUESTION

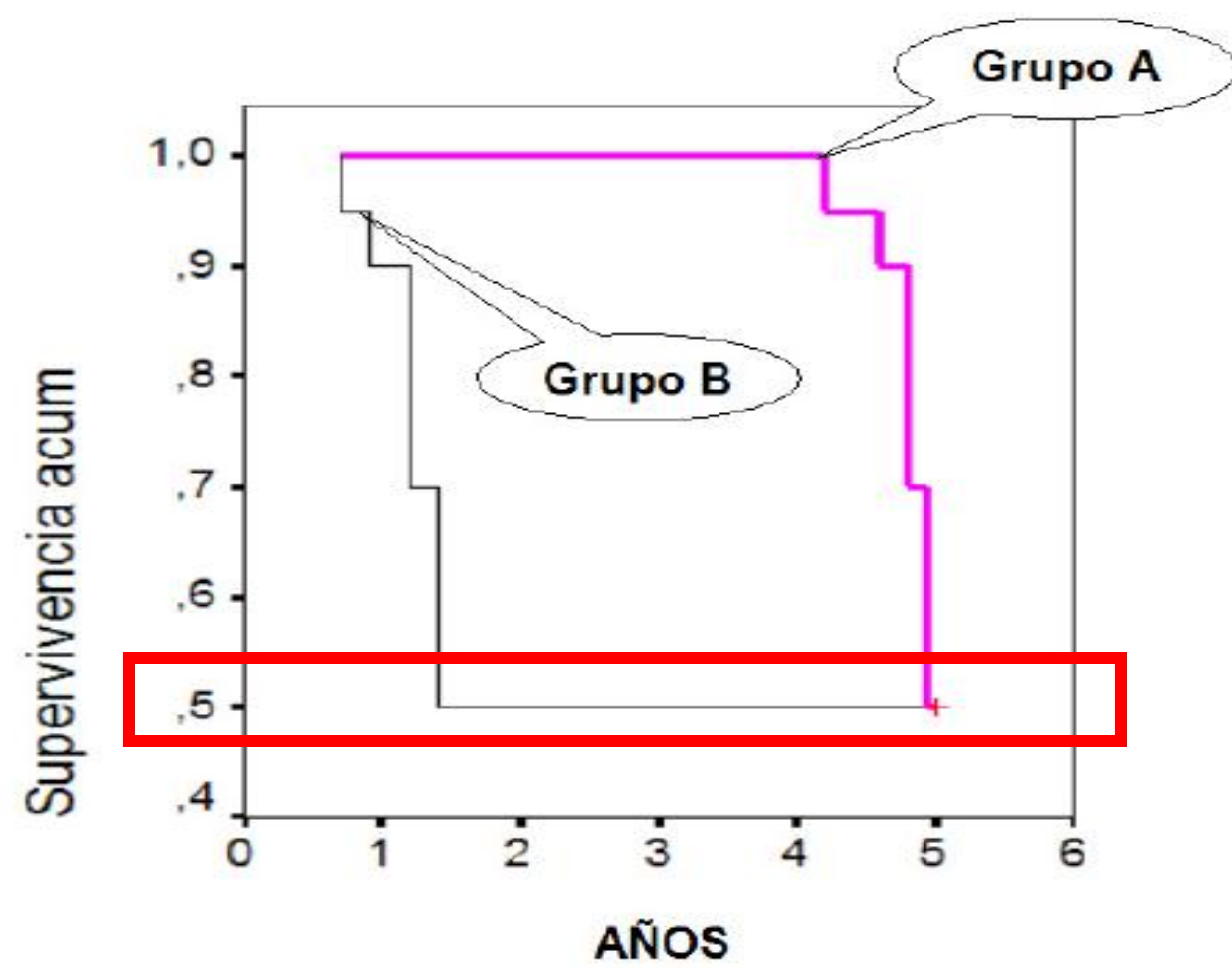


Tenemos 2 tratamientos con una mediana de SG de 5 años,  
¿Qué tratamiento elegirías?

Los 2 son igual de eficaces

El más coste-efectivo

Hacen faltan más datos





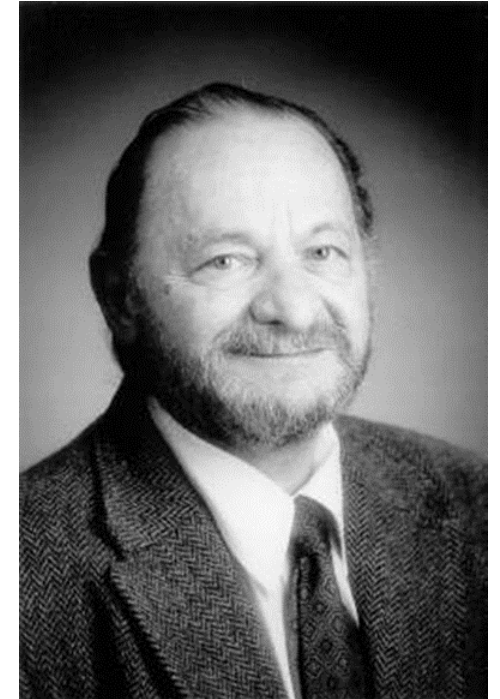
Disponemos de:

- Métodos para estimar curvas de supervivencia (**Kaplan Meier**)

- Pruebas para comparar curvas de supervivencia (Mantel-Haenszel (**LogRank**))

- Modelos de regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de factores pronósticos (el más conocido: modelo de regresión de riesgos proporcionales de **Cox**)

Compara el número de eventos **observados** en cada grupo con el número de eventos **esperados** en el caso de que la aparición de eventos fuera la misma en todos los grupos.



Nathan Mantel

**H<sub>0</sub>** = La supervivencia de los grupos que se comparan es la misma

**H<sub>1</sub>** = Al menos uno de los grupos tiene una supervivencia diferente

Tiene en cuenta la **evolución** completa de la curva → detecta diferencias “persistentes” a lo largo del tiempo en la supervivencia.

Muy útil cuando el evento es poco frecuente o si las curvas son aproximadamente paralelas (no se cruzan).

Se calcula mediante el estadístico  $\chi^2$  con k-1 grados de libertad, siendo k el número de grupos (nº de curvas que se comparan).

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

**EXAMPLE**

Expanded Table (Remission Data)

| $j$ | $t_{(j)}$ | # failures |          | # in risk set |          | # expected         |                    | Observed-expected |                   |
|-----|-----------|------------|----------|---------------|----------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|     |           | $m_{1j}$   | $m_{2j}$ | $n_{1j}$      | $n_{2j}$ | $e_{1j}$           | $e_{2j}$           | $m_{1j} - e_{1j}$ | $m_{2j} - e_{2j}$ |
| 1   | 1         | 0          | 2        | 21            | 21       | $(21/42) \times 2$ | $(21/42) \times 2$ | -1.00             | 1.00              |
| 2   | 2         | 0          | 2        | 21            | 19       | $(21/40) \times 2$ | $(19/40) \times 2$ | -1.05             | 1.05              |
| 3   | 3         | 0          | 1        | 21            | 17       | $(21/38) \times 1$ | $(17/38) \times 1$ | -0.55             | 0.55              |
| 4   | 4         | 0          | 2        | 21            | 16       | $(21/37) \times 2$ | $(16/37) \times 2$ | -1.14             | 1.14              |
| 5   | 5         | 0          | 2        | 21            | 14       | $(21/35) \times 2$ | $(14/35) \times 2$ | -1.20             | 1.20              |
| 6   | 6         | 3          | 0        | 21            | 12       | $(21/33) \times 3$ | $(12/33) \times 3$ | 1.09              | -1.09             |
| 7   | 7         | 1          | 0        | 17            | 12       | $(17/29) \times 1$ | $(12/29) \times 1$ | 0.41              | -0.41             |

Con cada evento se calcula el número observado de eventos en cada grupo y el número esperado en cada grupo si no existieran diferencias entre ellos (es decir si la  $H_0$  fuera cierta).

|        |    |   |      |    |   |                    |                   |        |          |
|--------|----|---|------|----|---|--------------------|-------------------|--------|----------|
| 14     | 16 | 1 | 0    | 11 | 3 | $(11/14) \times 1$ | $(3/14) \times 1$ | 0.21   | -0.21    |
| 15     | 17 | 0 | 1    | 10 | 3 | $(10/13) \times 1$ | $(3/13) \times 1$ | -0.77  | 0.77     |
| 16     | 22 | 1 | 1    | 7  | 2 | $(7/9) \times 2$   | $(2/9) \times 2$  | -0.56  | 0.56     |
| 17     | 23 | 1 | 1    | 6  | 1 | $(6/7) \times 2$   | $(1/7) \times 2$  | -0.71  | 0.71     |
| Totals |    | 9 | (21) |    |   | 19.26              | (10.74)           | -10.26 | (+10.26) |

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

Nos da el valor de **significación estadística** “p”. **No cuantifica la diferencia.**

No estudia el posible efecto de **otras variables**

Variables de **confusión** → sesgos entre variable dependiente e independiente.

Solución: análisis estratificado o técnicas de análisis multivariable.

Variables de **interacción** o modificadoras del efecto → cambian la intensidad o el sentido de la relación entre exposición y respuesta.

Si las curvas se **cruzan** tiene problemas para detectar diferencias → test de Wilcoxon generalizado (Prueba de Breslow)

— da más peso a eventos al inicio del seguimiento (más sujetos en riesgo)

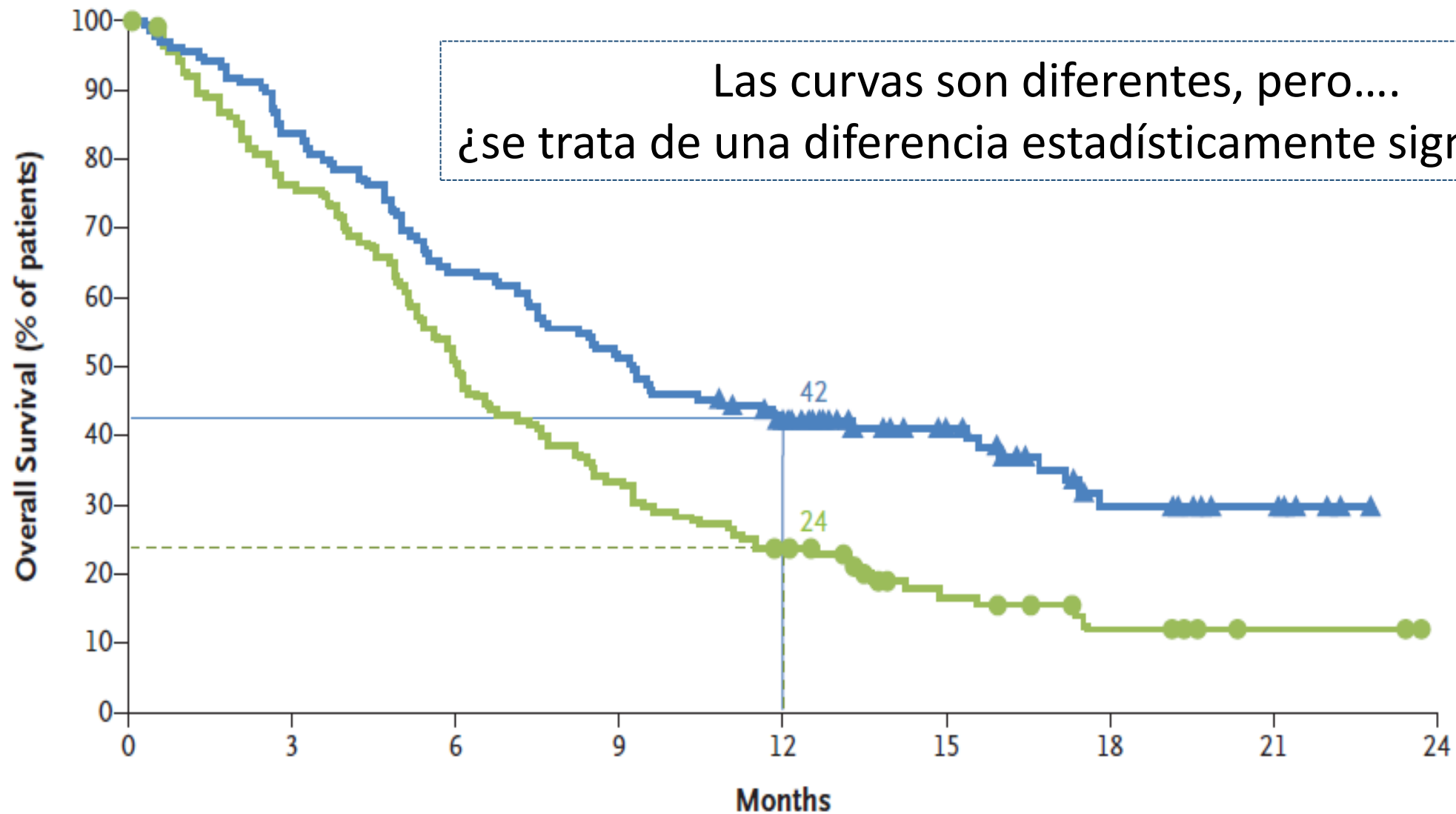
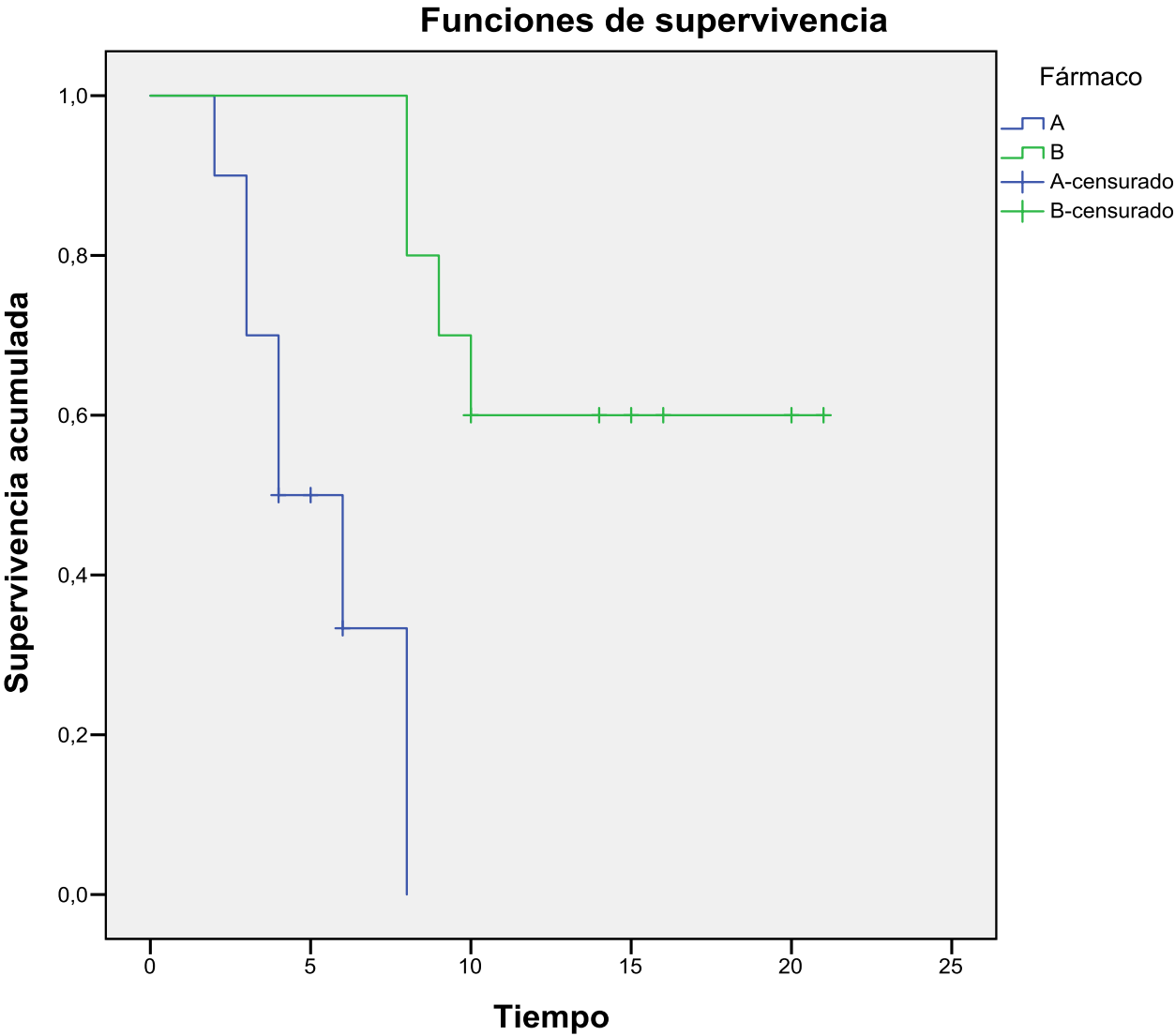


Tabla de supervivencia

| Fármaco | ID | Hora | Estado | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo |                | N de eventos acumulados | N de casos restantes |   |
|---------|----|------|--------|-------------------------------------------------|----------------|-------------------------|----------------------|---|
|         |    |      |        | Estimación                                      | Error estándar |                         |                      |   |
| A       | 1  | 6    | 2,000  | 1                                               | ,900           | ,095                    | 1                    | 9 |
|         | 2  | 1    | 3,000  | 1                                               | .              | .                       | 2                    | 8 |
|         | 3  | 5    | 3,000  | 1                                               | ,700           | ,145                    | 3                    | 7 |
|         | 4  | 4    | 4,000  | 1                                               | .              | .                       | 4                    | 6 |
|         | 5  | 10   | 4,000  | 1                                               | ,500           | ,158                    | 5                    | 5 |
|         | 6  | 2    | 4,000  | 0                                               | .              | .                       | 5                    | 4 |
|         | 7  | 9    | 5,000  | 0                                               | .              | .                       | 5                    | 3 |
|         | 8  | 8    | 6,000  | 1                                               | ,333           | ,172                    | 6                    | 2 |
|         | 9  | 7    | 6,000  | 2                                               | .              | .                       | 6                    | 1 |
|         | 10 | 3    | 8,000  | 1                                               | ,000           | ,000                    | 7                    | 0 |
| B       | 1  | 11   | 8,000  | 1                                               | .              | .                       | 1                    | 9 |
|         | 2  | 15   | 8,000  | 1                                               | ,800           | ,126                    | 2                    | 8 |
|         | 3  | 16   | 9,000  | 1                                               | ,700           | ,145                    | 3                    | 7 |
|         | 4  | 17   | 10,000 | 1                                               | ,600           | ,155                    | 4                    | 6 |
|         | 5  | 12   | 10,000 | 0                                               | .              | .                       | 4                    | 5 |
|         | 6  | 13   | 14,000 | 0                                               | .              | .                       | 4                    | 4 |
|         | 7  | 19   | 15,000 | 0                                               | .              | .                       | 4                    | 3 |
|         | 8  | 18   | 16,000 | 0                                               | .              | .                       | 4                    | 2 |
|         | 9  | 14   | 20,000 | 2                                               | .              | .                       | 4                    | 1 |
|         | 10 | 20   | 21,000 | 0                                               | .              | .                       | 4                    | 0 |

0: Retirado sin evento  
1: Evento  
2: Censurado



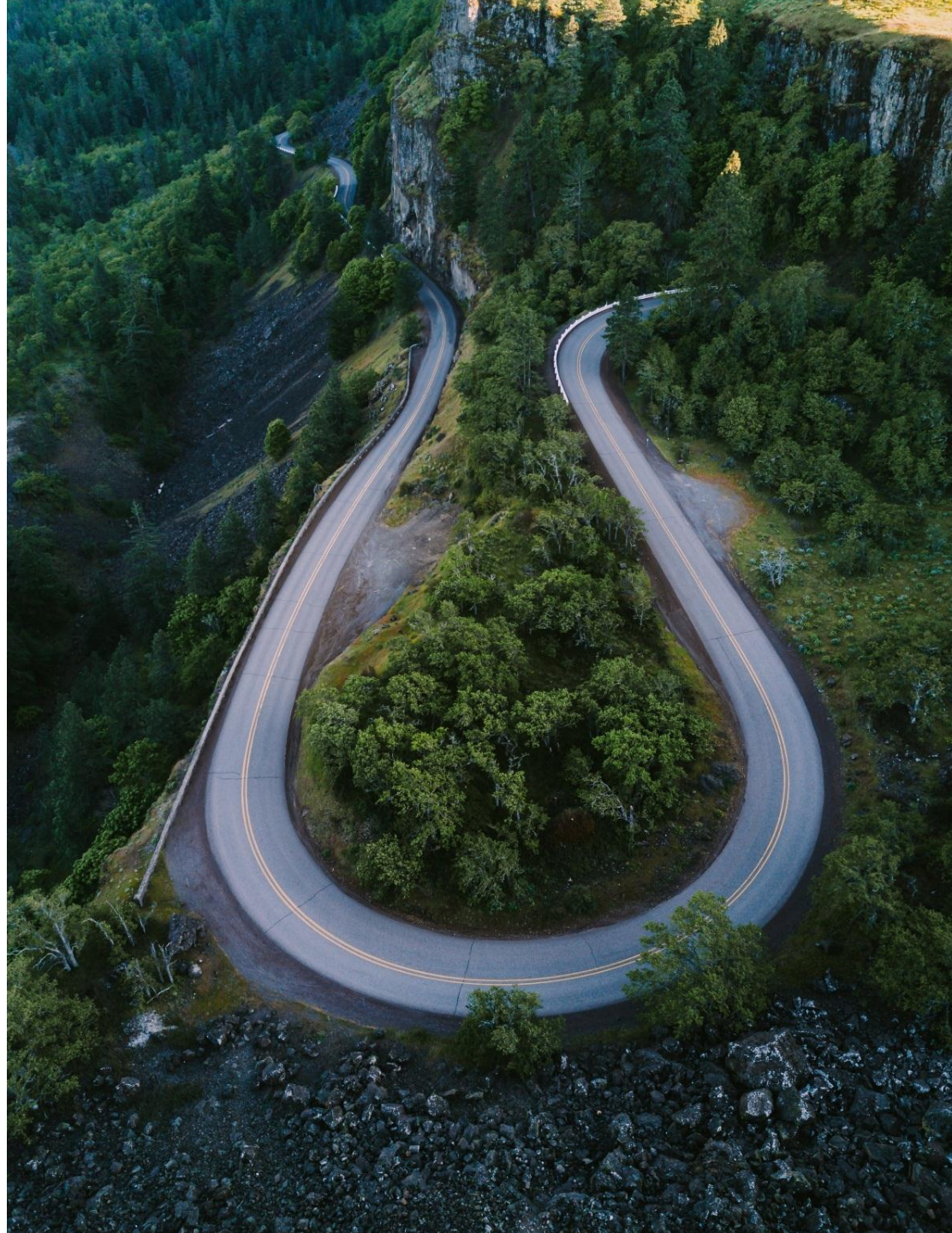
Comparaciones globales

|                                | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|--------------------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox)          | 11,513       | 1  | ,001 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 10,157       | 1  | ,001 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Fármaco.

medianas para el tiempo de supervivencia

| Fármaco | Mediana    |                |                                |                 |
|---------|------------|----------------|--------------------------------|-----------------|
|         | Estimación | Error estándar | Intervalo de confianza de 95 % |                 |
|         |            |                | Límite inferior                | Límite superior |
| A       | 4,000      | 1,294          | 1,464                          | 6,536           |
| B       | .          | .              | .                              | .               |
| Global  | 9,000      | 1,438          | 6,181                          | 11,819          |



Disponemos de:

- Métodos para estimar curvas de supervivencia (**Kaplan Meier**)
- Pruebas para comparar curvas de supervivencia (Mantel-Haenszel (**LogRank**))
- Modelos de regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de factores pronósticos (el más conocido: modelo de regresión de riesgos proporcionales de **Cox**)

# Disponemos de:

- Métodos para estimar curvas de supervivencia (**Kaplan Meier**)
- Pruebas para comparar curvas de supervivencia (Mantel-Haenszel (**LogRank**))
- Modelos de regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de factores pronósticos (el más conocido: modelo de regresión de riesgos proporcionales de **Cox**)

# Función de riesgo (*hazard function*)

- Probabilidad condicionada por unidad de tiempo que tiene un sujeto de sufrir el evento en un instante si ha sobrevivido hasta el instante anterior.

- $h(t) \quad h(t) = \frac{\frac{dF}{dt}}{S(t)} = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$

- Es una **tasa relativa instantánea de riesgo**.
- Medida de la tendencia a que ocurra el evento en ese instante.

## Razón de tasas (*hazard ratio*)

Permite evaluar la **magnitud de la diferencia relativa** entre dos curvas

|         | Probabilidad<br>(P) | Tiempo<br>( $\Delta t$ ) | Tasa ( <i>hazard</i> ) $h(t)$<br>( $P/\Delta t$ ) |
|---------|---------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|
| Grupo A | 1/2                 | ½ día                    | $1/2 : 1/2 = 1/\text{día}$                        |
| Grupo B | 1/3                 | ½ día                    | $1/3 : 1/2 = 0,67/\text{día}$                     |

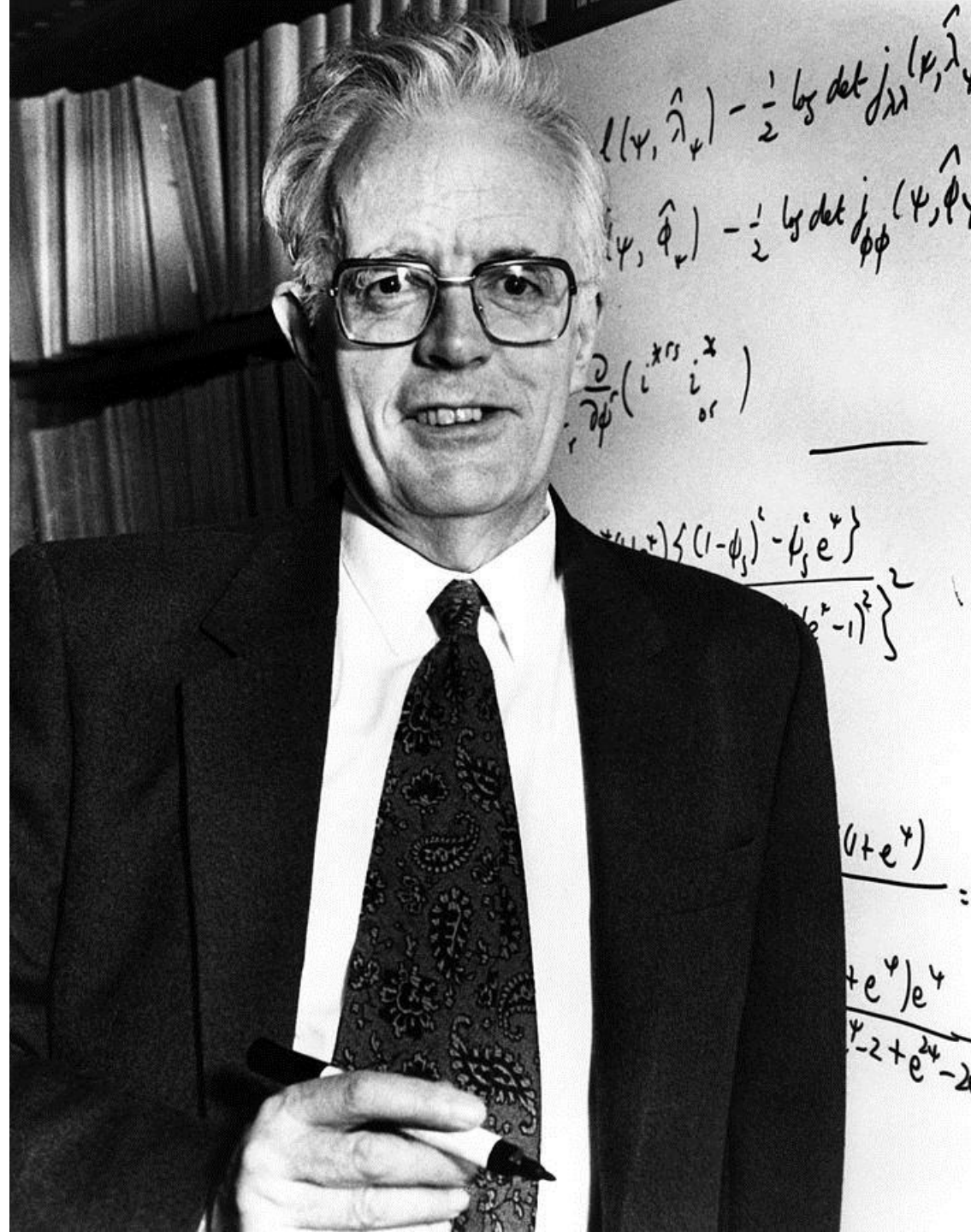
“La velocidad con la que ocurre el fenómeno es 1,5 veces superior en el grupo A que en el grupo B”

# Razón de tasas (*hazard ratio*)

Permite evaluar la **magnitud de la diferencia relativa** entre dos curvas

|         | Probabilidad<br>(P) | Tiempo<br>( $\Delta t$ ) | Tasa ( <i>hazard</i> ) $h(t)$<br>( $P/\Delta t$ ) | <i>Hazard Ratio</i><br>( <i>HR</i> ) |
|---------|---------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Grupo A | 1/2                 | ½ día                    | $1/2 : 1/2 = 1/\text{día}$                        | <b>HR=1/0,67~ 1,5</b>                |
| Grupo B | 1/3                 | ½ día                    | $1/3 : 1/2 = 0,67/\text{día}$                     |                                      |

“La velocidad con la que ocurre el fenómeno es 1,5 veces superior en el grupo A que en el grupo B”



Sir David Cox

$$h(t; X) = h_0(t) \times e^{\beta X} = h_0(t) \times e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)}$$

Permite averiguar el efecto independiente de un **conjunto de variables** sobre la tasa de incidencia del evento de interés.

Permite evaluar la influencia del tratamiento en la aparición del evento, ante la presencia de otras variables, corrigiendo el efecto atribuible a **otros factores**.

Valora cuál es el efecto sobre la función de supervivencia a lo largo de **todo el período** de observación (no solo en un punto del tiempo).

# Hazard ratio

**Hazard Ratio (HR):** razón o cociente entre las tasas instantáneas de los grupos comparados.



*Hazard: tasa instantánea, la probabilidad condicional de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, con la condición de que no se haya presentado antes del inicio de ese instante*

Promedia de manera ponderada las HR de los diversos momentos en los que se produce un evento, dando lugar a una **HR global**.

|                                                         |                                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Regresión múltiple                                      | Regresión logística                                   | Regresión de Cox<br>( <i>proportional hazards model</i> )                    |
| $y = a + bx_1 + cx_2 \dots$                             | Odds Ratio                                            | Hazard Ratio                                                                 |
| La variable respuesta o "efecto" es <u>cuantitativa</u> | La variable respuesta o "efecto" es <u>dicotómica</u> | La variable respuesta o "efecto" es del tipo <u>"tiempo hasta un evento"</u> |

$$y = a + bx_1 + cx_2 \dots$$

$$OR = \frac{\text{odds}(x+1)}{\text{odds}(x)} = \frac{\frac{F(x+1)}{1-F(x+1)}}{\frac{F(x)}{1-F(x)}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1(x+1)}}{e^{\beta_0 + \beta_1 x}} = e^{\beta_1}$$

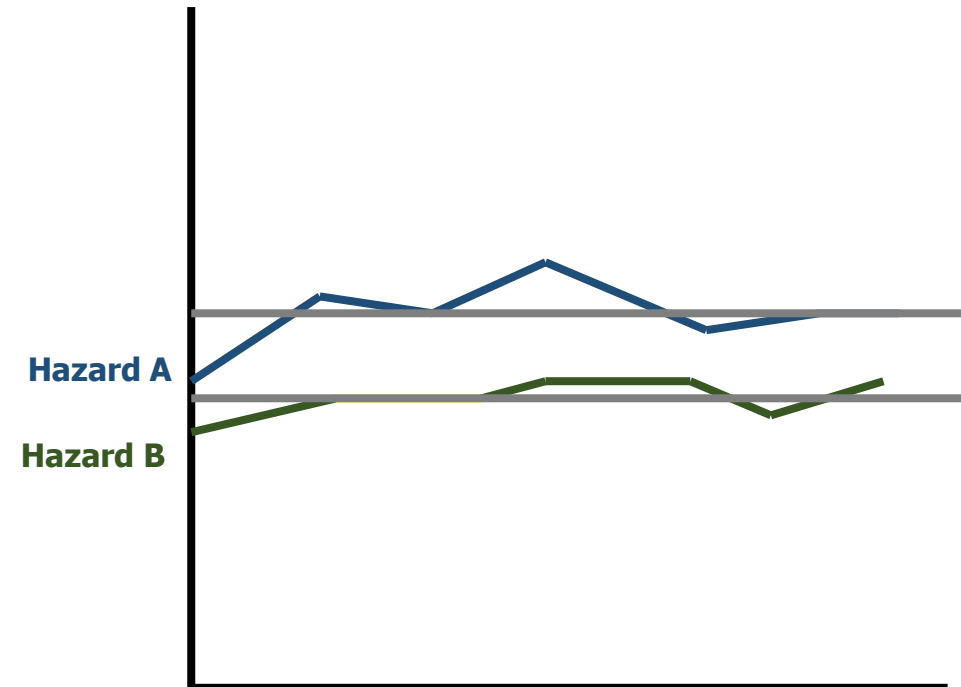
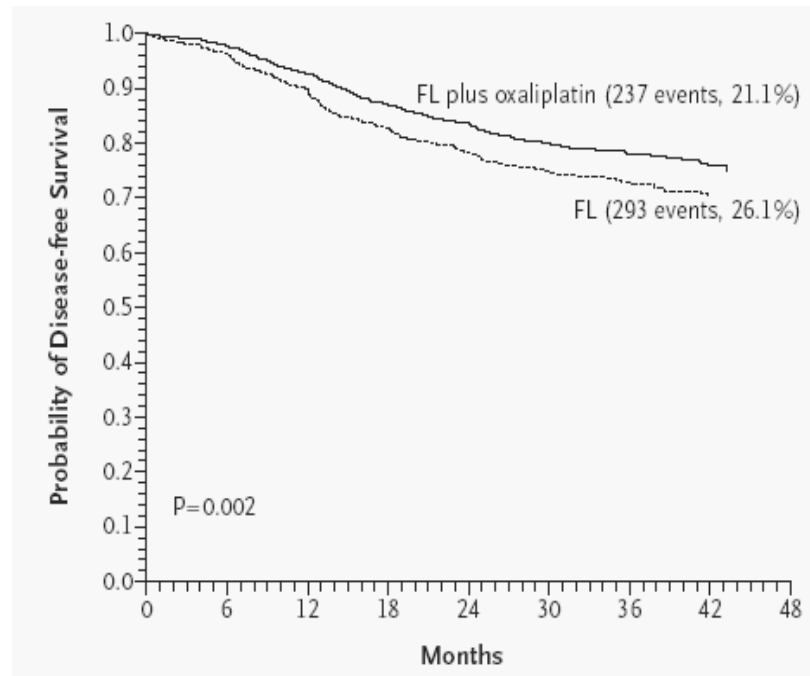
$$h(t; X) = h_0(t) \times e^{\beta X} = h_0(t) \times e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)}$$

El análisis de supervivencia con regresión de Cox no compara riesgos propiamente dichos (proporciones) sino **tasas instantáneas**.

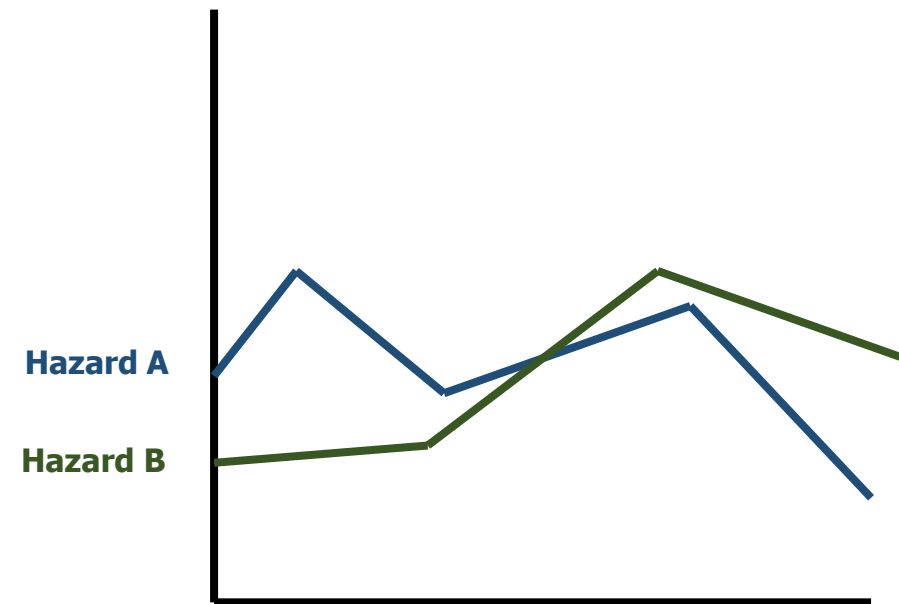
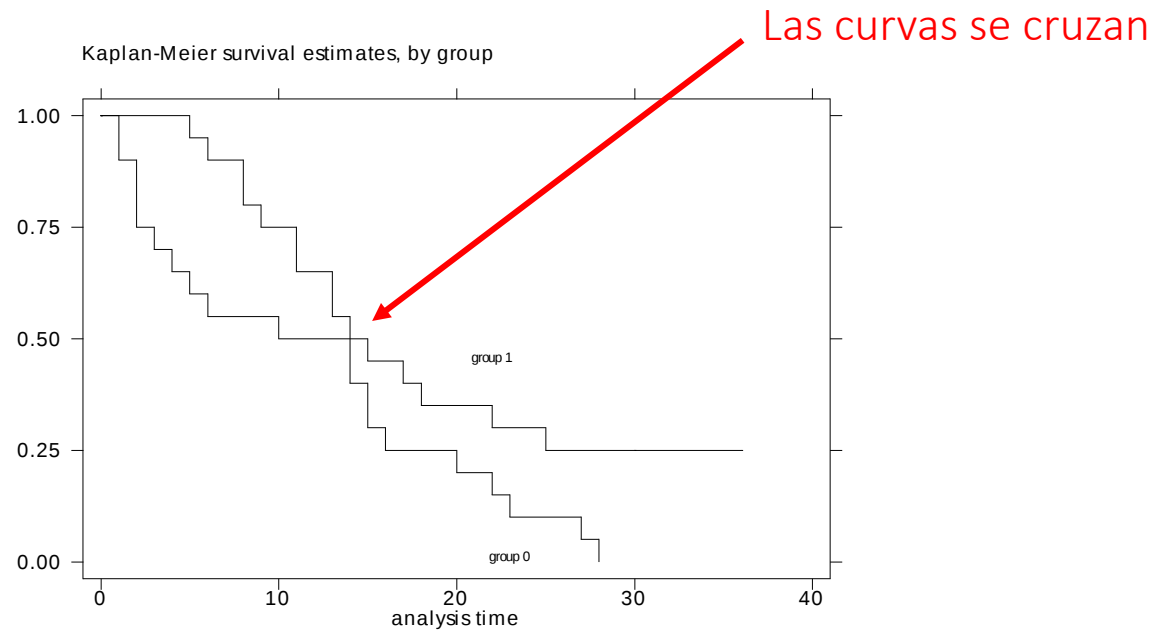
Es decir, compara “la **rapidez** con la cual se pasa de un estado a otro ajustando por las demás variables del modelo”.

El HR expresa “**cuántas veces** es más rápida la ocurrencia de un fenómeno (muerte, recaída, progresión, etc.) en un grupo que en otro”.

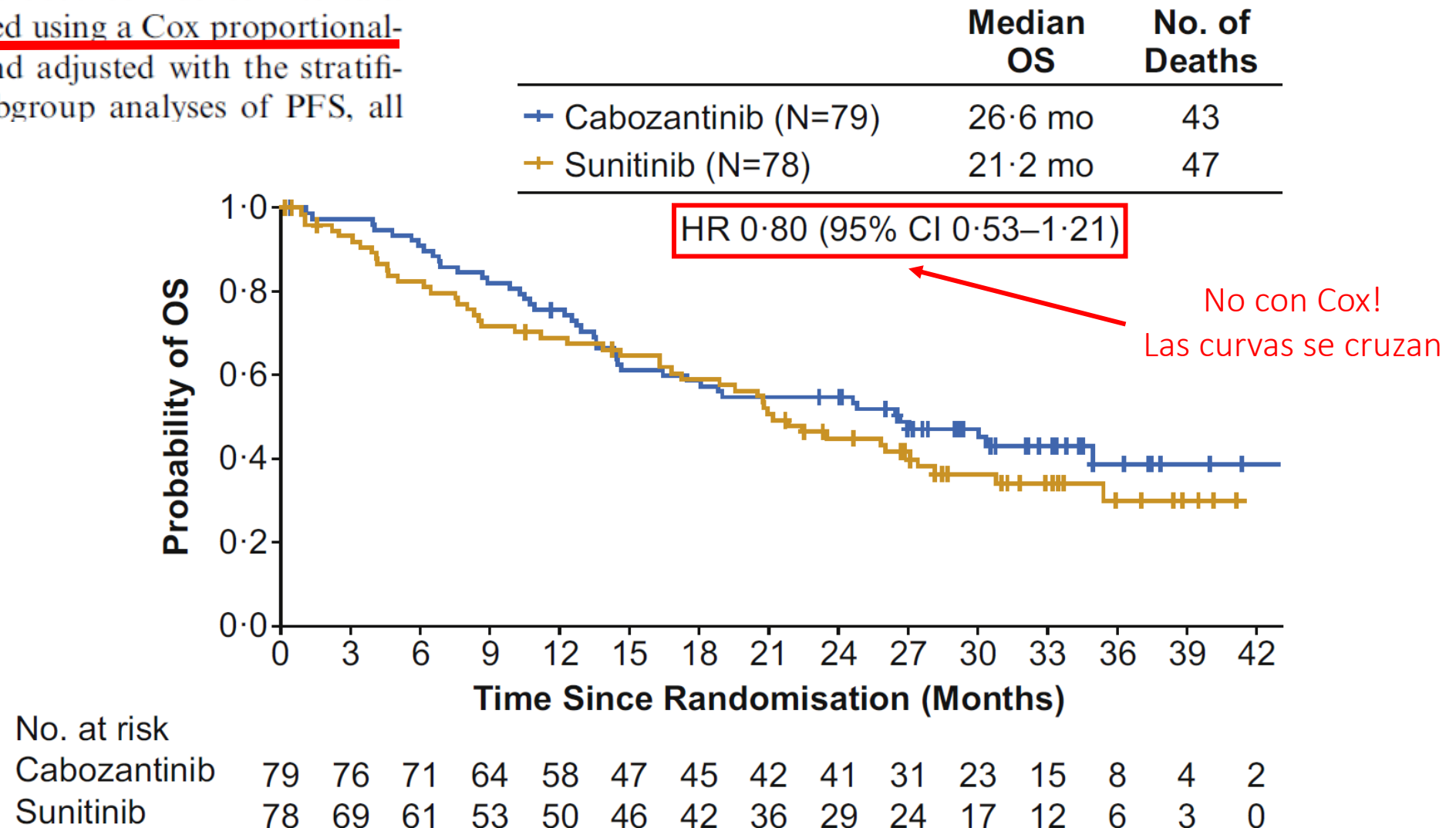
**Condiciones:** relación de tasas instantáneas es constante en el tiempo  
(*proportional hazards model*), relación logarítmica entre tasa instantánea de riesgo y variables explicativas, suceso irreversible, sólo ocurre una vez,...



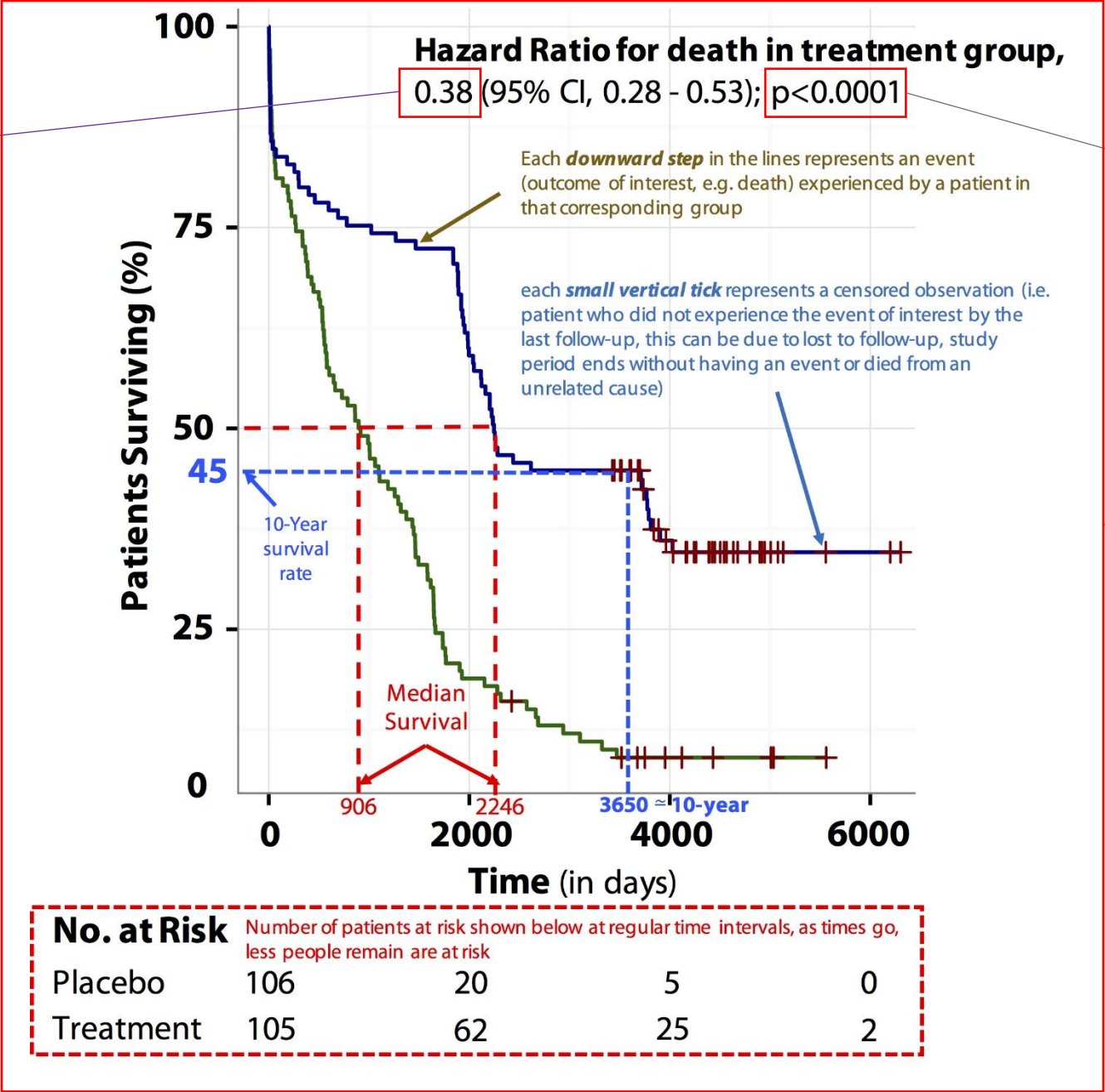
En esta situación **no sería correcto** asumir un efecto constante del tratamiento. Ambos efectos se anularían mutuamente.



and bone metastases [yes or no]). The Kaplan–Meier method [20] was used to estimate the median PFS and median OS and associated 95% confidence intervals. Hazard ratios were estimated using a Cox proportional-hazard regression model and adjusted with the stratification factors [21]. For subgroup analyses of PFS, all

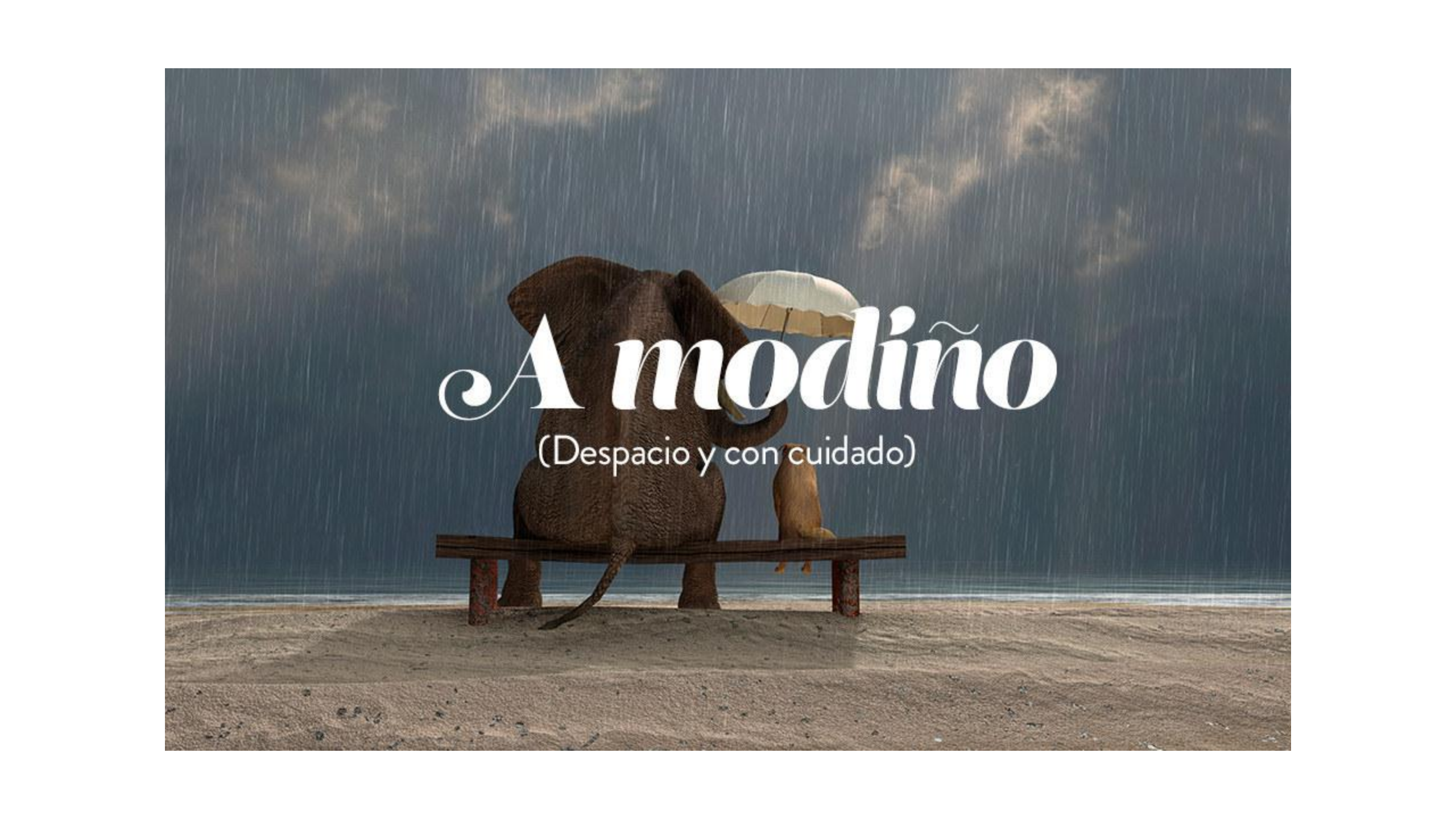


Cox proportional hazards model



Log-rank test

Kaplan Meier

A surreal scene featuring a large elephant and a small dog sitting on a wooden bench on a beach. It is raining heavily, and the elephant is holding a white umbrella over both of them. The background shows a dark, stormy sky and the ocean waves in the distance.

# *A modinho*

(Despacio y con cuidado)

# INTERPRETACIÓN PRÁCTICA

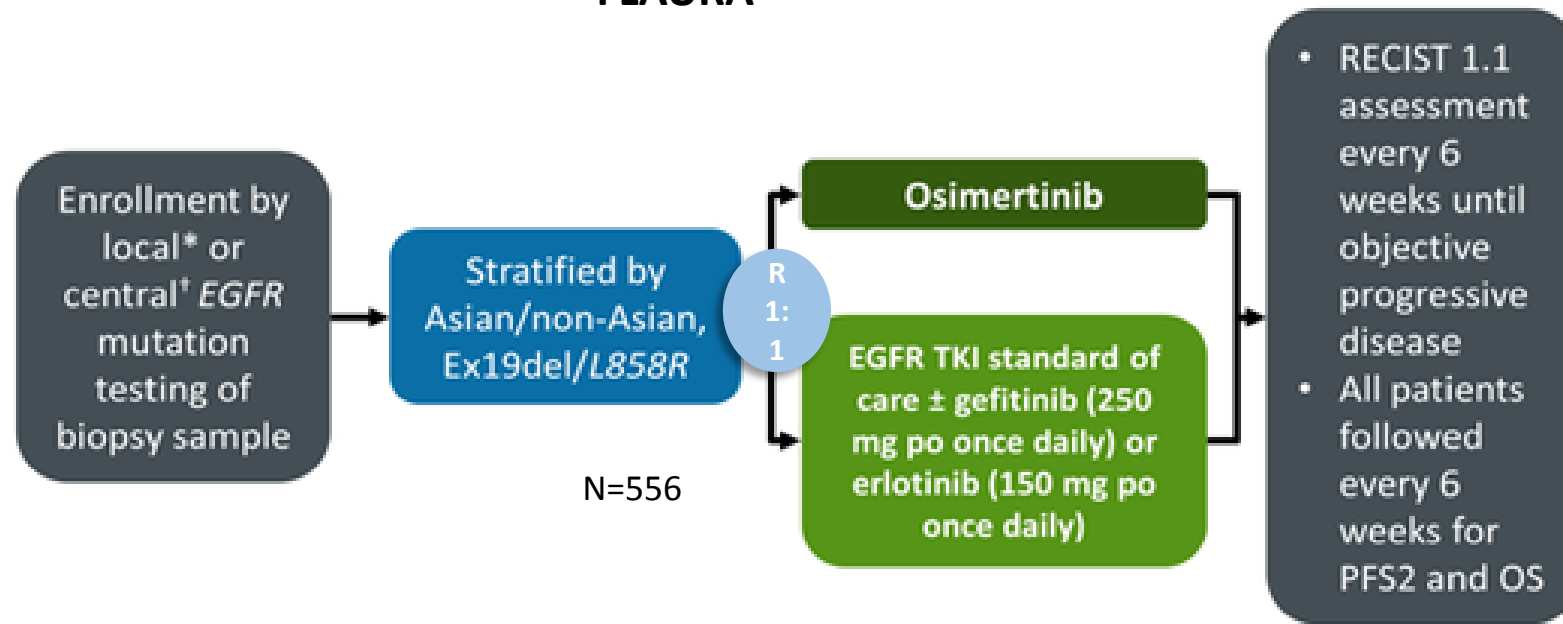
# INTERPRETACIÓN PRÁCTICA

ONC/HEM

Otras patologías

# Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

## FLAURA



- Primary endpoint: PFS; treated/stable CNS disease allowed

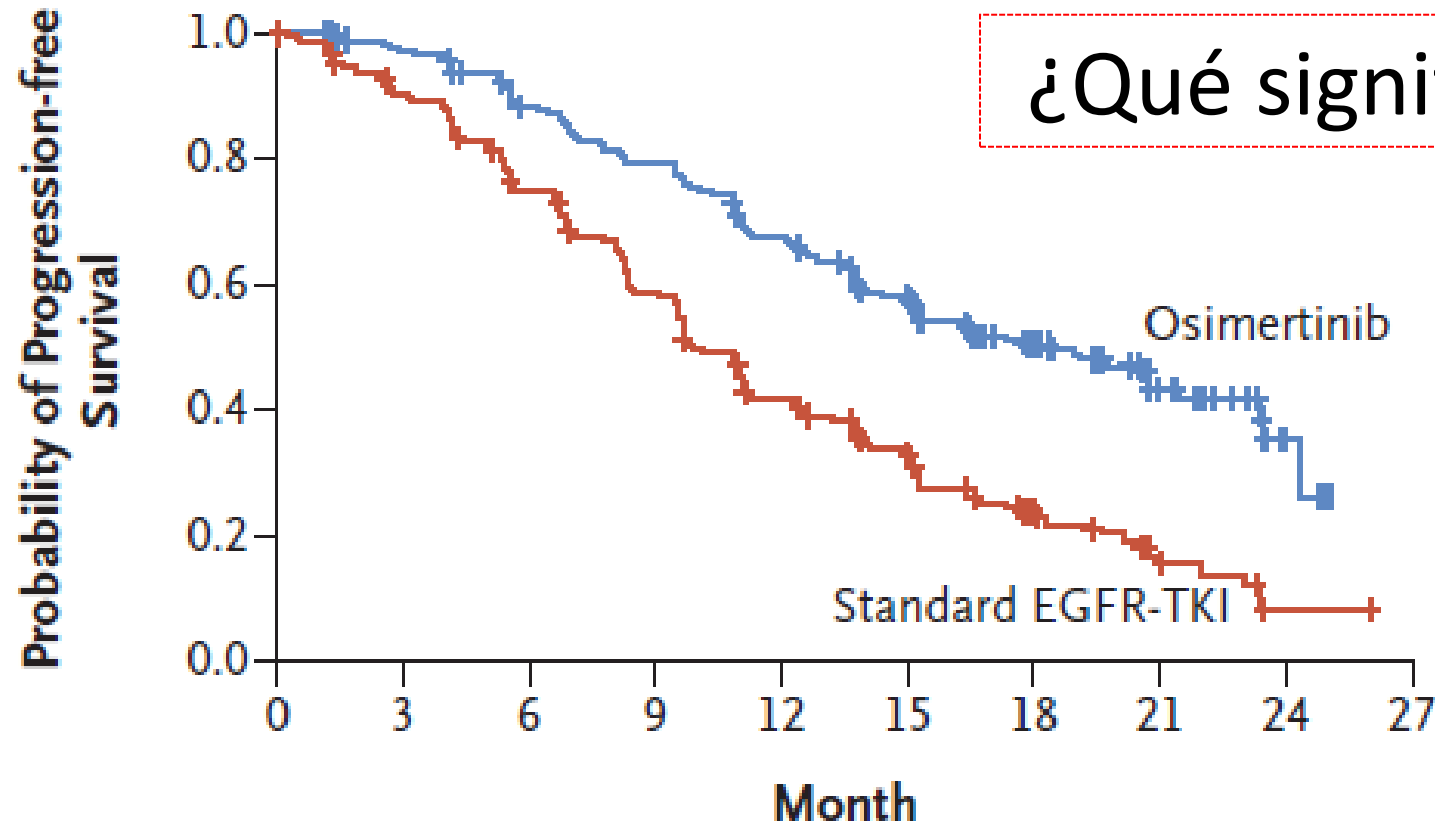
\*With central laboratory assessment performed for sensitivity.

†cobas™ *EGFR* mutation test (Roche Molecular Systems).

Clinicaltrials.gov. NCT02296125.

Hazard ratio for disease progression or death,  
0.46 (95% CI, 0.37–0.57)

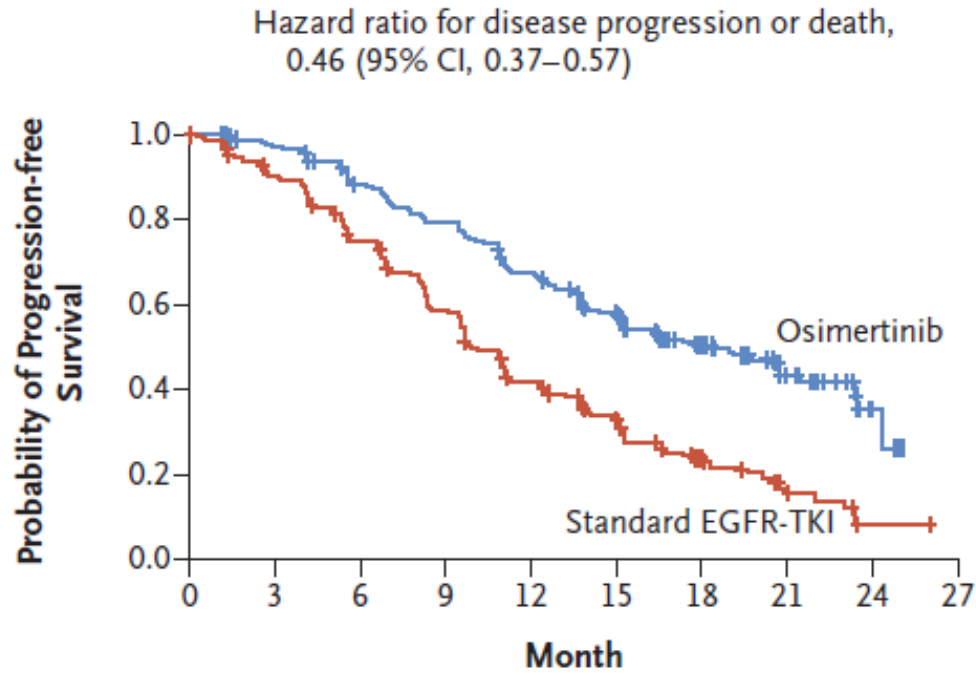
¿Qué significa HR = 0,46?



#### No. at Risk

|                   |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |

# HR



- HR = 0,46 indica que la “velocidad” a la que ocurre el evento es 0,46 veces superior en el grupo de **osimertinib** comparado con **EGFR estandar**
- Equivale a decir que es 0,54 veces inferior → “osimertinib produce una reducción del riesgo instantáneo de progresión del 54%”

| No. at Risk       |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |

# HR

## Ejemplo velocidad (I):

- Si voy a 125 km/h y quiero ir a una velocidad 0,665 veces “superior”  $\rightarrow 125 \times 0,665 = 83,125$  km/h
- Es lo mismo que decir que reduzco la velocidad 0,335 veces  $\rightarrow 125 \times 0,335 = 41,875$  ;  $125 - 41,875 = 83,125$  km/h

# HR

$$h(t|\text{Trat, Gravedad, Marcador})=h_0(t)\cdot\exp(-0.625\cdot\text{Trat} + -0.131\cdot\text{Gravedad} - 1.184\cdot\text{Marcador})$$

$$\text{Hazard Ratio (HR)} = \exp(b)$$

| <i><b>Coefficiente b</b></i> | <i><b>Hazard Ratio (HR)</b></i> | <i><b>Efecto del factor</b></i>     | <i><b>Evento negativo (progresión, muerte)</b></i> |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Negativo                     | < 1                             | Enlentece el tiempo hasta el evento | Aumenta la supervivencia                           |
| Cero                         | 1                               | Neutro                              |                                                    |
| Positivo                     | > 1                             | Acelera el tiempo hasta el evento   | Disminuye al supervivencia                         |

# HR + IC 95%

Valor de significación estadística del HR para estudios de superioridad

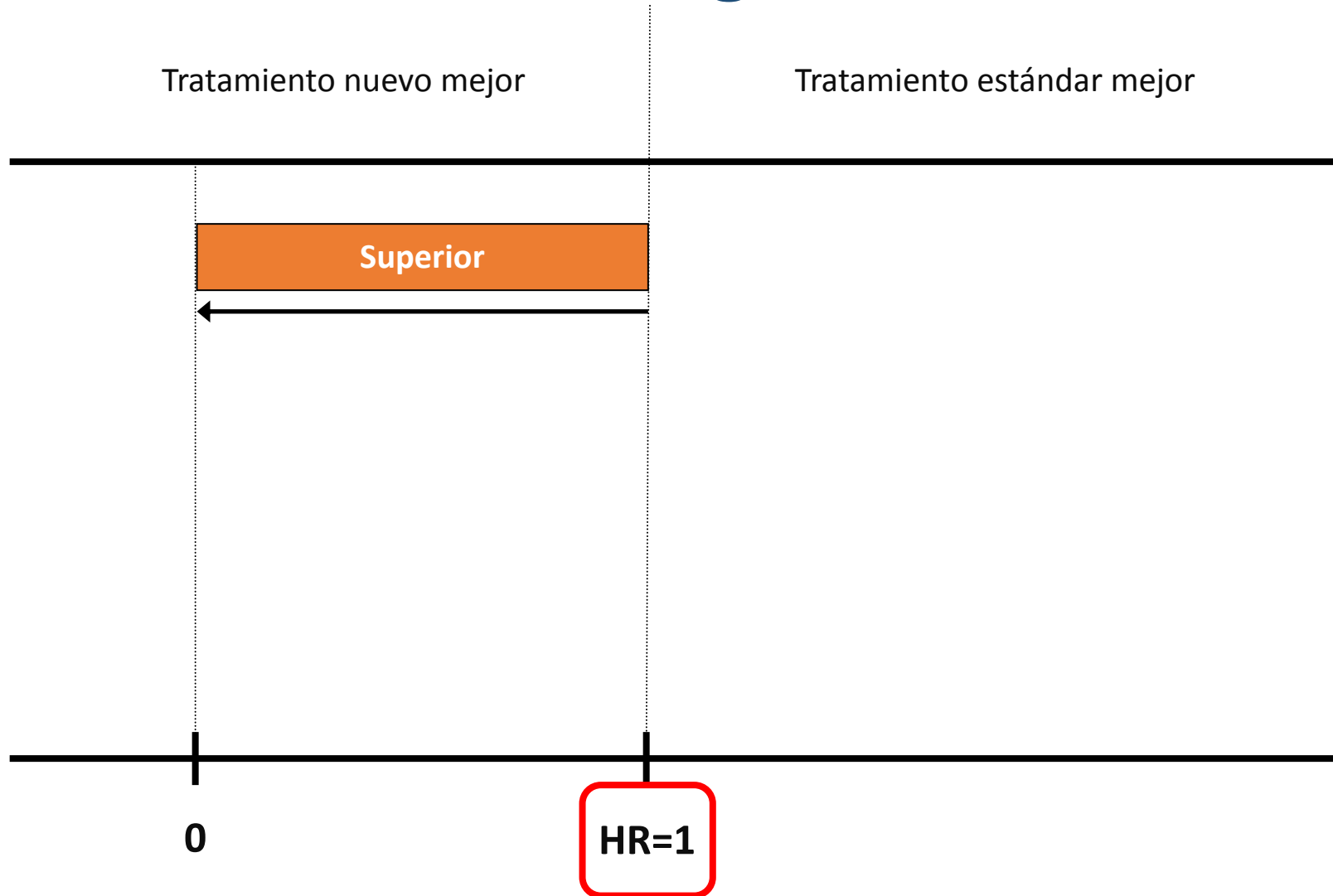
Medida relativa (tipo RR o OR) debemos comprobar si el IC (95%) del HR incluye o no el valor 1

**H<sub>0</sub>:** las dos curvas son iguales, es decir, se superponen. Por tanto el HR sería igual a 1 (HR=1)

Si el IC (95%) del HR **incluye** el valor 1 diremos que **no** existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos

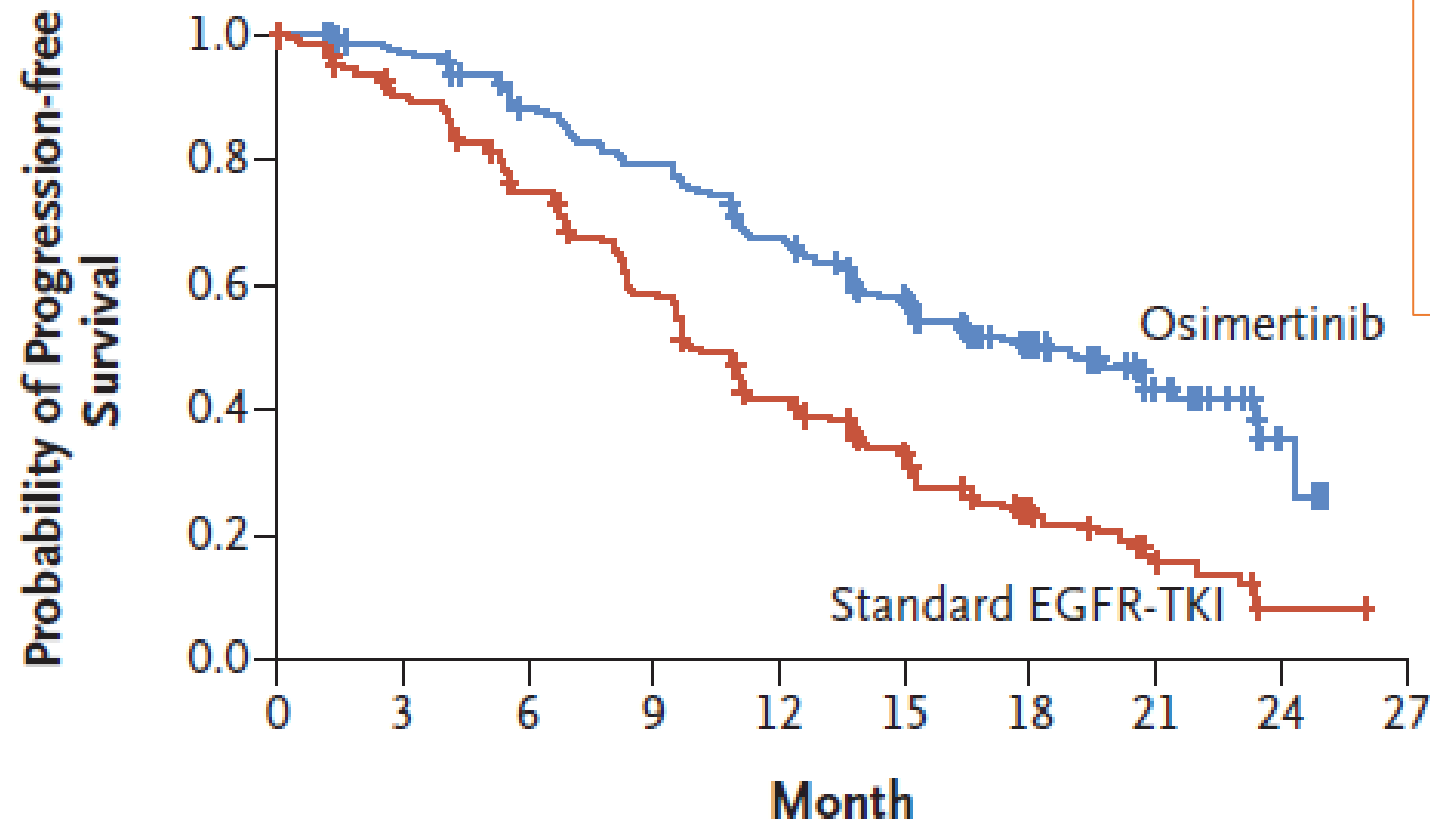
Si el IC (95%) del HR **no incluye** el valor 1 diremos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos

# Evento negativo



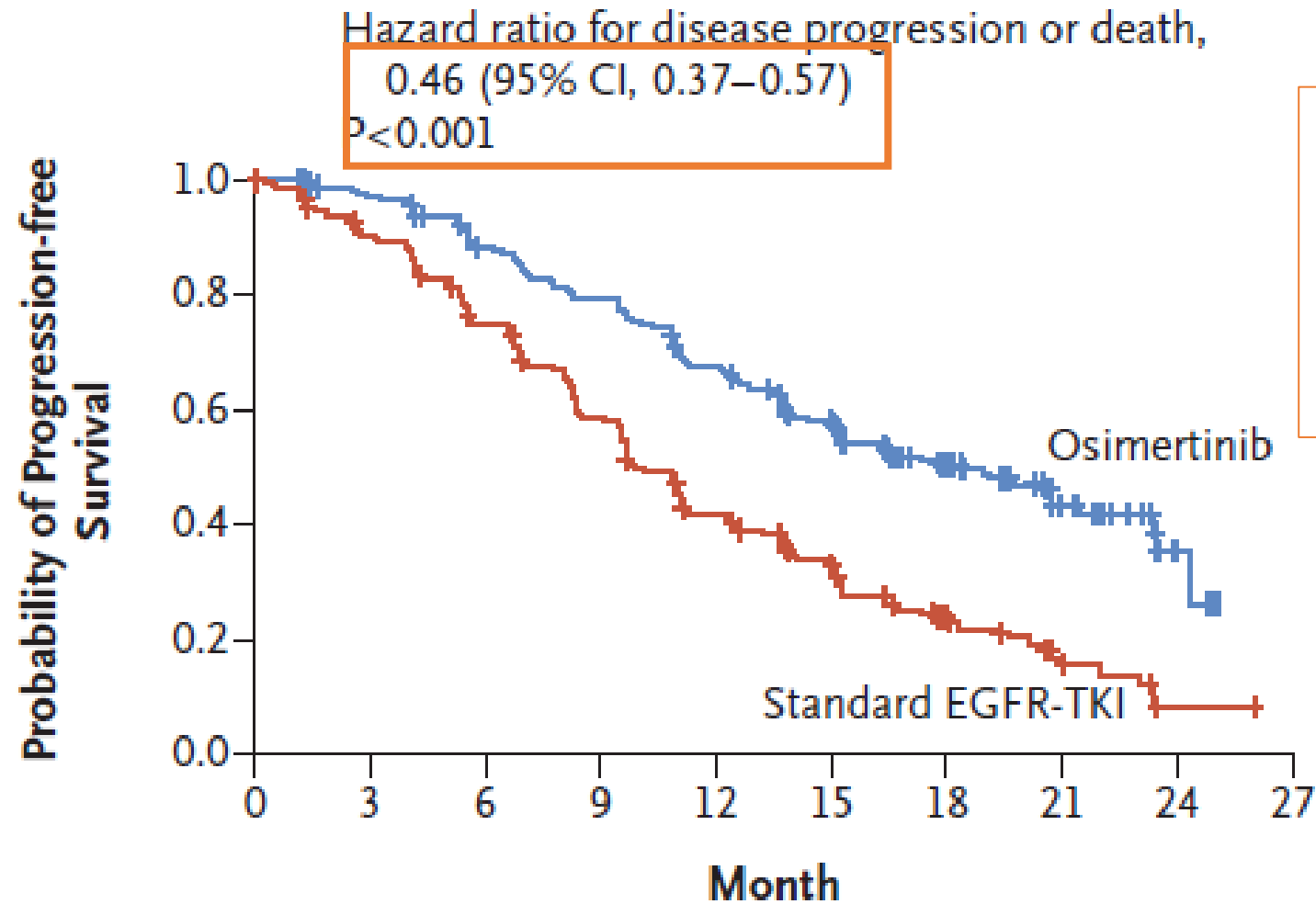
Hazard ratio for disease progression or death,  
0.46 (95% CI, 0.37–0.57)

¿Es estadísticamente significativa la diferencia entre las curvas?



#### No. at Risk

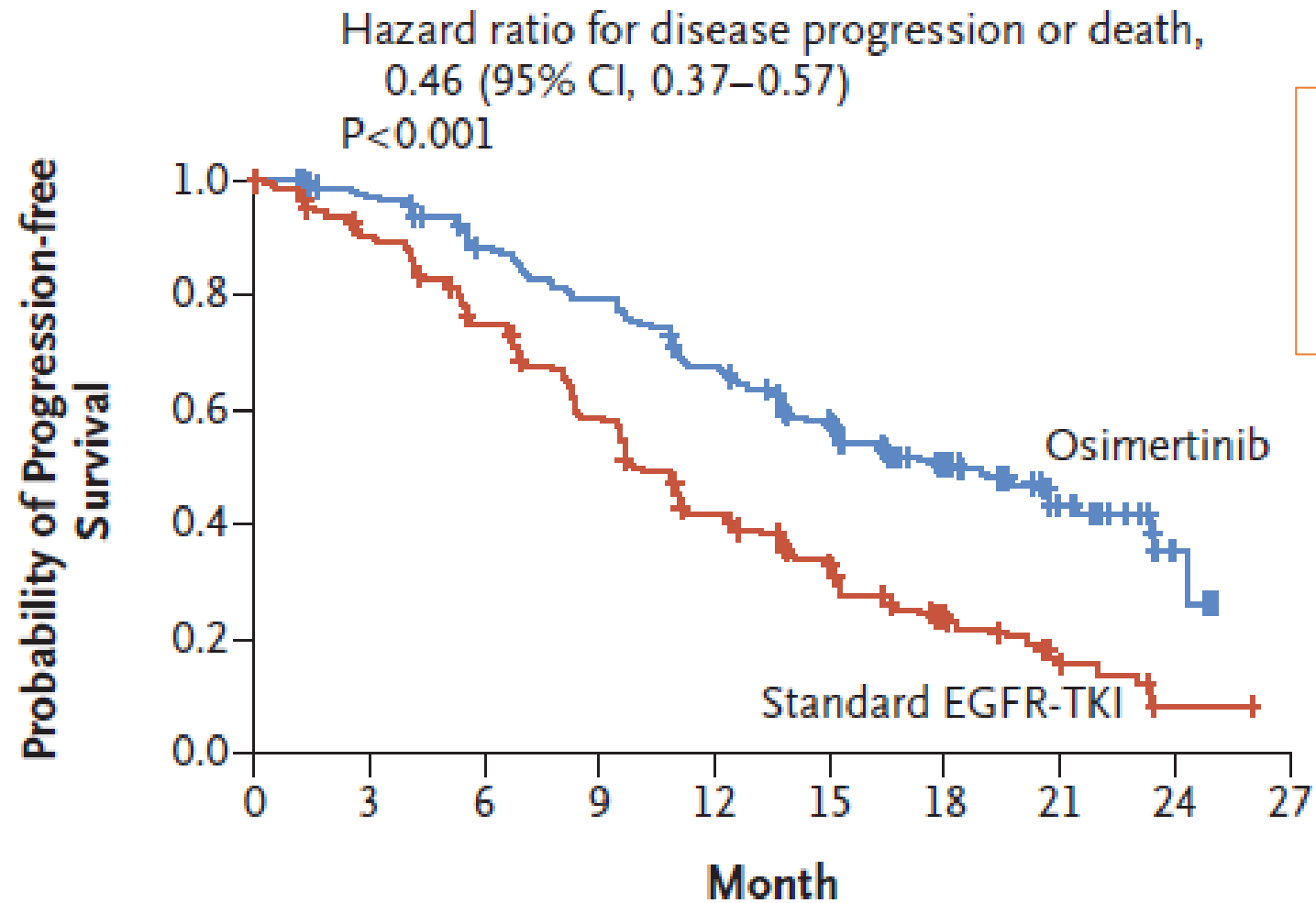
|                   |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |



¿Es estadísticamente significativa la diferencia entre las curvas?

#### No. at Risk

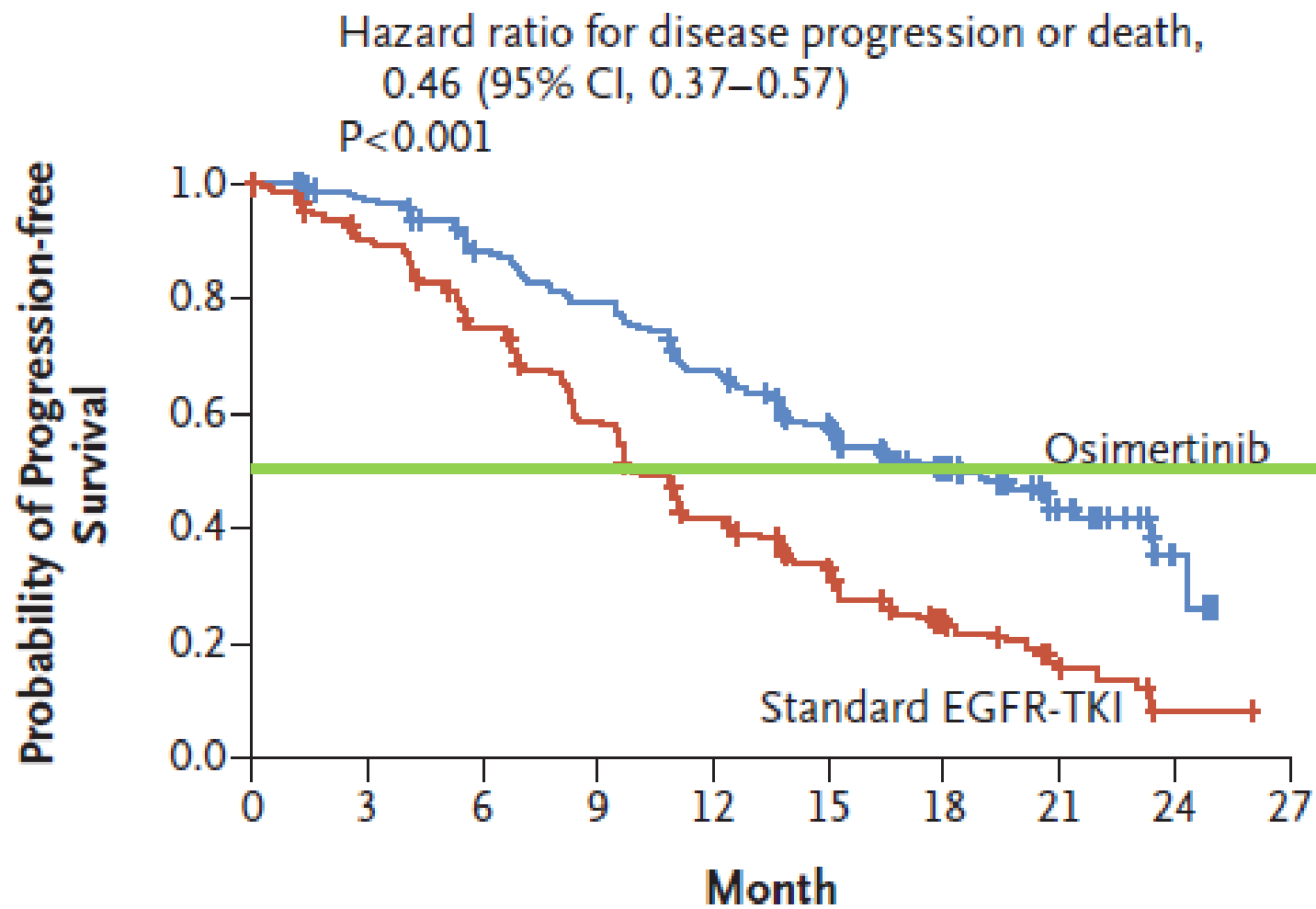
|                   |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |



¿Podemos extraer  
más información de  
las curvas?

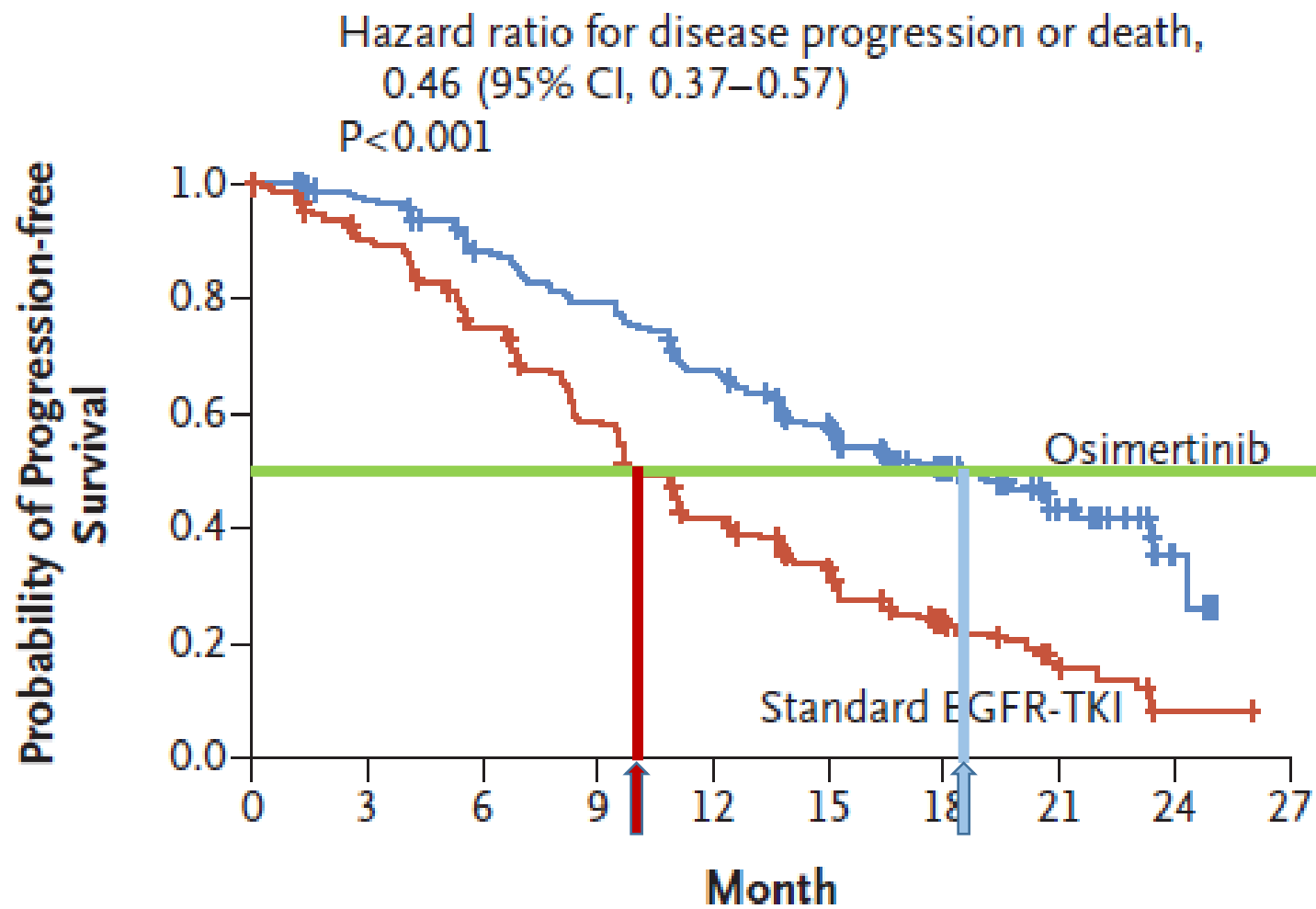
#### No. at Risk

|                   |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |



**No. at Risk**

|                   |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |

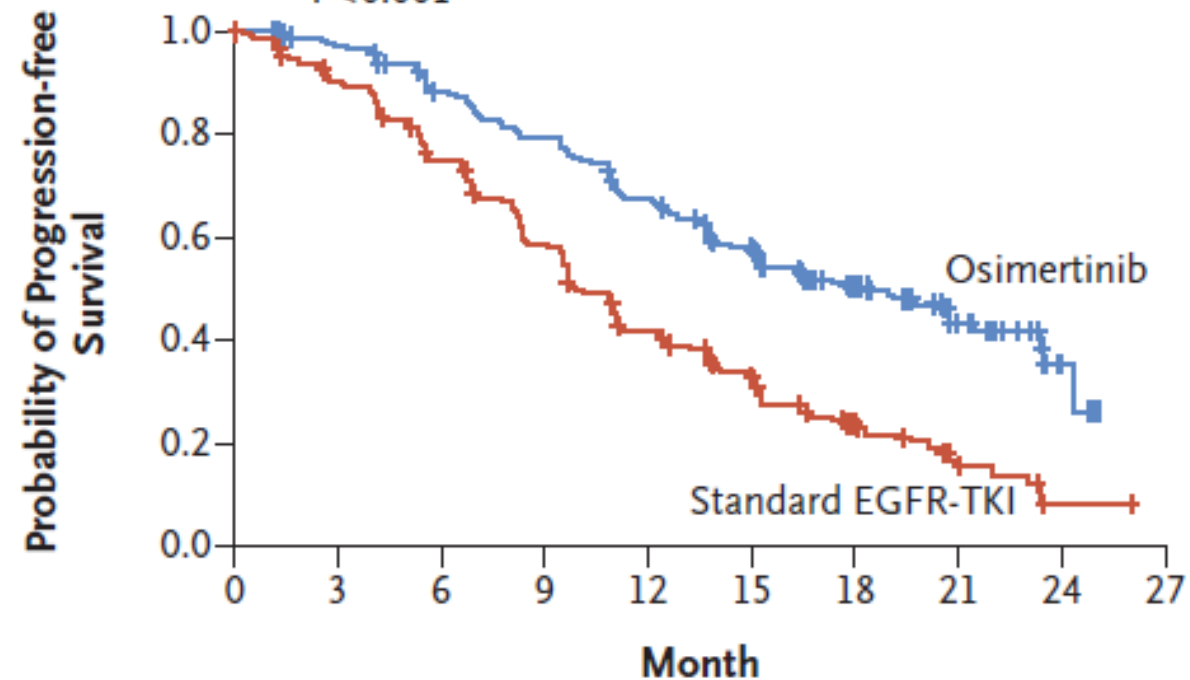


**No. at Risk**

|                   |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |

|                   | No. of Patients | Median Progression-free Survival (95% CI) |
|-------------------|-----------------|-------------------------------------------|
| Osimertinib       | 279             | 18.9 (15.2–21.4)                          |
| Standard EGFR-TKI | 277             | 10.2 (9.6–11.1)                           |

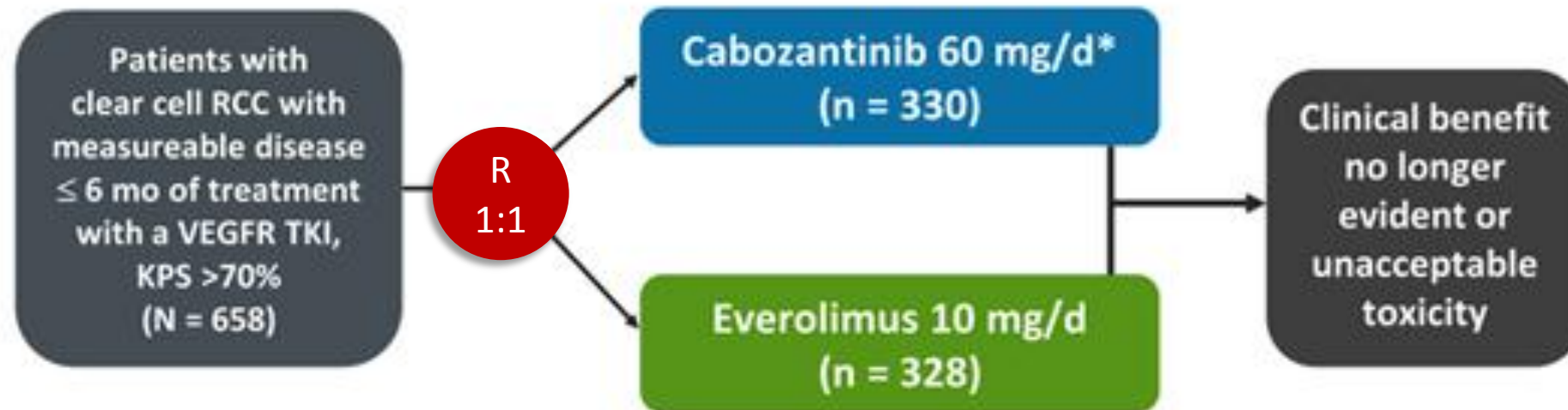
Hazard ratio for disease progression or death,  
0.46 (95% CI, 0.37–0.57)  
P<0.001



| No. at Risk       |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Osimertinib       | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| Standard EGFR-TKI | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2 | 0 |

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

## METEOR

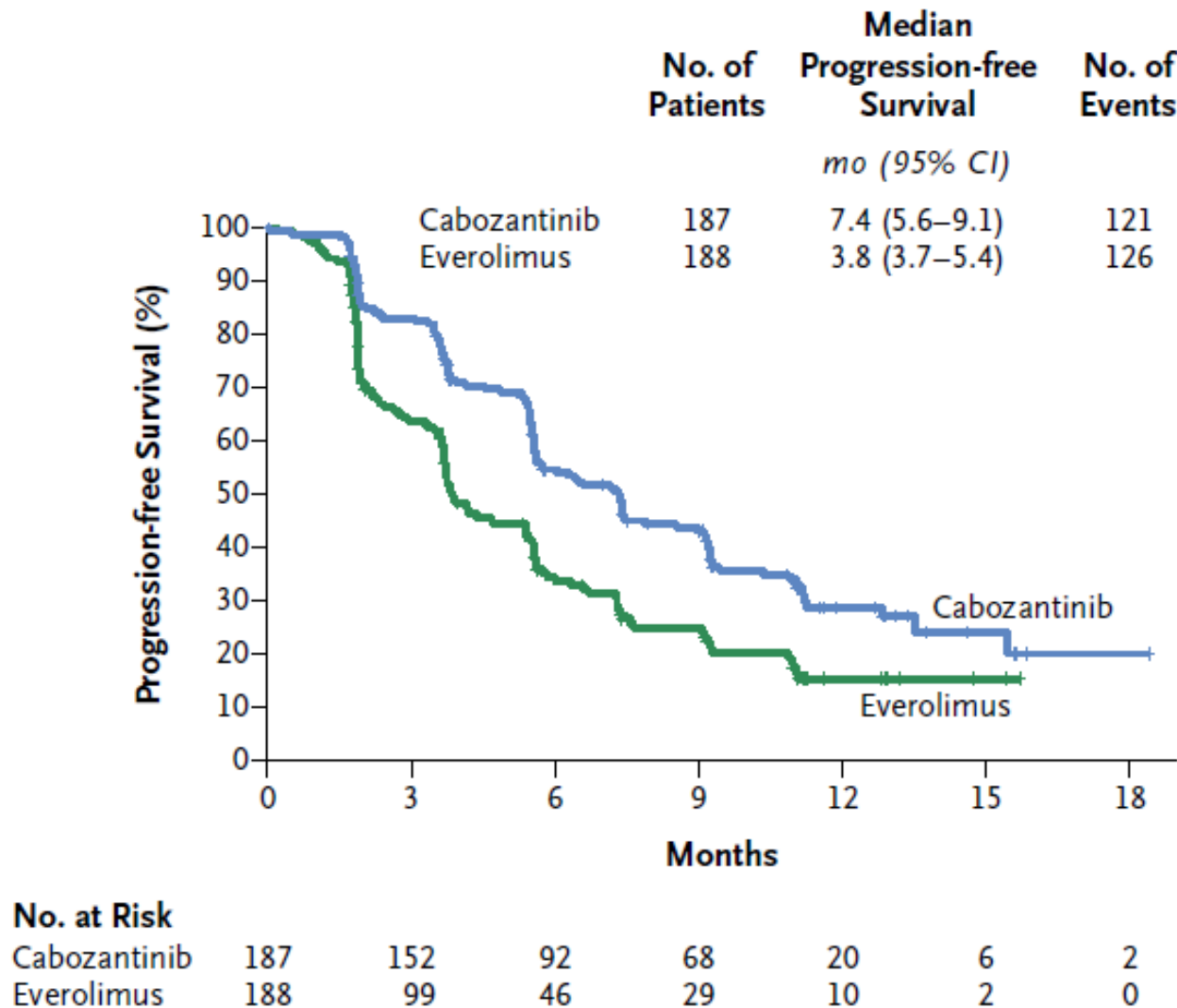


- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: OS, ORR

\*Dose reductions as needed for AEs:  
cabozantinib 40 mg then 20 mg;  
everolimus 5 mg then 2.5 mg

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

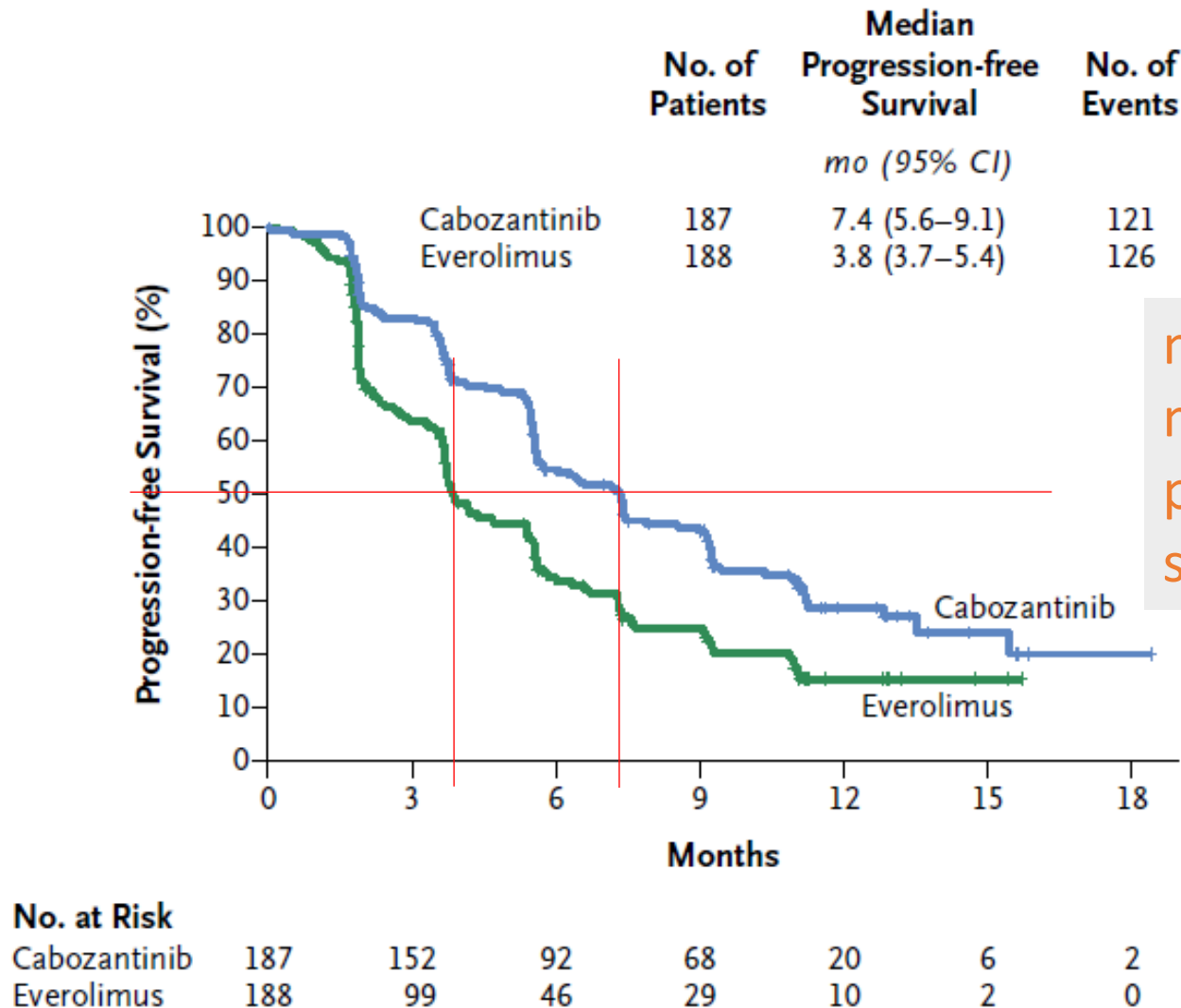
METEOR



N Engl J Med 2015;373:1814-23.

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

## METEOR

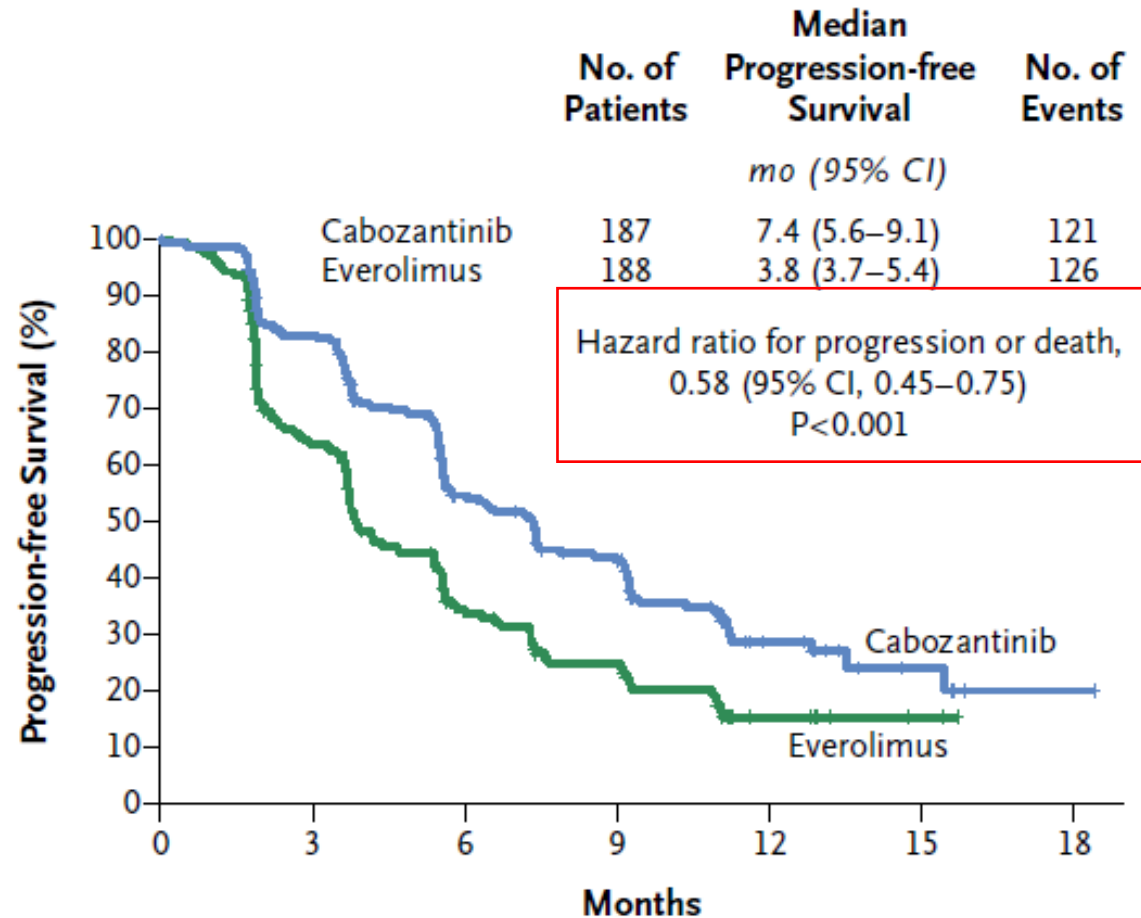


Δ 3,1 meses

mediana PFS (o SLP):  
momento en el que la  
probabilidad acumulada de  
supervivencia es del 50%.

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

## METEOR



No. at Risk

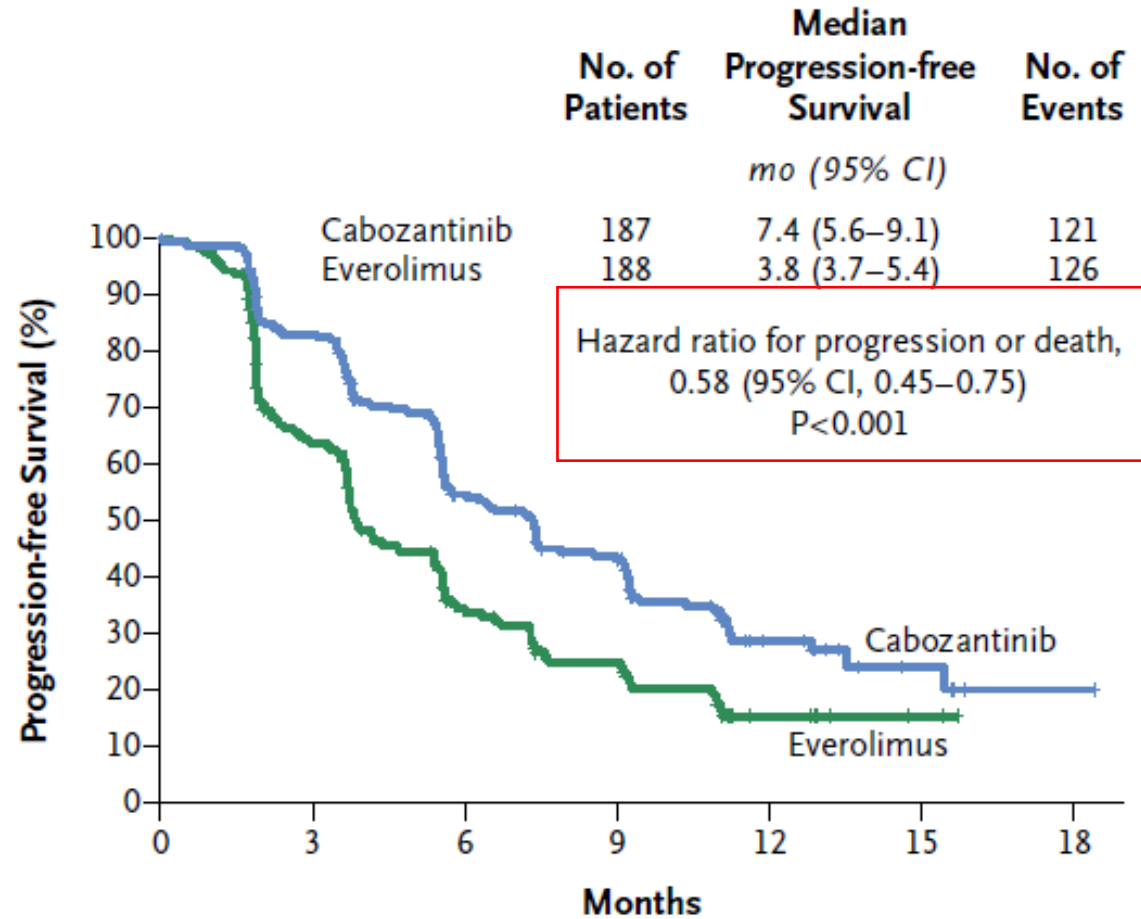
|              |     |     |    |    |    |   |   |
|--------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Cabozantinib | 187 | 152 | 92 | 68 | 20 | 6 | 2 |
| Everolimus   | 188 | 99  | 46 | 29 | 10 | 2 | 0 |

El riesgo instantáneo de progresar se ve reducido entre un 25 y un 55%, con una seguridad del 95% (probabilidad de equivocarnos < 5%), en el grupo cabozantinib.

Podemos afirmar que el resultado es estadísticamente significativo, ya que la p es inferior a 0,05.

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

## METEOR



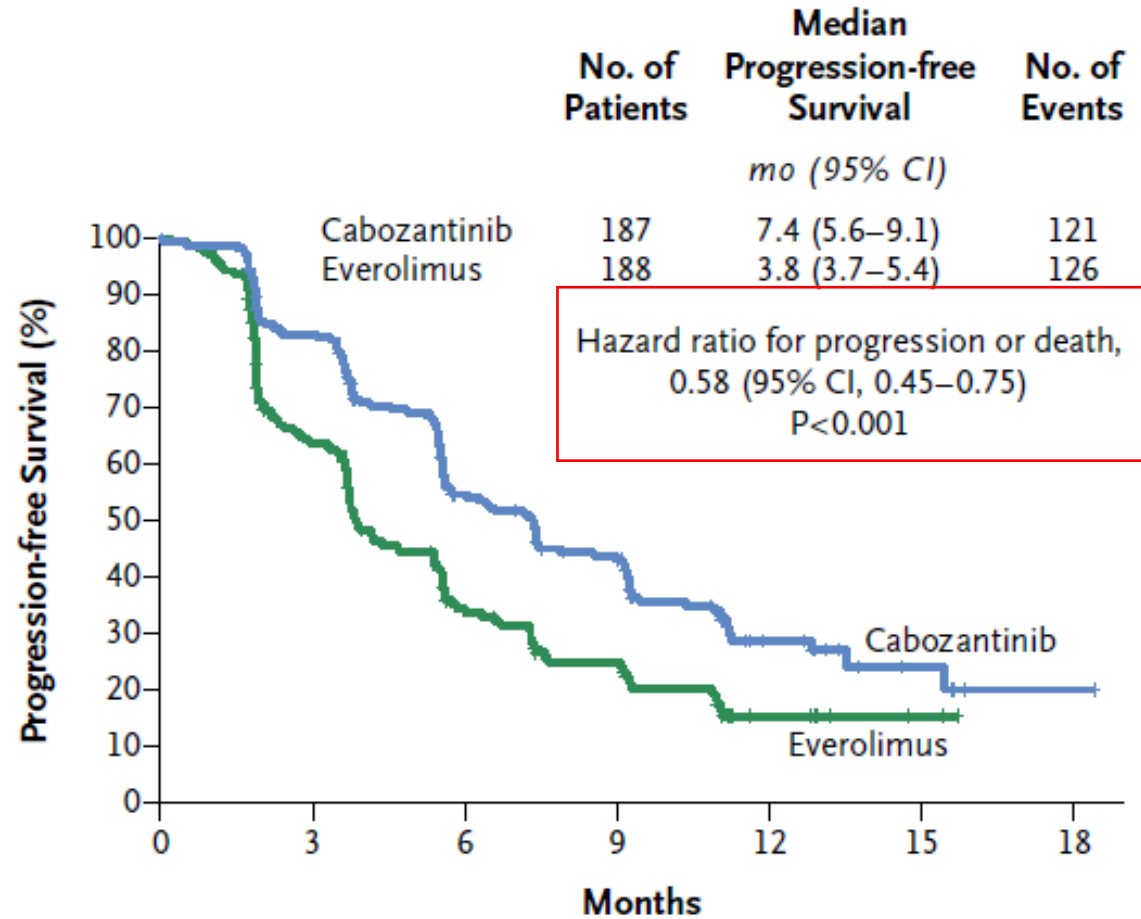
¿y si no tuviéramos la “p”?  
¿podríamos decir algo de la significación estadística?

### No. at Risk

|              |     |     |    |    |    |   |   |
|--------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Cabozantinib | 187 | 152 | 92 | 68 | 20 | 6 | 2 |
| Everolimus   | 188 | 99  | 46 | 29 | 10 | 2 | 0 |

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

## METEOR



No. at Risk

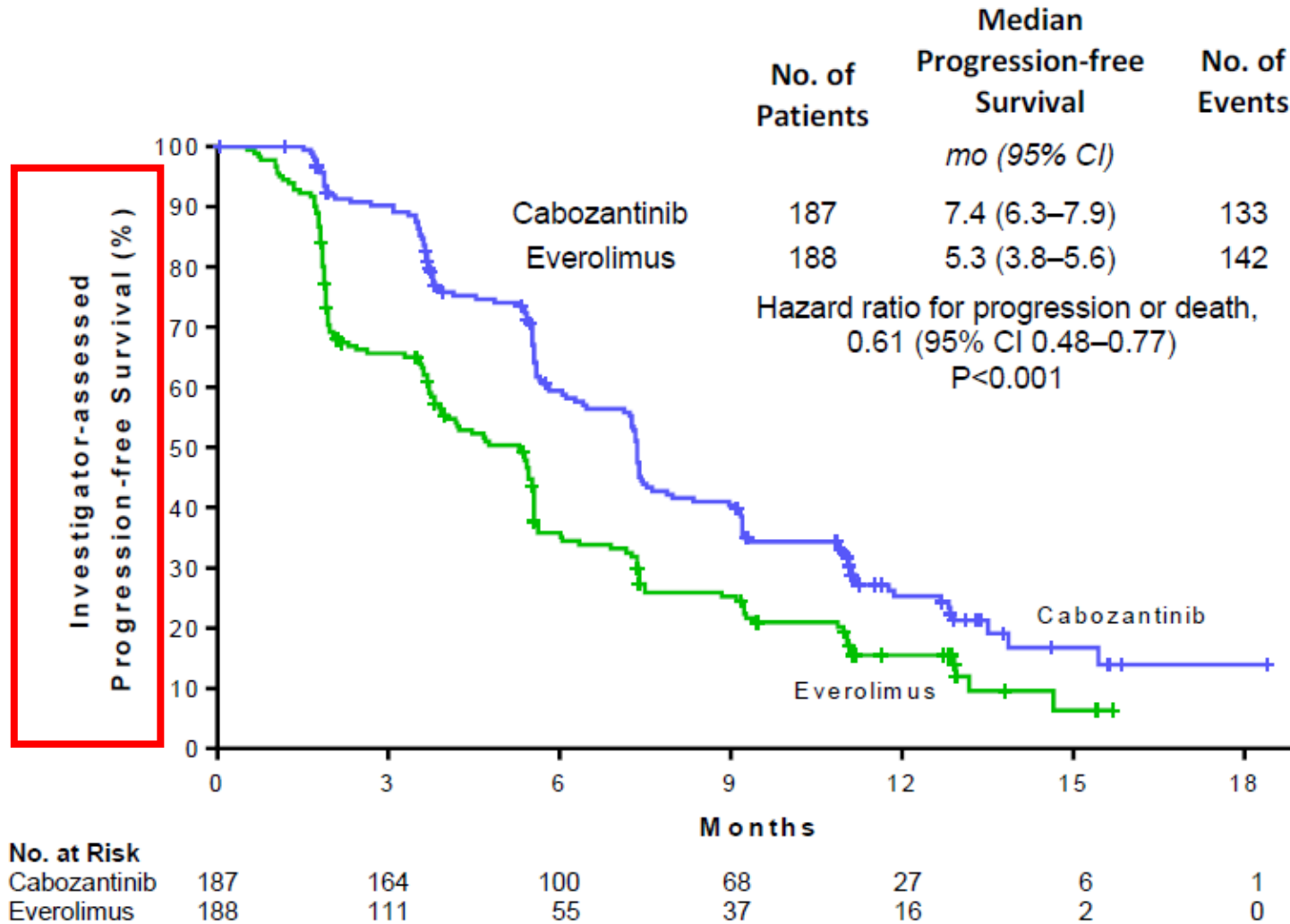
|              |     |     |    |    |    |   |   |
|--------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Cabozantinib | 187 | 152 | 92 | 68 | 20 | 6 | 2 |
| Everolimus   | 188 | 99  | 46 | 29 | 10 | 2 | 0 |

¿y si no tuviéramos la “p”?  
¿podríamos decir algo de la significación estadística?

Superioridad → IC 95% no cruza el 1  
→ estadísticamente significativo

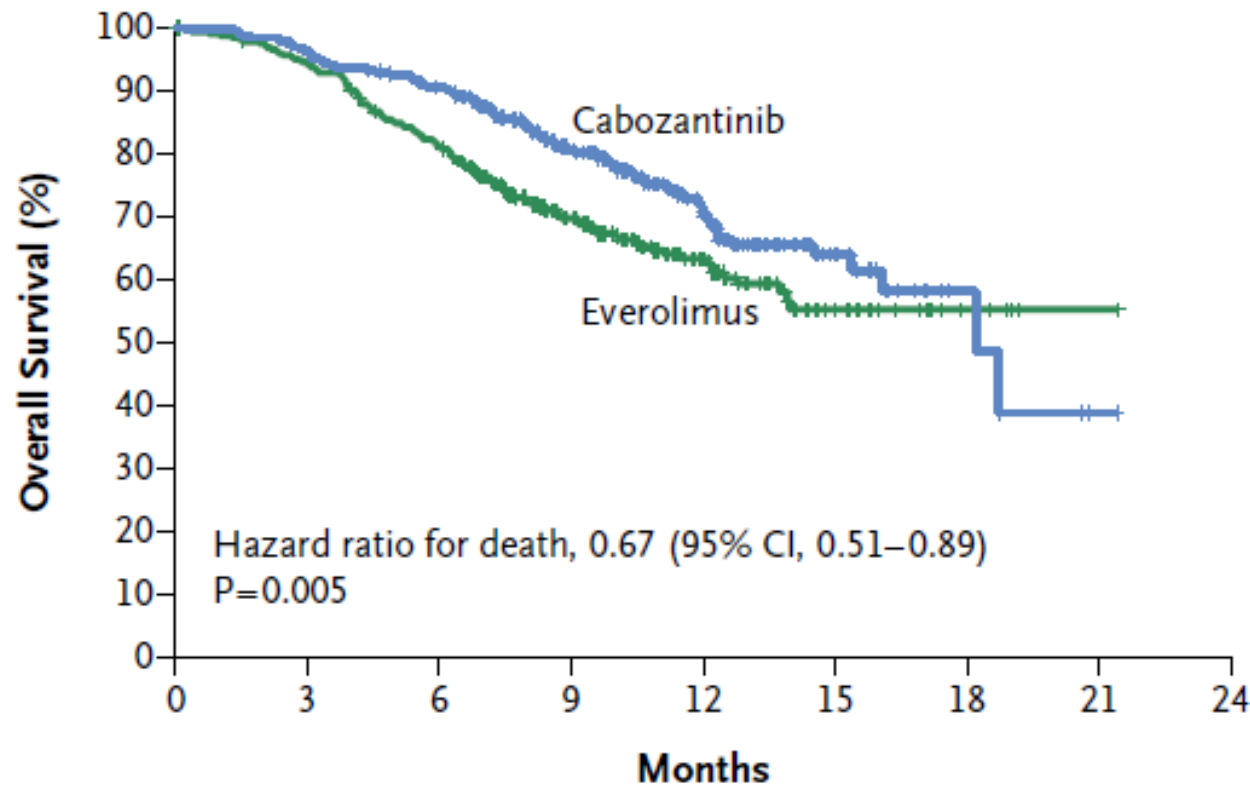
# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

METEOR



# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

METEOR

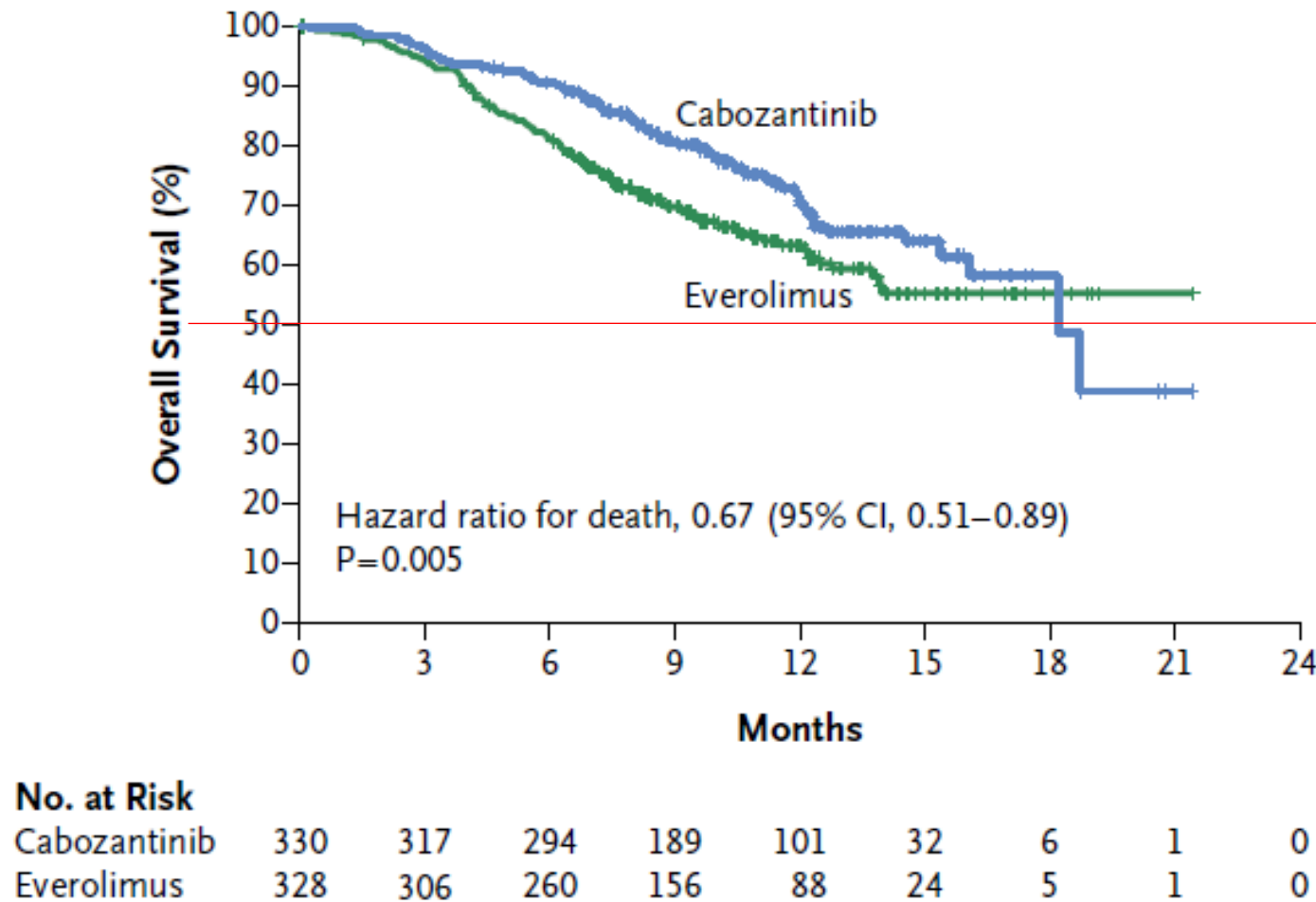


## No. at Risk

|              |     |     |     |     |     |    |   |   |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|---|
| Cabozantinib | 330 | 317 | 294 | 189 | 101 | 32 | 6 | 1 | 0 |
| Everolimus   | 328 | 306 | 260 | 156 | 88  | 24 | 5 | 1 | 0 |

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

METEOR

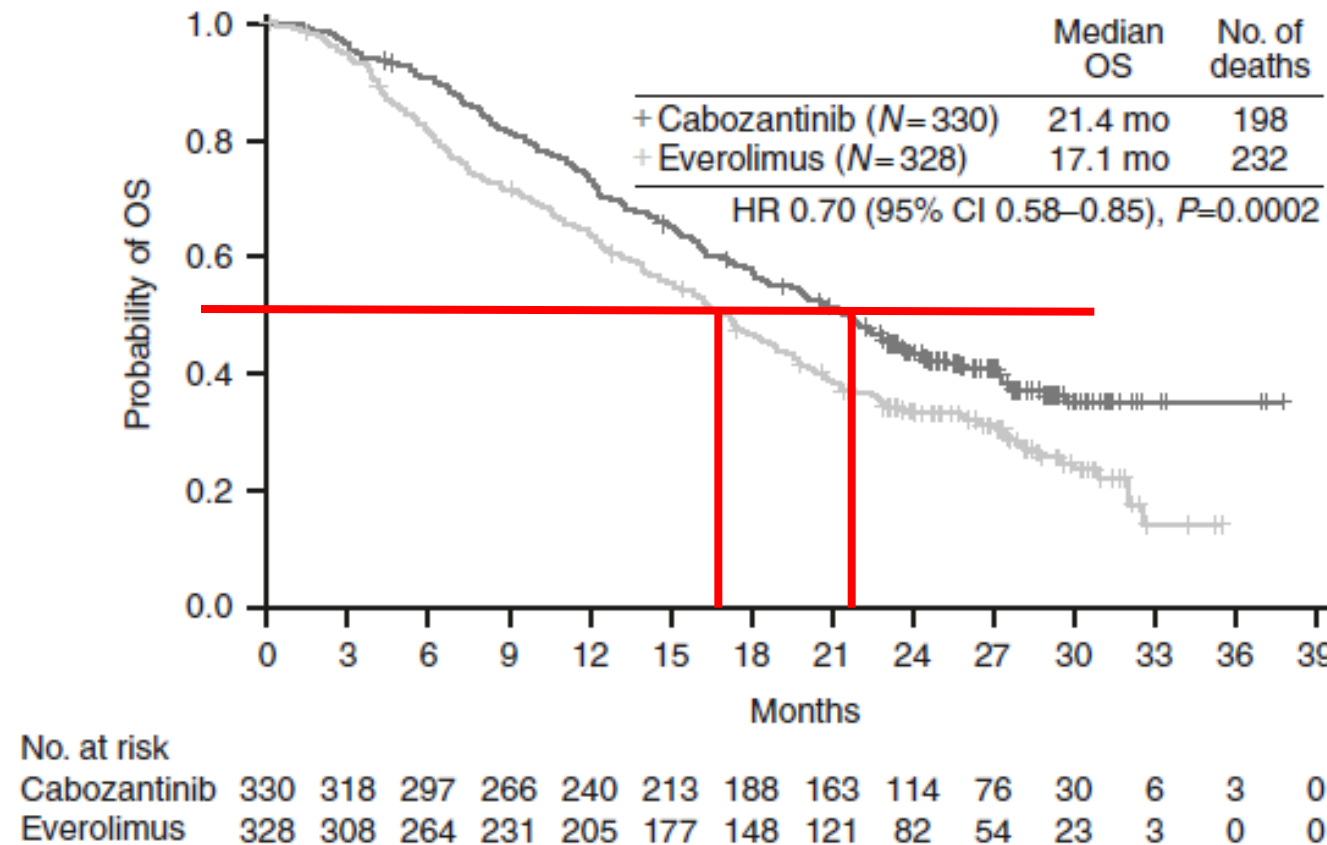


Seguimiento mínimo de 6 meses

N Engl J Med 2015;373:1814-23.

# Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

METEOR



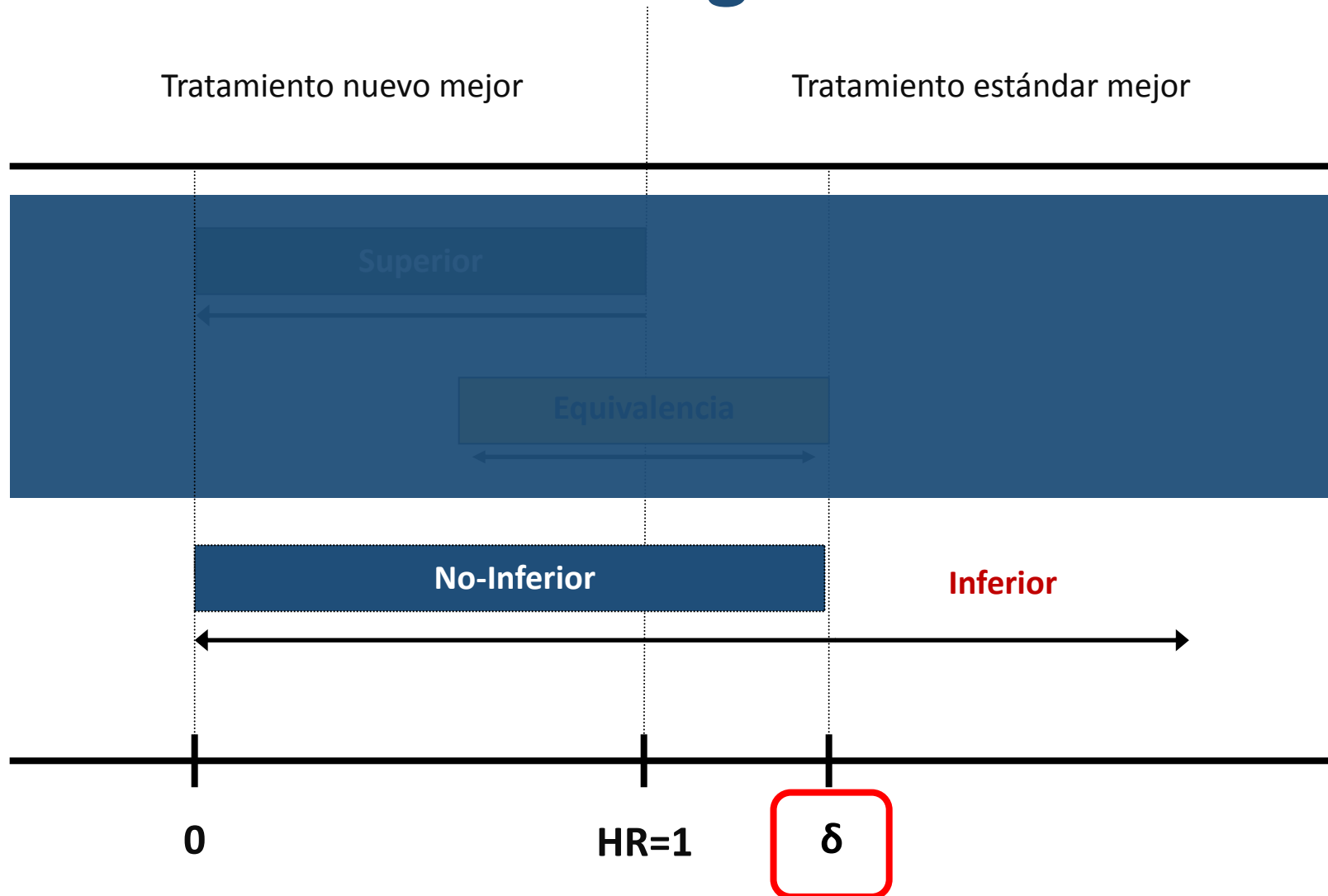
Seguimiento mediano 28 meses

# HR + IC 95%

Valor de significación estadística del HR para estudios de no inferioridad

- El contraste de hipótesis para el HR no se hace frente al valor de la hipótesis nula ( $HR=1$ ), sino que se realiza frente a un valor predeterminado a priori en el protocolo, denominado **Límite de No Inferioridad (LNI) =  $\delta$**
- La determinación del LNI no es fácil, puede ser **subjetivo**, requiere consenso clínico
- LNI ( $\delta$ ): **Máxima diferencia** entre los tratamientos a comparar que vamos a considerar como clínicamente irrelevante

# Evento negativo



# HR + IC 95%

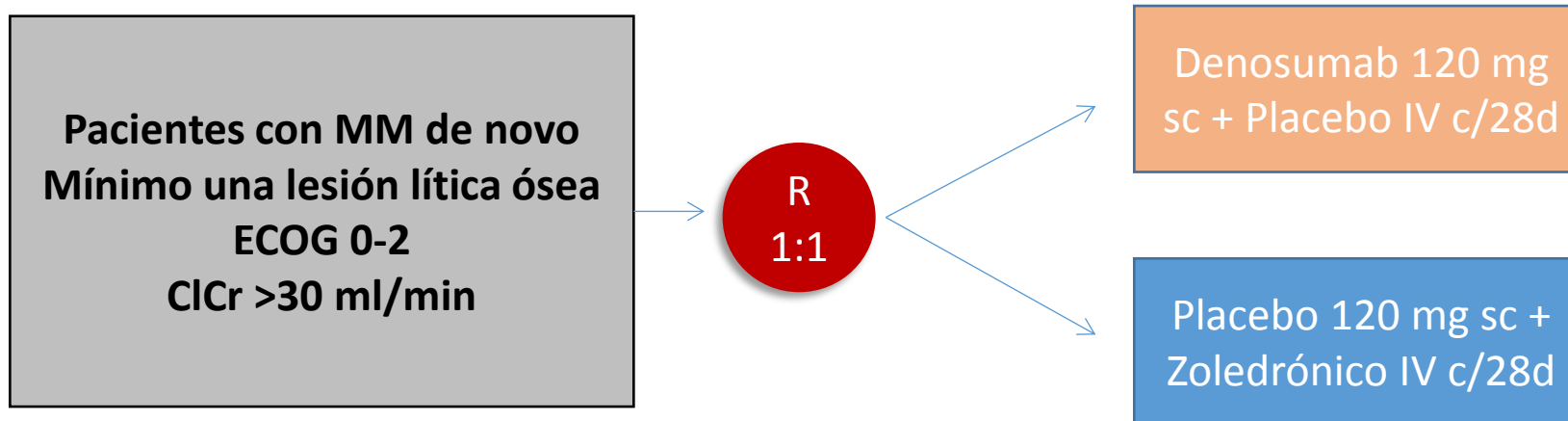
|                     | HIPÓTESIS NULA<br>H(o)       | HIPÓTESIS ALTERNATIVA<br>H(a)       |
|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <b>SUPERIORIDAD</b> | $C = E$<br>No hay diferencia | $E \neq C$<br><b>Son diferentes</b> |

# HR + IC 95%

|                     | HIPÓTESIS NULA<br>H(o)       | HIPÓTESIS ALTERNATIVA<br>H(a)       |
|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <b>SUPERIORIDAD</b> | $C = E$<br>No hay diferencia | $E \neq C$<br><b>Son diferentes</b> |

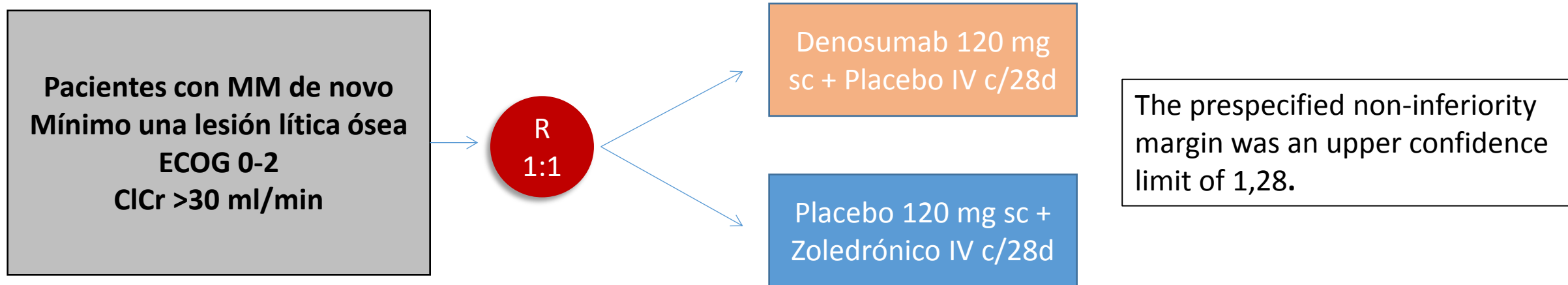
|                        | HIPÓTESIS NULA<br>H(o)                                    | HIPÓTESIS ALTERNATIVA<br>H(a)                                            |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>NO-INFERIORIDAD</b> | $C - E > \delta$<br>La diferencia es mayor de lo aceptado | $C - E \leq \delta$<br><b>La diferencia está dentro del margen de NI</b> |

# Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study



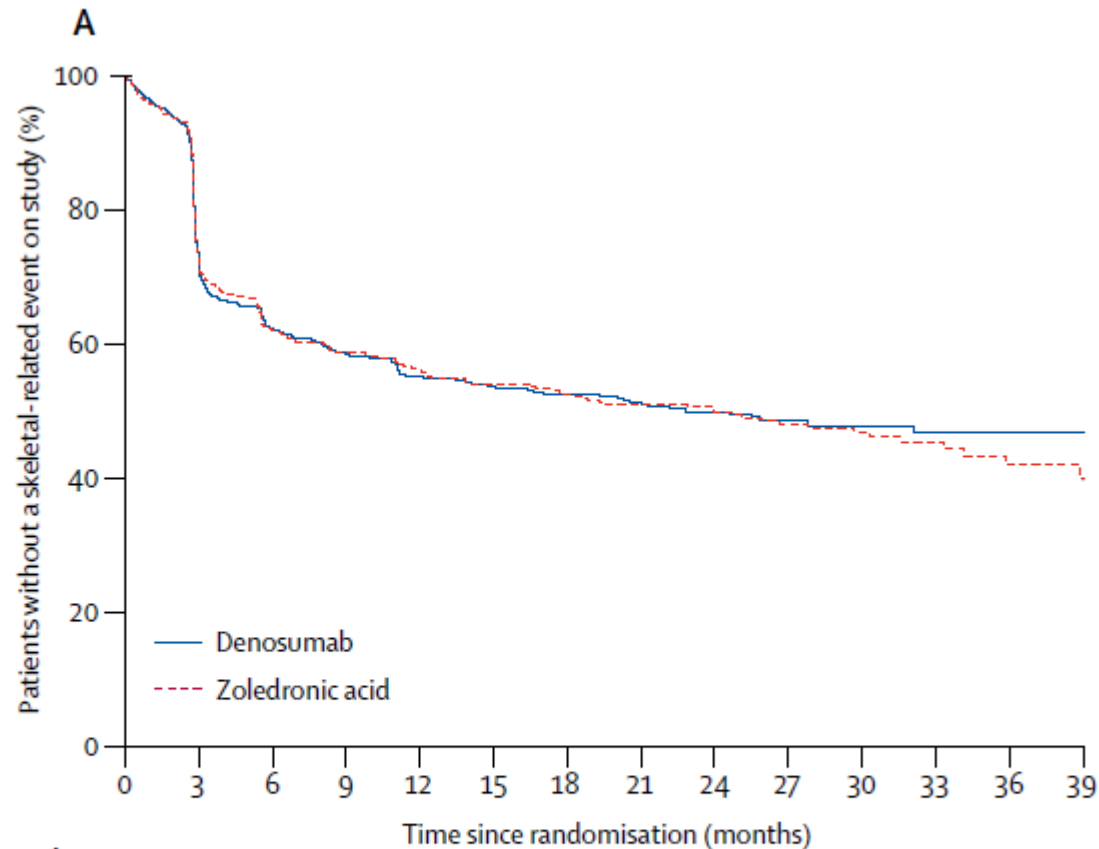
The primary endpoint was non-inferiority of denosumab to zoledronic acid with respect to time to first skeletal-related event

# Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study



The primary endpoint was non-inferiority of denosumab to zoledronic acid with respect to time to first skeletal-related event

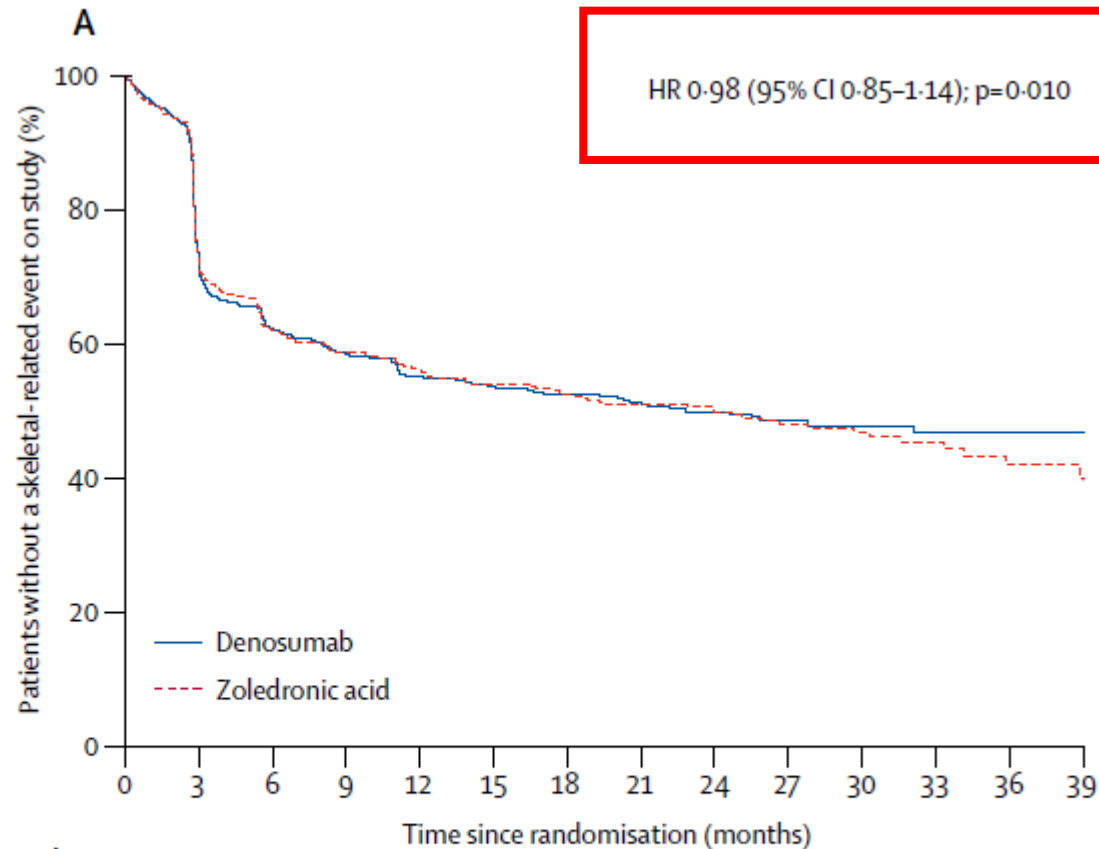
# Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study



## Number at risk (censored)

|                 |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Denosumab       | 859 | 583  | 453  | 370  | 303  | 243  | 197  | 160  | 127  | 99   | 77   | 50   | 35   | 22   |
|                 | (0) | (52) | (49) | (58) | (47) | (53) | (41) | (33) | (29) | (25) | (20) | (26) | (15) | (13) |
| Zoledronic acid | 859 | 595  | 450  | 361  | 288  | 239  | 190  | 152  | 125  | 95   | 69   | 48   | 31   | 18   |
|                 | (0) | (34) | (65) | (66) | (59) | (39) | (43) | (33) | (24) | (26) | (24) | (19) | (14) | (12) |

# Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study



HR 0,98 a favor de denosumab.

• **95% CI → 0,96–1,14**

Excluye el 1,18 que era el margen  $\delta$  predefinido

## Number at risk (censored)

|                 |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Denosumab       | 859 | 583  | 453  | 370  | 303  | 243  | 197  | 160  | 127  | 99   | 77   | 50   | 35   | 22   |
|                 | (0) | (52) | (49) | (58) | (47) | (53) | (41) | (33) | (29) | (25) | (20) | (26) | (15) | (13) |
| Zoledronic acid | 859 | 595  | 450  | 361  | 288  | 239  | 190  | 152  | 125  | 95   | 69   | 48   | 31   | 18   |
|                 | (0) | (34) | (65) | (66) | (59) | (39) | (43) | (33) | (24) | (26) | (24) | (19) | (14) | (12) |

## Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study

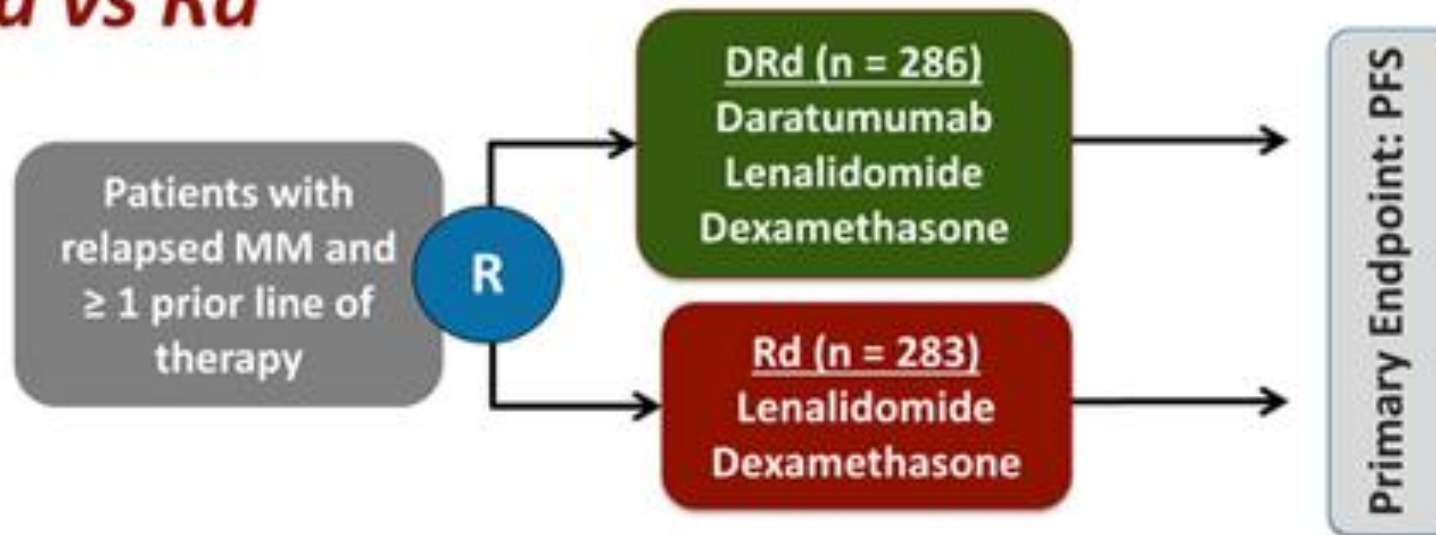
- Margen superior de HR: **1,18** (=LNI= $\delta$ )
- Ho: The primary null hypothesis of the study is that denosumab is inferior to zoledronic acid with respect to the primary endpoint of time to first on-study skeletal-related event

Como el extremo superior del IC 95% obtenido en el ensayo (1,14) no supera el LNI (1,18), se rechaza la Ho, quedando demostrada la no-inferioridad de denosumab versus ácido zolédronico.

Más ejemplos de interpretación de  
ensayos clínicos en  
Oncología/Hematología

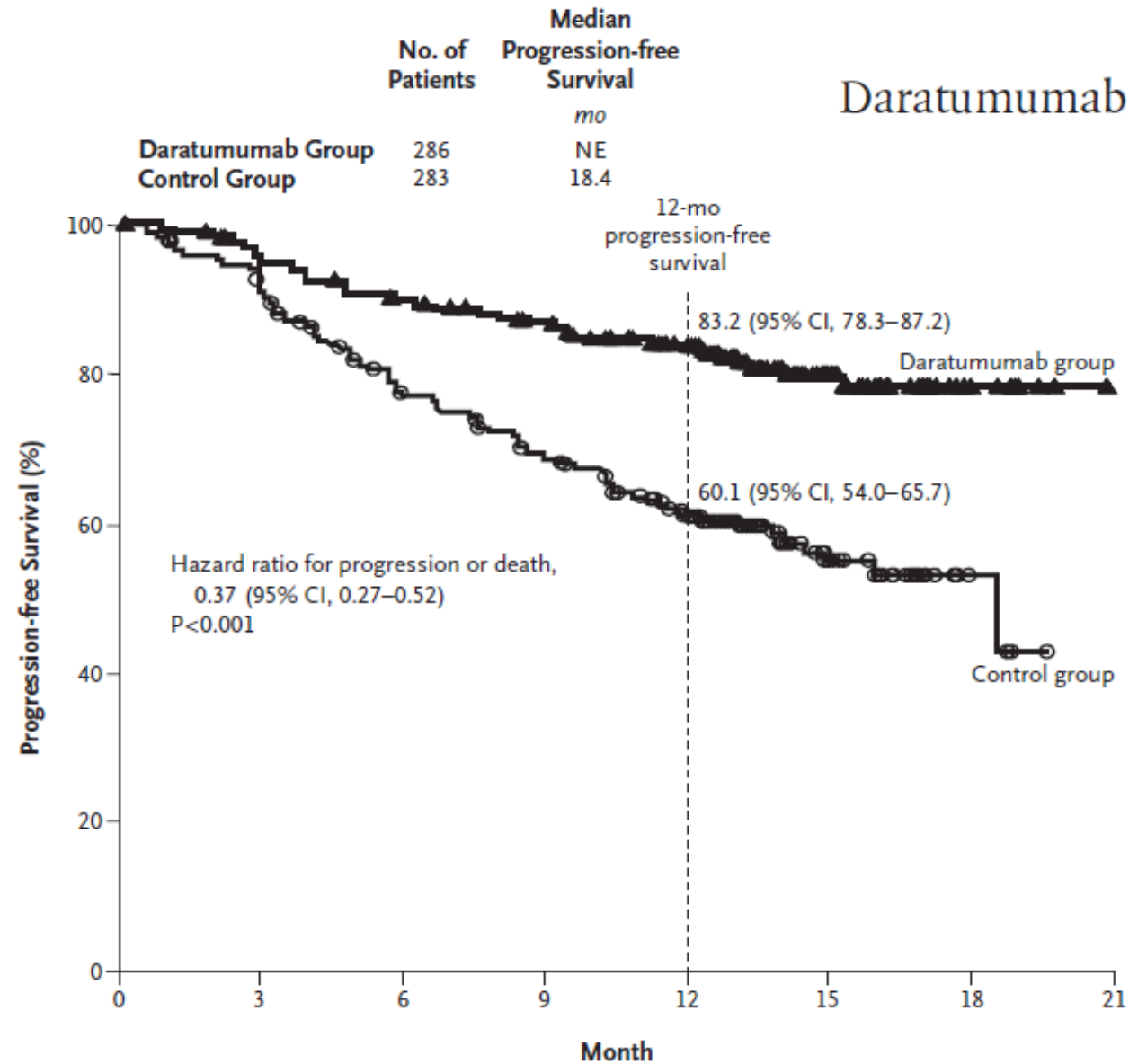
# Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma

## POLLUX Trial Schema *DRd vs Rd*



Dar: 16 mg/kg IV d 1, 8, 15, 22 for 8 weeks; d 1, 15; every 4 weeks thereafter  
Len: 25 mg orally d 1 to 21 (if CrCl 30 to 60 mL/min, Len was reduced to 10 mg)  
Dex: 40 mg weekly (For DRd arm, Dex dose was split before and after Dar infusion)

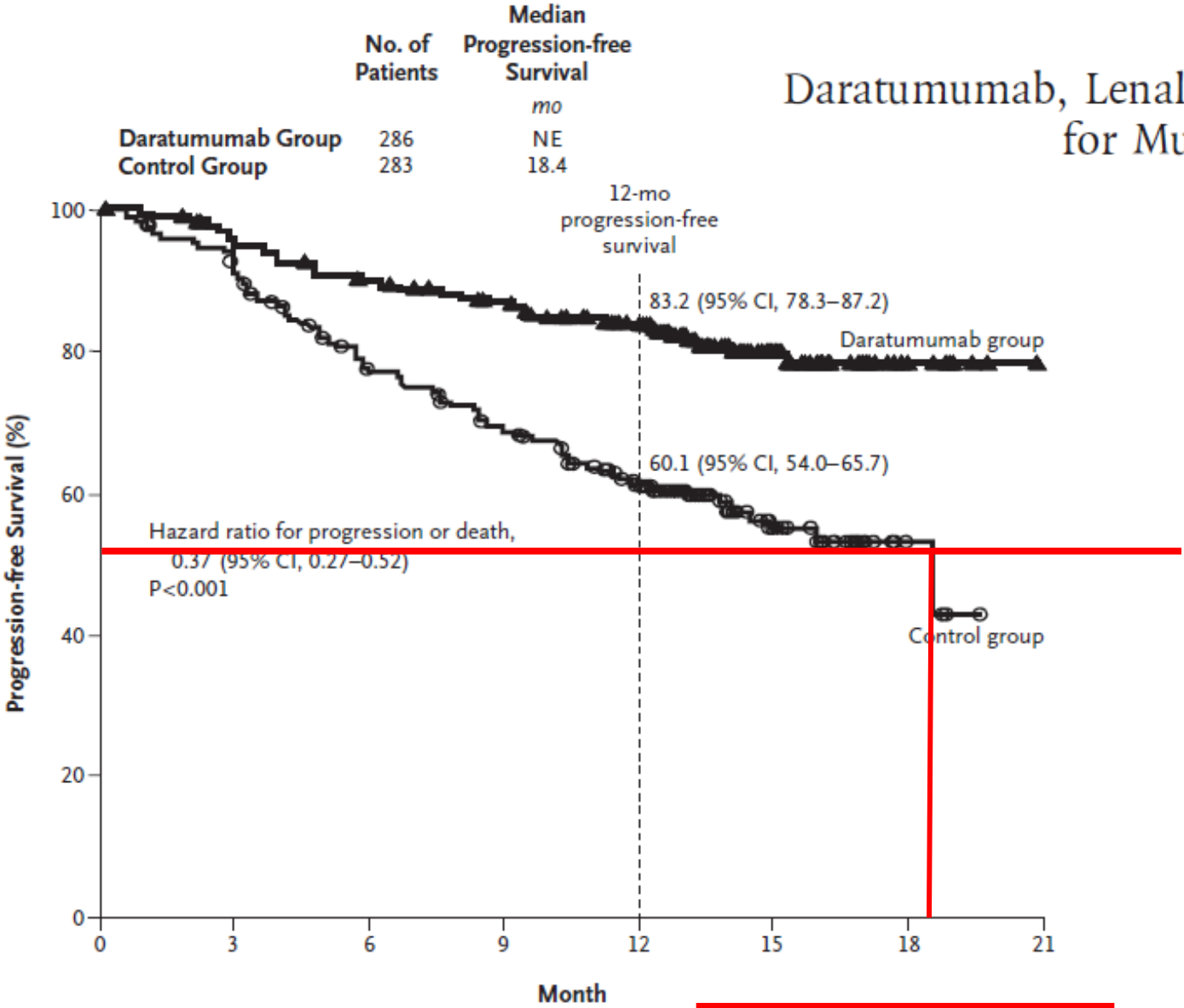
# Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma



## No. at Risk

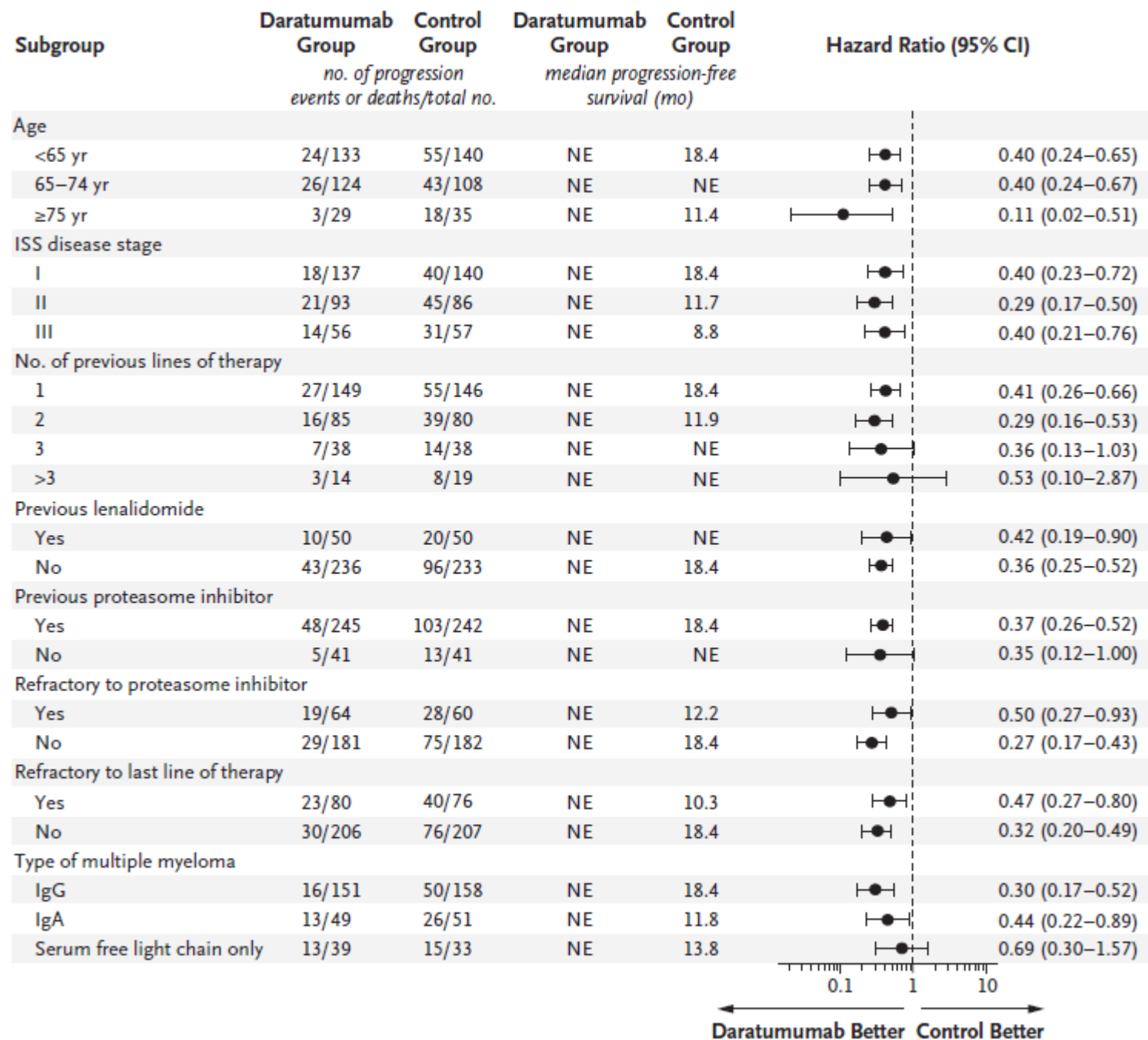
|                   |     |     |     |     |     |    |   |   |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Control group     | 283 | 249 | 206 | 179 | 139 | 36 | 5 | 0 |
| Daratumumab group | 286 | 266 | 248 | 232 | 189 | 55 | 8 | 0 |

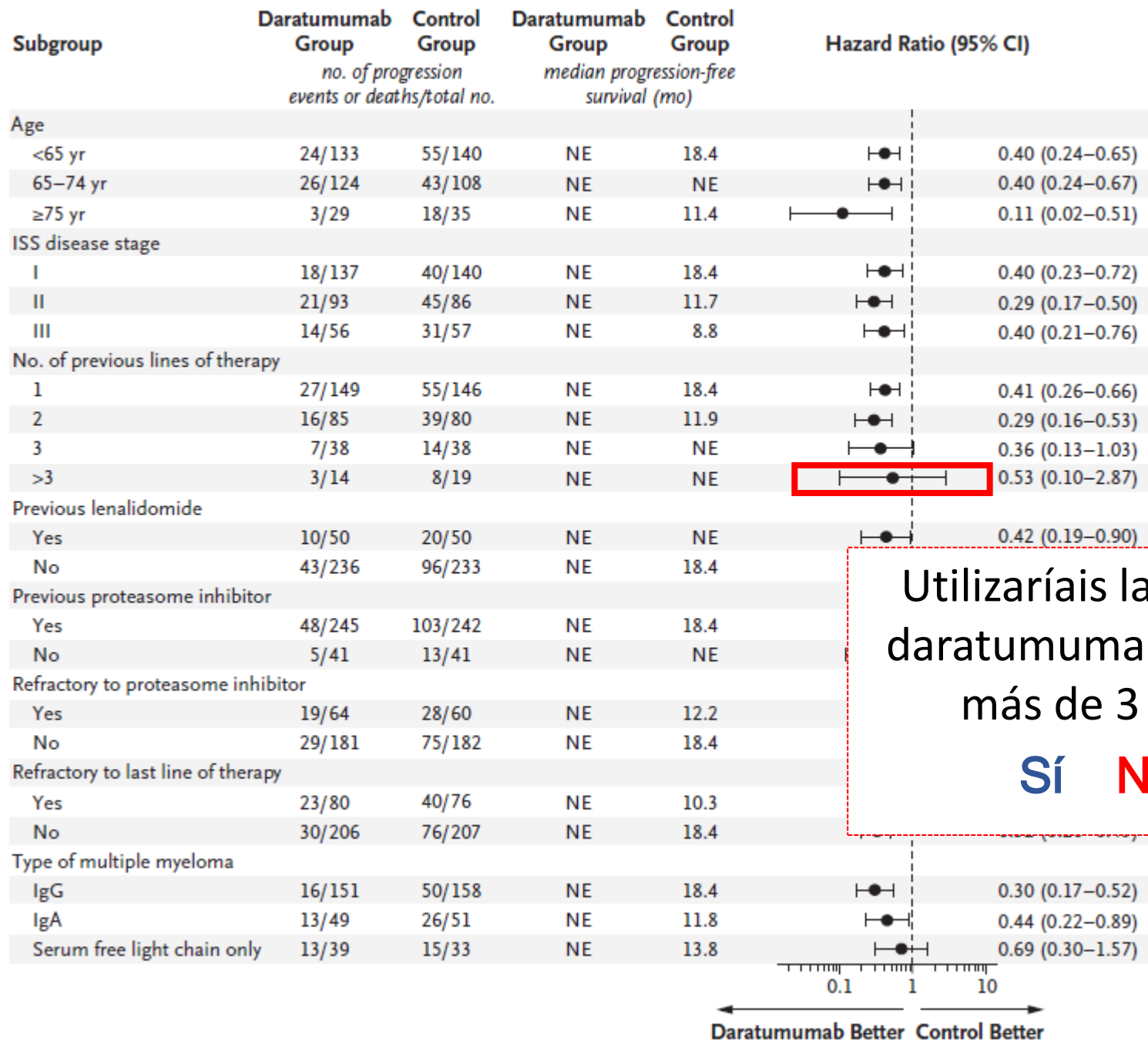
# Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma



median follow-up of 13.5 months,

| No. at Risk       |     |     |     |     |     |    |    |    |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
|                   |     | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 | 15 | 18 |
| Control group     | 283 | 249 | 206 | 179 | 139 | 36 | 5  | 0  |
| Daratumumab group | 286 | 266 | 248 | 232 | 189 | 55 | 8  | 0  |



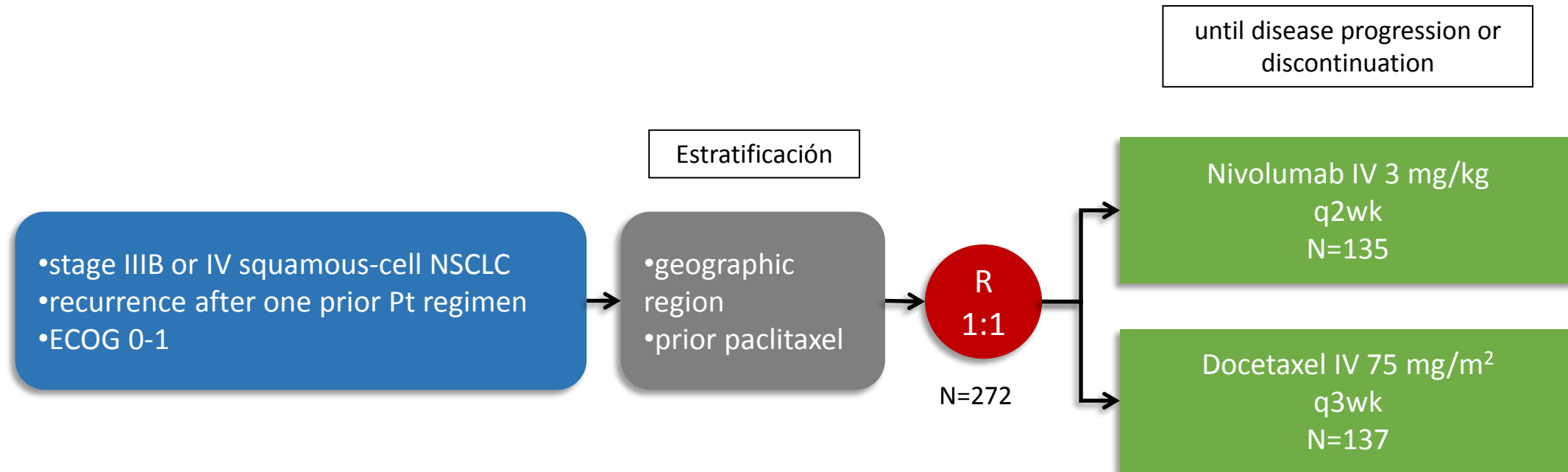


Utilizaríais la combinación con daratumumab en pacientes con más de 3 líneas previas?

Sí No NS/NC

- La figura anterior representa el análisis de la variable principal por subgrupos. La representación de los datos de esta forma se llama *forest plot*.
- Se representa el **HR con su IC** y el nivel de significación estadística (al ser un estudio de superioridad, si el IC 95% supera el 1 no es significativo).
- Nos da una idea de qué pacientes se podrían estar beneficiando más o menos con uno u otro tratamiento → **generador de hipótesis**

# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer



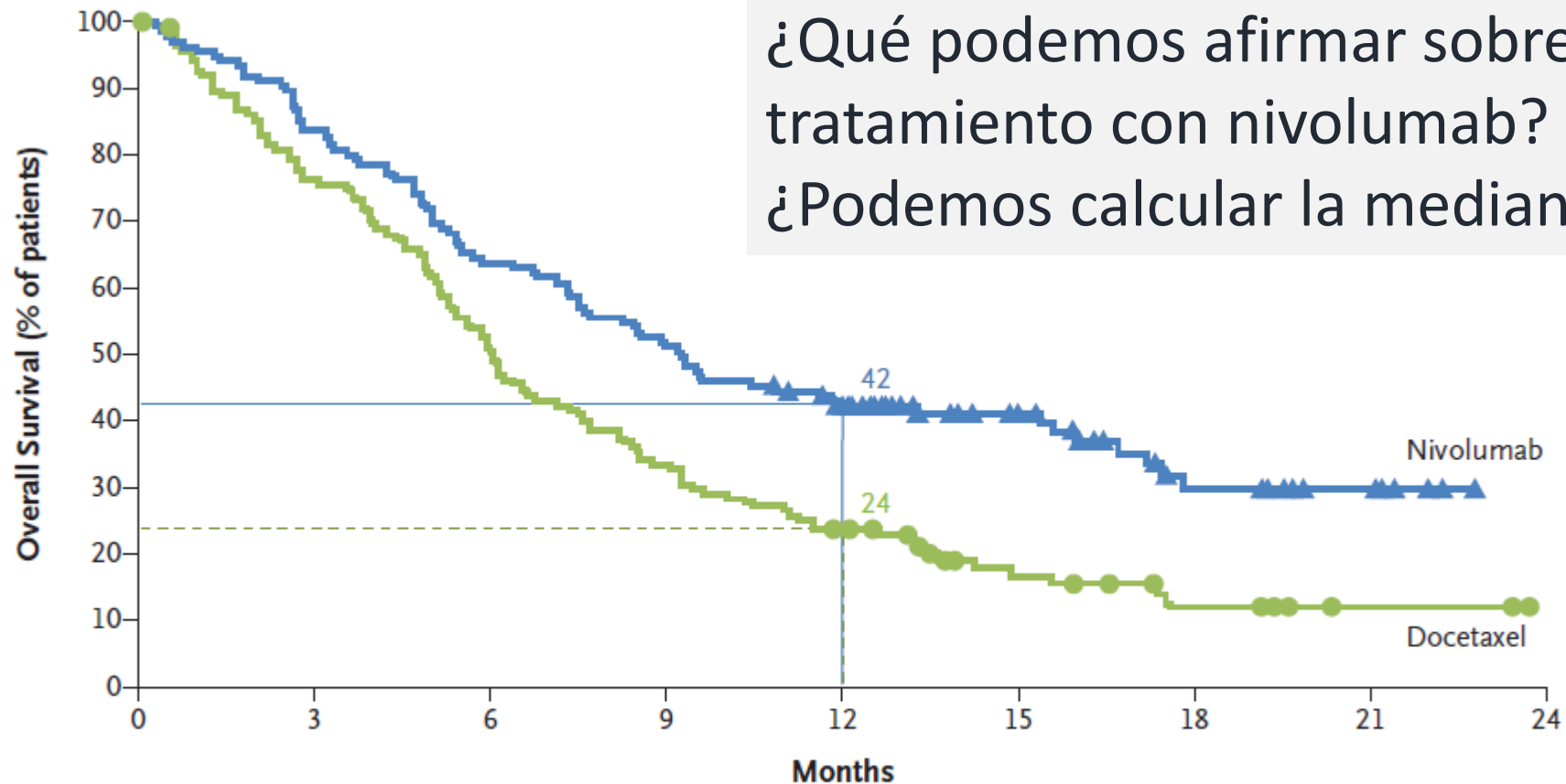
- Primary Objective: OS
- Secondary objectives: OR (investigator), PFS, efficacy according to PD-L1 expression

# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer

## STATISTICAL ANALYSIS

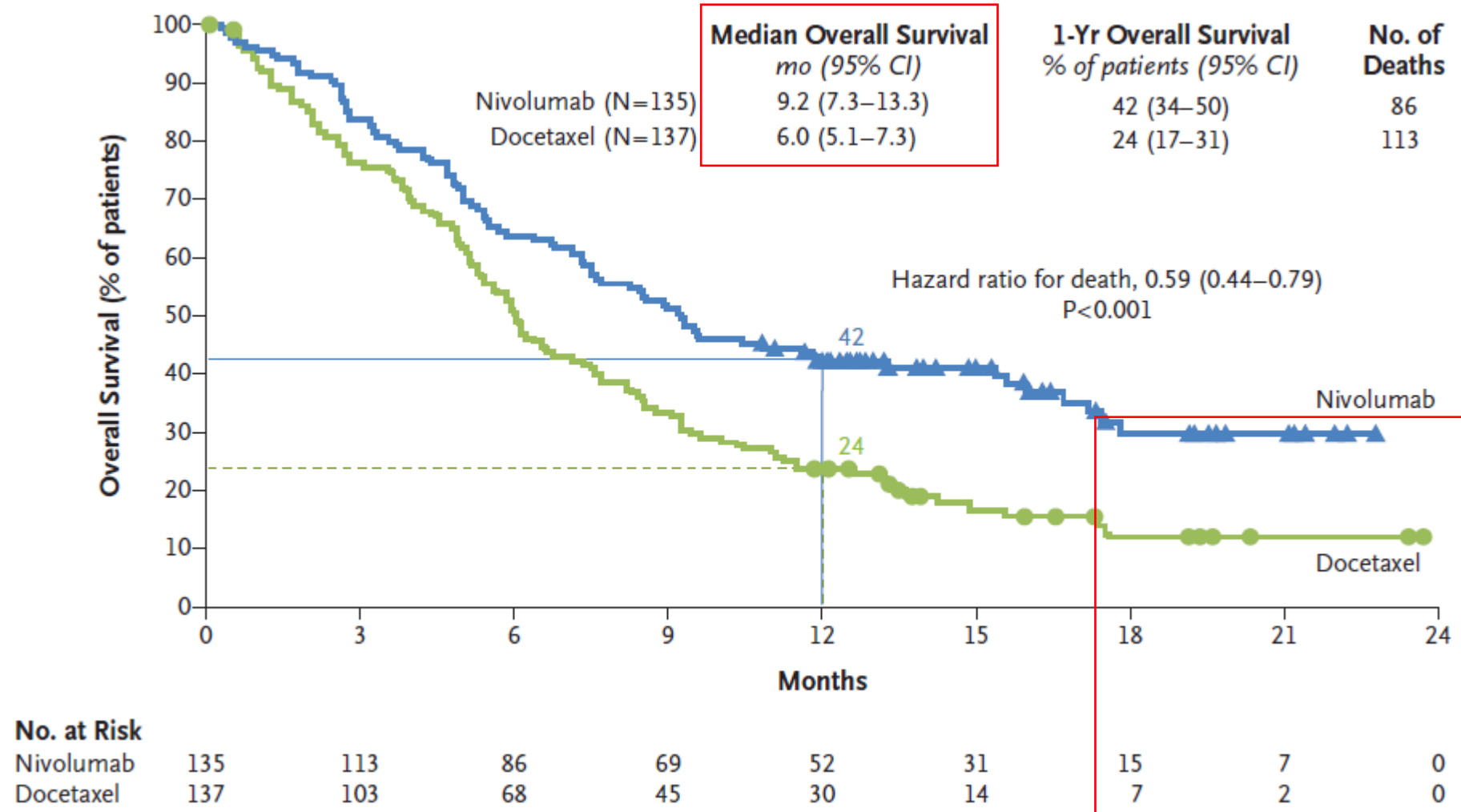
Overall survival and progression-free survival were analyzed with the use of a two-sided log-rank test stratified according to prior or no prior paclitaxel use and geographic region. Hazard ratios and corresponding confidence intervals were estimated with the use of a stratified Cox proportional-hazards model, with randomized group as a single covariate. Survival curves for each treatment group were estimated with the use of the Kaplan–Meier method. Survival rates were derived from the Kaplan–Meier estimates.

# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer



The minimum follow-up was approximately 11 months.

# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer



# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer

## ■ Descripción respuesta tumoral

- *Tumor response was assessed with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, at week 9 and every 6 weeks thereafter*
- % de pacientes con respuesta en algún momento del tratamiento

## ■ Grupo **nivolumab**

- Respuesta objetiva = 20% [95% CI, 14 to 28]

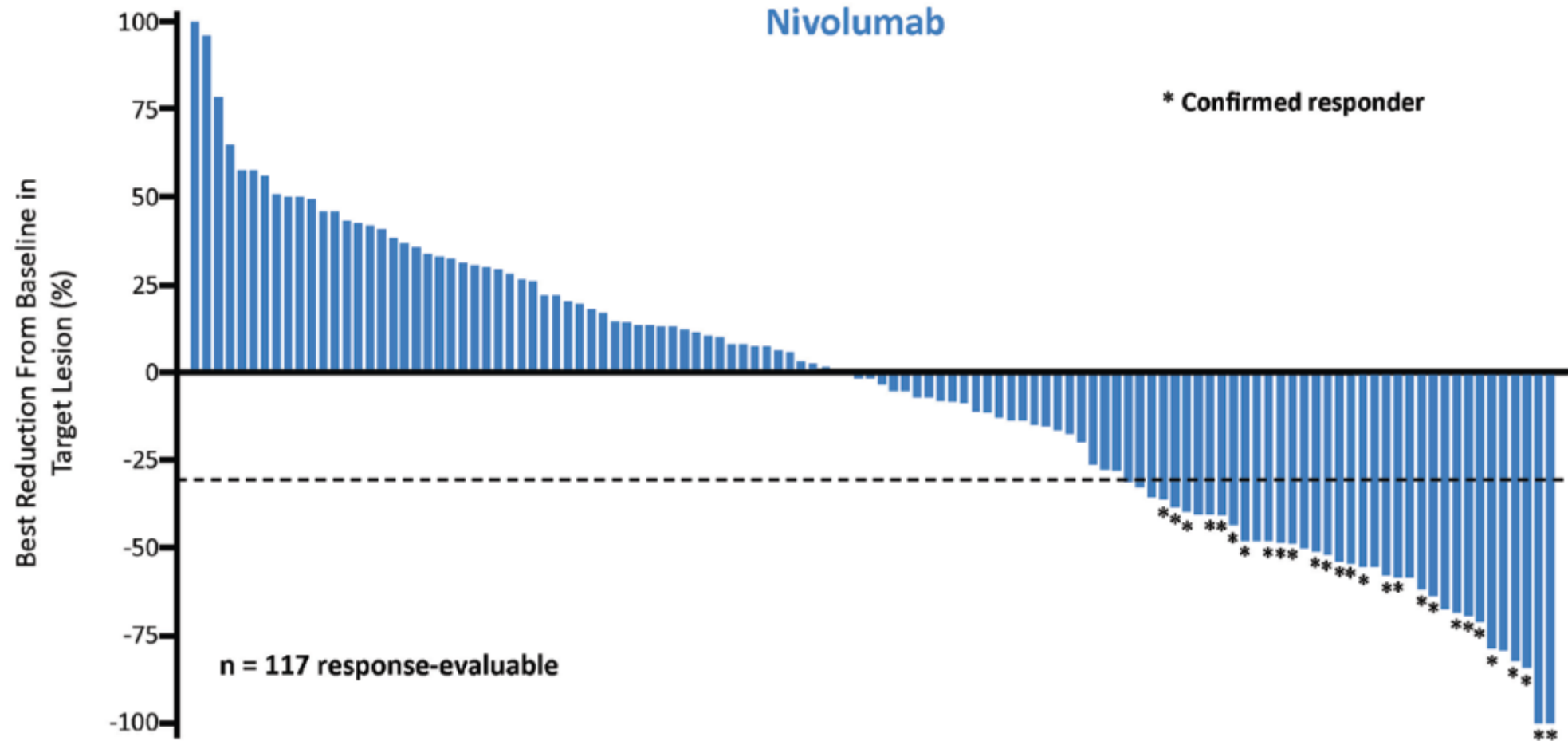
## ■ Grupo **docetaxel**

- Respuesta objetiva = 9% [95% CI, 5 to 15]

p = 0.008

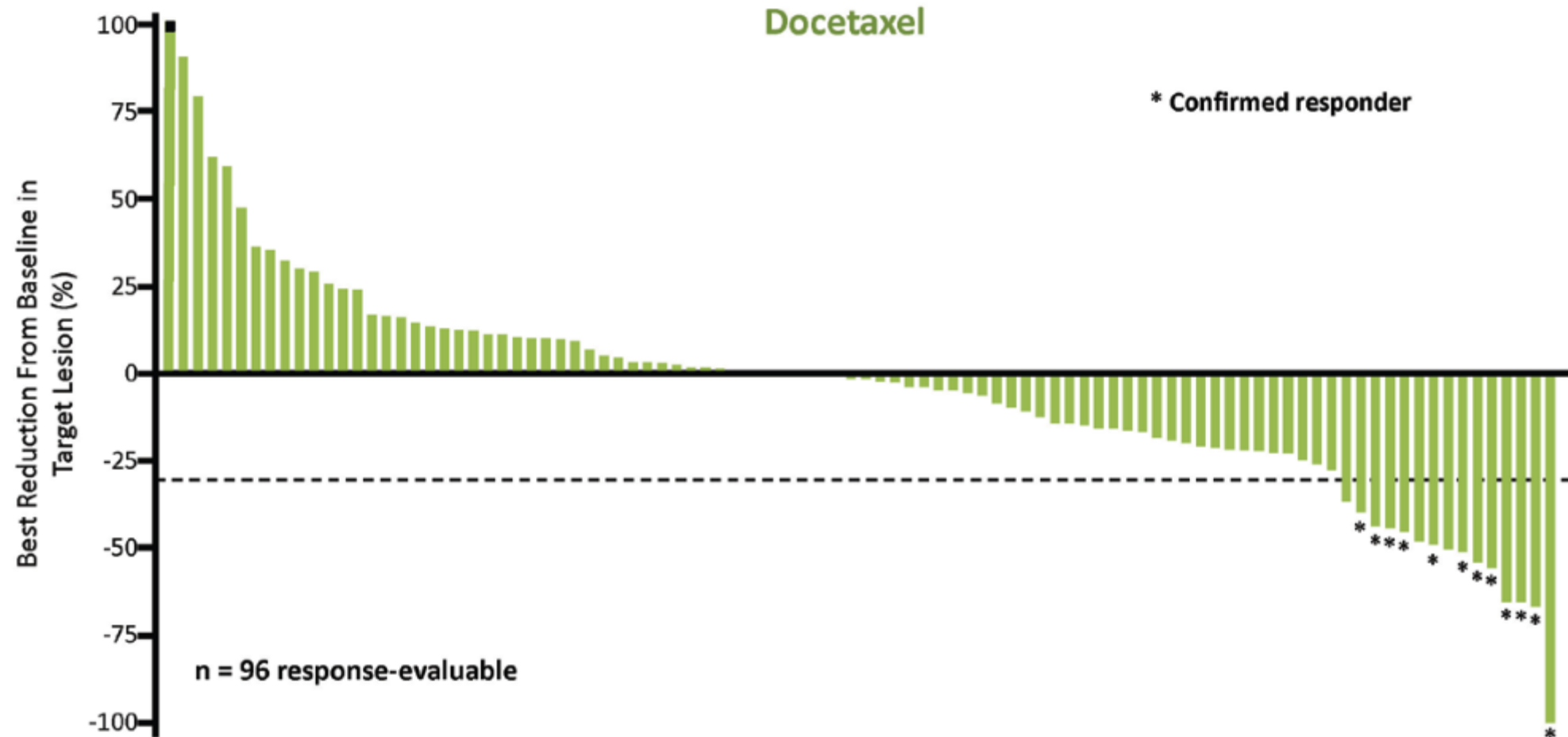
# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

## Waterfall plot

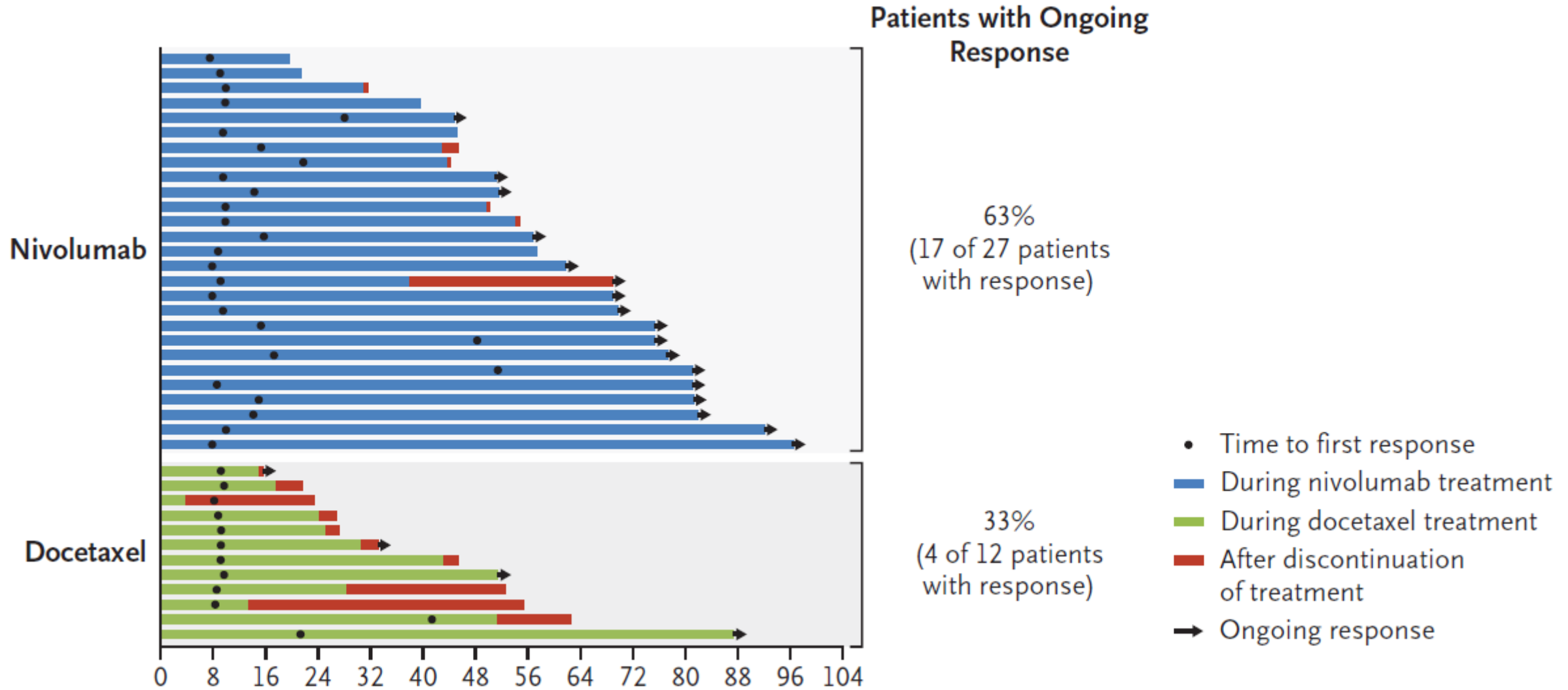


# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

## Waterfall plot



# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer



¿Se hacen estudios de supervivencia  
en otras patologías?

¿Cómo se interpretan los  
resultados?



## CHRISTMAS 2013: RESEARCH

# The survival time of chocolates on hospital wards: covert observational study

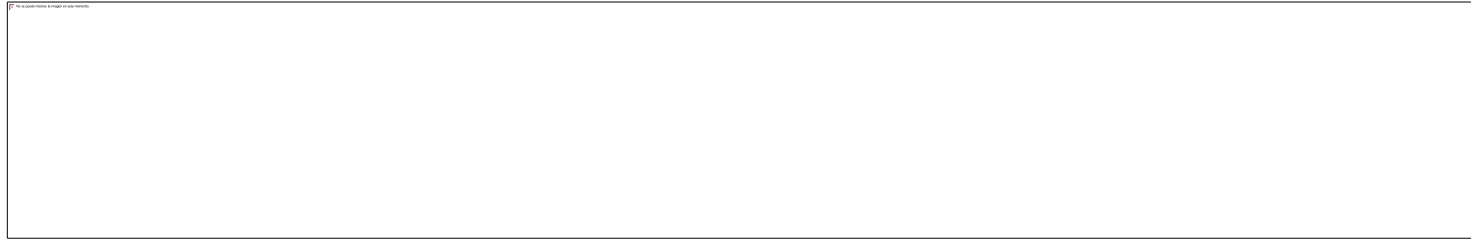


Can roses really grow on you?

VS



Or are these more up your street?



medical assessment unit



general medical ward



haematology/oncology



general surgical ward

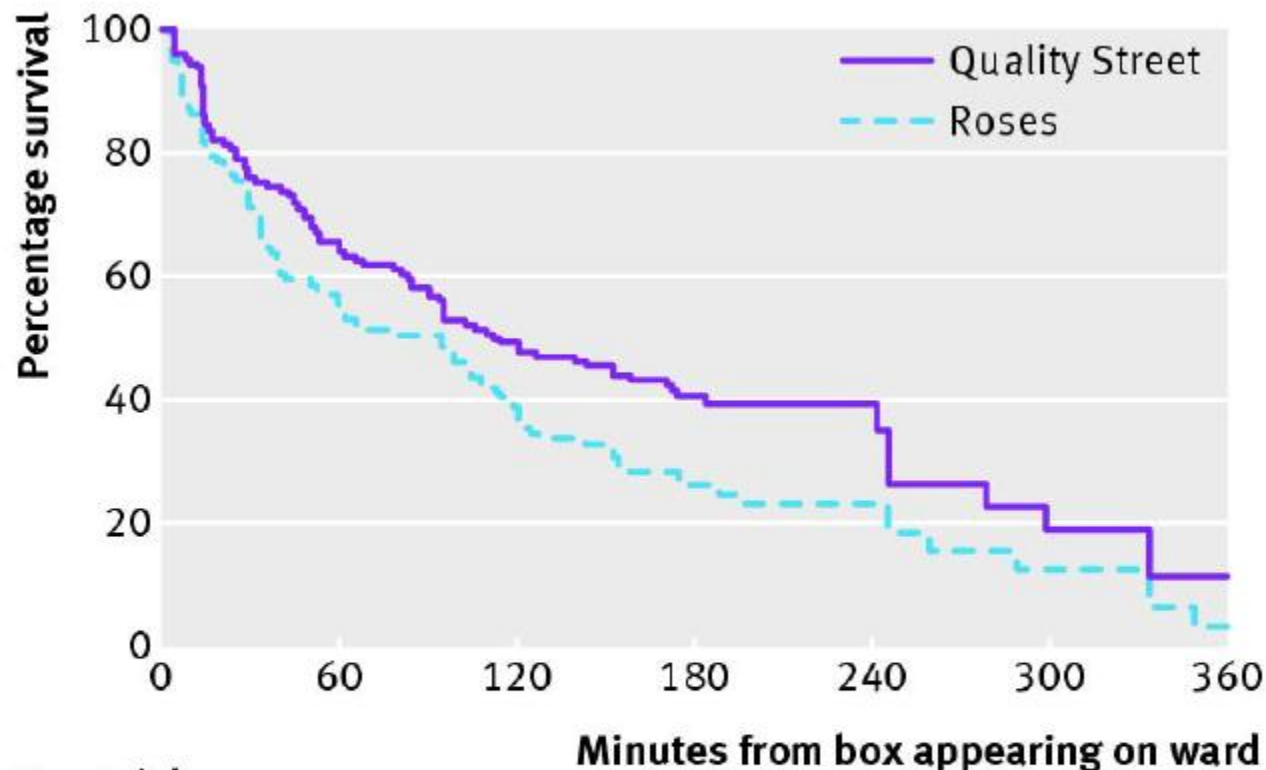


*8 boxes were used (258 individual chocolates)*

*The primary outcome was the median survival time of a chocolate.*

*We analysed the primary outcome using Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression.*

## The survival time of chocolates on hospital wards: covert observational study



191 out of 258 (74%) chocolates  
were observed being eaten

The mean total observation period was  
254 minutes (95% CI 179 to 329)

HR for survival of Roses vs Quality  
Street 0.70 (95% CI 0.53 to 0.93)

### No at risk

#### Quality Street

135    90    67    50    28    4    3

#### Roses

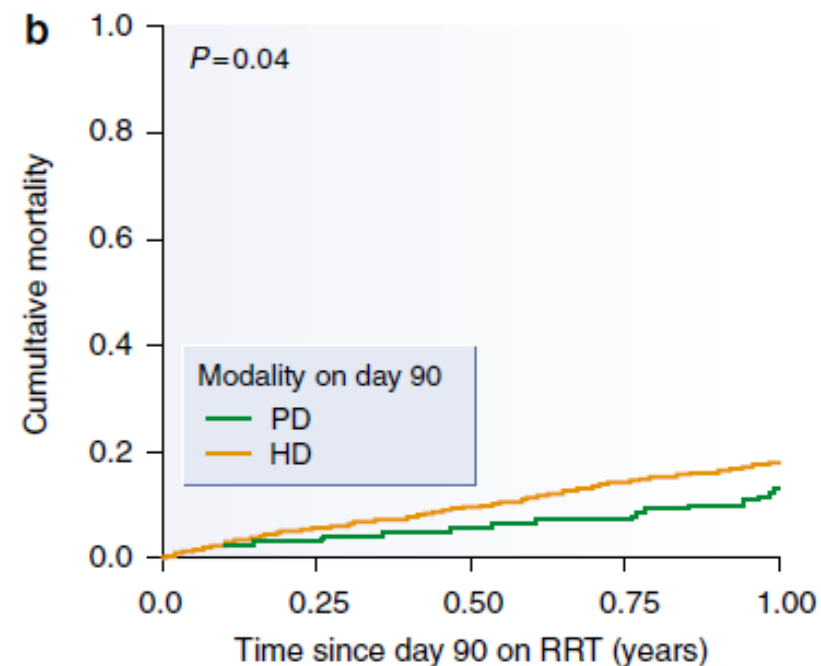
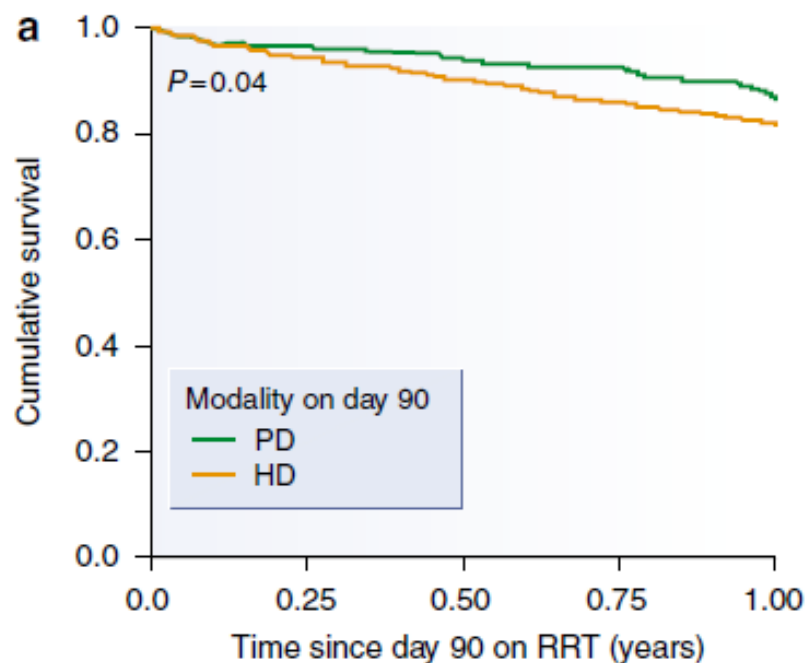
123    68    47    24    16    6    1

Ensayos en otras patologías

## Ensayos en otras patologías

- Nuevos conceptos de evento
- Comunicación e interpretación resultados
  - Curvas hacia arriba (y no hacia abajo)
  - No hay medianas (baja frecuencia del evento)
  - $HR \neq RR$
  - Tasas de incidencia

# ¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



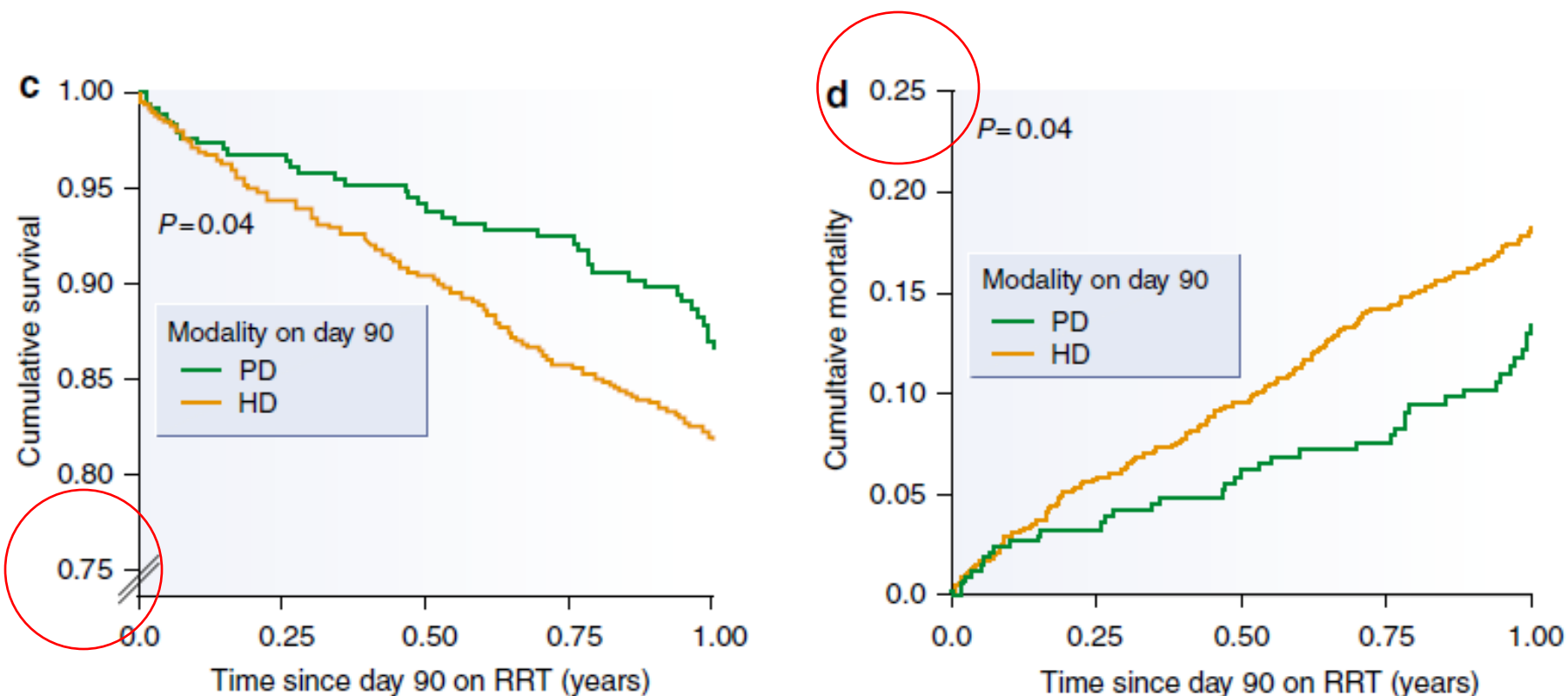
|    |      |     |
|----|------|-----|
| HD | 1320 | 115 |
| PD | 344  | 310 |

## Curva hacia arriba

Si frecuencia de evento < 30%

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 031 | 905 | 792 |
| 284 | 252 | 213 |

## ¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



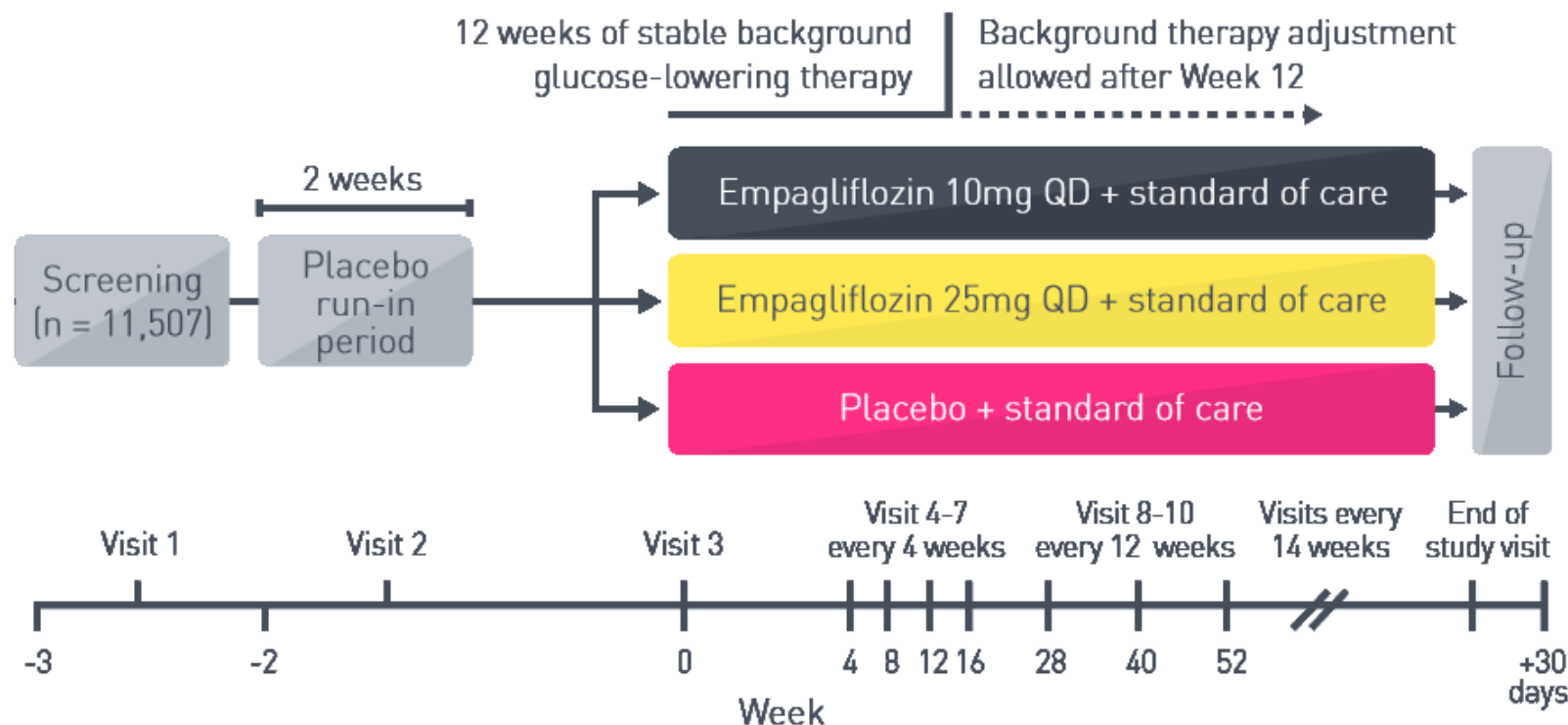
### Corte eje y

Eje completo → permite ver diferencia absoluta entre 2 curvas

Eje incompleto → visualizar mejor diferencias relativas

|     |     |
|-----|-----|
| 905 | 792 |
| 252 | 213 |

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes



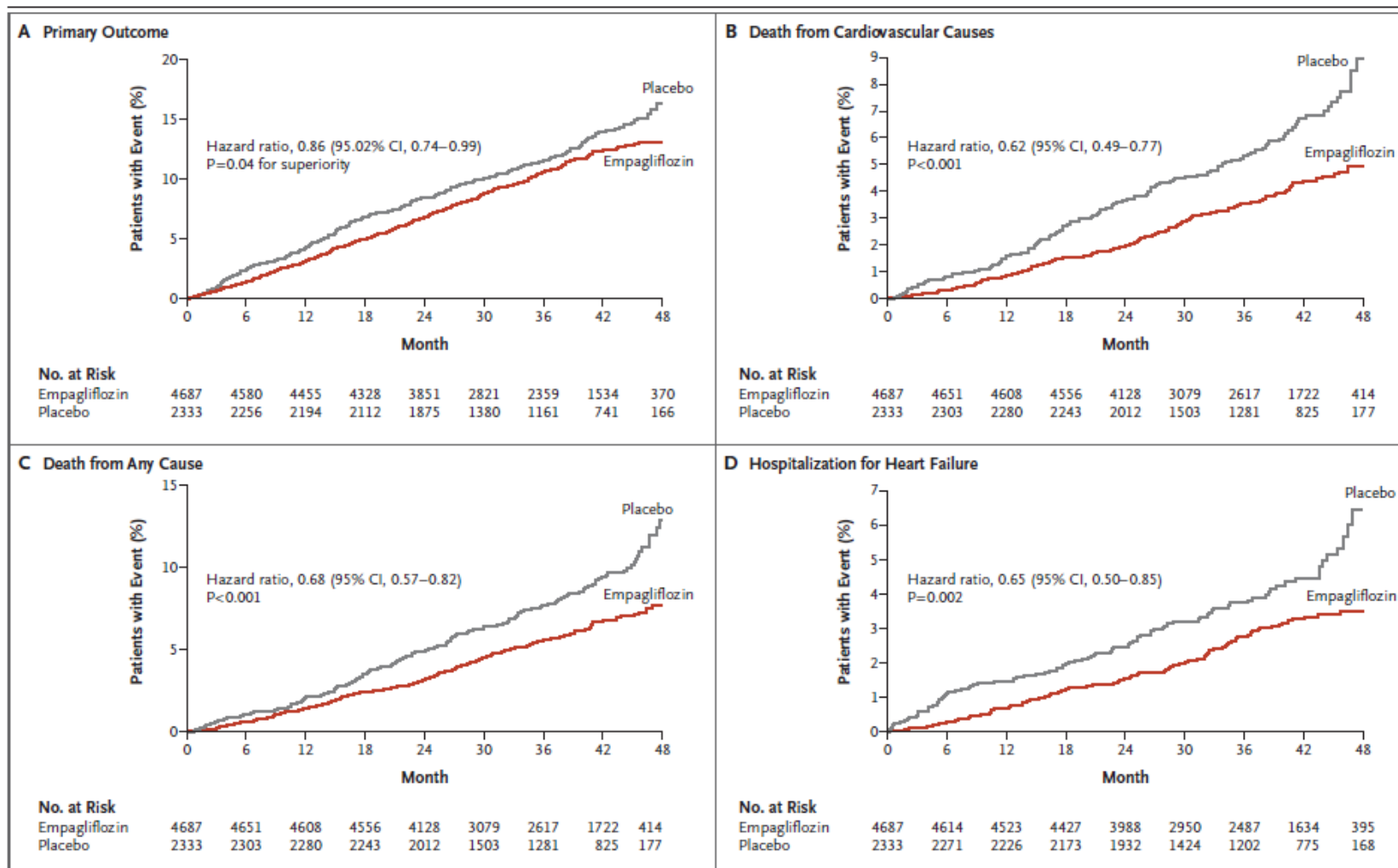
## Primary endpoint<sup>3</sup>

Time to first occurrence of either CV death, non-fatal heart attack (myocardial infarction) or non-fatal stroke.

## Key inclusion criteria<sup>3</sup>

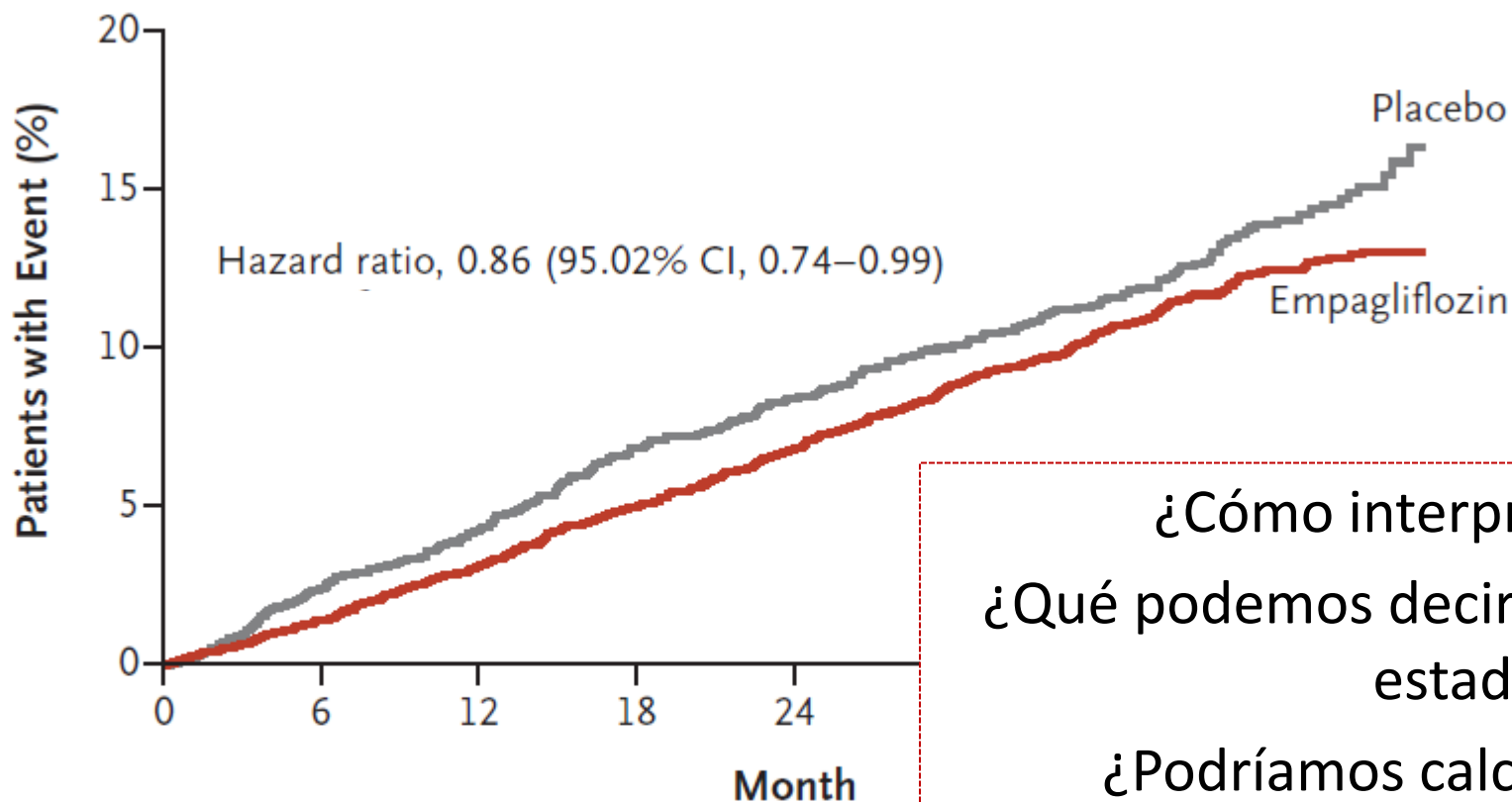
- High risk of CV events due to previous CV event or established CVD
- Insufficient glycemic control

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes



# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Primary Outcome



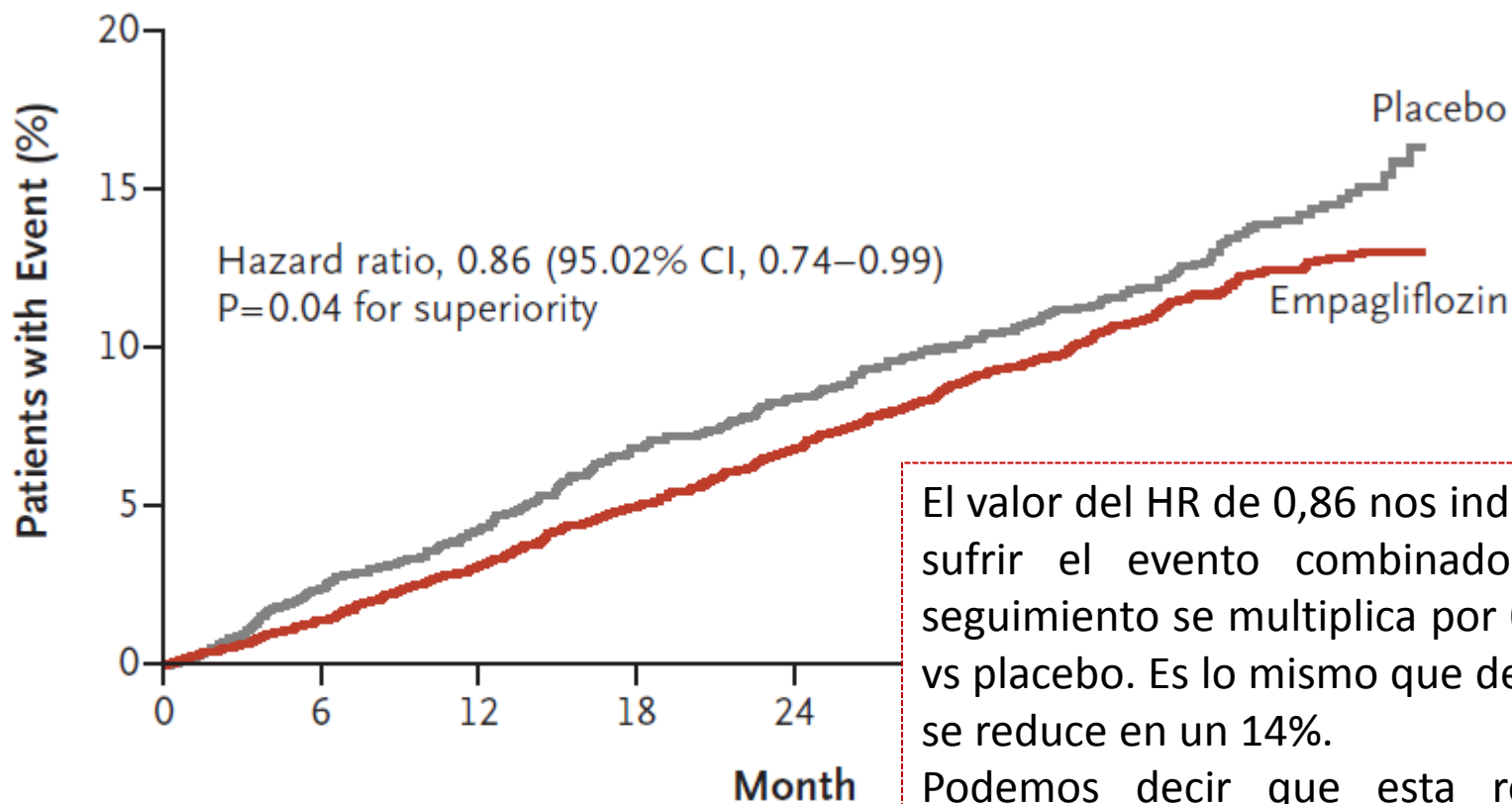
¿Cómo interpretamos el HR?  
 ¿Qué podemos decir sobre la significación estadística?  
 ¿Podríamos calcular la mediana?

No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Empagliflozin | 4687 | 4580 | 4455 | 4328 | 3851 | 2821 | 2359 | 1534 | 370 |
| Placebo       | 2333 | 2256 | 2194 | 2112 | 1875 | 1380 | 1161 | 741  | 166 |

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

## Primary Outcome



## No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |
|---------------|------|------|------|------|------|
| Empagliflozin | 4687 | 4580 | 4455 | 4328 | 3851 |
| Placebo       | 2333 | 2256 | 2194 | 2112 | 1875 |

Median observation time 3,1 years

El valor del HR de 0,86 nos indica que el riesgo instantáneo de sufrir el evento combinado principal tras 3,1 años de seguimiento se multiplica por 0,86 en el grupo empagliflozina vs placebo. Es lo mismo que decir, que este riesgo instantáneo se reduce en un 14%.

Podemos decir que esta reducción es estadísticamente significativa, ya que el intervalo de confianza del 95% no cruza el 1. Esta significación queda además demostrada con la presentación del valor p de la comparación de curvas.

Aún no tenemos 50% eventos para calcular mediana...

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

**Table 1.** Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

| Outcome                                                                                                                                           | Placebo<br>(N = 2333)                                            |                         | Empagliflozin<br>(N = 4687) |                         | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                                                                                                   | no. (%)                                                          | rate/1000<br>patient-yr | no. (%)                     | rate/1000<br>patient-yr |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*                                            | 282 (12.1)                                                       | 43.9                    | 490 (10.5)                  | 37.4                    | 0.86 (0.74–0.99)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    | Pacientes con evento tras una mediana de seguimiento de 3,1 años |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                                                                  |                         |                             |                         |                          | 0.04†   |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome* | 333 (14.3)                                                       | 52.5                    | 599 (12.8)                  | 46.4                    | 0.89 (0.78–1.01)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                                                                  |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                                                                  |                         |                             |                         |                          | 0.08†   |
| Death                                                                                                                                             |                                                                  |                         |                             |                         |                          |         |
| From any cause                                                                                                                                    | 194 (8.3)                                                        | 28.6                    | 269 (5.7)                   | 19.4                    | 0.68 (0.57–0.82)         | <0.001  |
| From cardiovascular causes                                                                                                                        | 137 (5.9)                                                        | 20.2                    | 172 (3.7)                   | 12.4                    | 0.62 (0.49–0.77)         | <0.001  |

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

**Table 1.** Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

| Outcome                                                                                                                                           | Placebo<br>(N = 2333) |                         | Empagliflozin<br>(N = 4687) |                         | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                                                                                                   | no. (%)               | rate/1000<br>patient-yr | no. (%)                     | rate/1000<br>patient-yr |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*                                            | 282 (12.1)            | 43.9                    | 490 (10.5)                  | 37.4                    | 0.86 (0.74–0.99)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                       |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                       |                         |                             |                         |                          | 0.04†   |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome* | 333                   |                         |                             |                         | 0.78–1.01)               |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                       |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                       |                         |                             |                         |                          | 0.08†   |
| Death                                                                                                                                             |                       |                         |                             |                         |                          |         |
| From any cause                                                                                                                                    | 194 (8.3)             | 28.6                    | 269 (5.7)                   | 19.4                    | 0.68 (0.57–0.82)         | <0.001  |
| From cardiovascular causes                                                                                                                        | 137 (5.9)             | 20.2                    | 172 (3.7)                   | 12.4                    | 0.62 (0.49–0.77)         | <0.001  |

Tasa del evento (o tasa de incidencia o densidad de incidencia) →  
evento cada 1.000 pacientes-año  
Diferente de proporción de evento y de incidencia acumulada

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

**Table 1.** Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

| Outcome                                                                                                                                           | Placebo<br>(N = 2333) |                         | Empagliflozin<br>(N = 4687) |                         | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                                                                                                   | no. (%)               | rate/1000<br>patient-yr | no. (%)                     | rate/1000<br>patient-yr |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*                                            | 282 (12.1)            | 43.9                    | 490 (10.5)                  | 37.4                    | 0.86 (0.74–0.99)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                       |                         |                             |                         |                          |         |
| Superiority                                                                                                                                       |                       |                         |                             |                         |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome* | 333 (14.3)            | 52.5                    | 599 (12.8)                  | 46.4                    | 0.89 (0.78–1.01)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                       |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                       |                         |                             |                         |                          | 0.08†   |
| Death                                                                                                                                             |                       |                         |                             |                         |                          |         |
| From any cause                                                                                                                                    | 194 (8.3)             | 28.6                    | 269 (5.7)                   | 19.4                    | 0.68 (0.57–0.82)         | <0.001  |
| From cardiovascular causes                                                                                                                        | 137 (5.9)             | 20.2                    | 172 (3.7)                   | 12.4                    | 0.62 (0.49–0.77)         | <0.001  |

Riesgo instantáneo de sufrir el evento (empagliflozina vs placebo)

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

**Table 1.** Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

| Outcome                                                                                                                                           | Placebo<br>(N = 2333) |                         | Empagliflozin<br>(N = 4687) |                         | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                                                                                                   | no. (%)               | rate/1000<br>patient-yr | no. (%)                     | rate/1000<br>patient-yr |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*                                            | 282 (12.1)            | 43.9                    | 490 (10.5)                  | 37.4                    | 0.86 (0.74–0.99)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                       |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                       |                         |                             |                         |                          | 0.04†   |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome* |                       |                         |                             |                         |                          |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    |                       |                         |                             |                         |                          | <0.001† |
| Superiority                                                                                                                                       |                       |                         |                             |                         |                          | 0.08†   |
| Death                                                                                                                                             |                       |                         |                             |                         |                          |         |
| From any cause                                                                                                                                    | 194 (8.3)             | 28.6                    | 269 (5.7)                   | 19.4                    | 0.68 (0.57–0.82)         | <0.001  |
| From cardiovascular causes                                                                                                                        | 137 (5.9)             | 20.2                    | 172 (3.7)                   | 12.4                    | 0.62 (0.49–0.77)         | <0.001  |

¿Podríamos calcular el RR de sufrir el evento primario del grupo empagliflozina vs placebo?

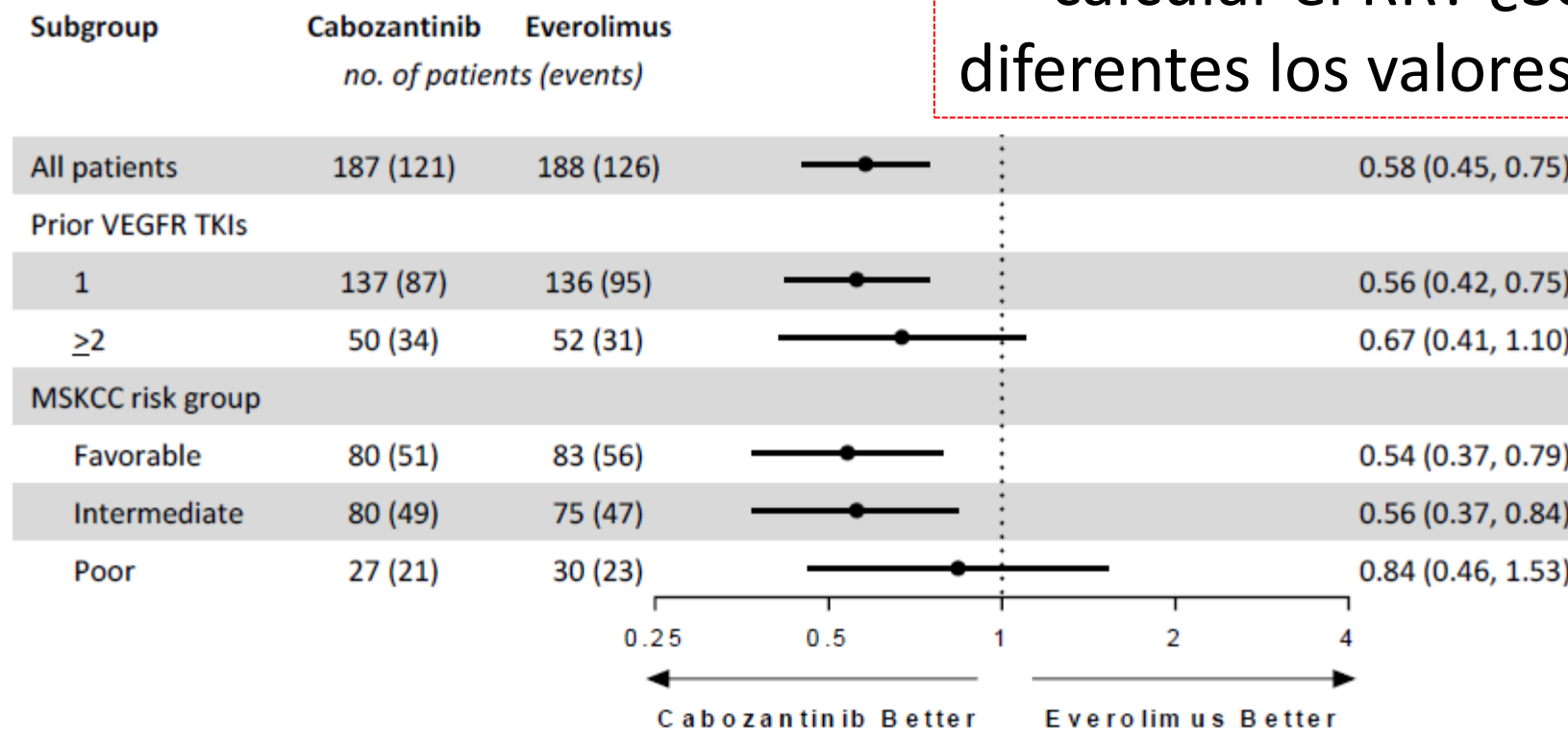
¿Sería muy diferente al HR? ¿Por qué?

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

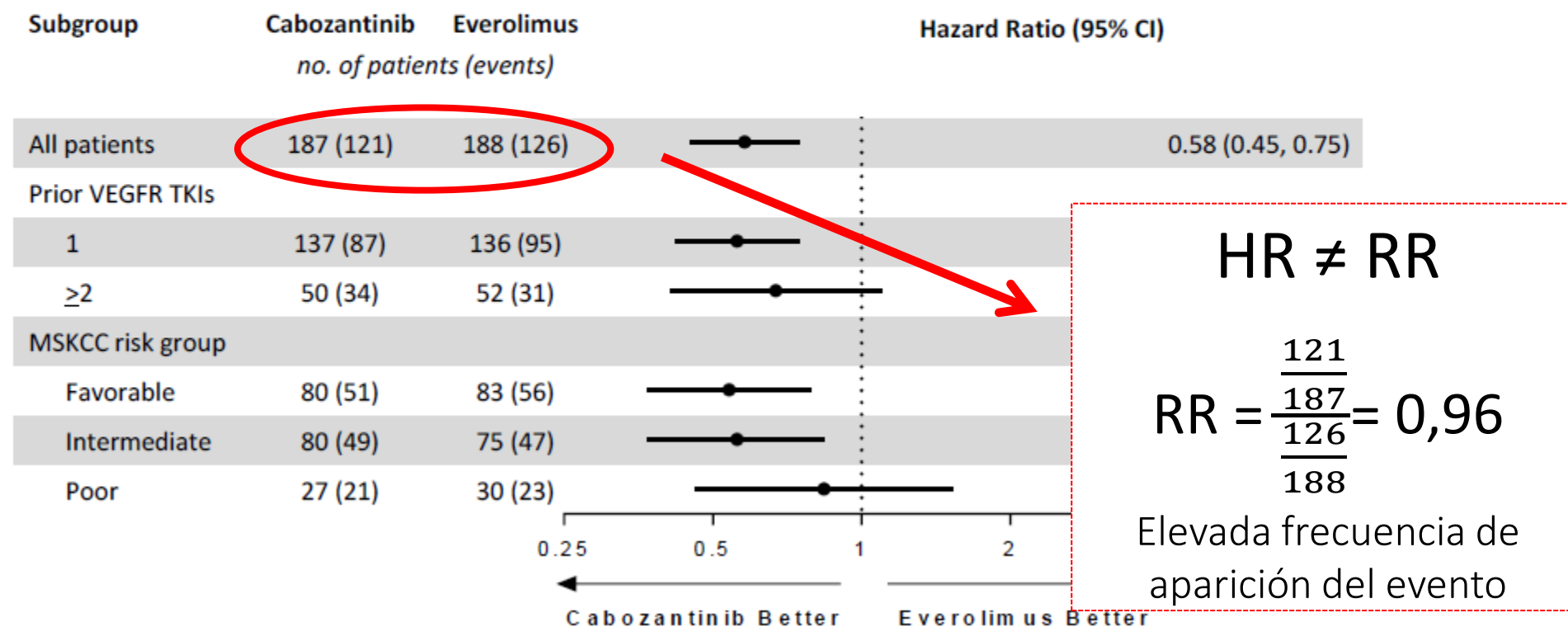
| Outcome                                                                                                                                           | Placebo<br>(N = 2333)                                                                                                                                                                                                         |                         | Empagliflozin<br>(N = 4687) |                         | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                                                                                                   | no. (%)                                                                                                                                                                                                                       | rate/1000<br>patient-yr | no. (%)                     | rate/1000<br>patient-yr |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*                                            | 282 (12.1)                                                                                                                                                                                                                    | 43.9                    | 490 (10.5)                  | 37.4                    | 0.86 (0.74–0.99)         |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    | <div>RR = <math>\frac{\text{Riesgo evento grupo empagliflozina}}{\text{Riesgo evento grupo placebo}}</math></div> <div>RR = <math>\frac{\frac{490}{\frac{4.687}{282}}}{\frac{2.333}{2.333}} = 0,865 \approx 0,86</math></div> |                         |                             |                         |                          |         |
| Superiority                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |                         |                             |                         |                          |         |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome* |                                                                                                                                                                                                                               |                         |                             |                         |                          |         |
| Noninferiority                                                                                                                                    | <div>El HR es muy similar al RR por:</div> <div>Baja frecuencia de aparición del evento</div> <div>Pequeño porcentaje de datos censurados (53 pacientes = 0,8 %)</div>                                                        |                         |                             |                         |                          |         |
| Superiority                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |                         |                             |                         |                          |         |
| Death                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                               |                         |                             |                         |                          |         |
| From any cause                                                                                                                                    | 194 (8.3)                                                                                                                                                                                                                     | 28.6                    | 269 (5.7)                   | 19.4                    | 0.68 (0.57–0.82)         | <0.001  |
| From cardiovascular causes                                                                                                                        | 137 (5.9)                                                                                                                                                                                                                     | 20.2                    | 172 (3.7)                   | 12.4                    | 0.62 (0.49–0.77)         | <0.001  |

**Figure S4. Progression-free Survival in Subgroups (Independent Radiology Review Committee)**



Y en este caso, ¿podríamos calcular el RR? ¿Serían muy diferentes los valores de RR y HR?

**Figure S4. Progression-free Survival in Subgroups (Independent Radiology Review Committee)**





PROHIBIDO RENDIRSE

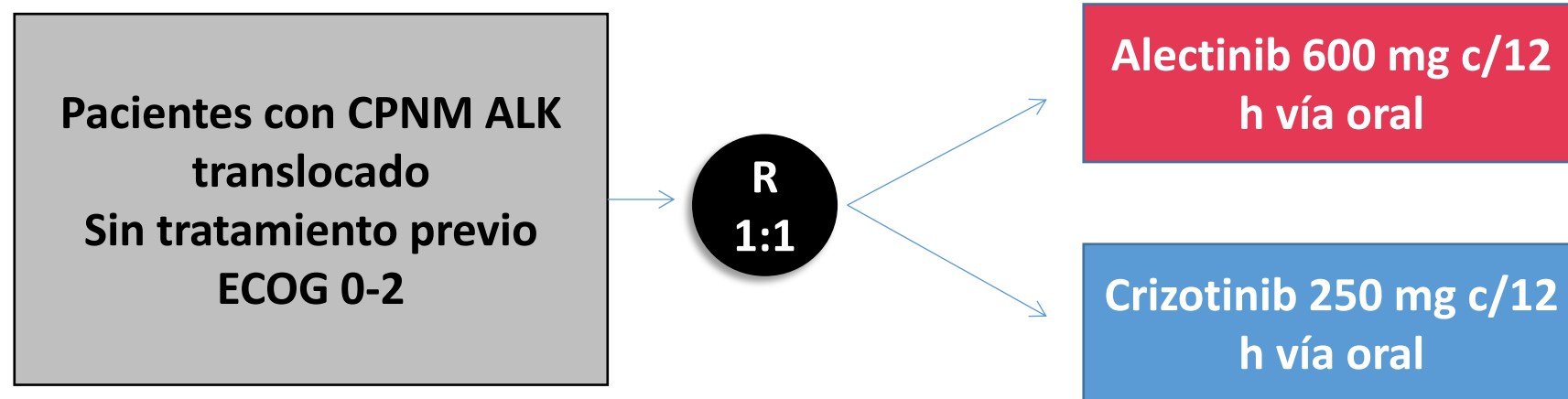
Respira hondo y

Y SIGUE!

¿Se usan curvas hacia arriba en estudios de onco/hematología?

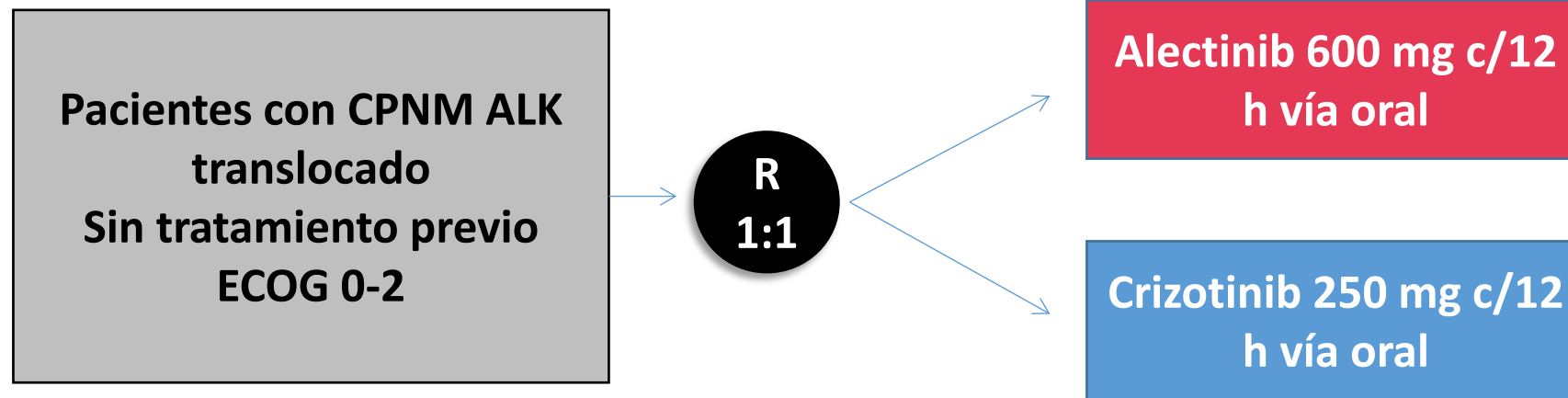
Sí No NS/NC

## Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer



The primary end point was investigator assessed progression-free survival. Secondary end points were independent review committee–assessed progression-free survival, time to CNS progression, objective response rate, and overall survival

## Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

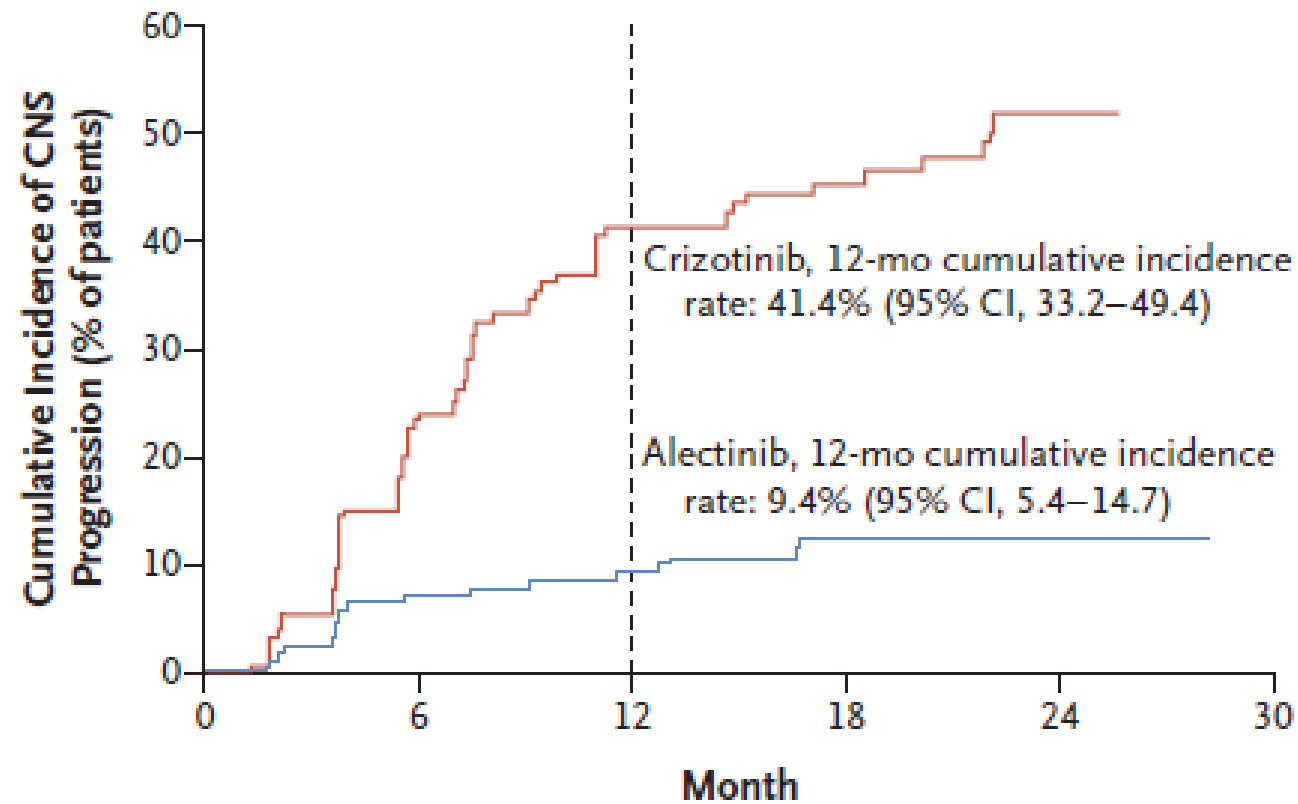


- \* SLP según los investigadores
- \* SLP según comité independiente
- \* Tiempo a la progresión en SNC
- \* Tasa de respuestas
- \* SG

¿Alguno de estos objetivos  
podría representarse con una  
curva hacia arriba?

## Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

### C Cumulative Incidence of CNS Progression



¿Existen análisis de supervivencia con eventos positivos?

Sí No NS/NC

# HR

$$h(t| \text{Trat, Gravedad, Marcador})=h_o(t)\cdot \exp(-0.625\cdot \text{Trat} + -0.131\cdot \text{Gravedad} - 1.184\cdot \text{Marcador})$$

Hazard Ratio (HR) = exp (b)

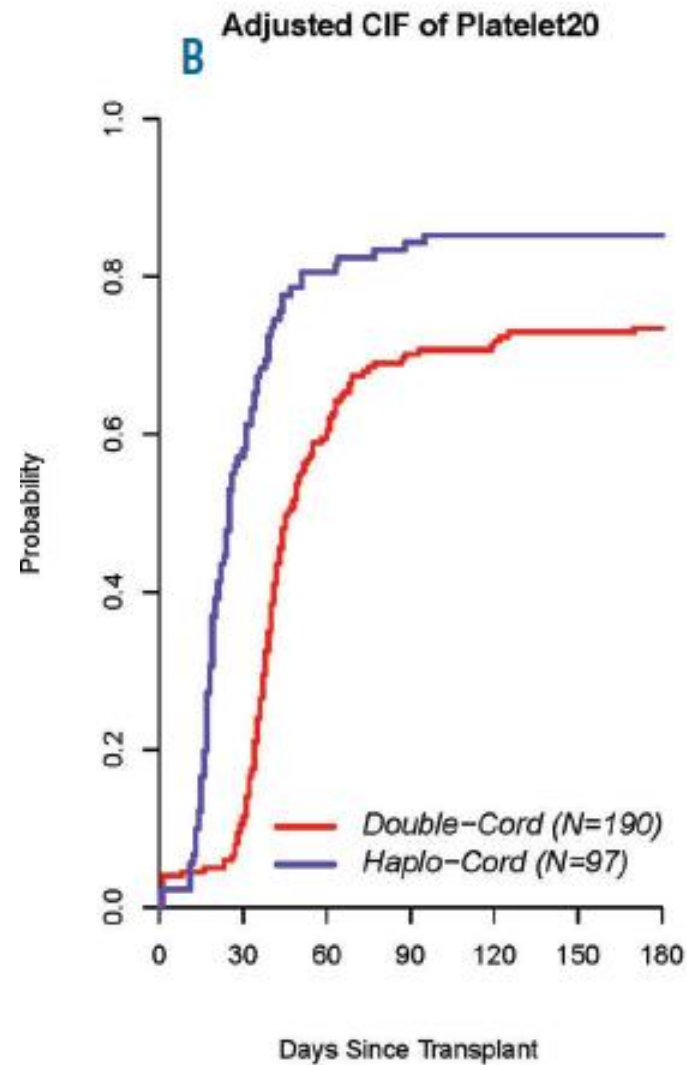


| <i>Coeficiente b</i> | <i>Hazard Ratio (HR)</i> | <i>Efecto del factor</i>            | <i>Evento negativo (progresión, muerte)</i> | <i>Evento positivo (respuesta)</i> |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|
| Negativo             | < 1                      | Enlentece el tiempo hasta el evento | Aumenta la supervivencia                    | Disminuye la supervivencia         |
| Cero                 | 1                        | Neutro                              |                                             |                                    |
| Positivo             | > 1                      | Acelera el tiempo hasta el evento   | Disminuye la supervivencia                  | Aumenta la supervivencia           |

# Reduced intensity haplo plus single cord transplant compared to double cord transplant: improved engraftment and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival

## *End point definitions and statistical analysis*

*Engraftment:* the time to neutrophil engraftment was defined as the first of three consecutive days with an absolute neutrophil count of  $0.5 \times 10^9$  per liter or higher, and the time to platelet engraftment as the first of seven consecutive days with a platelet count of  $20 \times 10^9$  per liter or higher without platelet transfusion.



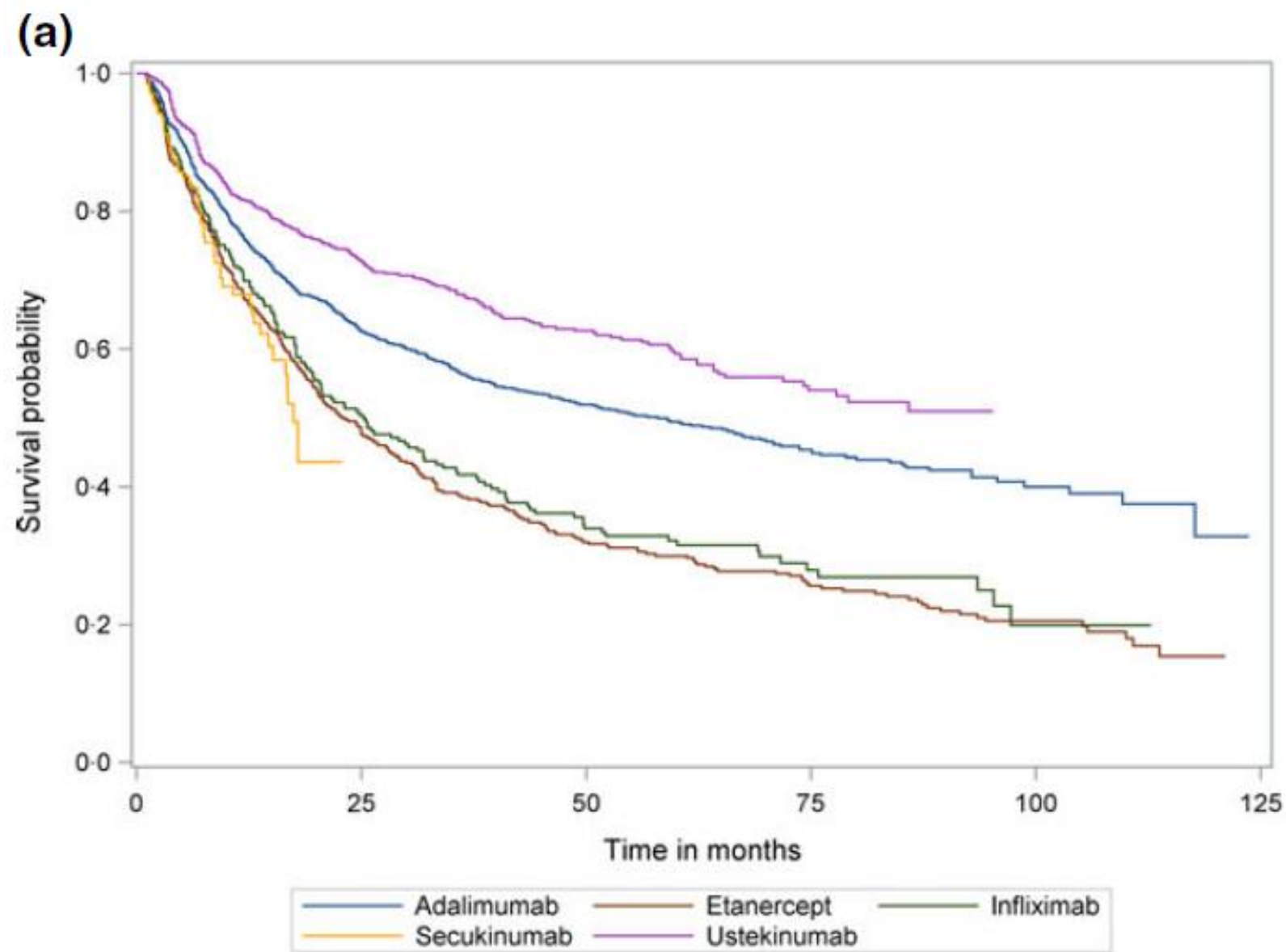
HR for platelet recovery was 2.54  
(95%CI: 1.88-3.42;  $P<0.0001$ )

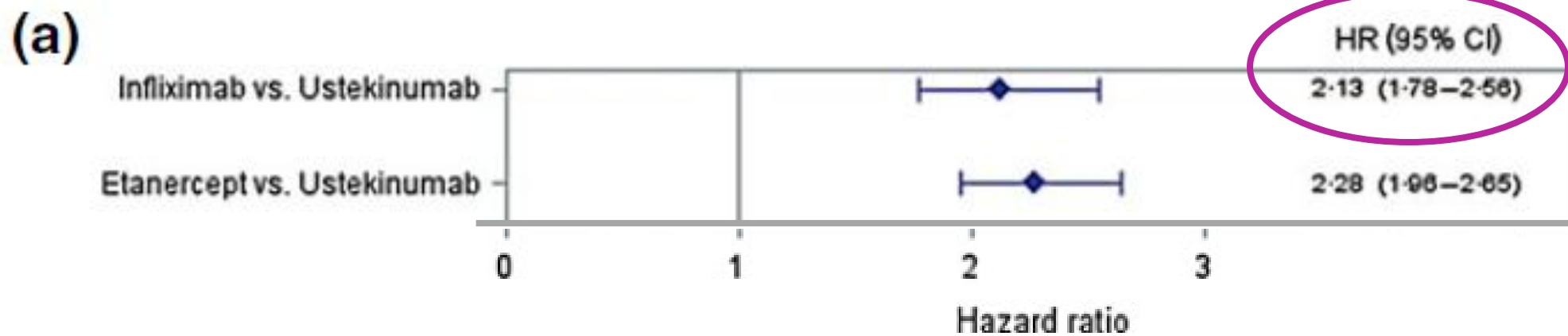
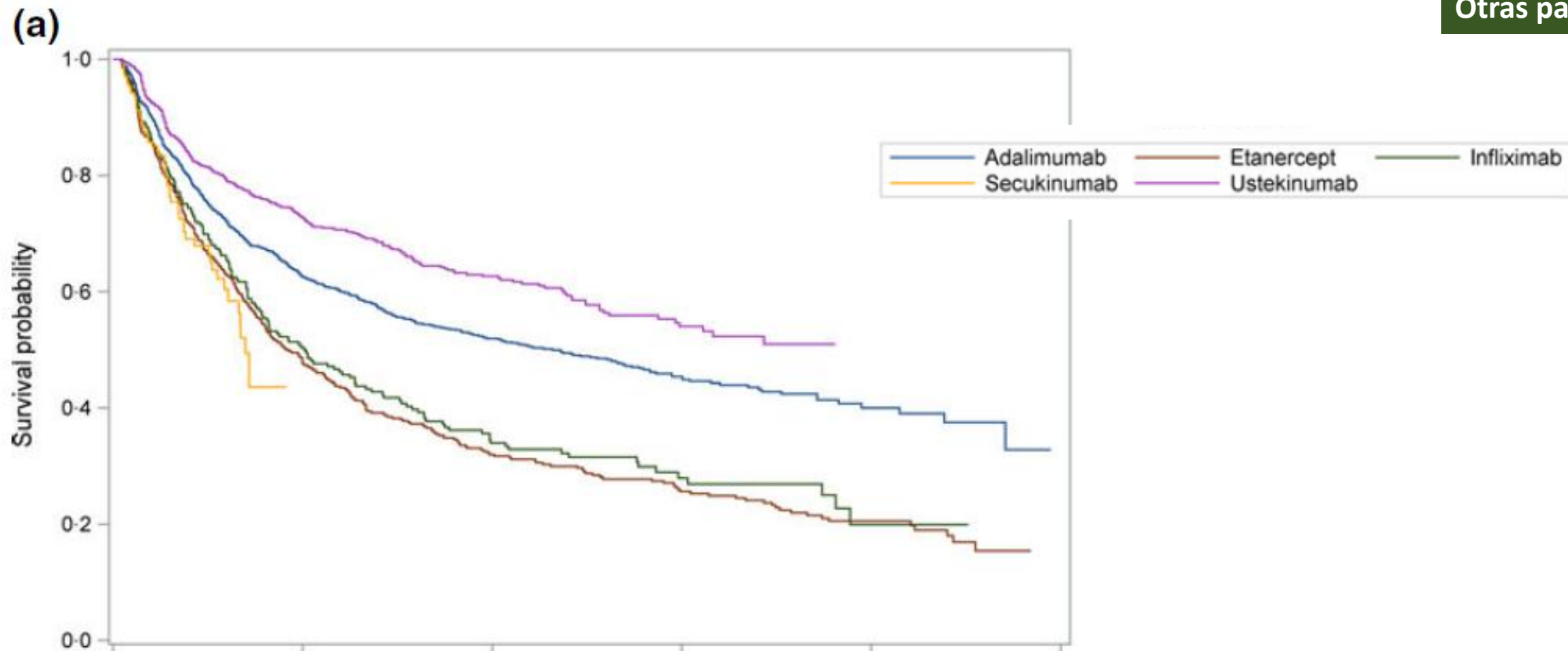
Un último ejemplo en patología no ONC/HEM...

## **Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis\***

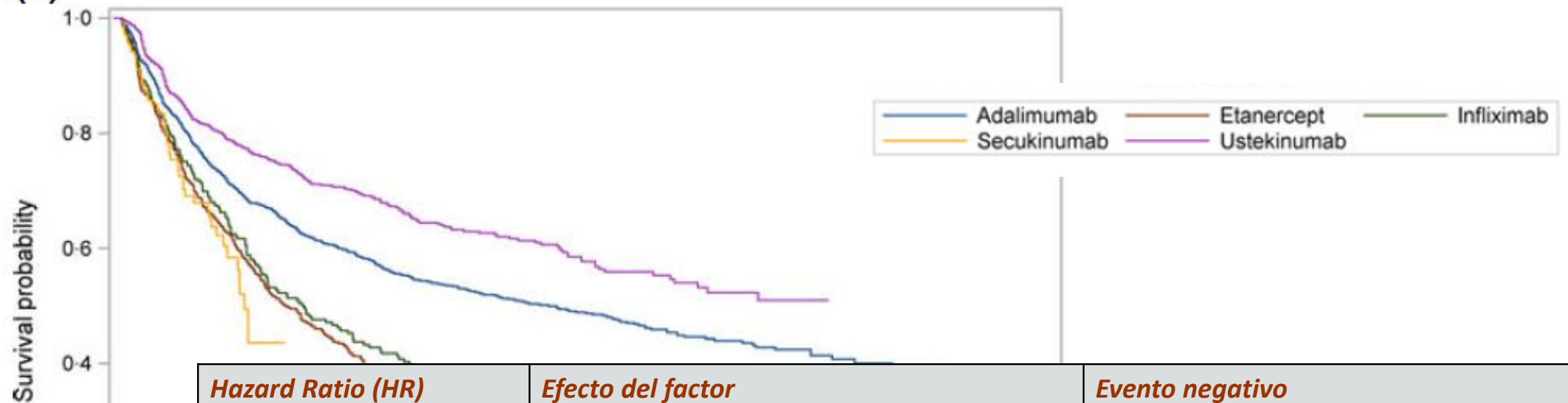
**Objectives** To examine safety, efficacy and time to discontinuation (drug survival) of biologics (adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab and ustekinumab) and compare originators with biosimilars (i.e. Enbrel with Benepali, and Remicade with Remsima).

Survival analyses were performed using Cox regression in which sex, PsA and concomitant methotrexate use were chosen a priori and included as covariates in the adjusted models.<sup>6,10</sup> We used Kaplan–Meier plots for descriptive (unadjusted) survival curves.



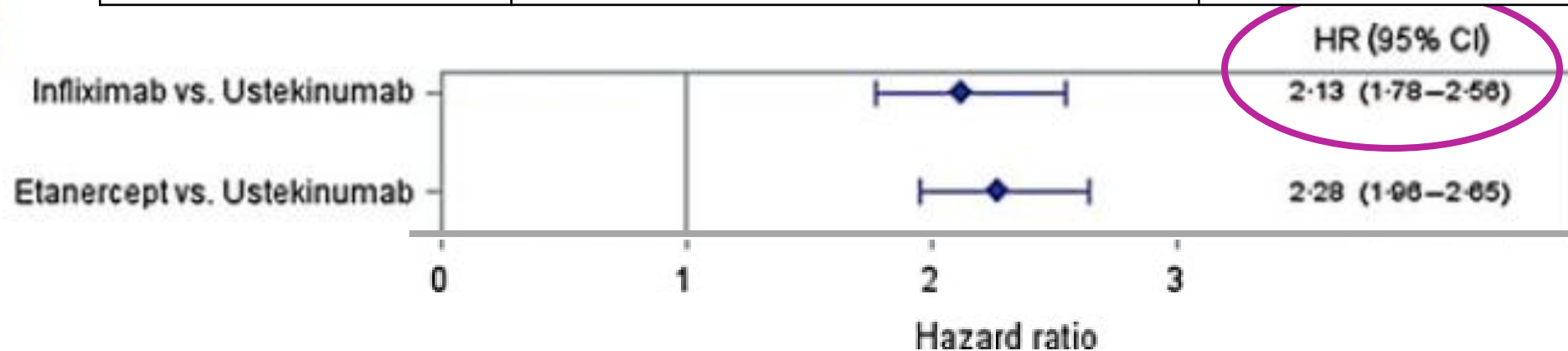


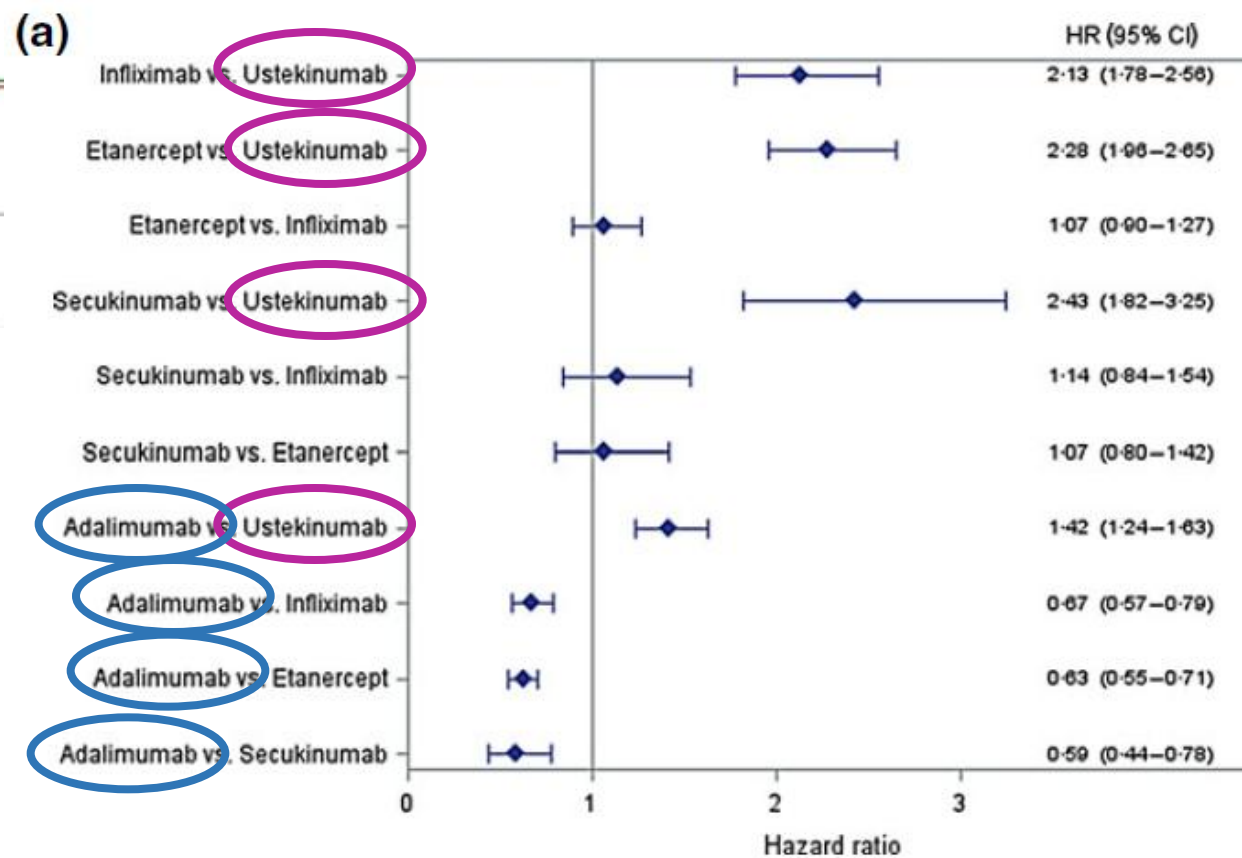
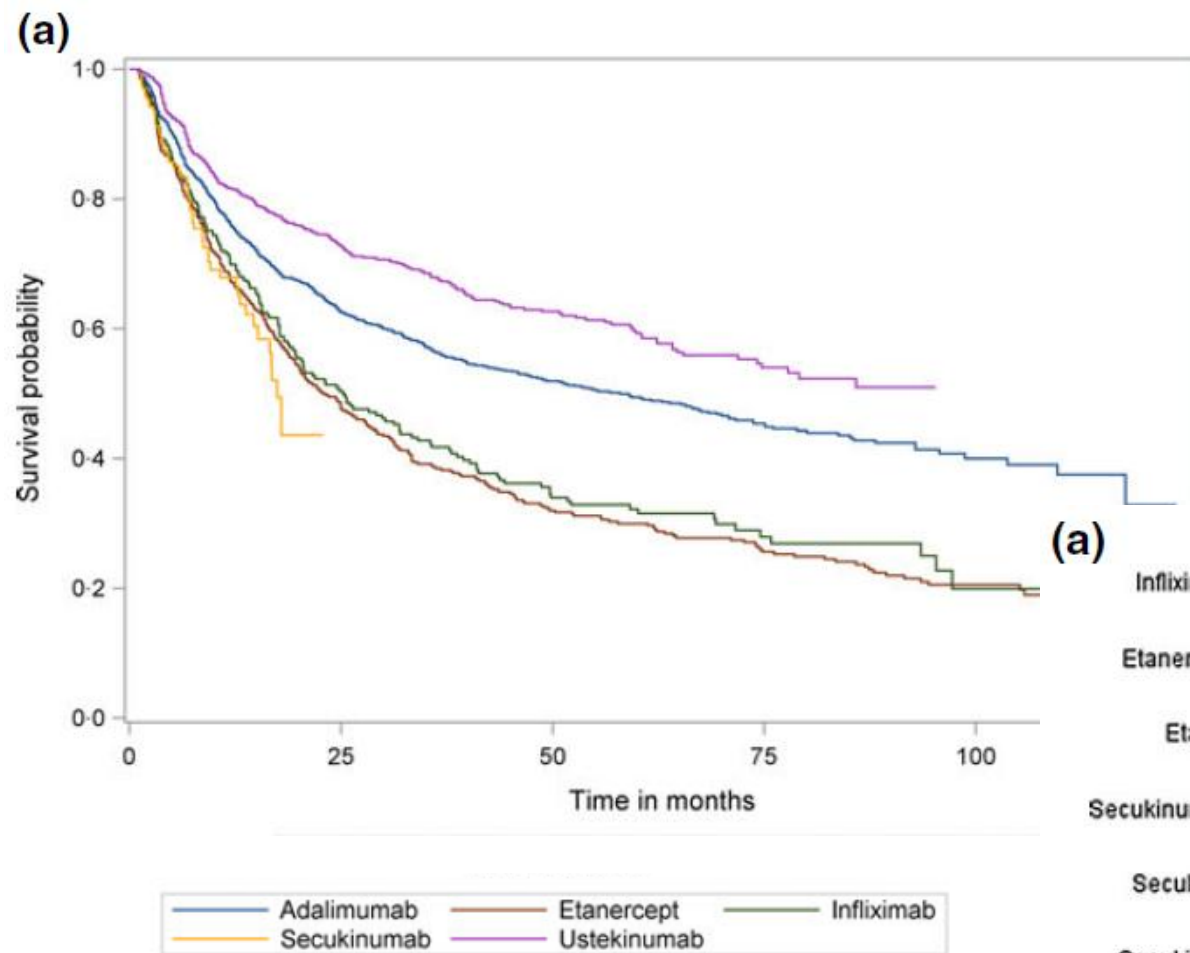
(a)



| <i>Hazard Ratio (HR)</i> | <i>Efecto del factor</i>            | <i>Evento negativo</i>     |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| < 1                      | Enlentece el tiempo hasta el evento | Aumenta la supervivencia   |
| 1                        | Neutro                              |                            |
| > 1                      | Acelera el tiempo hasta el evento   | Disminuye al supervivencia |

(a)





# TAKE HOME MESSAGES

Análisis de supervivencia → variable final tipo “time to event”

Curvas de supervivencia:

Kaplan Meier → **curvas**

Log-rank test → **p**

Regresión de Cox → **HR**

Interpretación:

Análisis puntuales →

- \* Fáciles de interpretar pero no se deben usar

- \* **Ver el global de la curva**

Importancia del diseño del estudio

Conocer el comparador





## Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos

Del 4 al 7 de junio de 2018  
Palma (Balears)

# #16CursoEvaluacion

Fernando do Pazo  
[fernando.dopazo@ssib.es](mailto:fernando.dopazo@ssib.es)

@fdo\_pazo

Clara Martorell  
[clara.martorell@ssib.es](mailto:clara.martorell@ssib.es)

@clara\_mp79

Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Son Espases