



Farmacia Son Espases

@elfarodehuse

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

#14CursoEvaluacion

14 Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos

del 3 al 6 de mayo de 2016
Palma (Baleares)



análisis de supervivencia

María Castro
Fernando do Pazo
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Son Espases

El análisis de supervivencia es un conjunto de técnicas estadísticas que sólo resultan útiles para estudios que pretenden medir mortalidad en ciencias de la salud

Verdadero

Falso



METODOLOGÍA
ESTADÍSTICA

INTERPRETACIÓN
PRÁCTICA

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Kaplan Meier

Mantel-Haenszel (**LogRank**)

Regresión de **Cox**

Variables

- Cualitativas o categóricas
 - Nominal
 - Binaria
 - > 2 categorías
 - Ordinal
- Cuantitativas
 - Discretas
 - Contínuas
- Time to event

La escala ECOG es una variable cuantitativa discreta

Verdadero

Falso



Variables

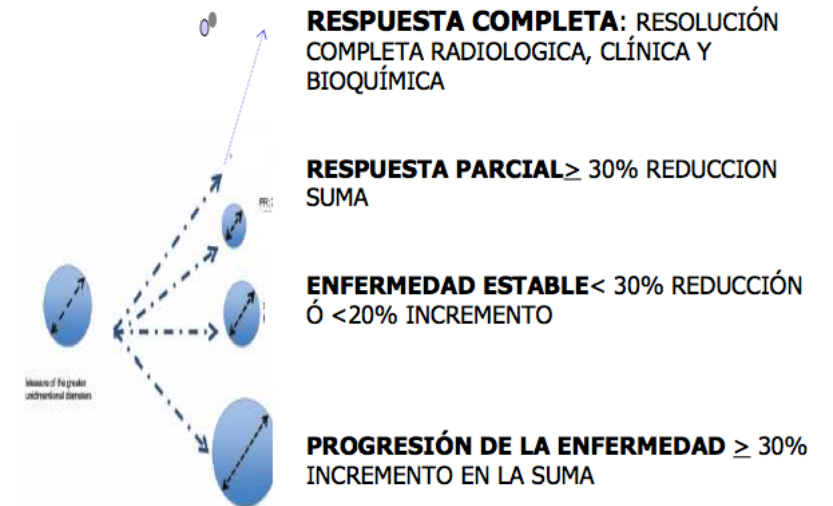
CuaLitativas o categóricas

- Nominal
 - Binaria → sexo (femenino, masculino)
 - > 2 categorías → grupo sanguíneo (O, A, B, AB)
- Ordinal → ECOG (0, 1, 2, 3, 4)

Variables

Cuantitativas

- Discretas → # de líneas previas de tratamiento, tasa de respuesta
- Continuas → peso, edad, TA



Variables

Time to event

En “time to event” el evento es siempre muerte del sujeto

Verdadero

Falso



Variables

Time to event

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

¿Siempre supervivencia?

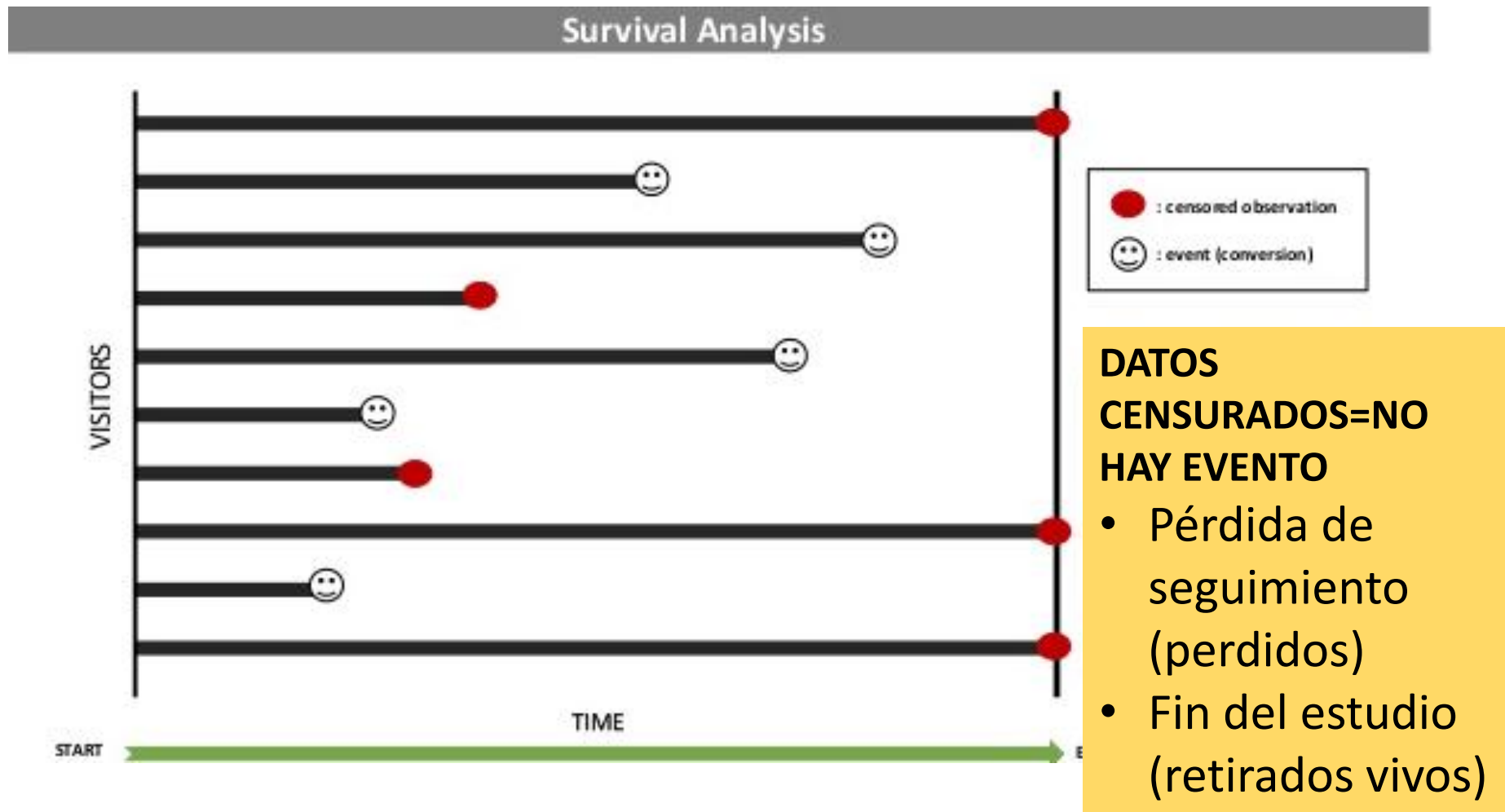


Se utiliza en estudios de seguimiento para describir la probabilidad de ocurrencia de un evento y la evolución de la tasa de incidencia de dicho evento (tasa de riesgo)

¿Por qué necesitamos análisis específicos?

- ✚ Los pacientes no inician el tratamiento o 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 muchos años para realizar dichos estudios
- ✚ Los tiempos de supervivencia no presentan una distribución normal (no podemos aplicar una t de Student)

Se registra el intervalo de tiempo transcurrido desde un acontecimiento inicial hasta el evento terminal o hasta el final del seguimiento si no ocurre el evento (tiempo incompleto o censurado)



Calidad del seguimiento

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

En un ensayo oncológico donde la variable principal es SG, un paciente que muere por causas ajenas al tratamiento (p.ej accidente de tráfico) se consideraría 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**)

Función de supervivencia

- Probabilidad de supervivencia (acumulada)

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

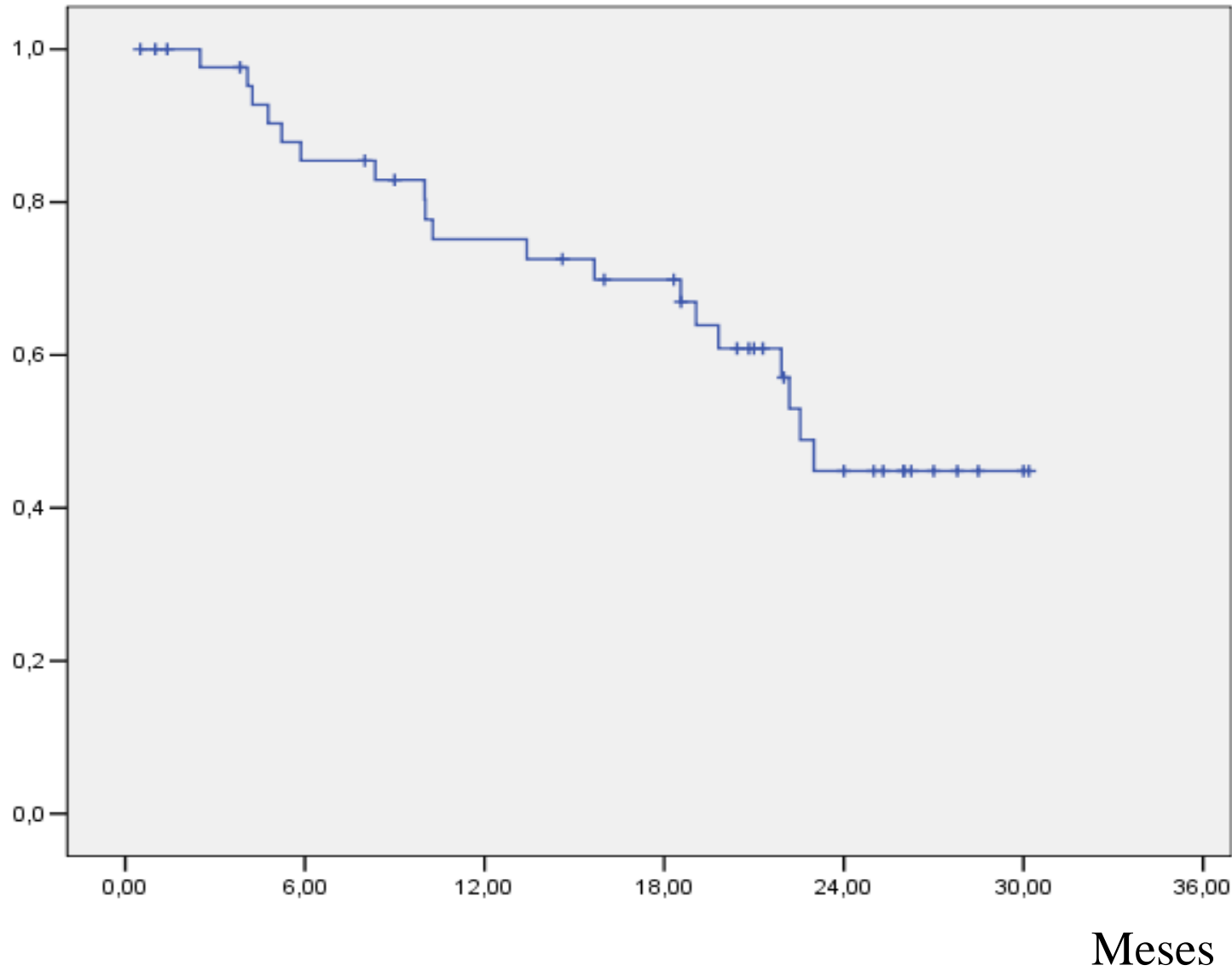
Ej.: probabilidad acumulada de supervivencia a 12 meses = 0.82

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

Supuestos básicos:

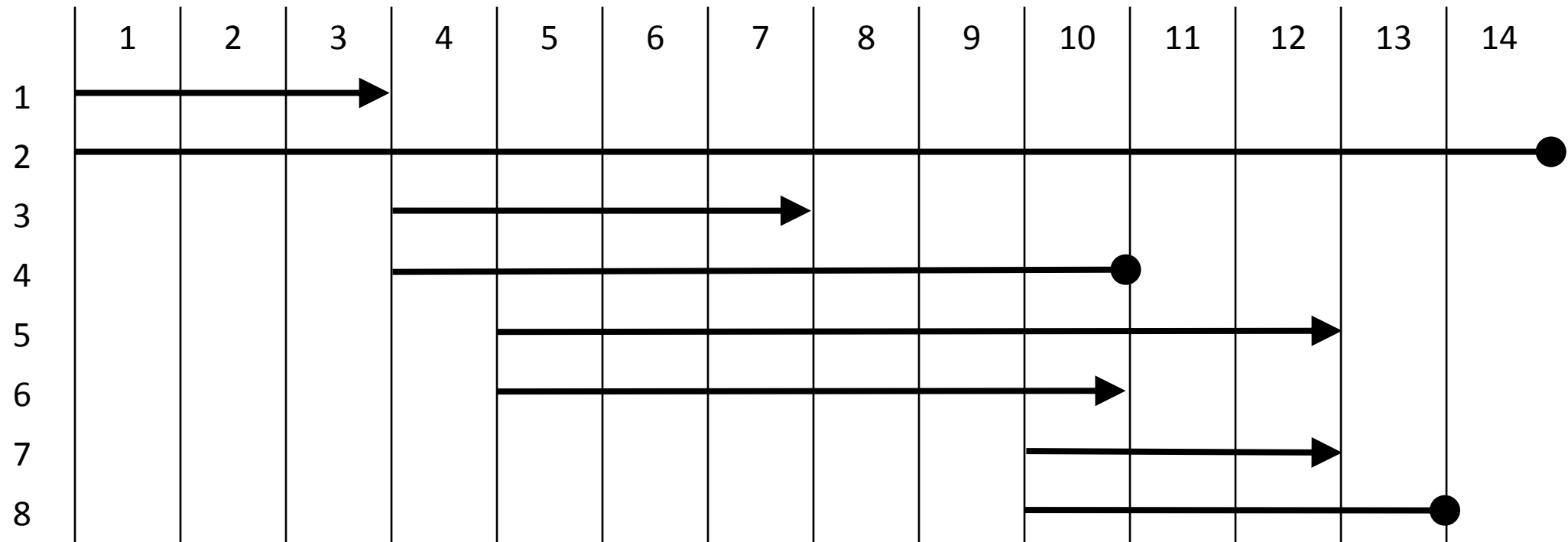
1. Todos los pacientes entran en el estudio en el **mismo momento** de la historia natural de su enfermedad
2. Los sujetos censurados se habrían comportado del **mismo modo** que los que han sido seguidos hasta el final





¿Cómo se
construye una
curva de
supervivencia por
el método de
Kaplan-Meier?

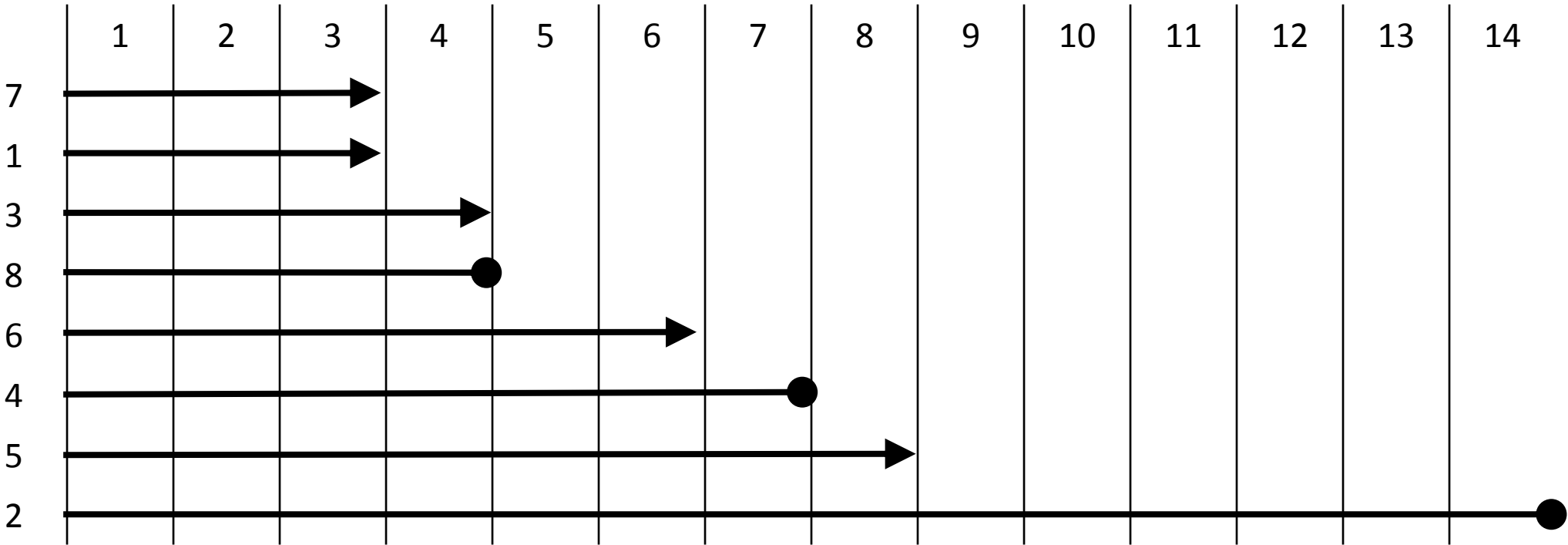
Tiempo calendario



→ evento

● censurado

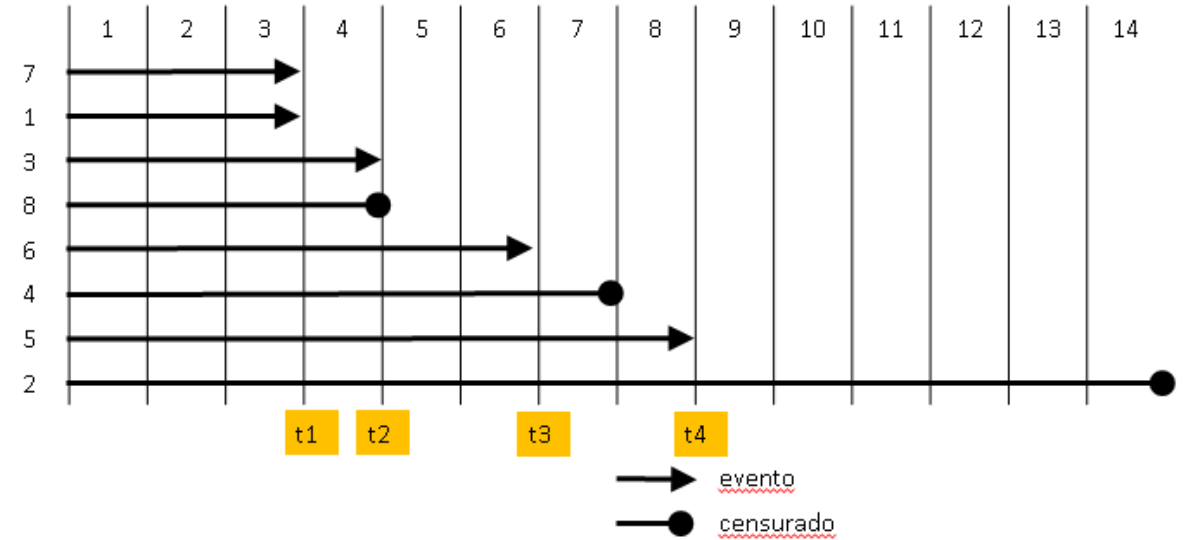
Tiempo seguimiento



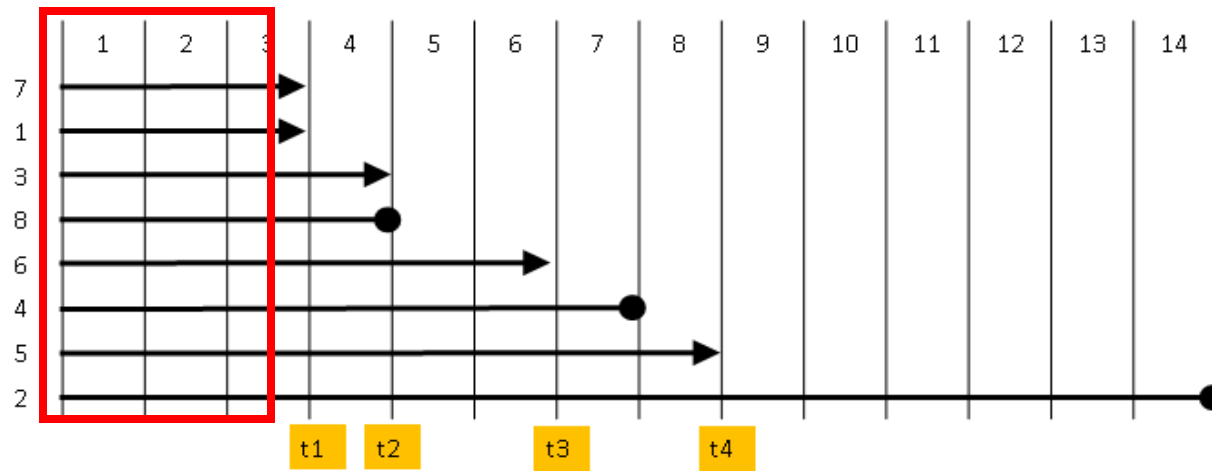
→ evento
● censurado

# paciente	T 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

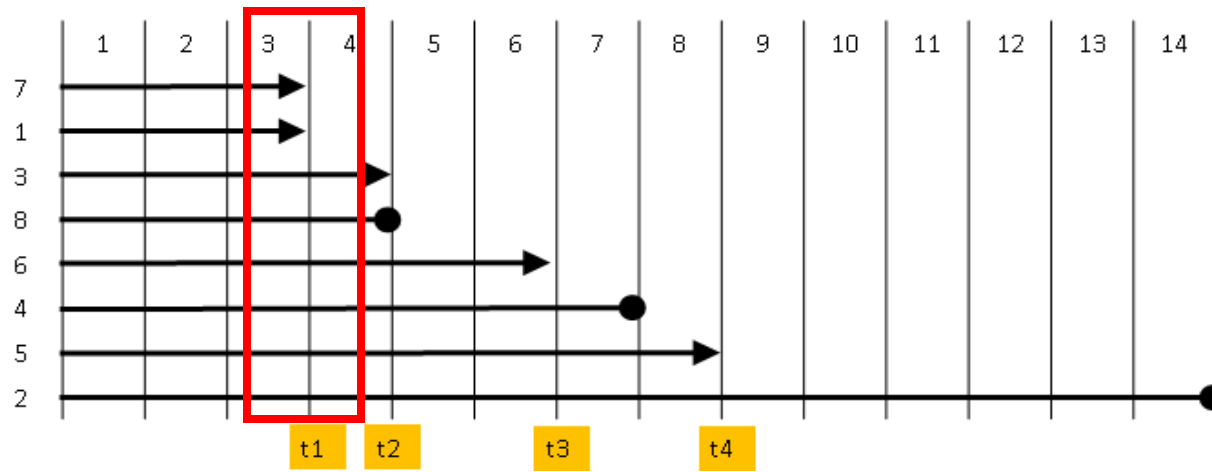


t_0

$0 - 3$

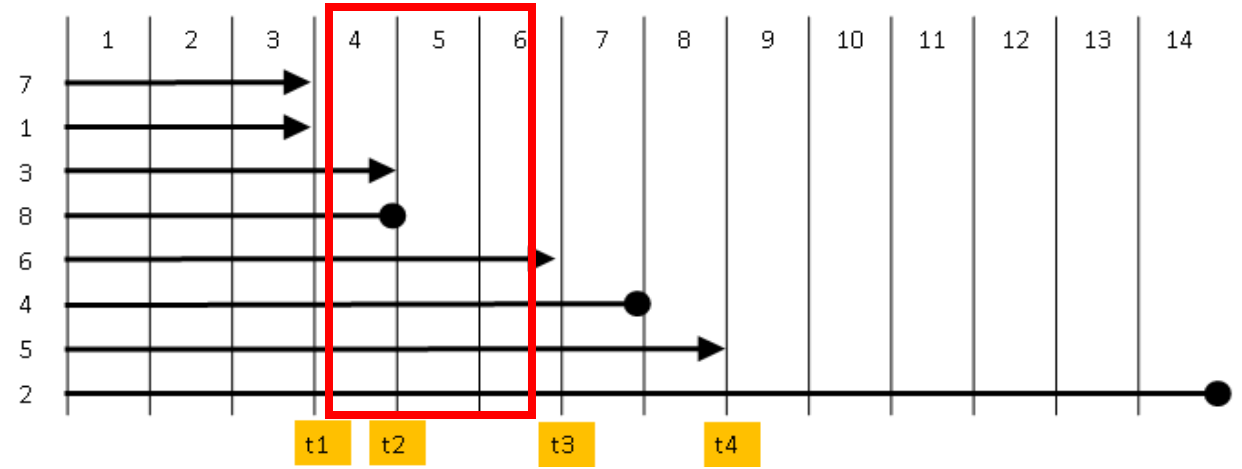
Evento	0
Censurado	0
Retirado sin evento	0
En riesgo	8
Prob intervalo	$8/8$
Prob acumulada	1

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



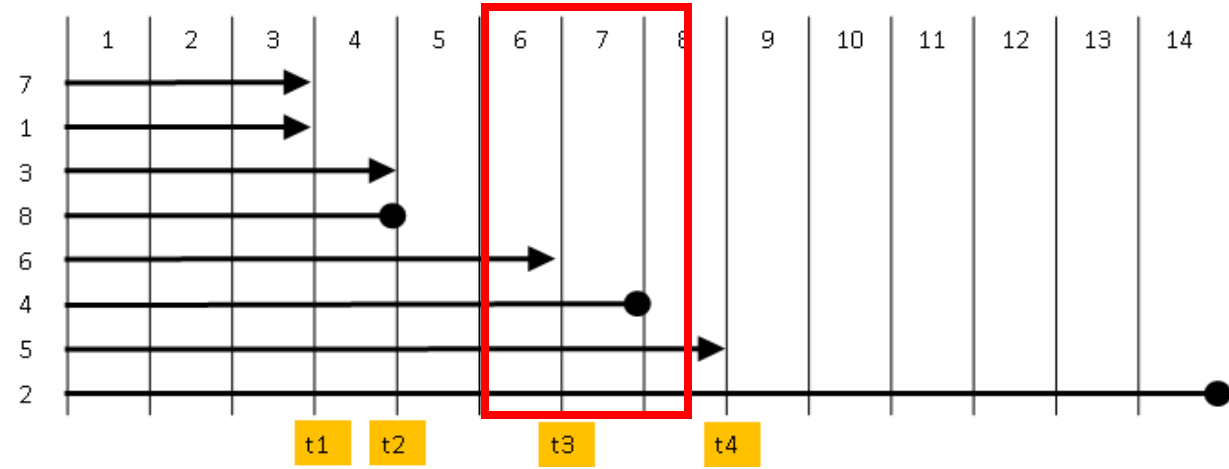
	t0	t1
	0-3	3-4
Evento	0	2
Censurado	0	0
Retirado sin evento	0	0
En riesgo	8	8
Prob intervalo	8/8	6/8
Prob acumulada	1	$8/8 * 6/8 = 0,75$

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



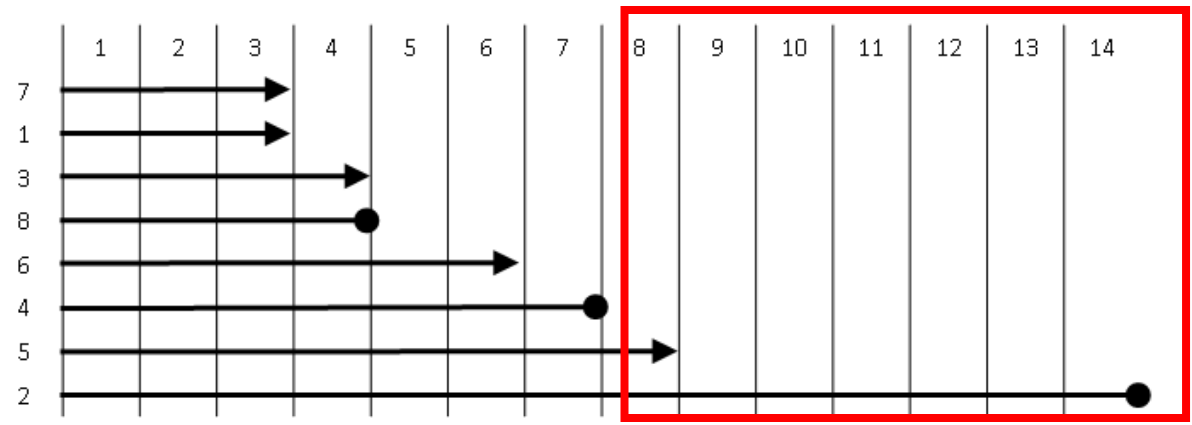
	t0	t1	t2
	0-3	3-4	4-6
Evento	0	2	1
Censurado	0	0	1
Retirado sin evento	0	0	0
En riesgo	8	8	6
Prob intervalo	8/8	6/8	5/6
Prob acumulada	1	$8/8 * 6/8 = 0,75$	$8/8 * 6/8 * 5/6 = 0,625$

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

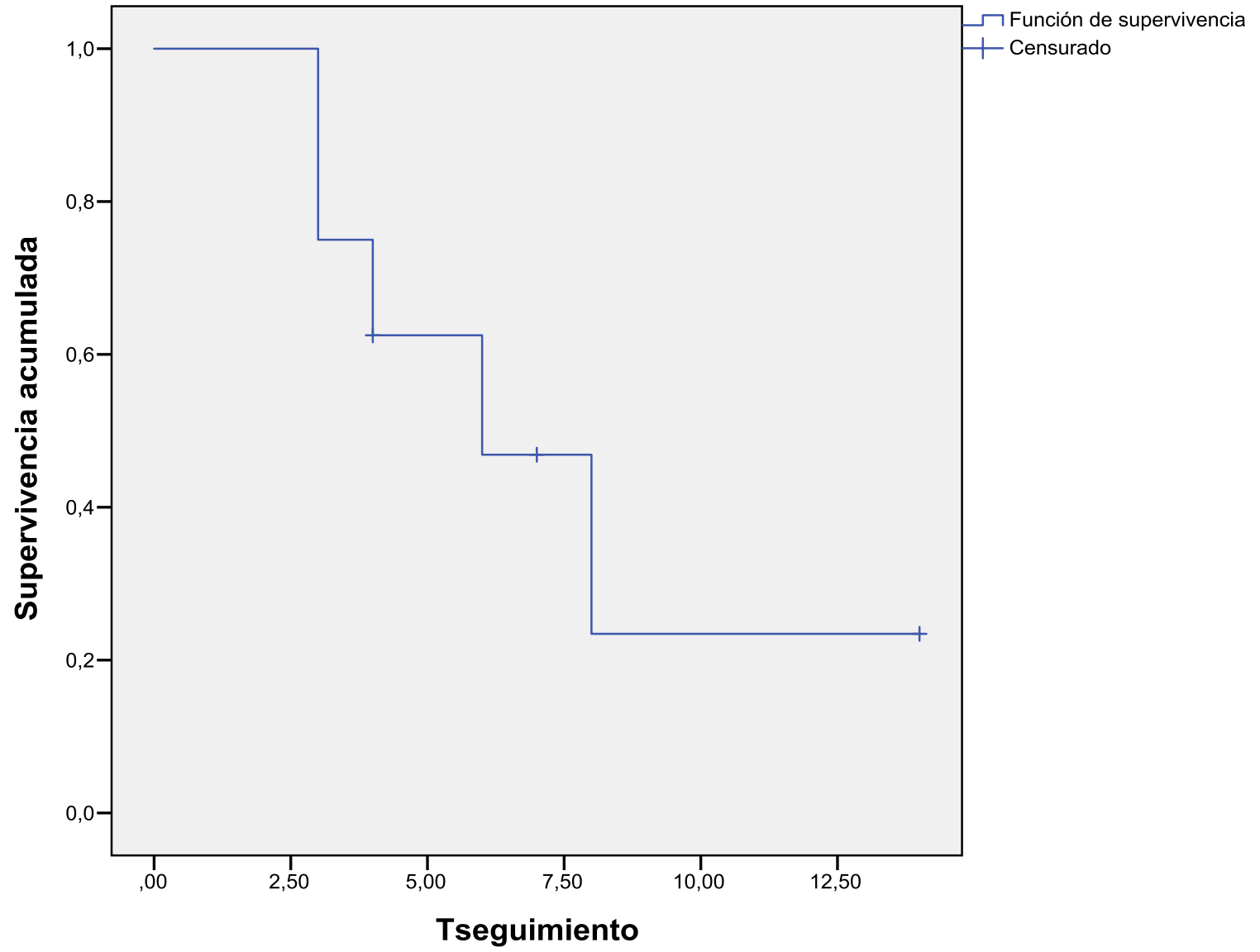
N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
8	5	3	37,5%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

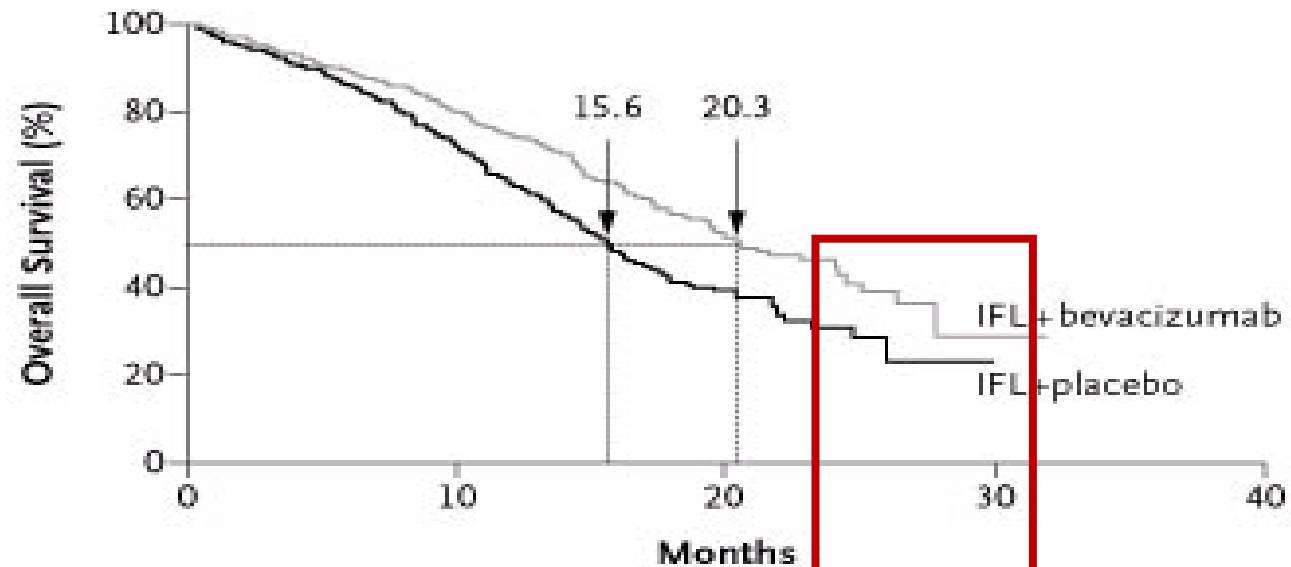
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
7,344	1,632	4,145	10,542	6,000	1,910	2,256	9,744

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

Función de supervivencia

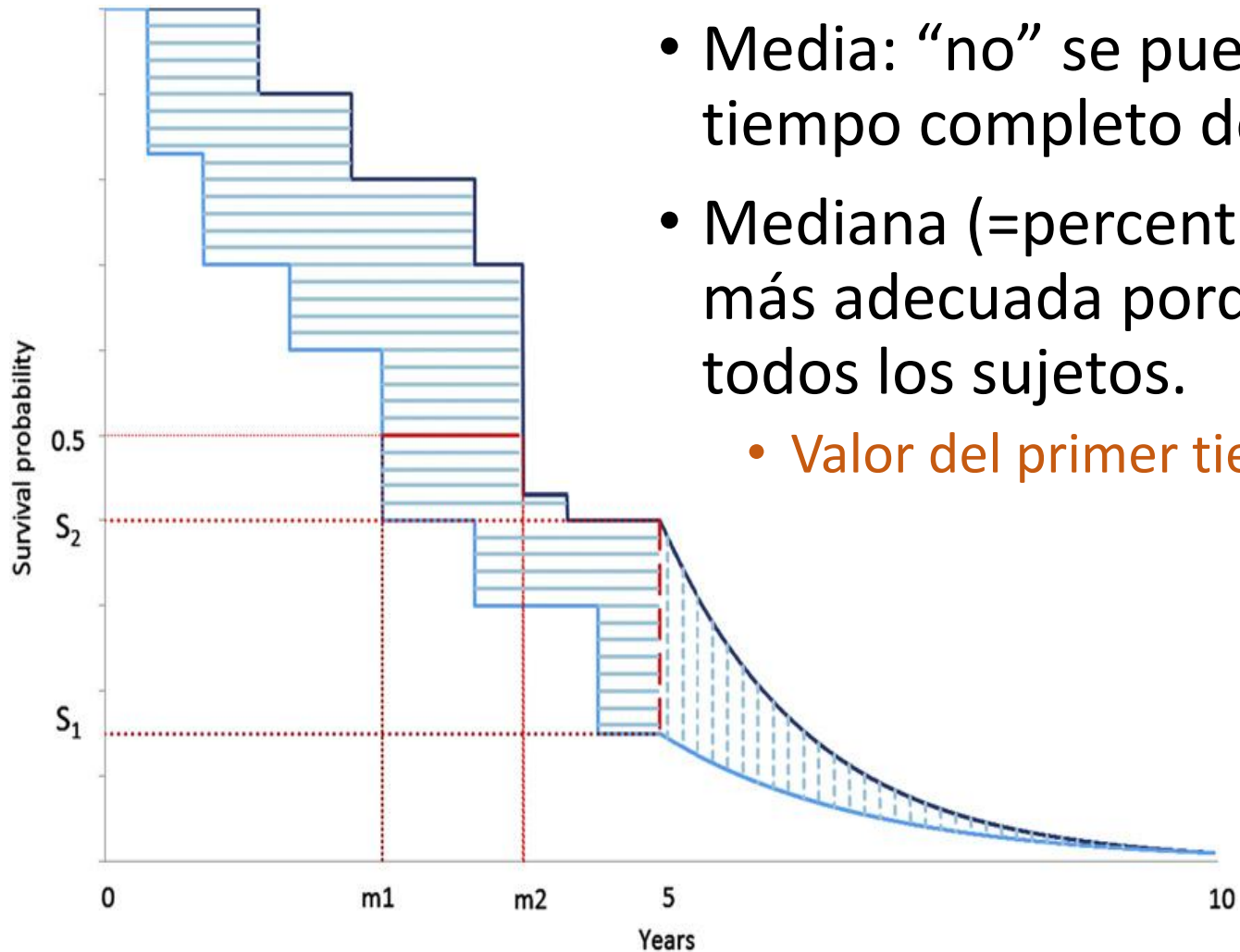


- Los “saltos” se dan sólo cuando ocurre algún **evento**
- Cada dato **censurado** influye disminuyendo el denominador → mayor **magnitud** en el tamaño del siguiente salto



No. at Risk								
IFL+bevacizumab	402	362	320	178	73	20	1	0
IFL+placebo	411	363	292	139	51	12	0	0

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

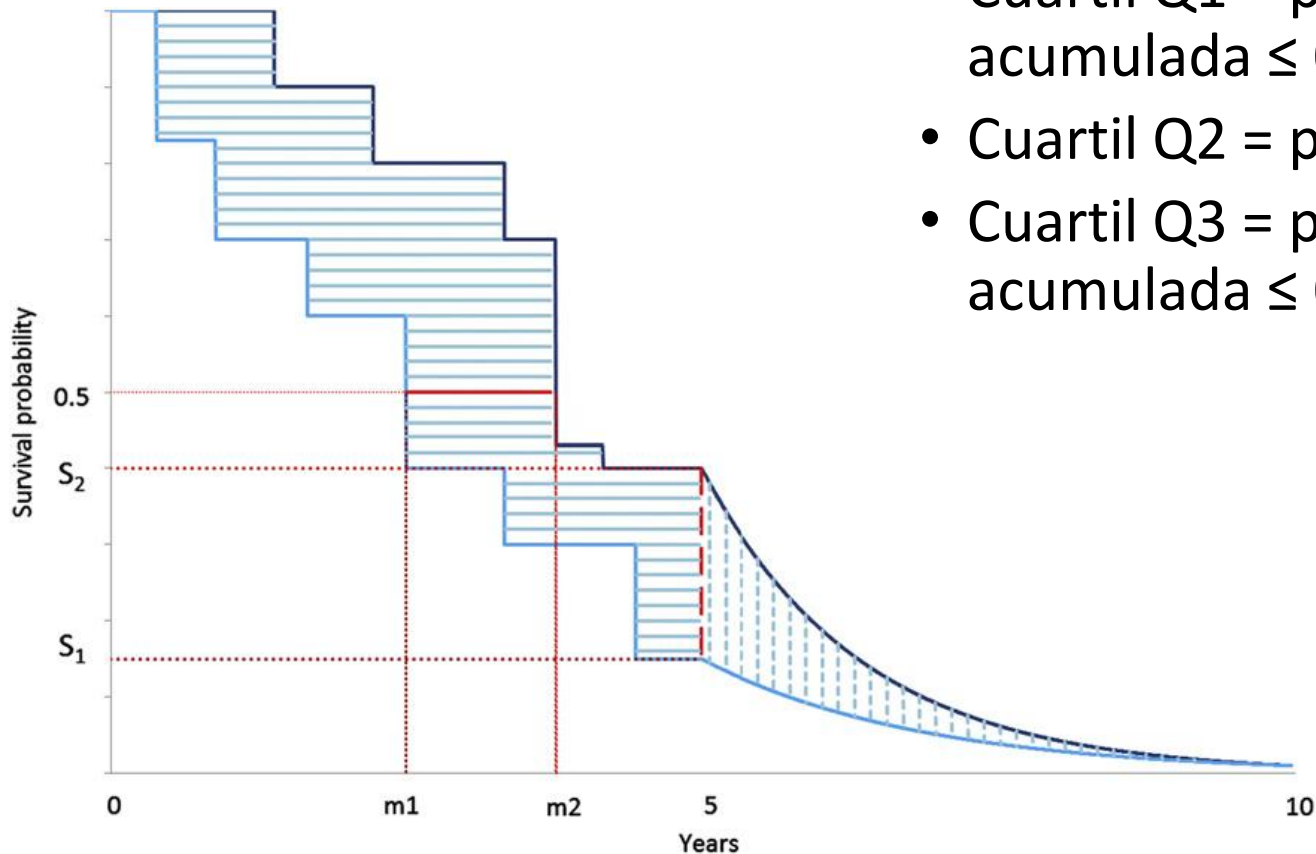
Media

- 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

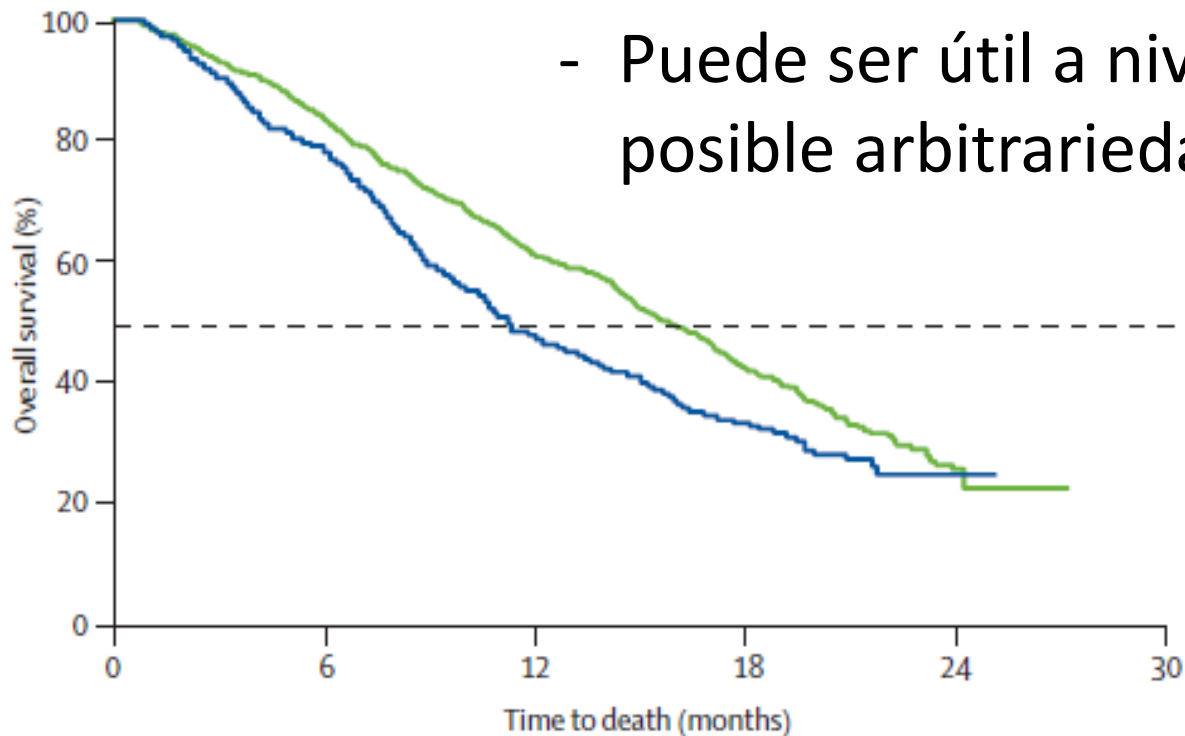
Supervivencia a un tiempo determinado

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 <i>P</i> *	—		.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

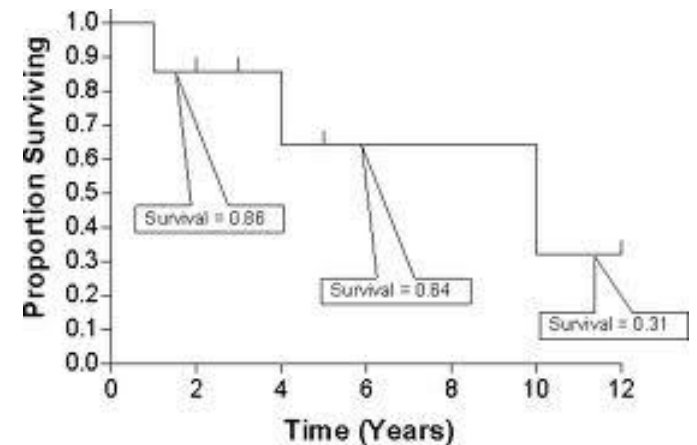


Medidas puntuales

- 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



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



Tenemos 2 tratamientos, A y B con una mediana de SG de 5 años.

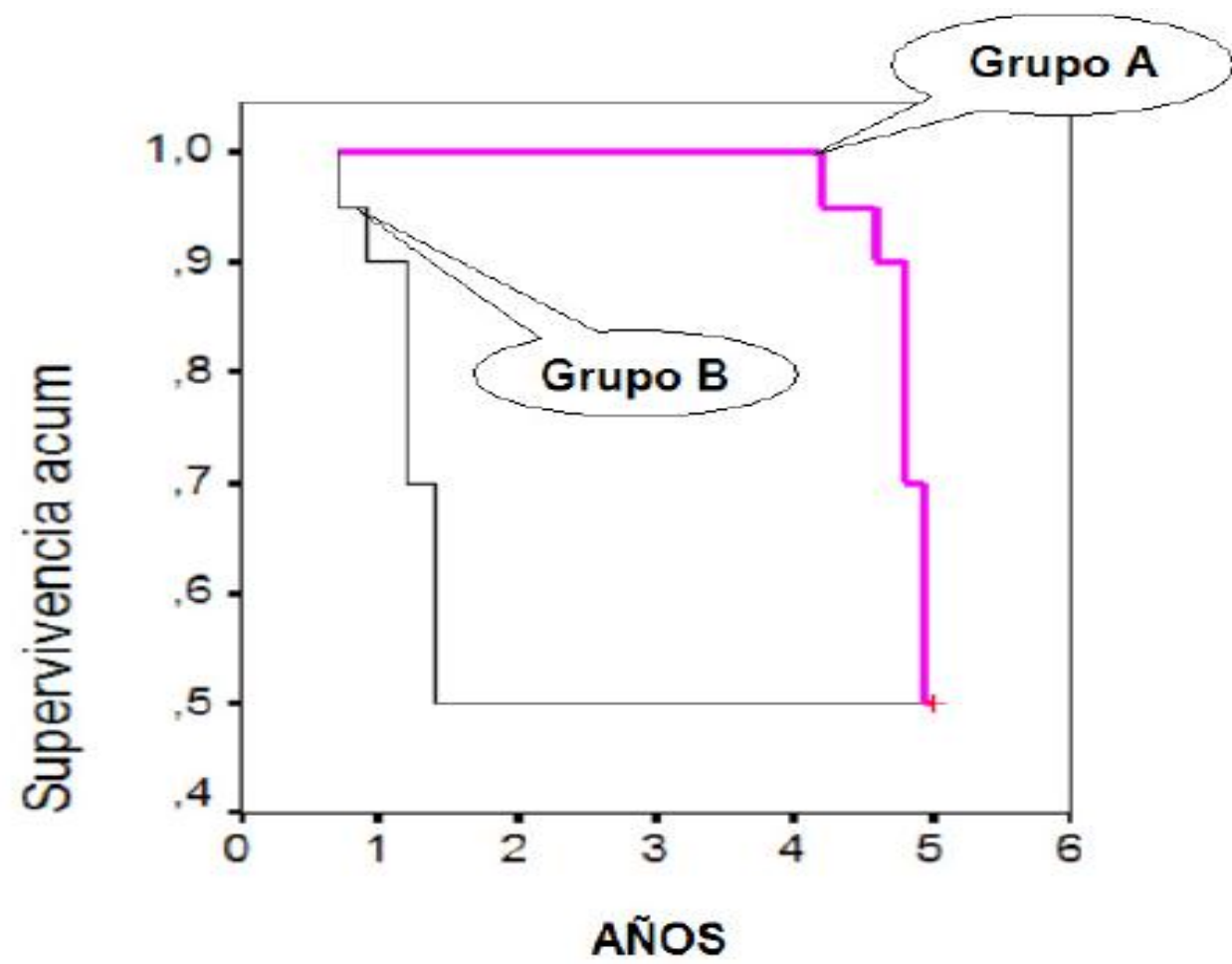
¿Qué tratamiento elegirías?

¿Serían ambos tratamientos iguales?

¿elegimos el más económico?

¿Faltan más datos para poder decidir?









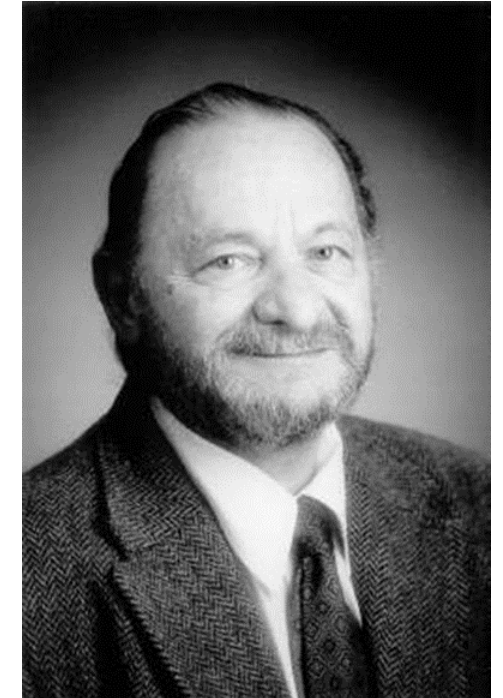
Disponemos de:

-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



H₀ = La supervivencia de los grupos que se comparan es la misma

H₁ = 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 χ^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

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

Las curvas son diferentes, pero....
¿se trata de una diferencia estadísticamente significativa?

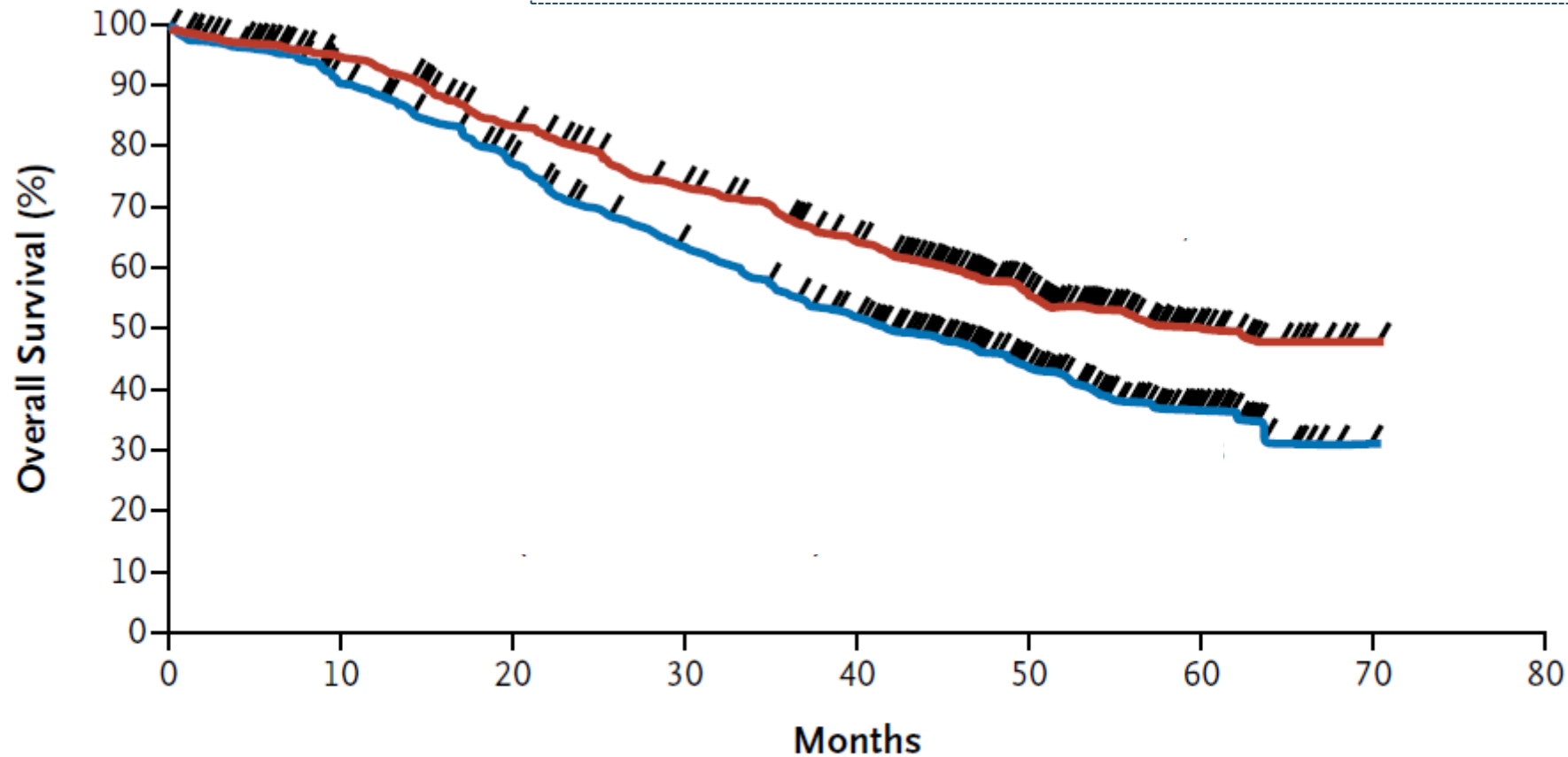


Tabla de supervivencia

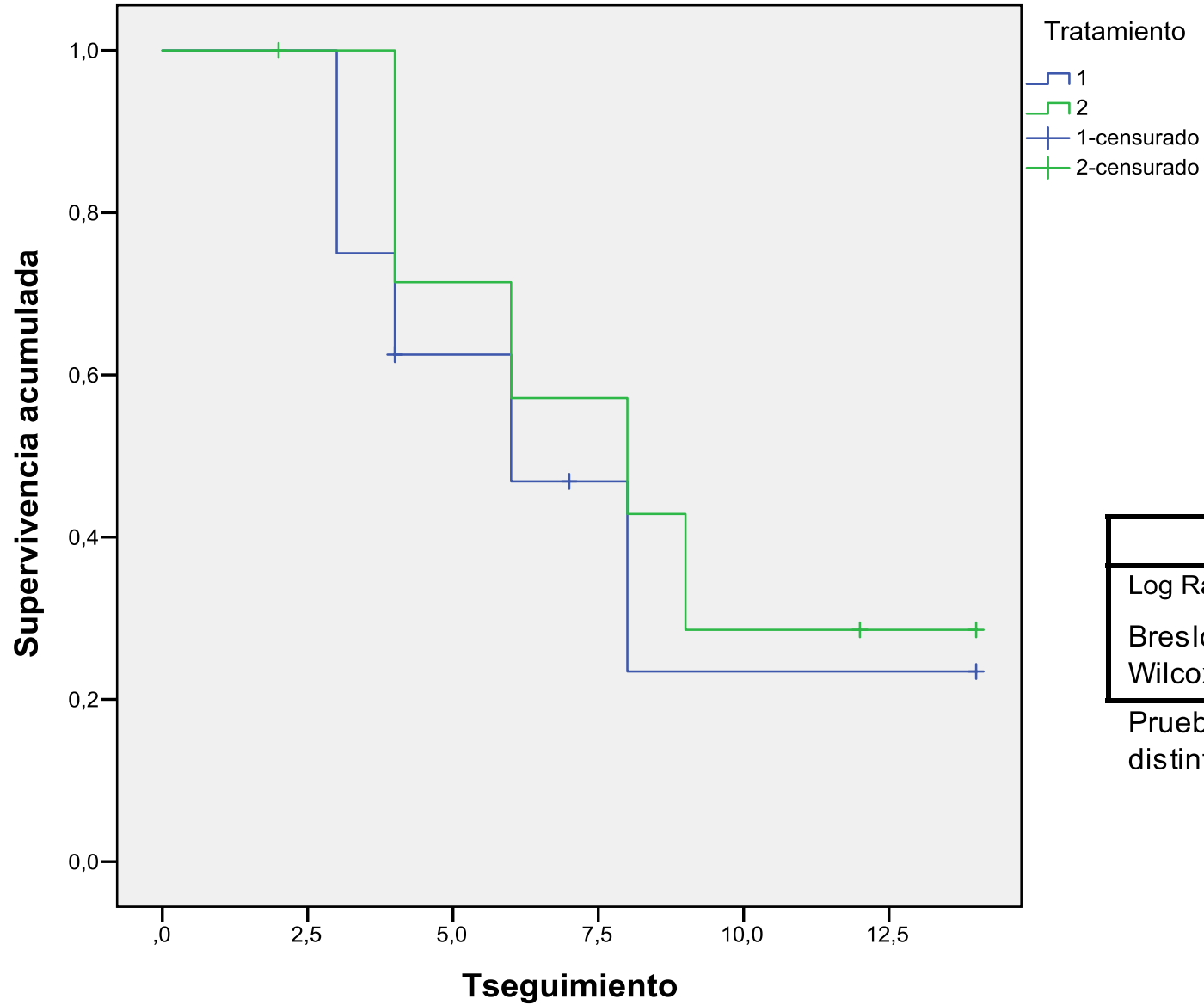
Tratamiento	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
A	1	3,000	1	.	.	1	7
	2	3,000	1	,750	,153	2	6
	3	4,000	1	,625	,171	3	5
	4	4,000	2	.	.	3	4
	5	6,000	1	,469	,187	4	3
	6	7,000	2	.	.	4	2
	7	8,000	1	,234	,190	5	1
	8	14,000	0	.	.	5	0
B	1	2,000	2	.	.	0	7
	2	4,000	1	.	.	1	6
	3	4,000	1	,714	,171	2	5
	4	6,000	1	,571	,187	3	4
	5	8,000	1	,429	,187	4	3
	6	9,000	1	,286	,171	5	2
	7	12,000	2	.	.	5	1
	8	14,000	0	.	.	5	0

0: Retirado sin evento

1: Evento

2: Censurado

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,268	1	,604
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,466	1	,495

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

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

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

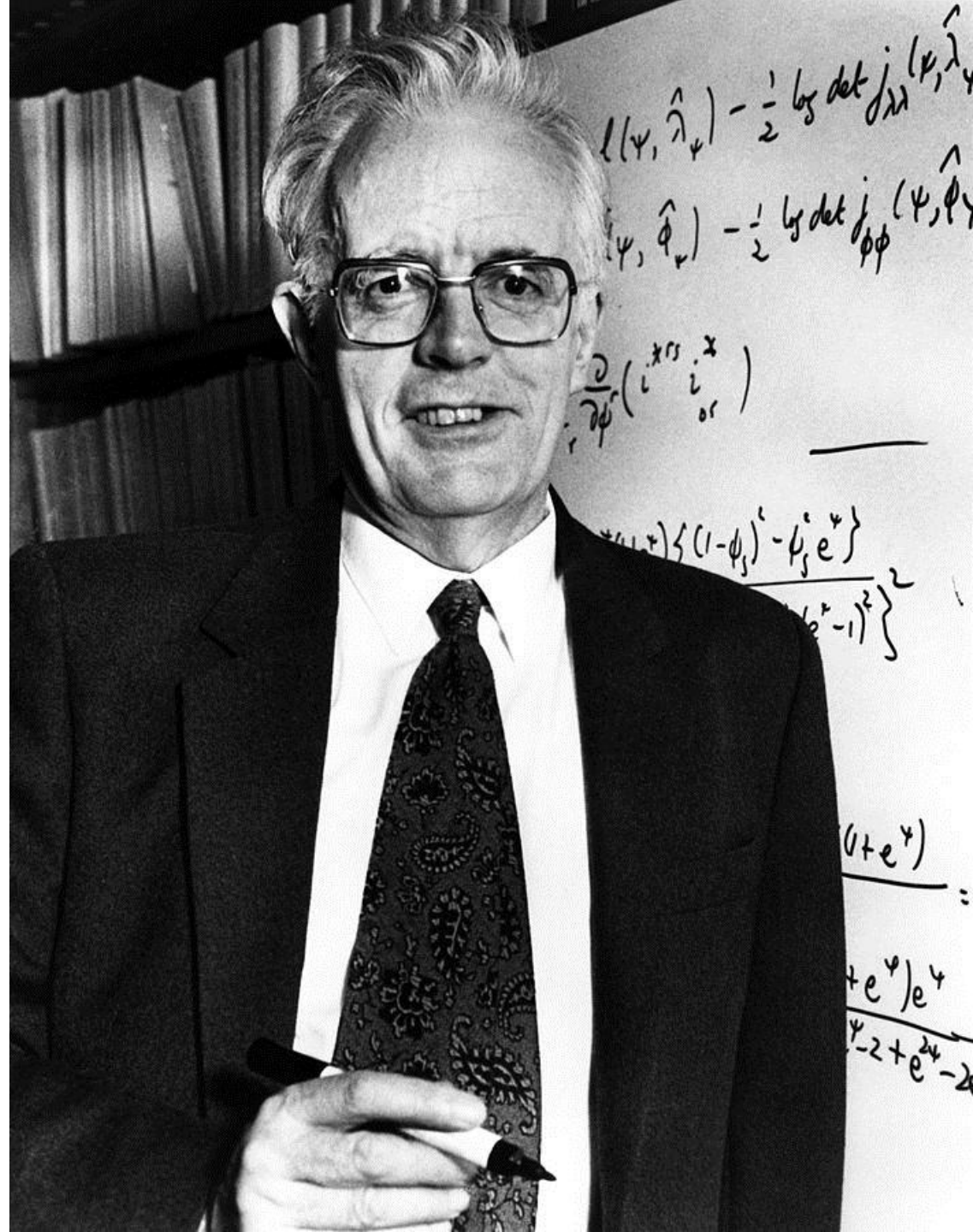
- Es una **tasa relativa instantánea de riesgo**
- Medida de la tendencia a que ocurra el evento en ese instante

Razón de tasas (*hazard ratio*)

Permite evaluar la magnitud de la diferencia relativa entre dos curvas

	Probabilidad (P)	Tiempo (Δt)	Tasa (<i>hazard</i>) h(t) (P/ Δt)
Grupo A	1/2	½ día	1/2:1/2 = 1/día
Grupo B	1/3	½ día	1/3:1/2 = 0,67/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 (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**

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

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

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

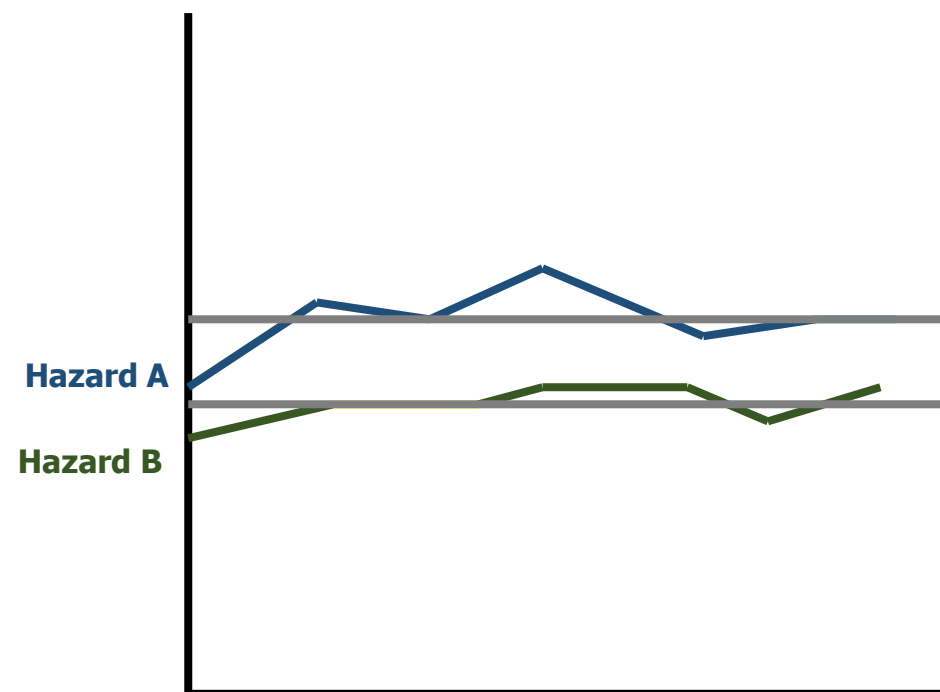
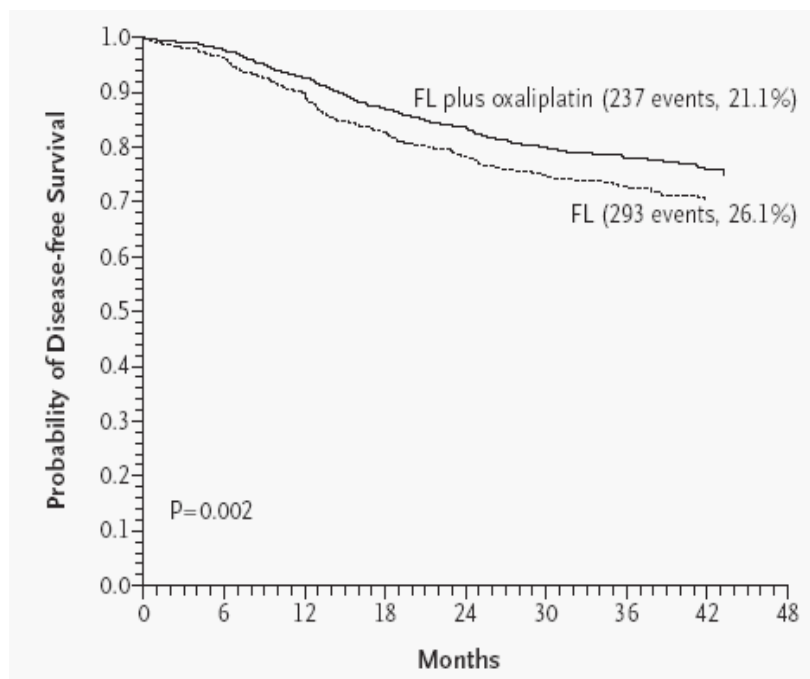
$$h(t; X) = h_0(t) \times e^{\beta X} = h_0(t) \times e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)}$$

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

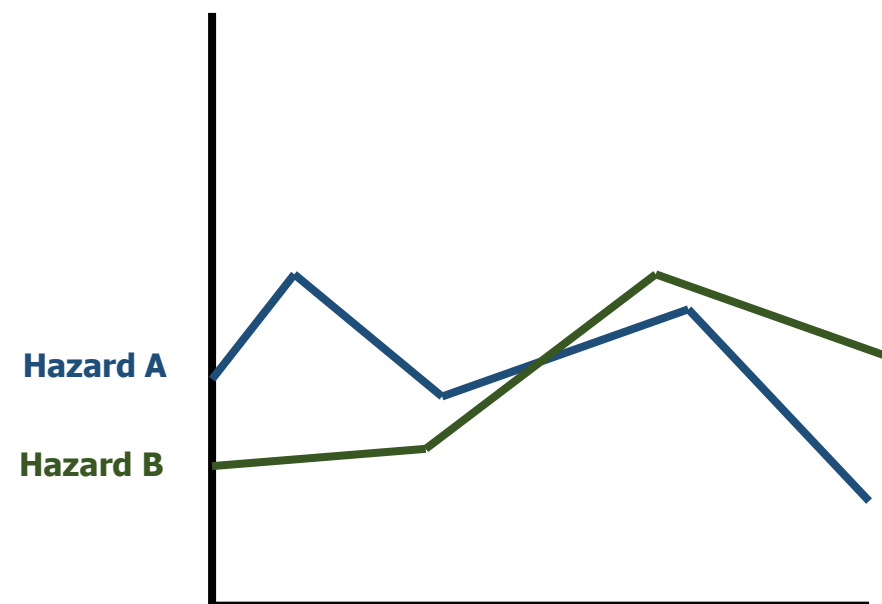
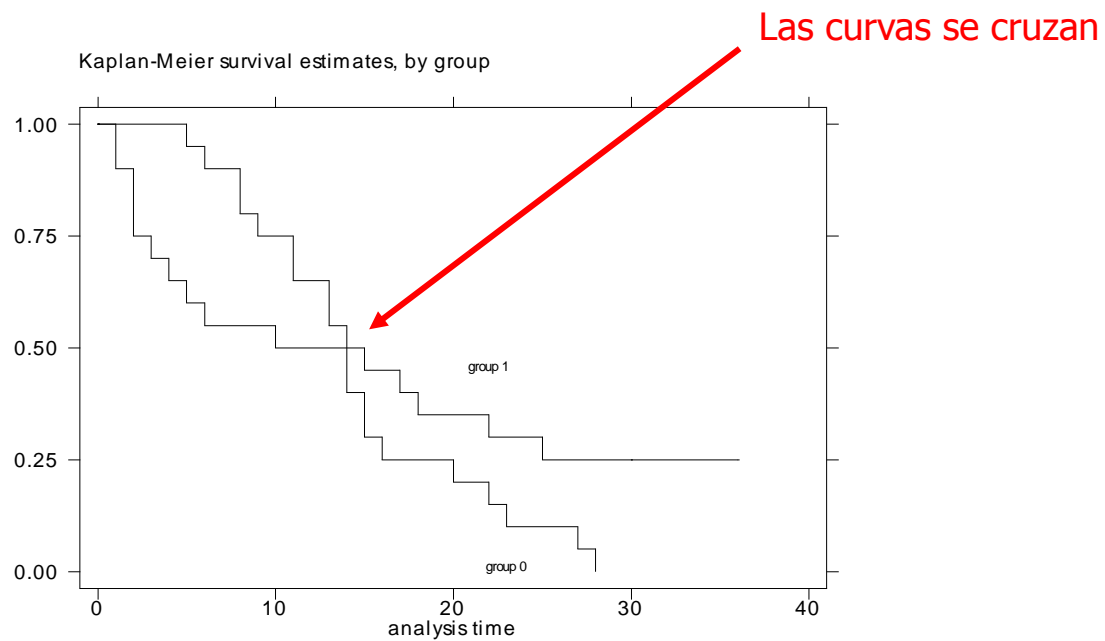
Es decir, compara “la **rapidez** con la cual se pasa de un estado a otro ajustando por las demás variables del modelo”

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

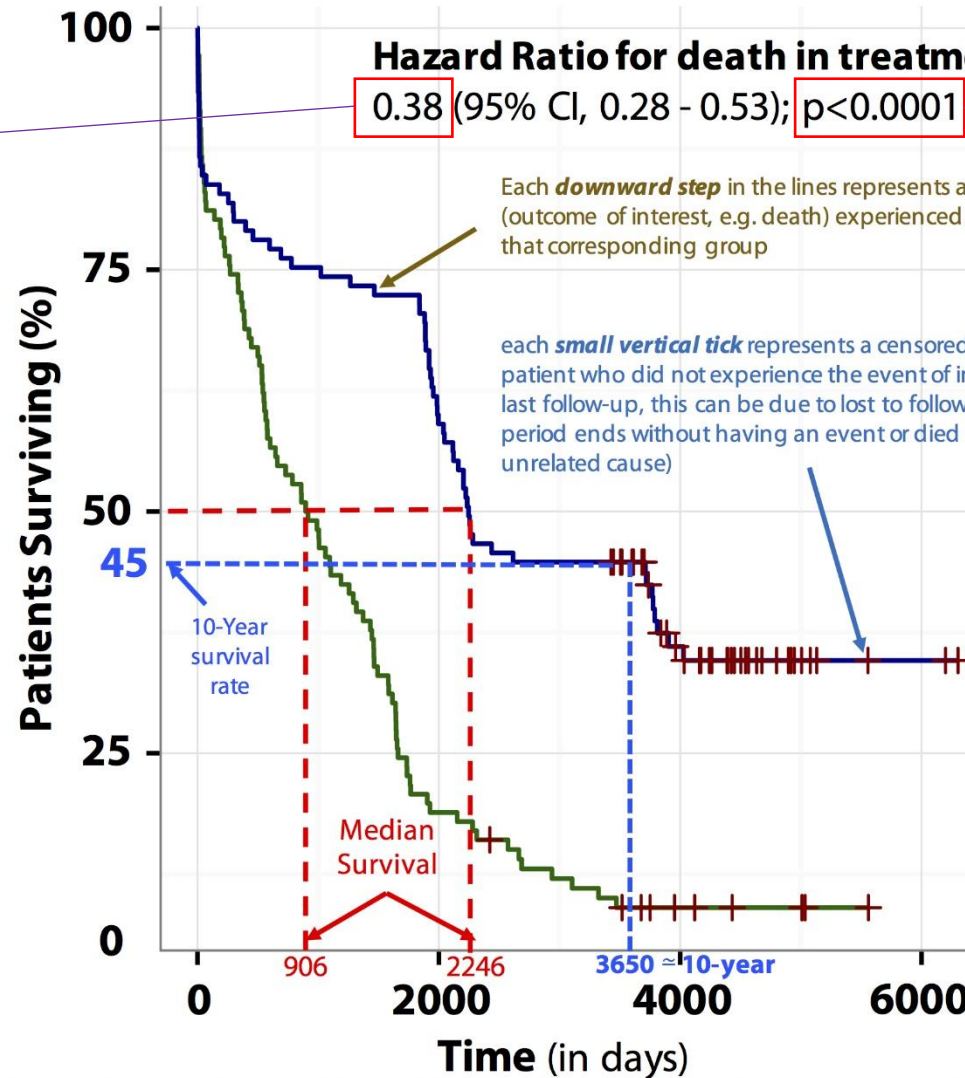
Condiciones: relación de tasas instantáneas es constante en el tiempo (*proportional hazards model*), relación logarítmica entre tasa instantánea de riesgo y variables explicativas, suceso irreversible, sólo ocurre una vez,...



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



Cox proportional hazards model



Hazard Ratio for death in treatment group,

0.38 (95% CI, 0.28 - 0.53); $p < 0.0001$

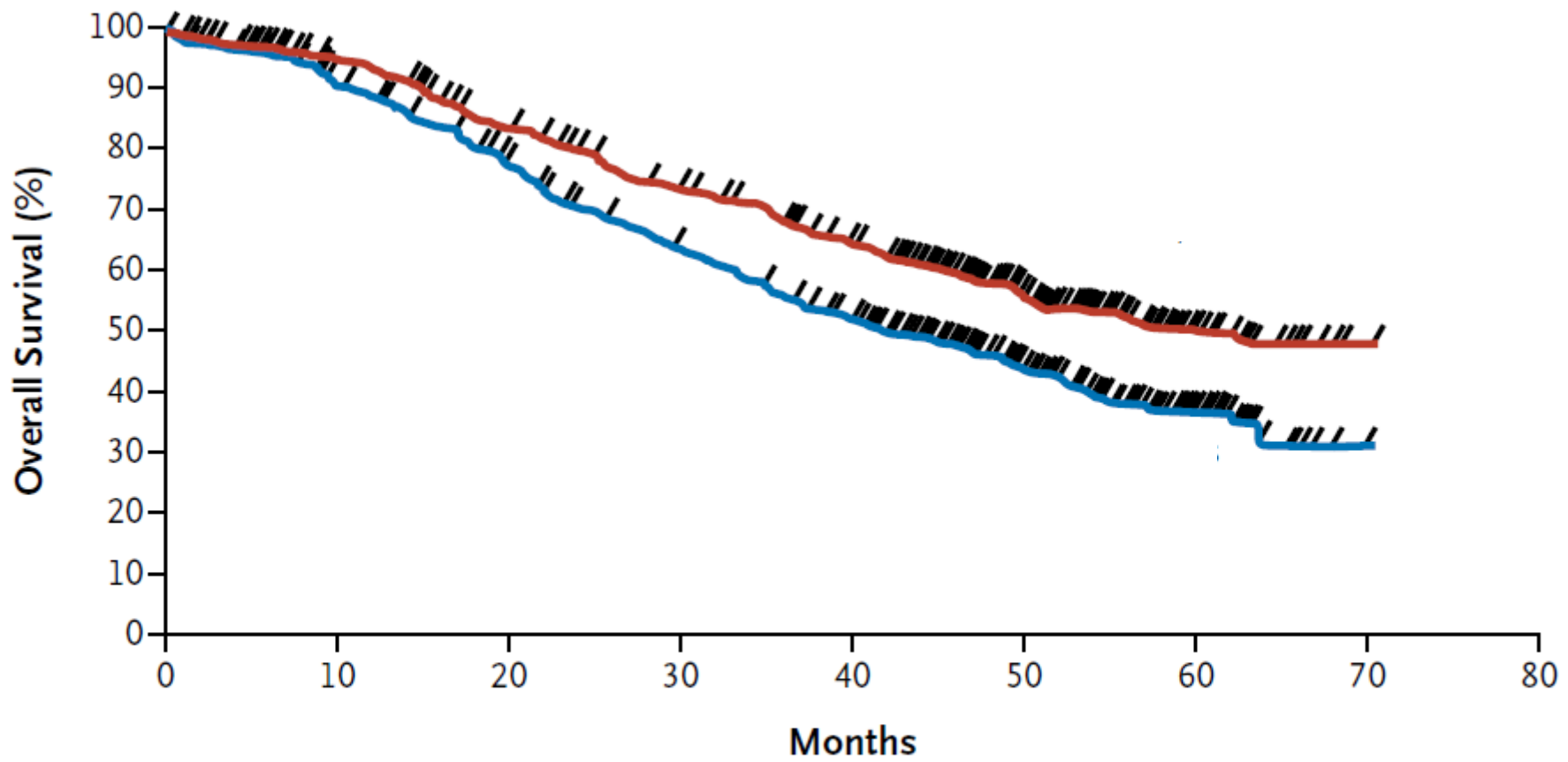
Log-rank test

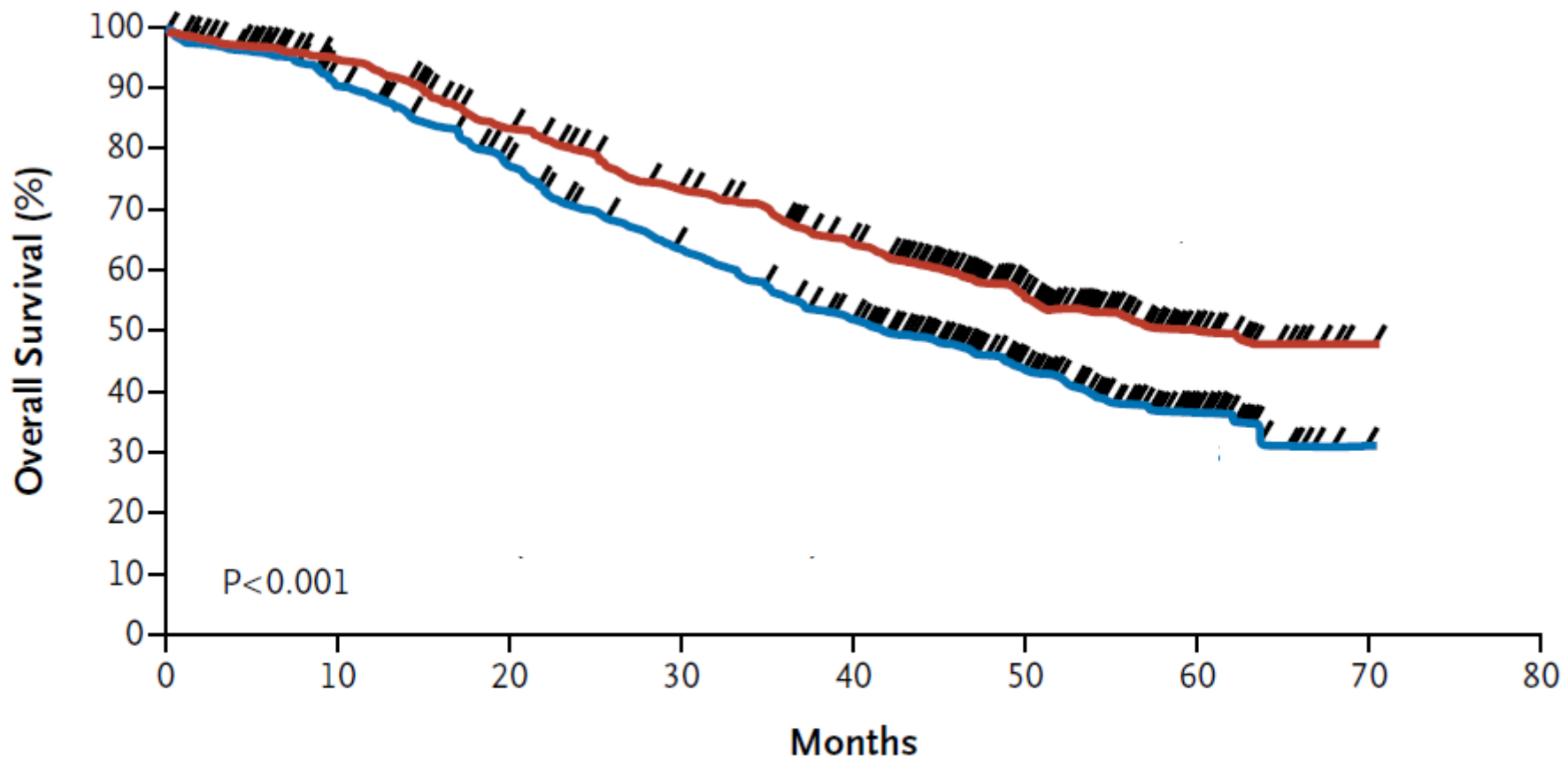
No. at Risk				
Number of patients at risk shown below at regular time intervals, as times go, less people remain are at risk				
Placebo	106	20	5	0
Treatment	105	62	25	2

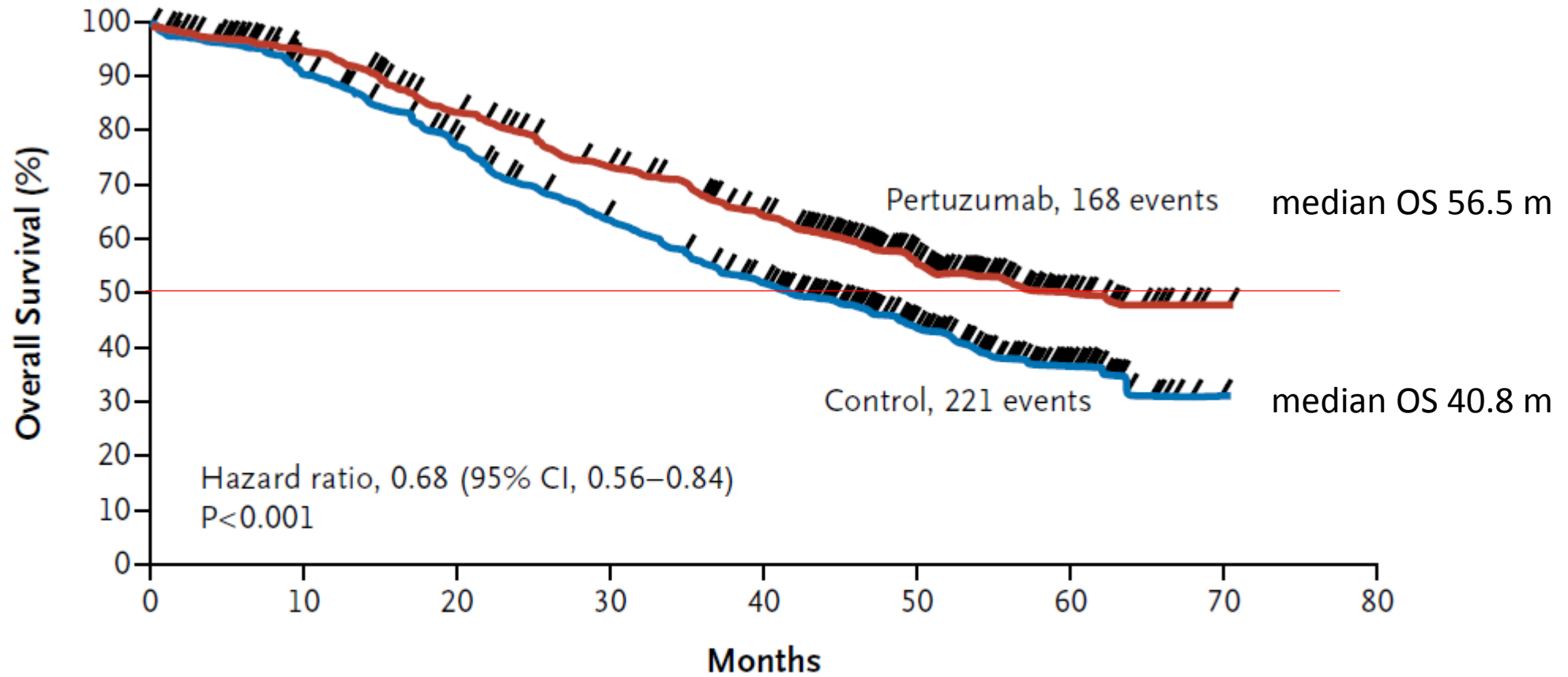
Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Sandra M. Swain, M.D., José Baselga, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Jungsil Ro, M.D.,
Vladimir Semiglazov, M.D., Mario Campone, M.D., Eva Ciruelos, M.D.,
Jean-Marc Ferrero, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Sarah Heeson, B.Sc.,
Emma Clark, M.Sc., Graham Ross, F.F.P.M., Mark C. Benyunes, M.D.,
and Javier Cortés, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*

We used the log-rank test to compare overall survival between the two treatment groups, with stratification according to status with respect to adjuvant or neoadjuvant chemotherapy and geographic region. Kaplan–Meier analyses were used to estimate medians. A Cox proportional-hazards model was used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals with the same stratification factors.







No. at Risk

Pertuzumab	402	371	318	268	226	104	28	1	0
Control	406	350	289	230	179	91	23	0	0

A surreal scene of an elephant and a dog sitting on a bench in the rain. The elephant is on the left, and the dog is on the right. A white umbrella is positioned over the dog. The background is a dark, rainy sky with a beach and ocean in the distance.

A modinho

(Despacio y con cuidado)

INTERPRETACIÓN PRÁCTICA

INTERPRETACIÓN

PRÁCTICA

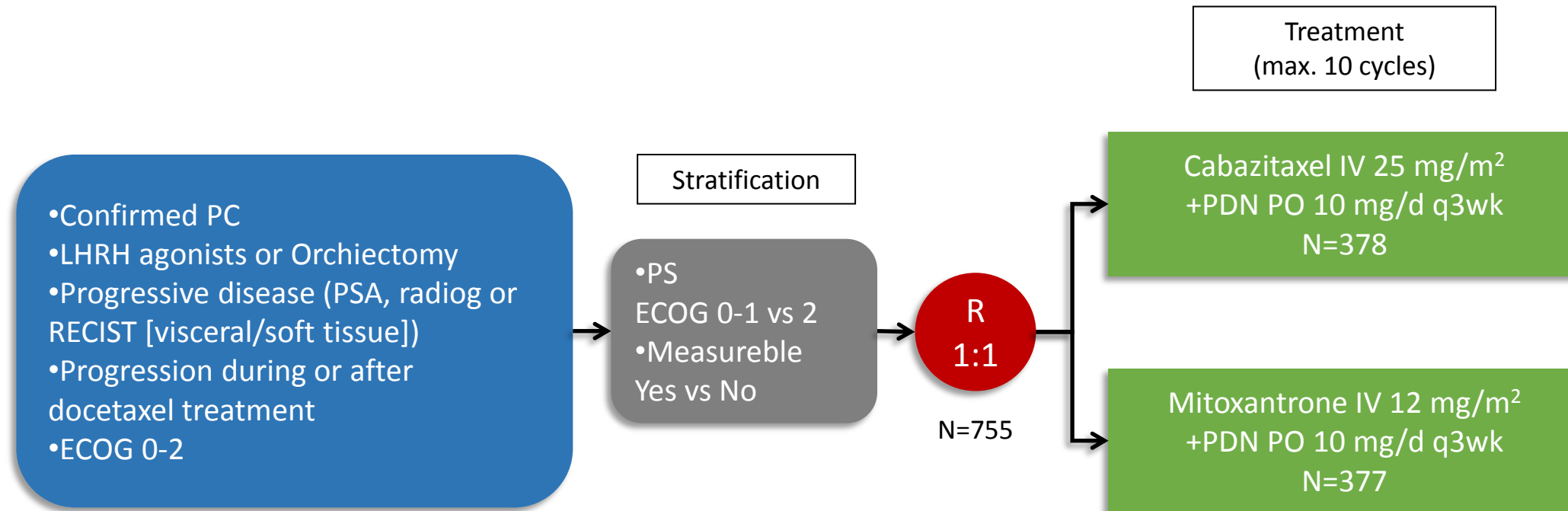
ONC/HEM

Otras patologías

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial

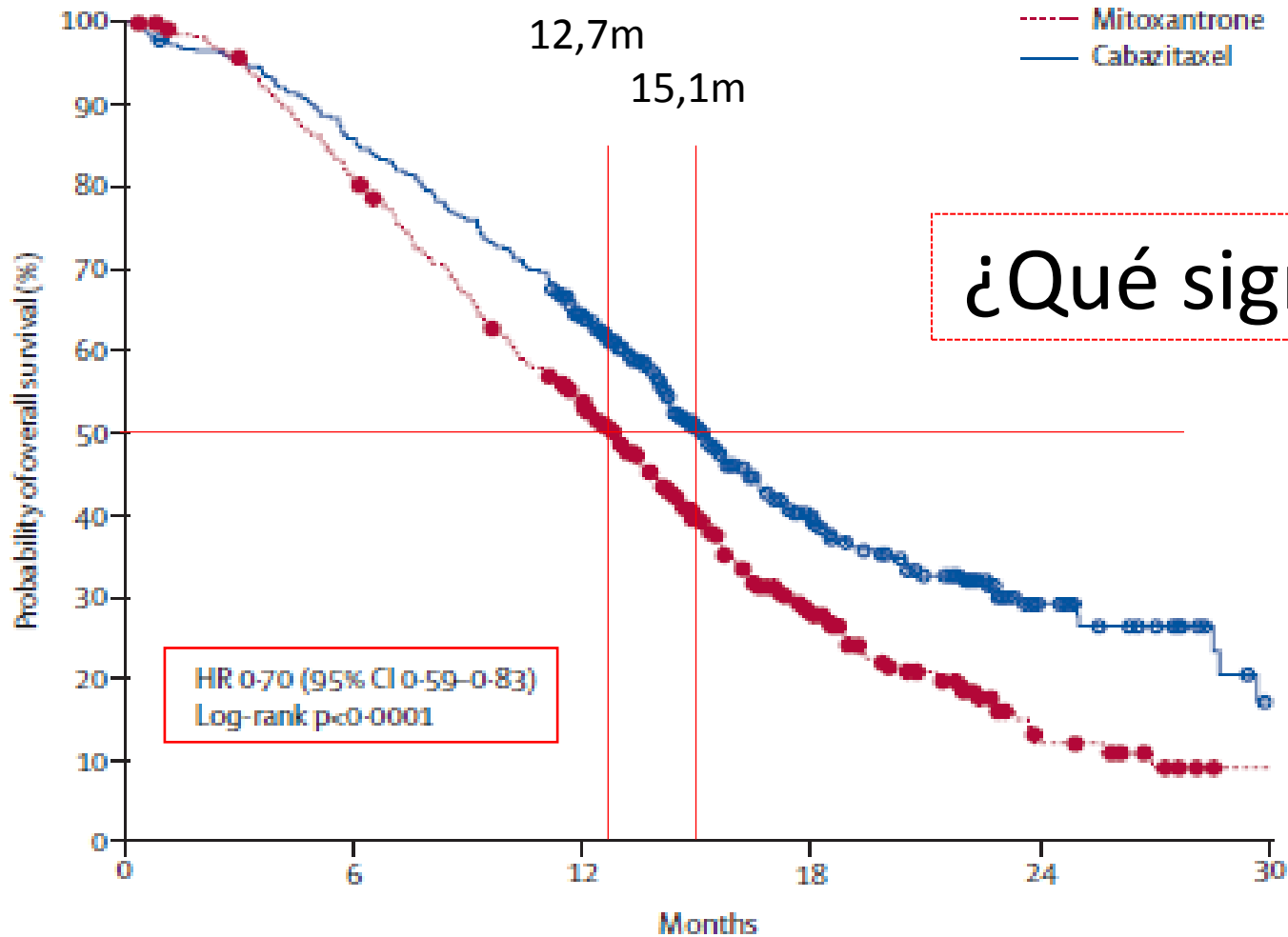


TROPIC



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS (↑PSA, ↑tumour, ↑pain, ↑death), safety

TROPIC



¿Qué significa HR = 0,7?

HR 0.70 (95% CI 0.59-0.83)
Log-rank p<0.0001

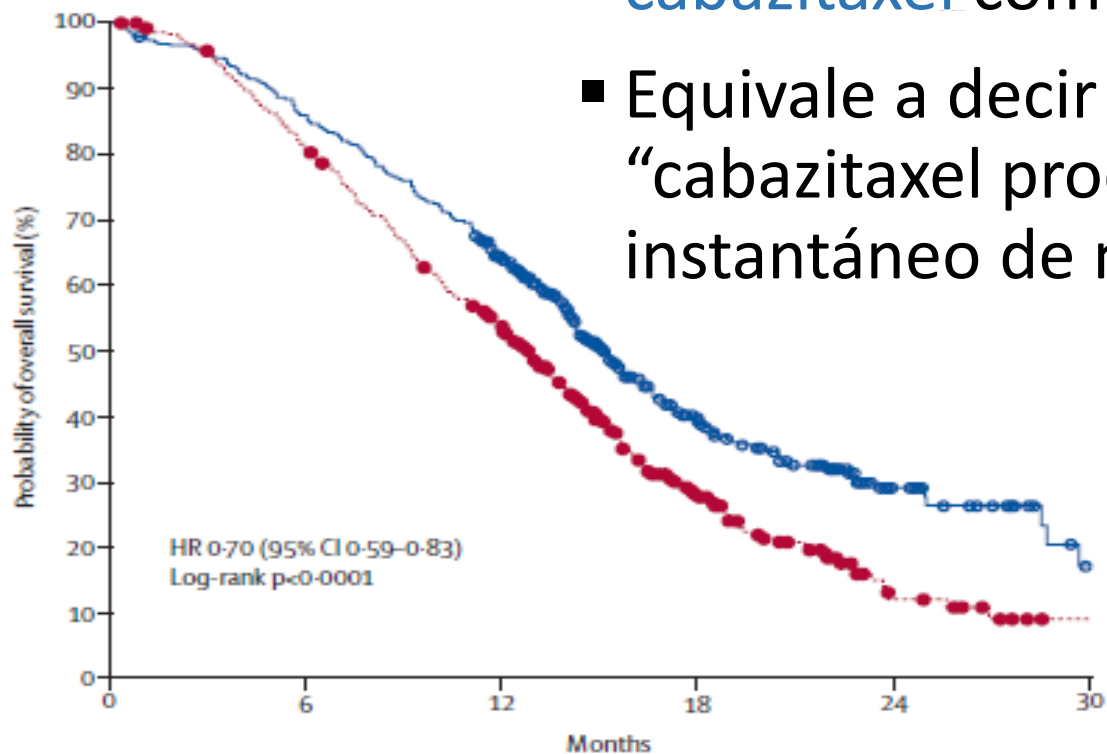
Number at risk

Mitoxantrone	377	300	188	67	11	1
Cabazitaxel	378	321	231	90	28	4

Median follow-up: 12,8m

HR

- HR = 0,7 indica que la “velocidad” a la que ocurre el evento es 0,7 veces superior en el grupo de **cabazitaxel** comparado con **mitoxantrona**
- Equivale a decir que es 0,3 veces inferior → “cabazitaxel produce una reducción del riesgo instantáneo de muerte del 30%”



Number at risk	0	6	12	18	24	30
Mitoxantrone	377	300	188	67	11	1
Cabazitaxel	378	321	231	90	28	4

HR

Ejemplo velocidad (I):

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

HR

- **Tasa condicional.** Es una tasa más que una probabilidad.
- Hazard → tasa **instantánea**, conceptualmente sólo requiere una duración de tiempo infinitesimal.
- Mide el cambio instantáneo del valor de una variable
- **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.

HR

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

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

Coeficiente <i>b</i>	Hazard Ratio (HR)	Efecto del factor	Evento negativo (progresión, muerte)
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

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

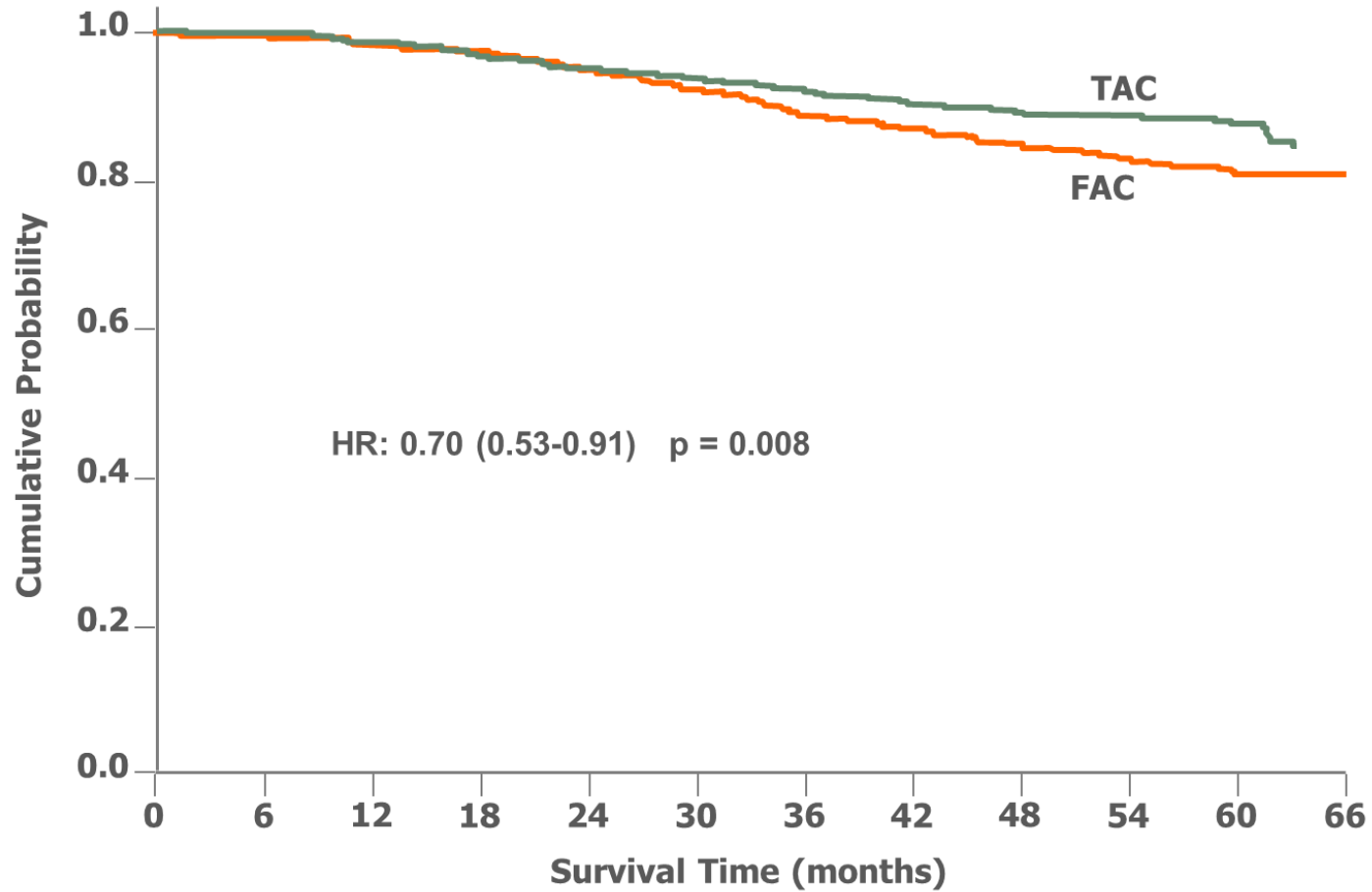
Hazard Ratio (HR) = exp (b)



<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

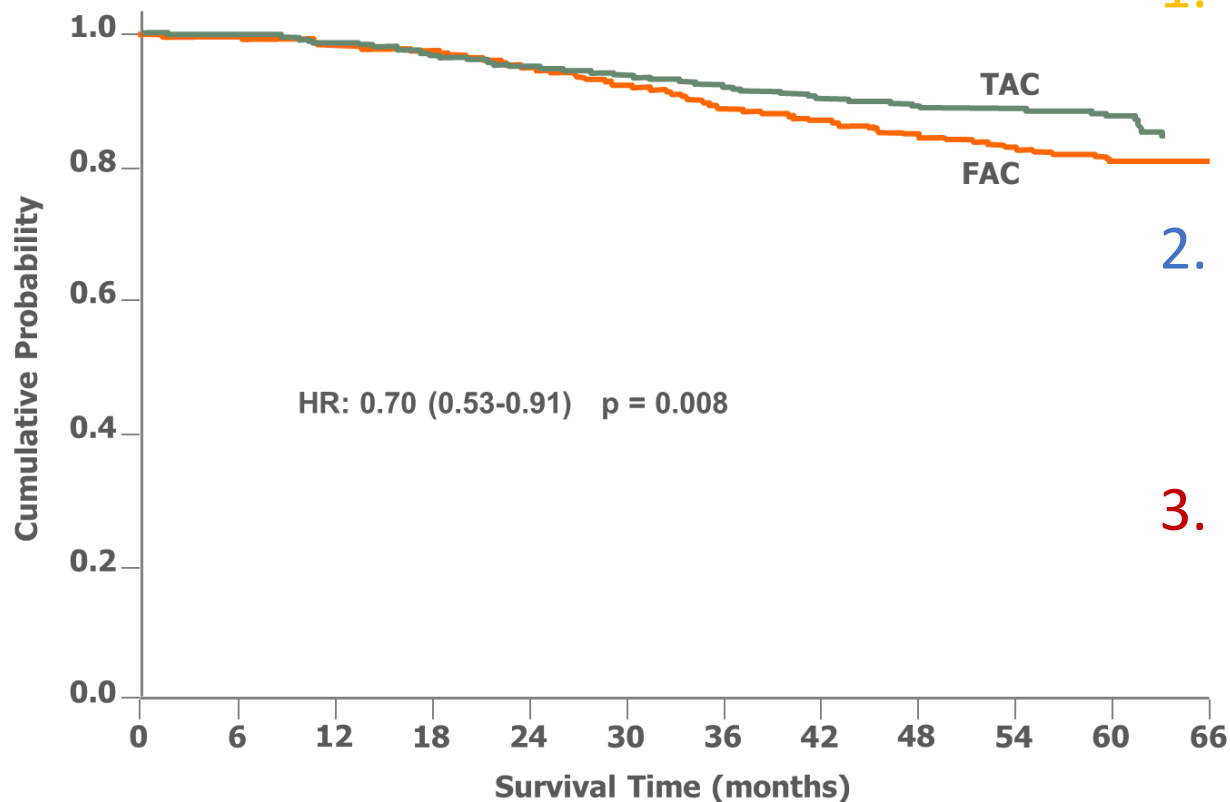
HR

BCIRG 001: TAC vs FAC Ca Mama



HR

BCIRG 001: TAC vs FAC Ca Mama

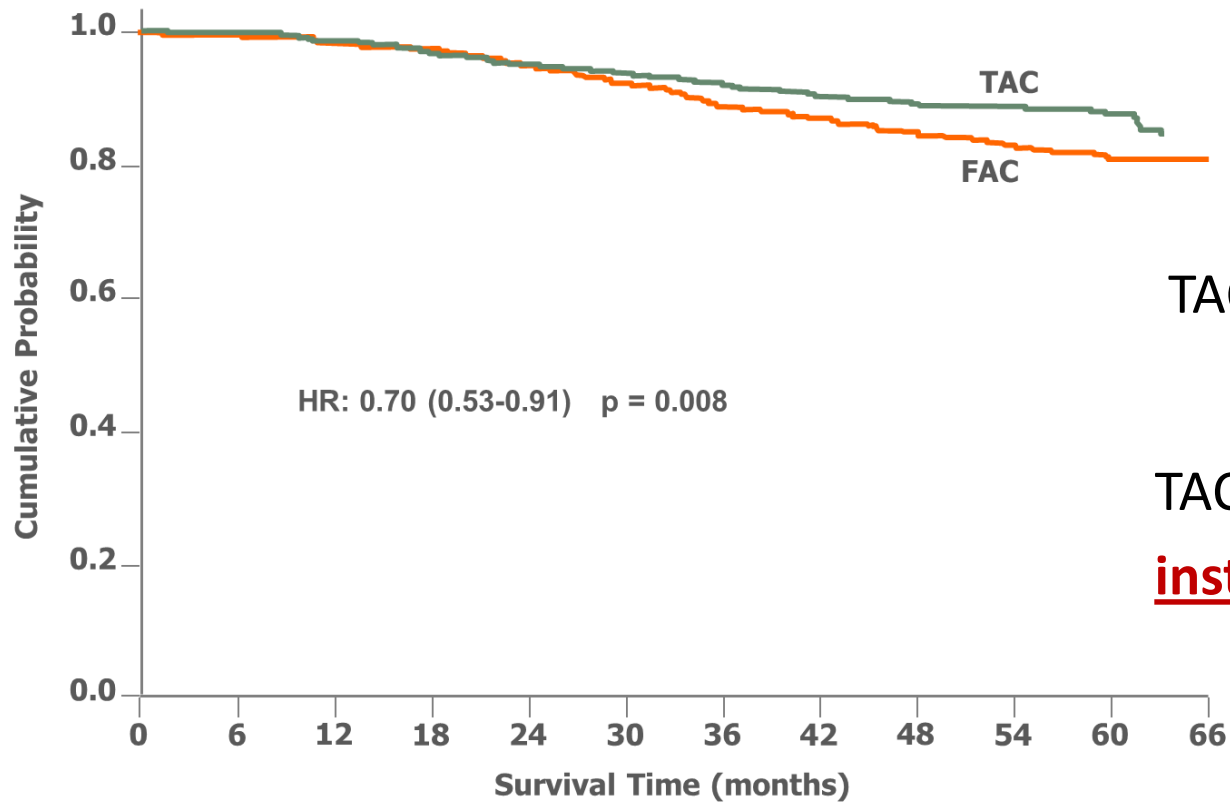


¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

1. TAC aumenta la supervivencia un 30% en términos absolutos
2. El tiempo mediano de supervivencia se incrementa un 70% con TAC
3. TAC produce una reducción relativa del riesgo instantáneo de fallecer del 30% con respecto a FAC

HR

BCIRG 001: TAC vs FAC Ca Mama



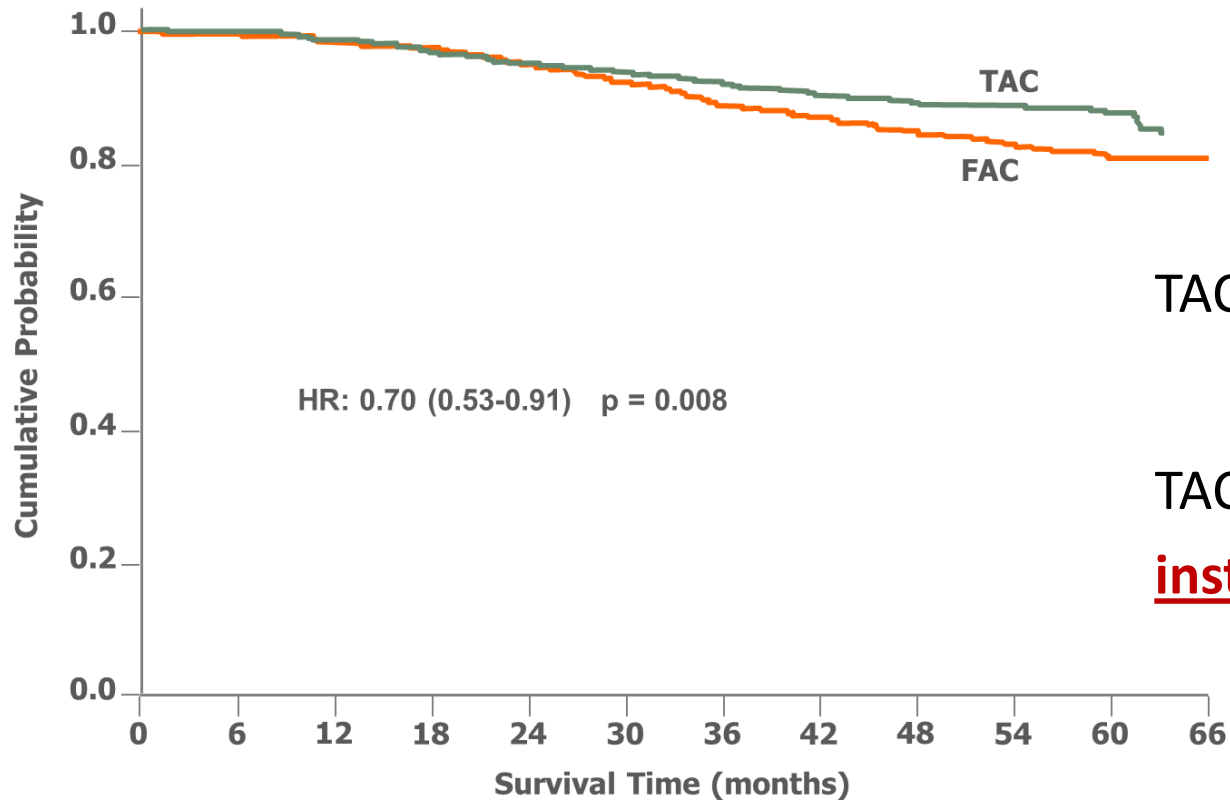
TAC vs FAC HR = 0,7

TAC produce una reducción relativa del **riesgo instantáneo** de fallecer del 30% respecto a FAC

“No sabemos cuántos años le quedan de vida, pero podemos garantizarle que si se trata con TAC en lugar de FAC su **riesgo instantáneo** de fallecer queda reducido entre un 9 y un 47%, con una seguridad del 95% (probabilidad de equivocarnos < 5%)”

HR

BCIRG 001: TAC vs FAC Ca Mama

TAC vs FAC **HR = 0,7**

TAC produce una reducción relativa del **riesgo instantáneo** de fallecer del 30% respecto a FAC

El tiempo hasta el fallecimiento se enlentece si se trata con TAC respecto a si se trata con FAC con una **elasticidad** del 143% (= 100/0,7)

HR + IC 95%

Valor de significación estadística del HR para estudios de superioridad

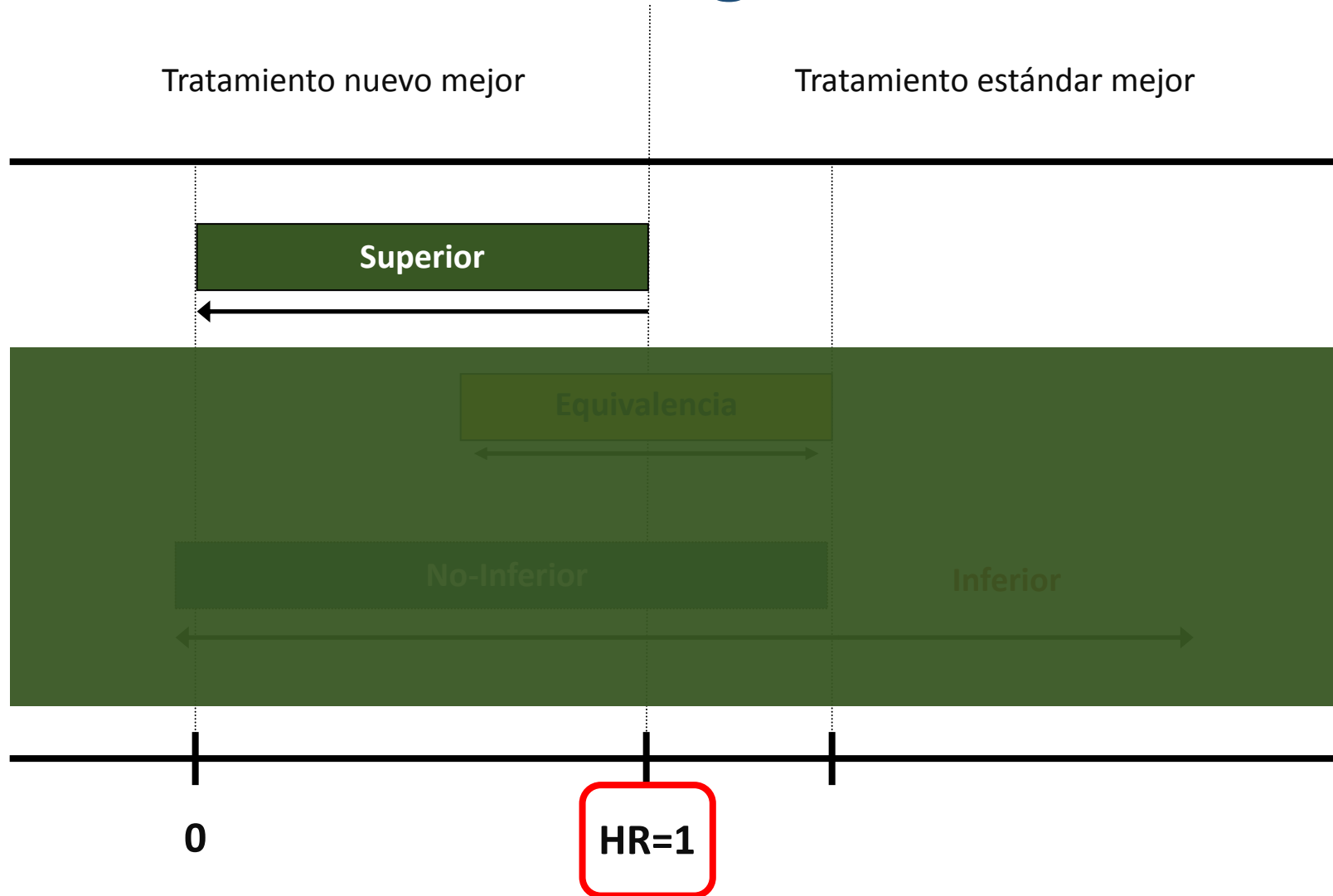
Medida relativa (tipo RR o OR) debemos comprobar si el IC (95%) del HR incluye o no el valor 1

H₀: 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

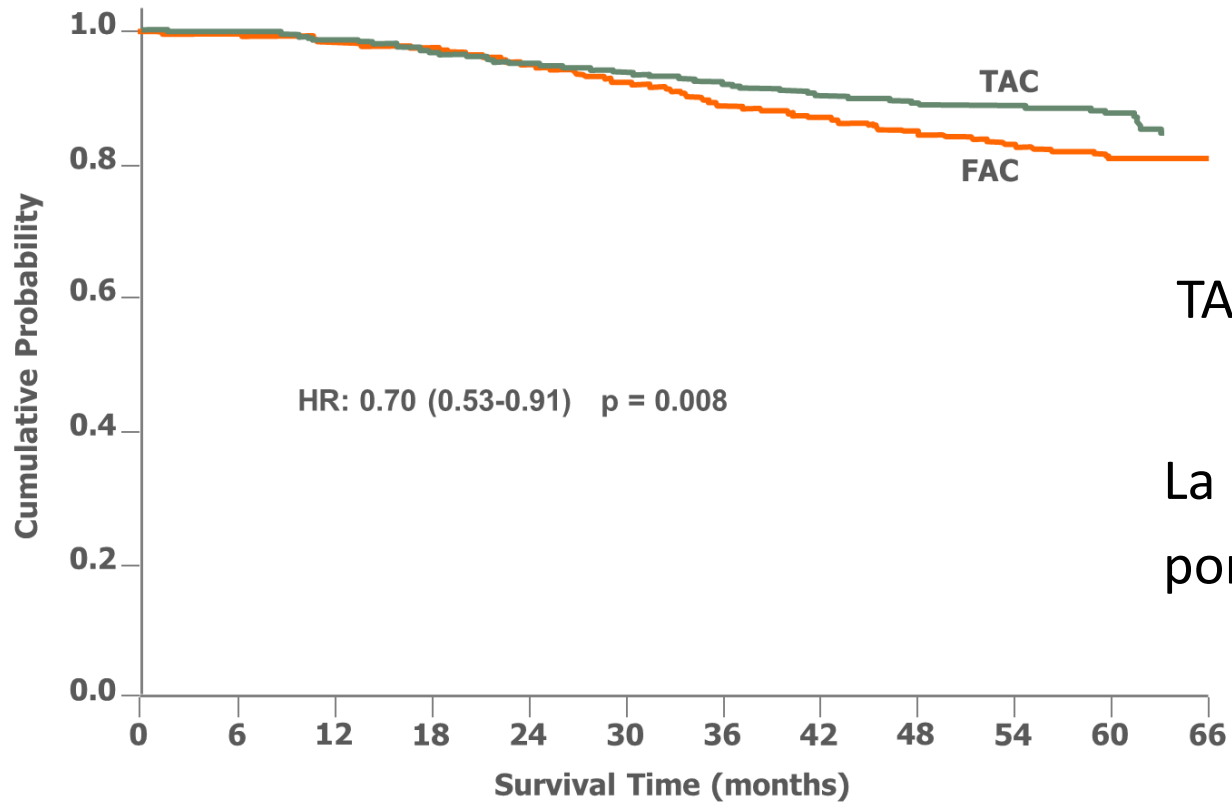
Si el IC (95%) del HR **no incluye** el valor 1 diremos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos

Evento negativo



HR + IC 95%

BCIRG 001: TAC vs FAC Ca Mama

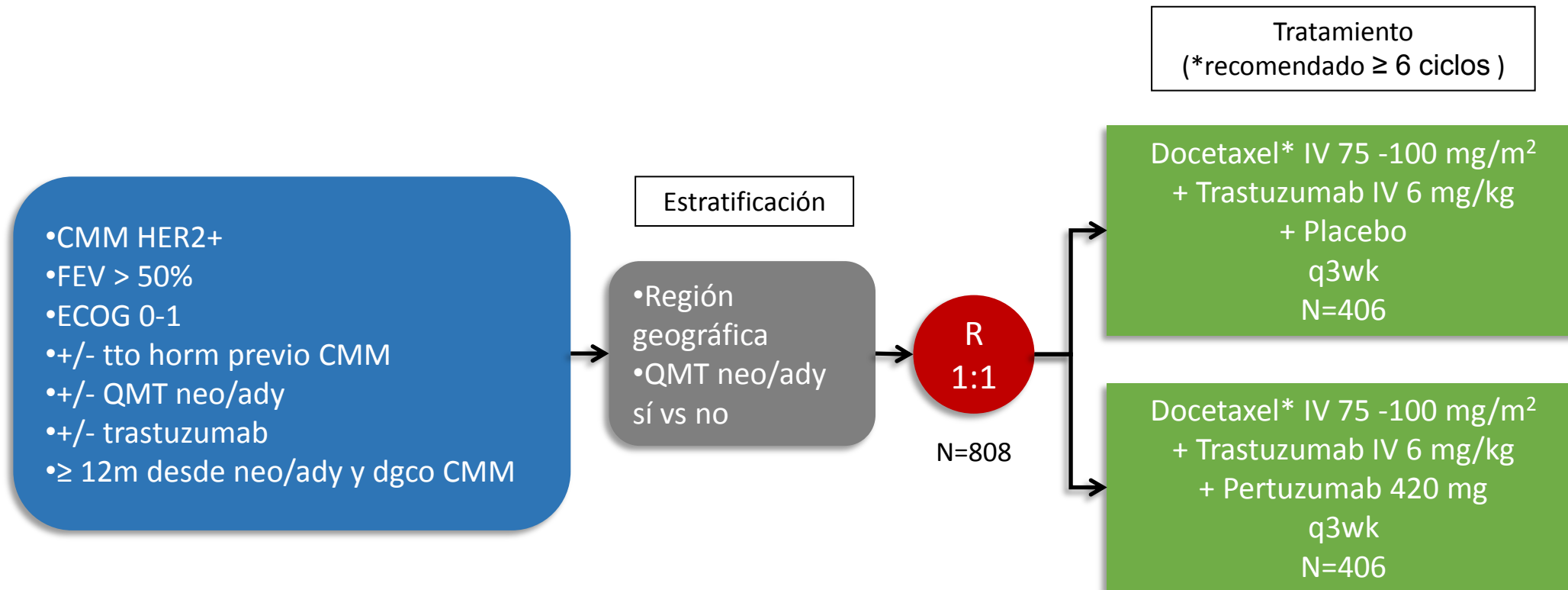


TAC vs FAC **HR = 0,7 (IC 95% 0,53-0,91)**

La reducción del riesgo instantáneo producida por TAC vs FAC es estadísticamente significativa.

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

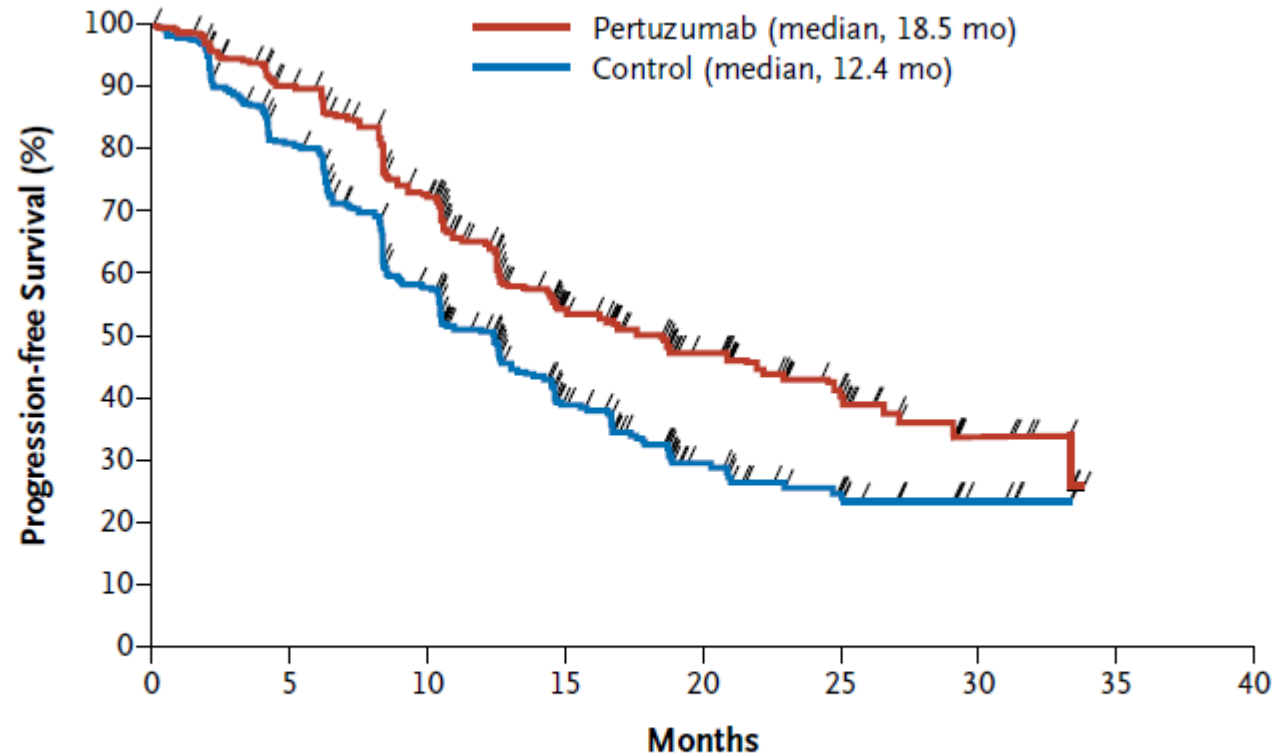
CLEOPATRA



- Objetivo Primario: PFS (independiente)
- Objetivos secundarios: OS, PFS (investigador), seguridad

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

CLEOPATRA



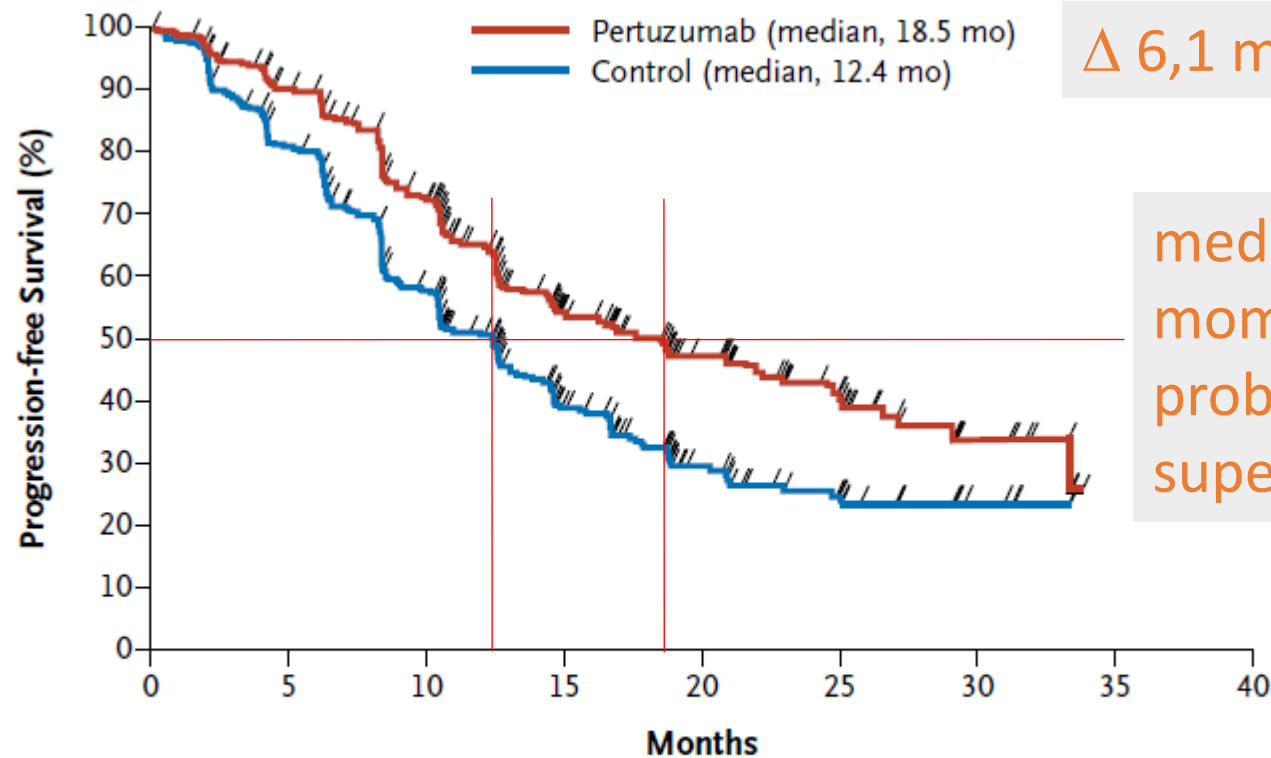
No. at Risk

Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0

Median follow-up period in both groups was 19.3 months

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

CLEOPATRA

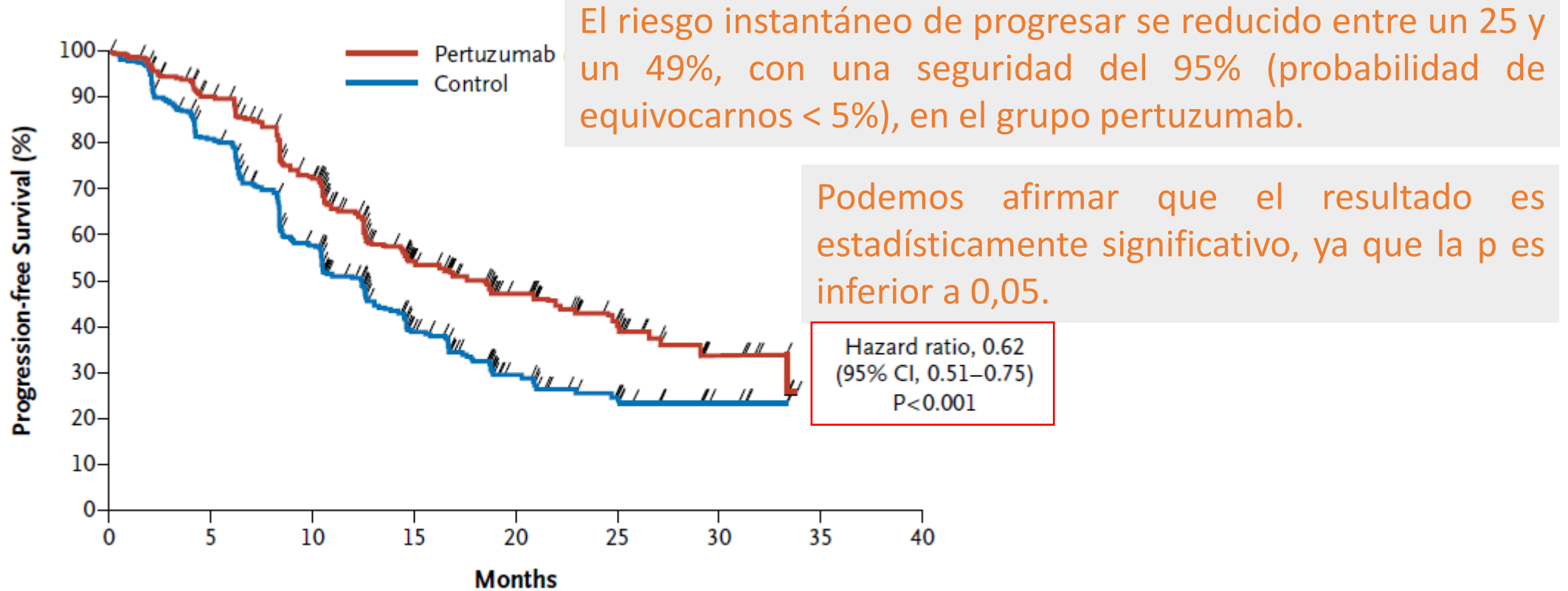


No. at Risk

Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0

Median follow-up period in both groups was 19.3 months

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

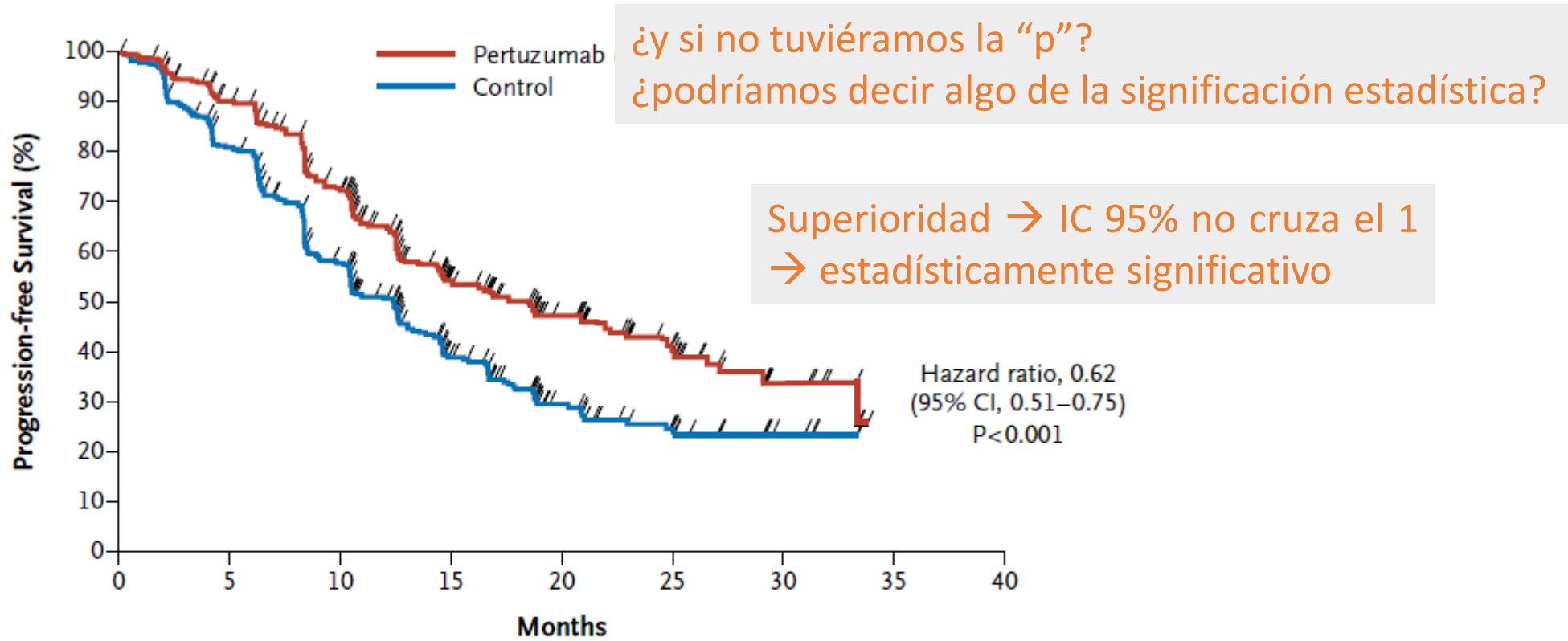


No. at Risk

Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0

Median follow-up period in both groups was 19.3 months

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer



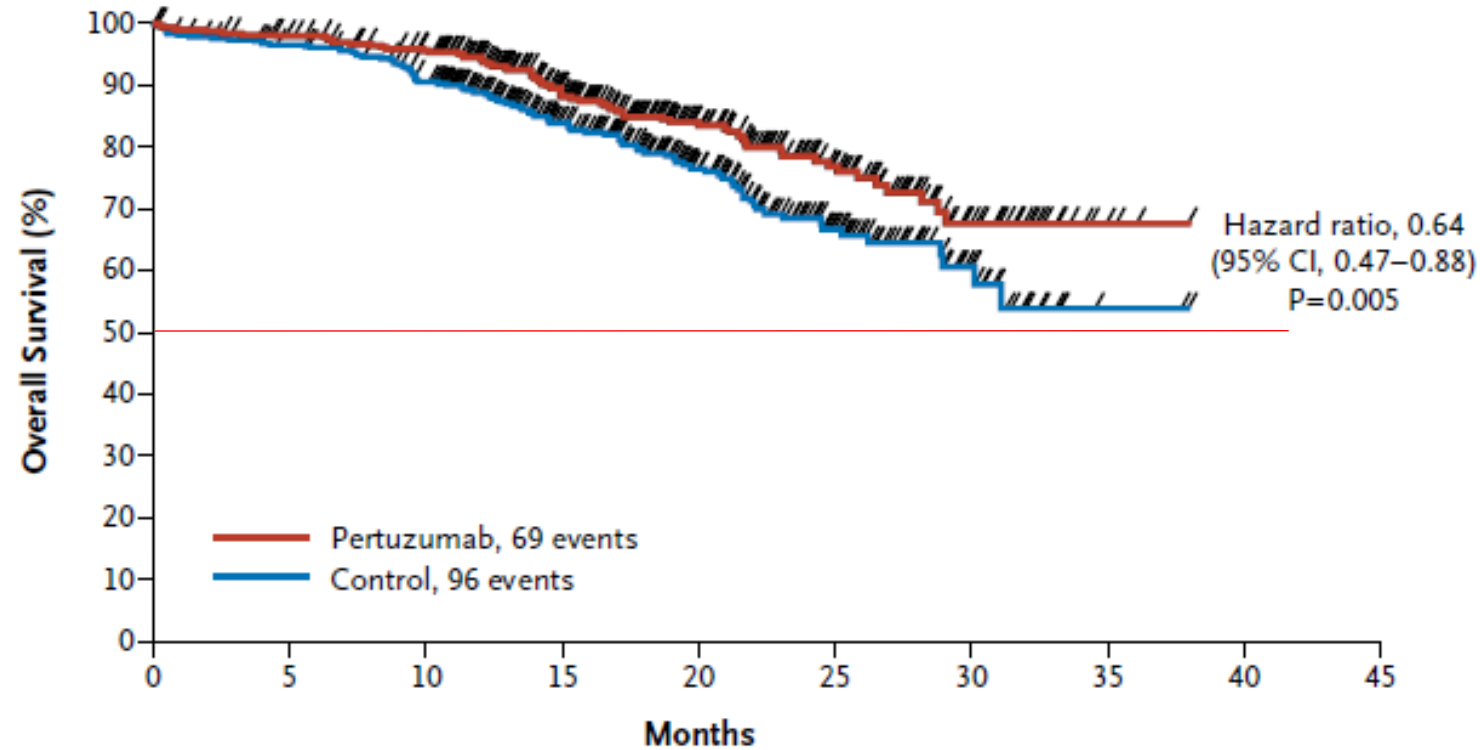
No. at Risk

Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0

Median follow-up period in both groups was 19.3 months

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

CLEOPATRA



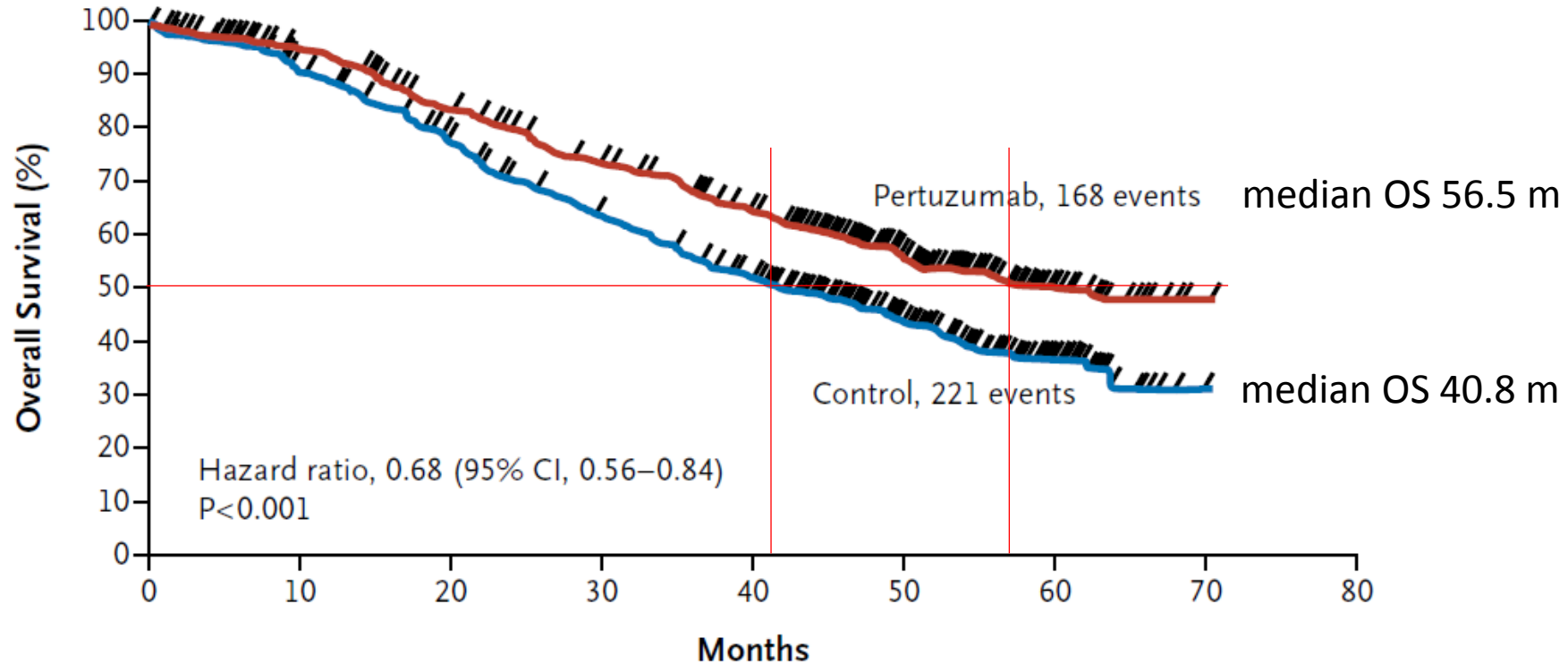
No. at Risk

Pertuzumab	402	387	367	251	161	87	31	4	0	0
Control	406	383	347	228	143	67	24	2	0	0

Median follow-up period in both groups was 19.3 months

Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

CLEOPATRA



No. at Risk

Pertuzumab	402	371	318	268	226	104	28	1	0
Control	406	350	289	230	179	91	23	0	0

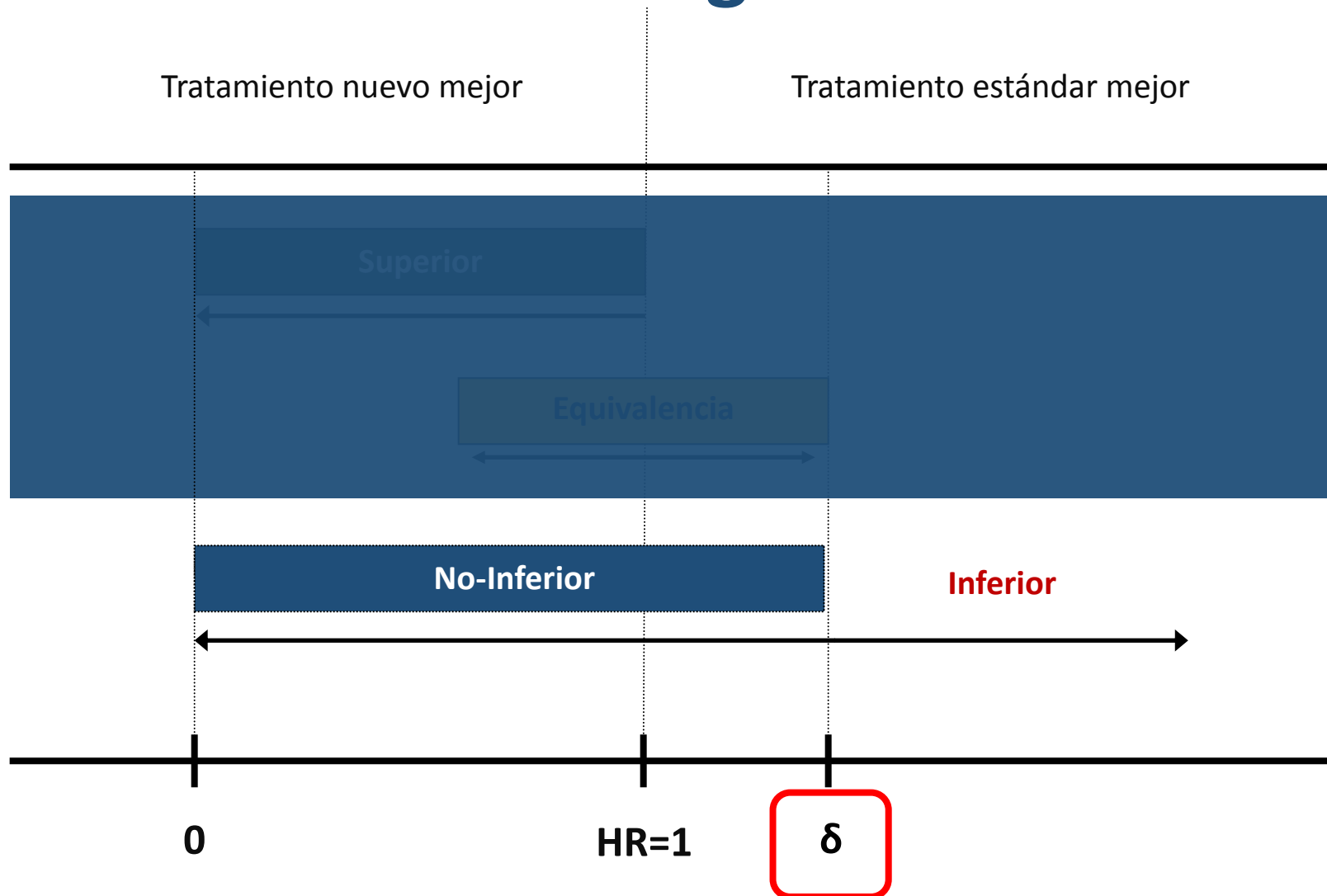
Final prespecified overall survival results with a median follow-up of 50 months

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) = δ**
- La determinación del LNI no es fácil, puede ser **subjetivo**, requiere consenso clínico
- LNI (δ): **Máxima diferencia** entre los tratamientos a comparar que vamos a considerar como clínicamente irrelevante

Evento negativo



HR + IC 95%

	HIPÓTESIS NULA H(o)	HIPÓTESIS ALTERNATIVA H(a)
SUPERIORIDAD	$C = E$ No hay diferencia	$E \neq C$ Son diferentes

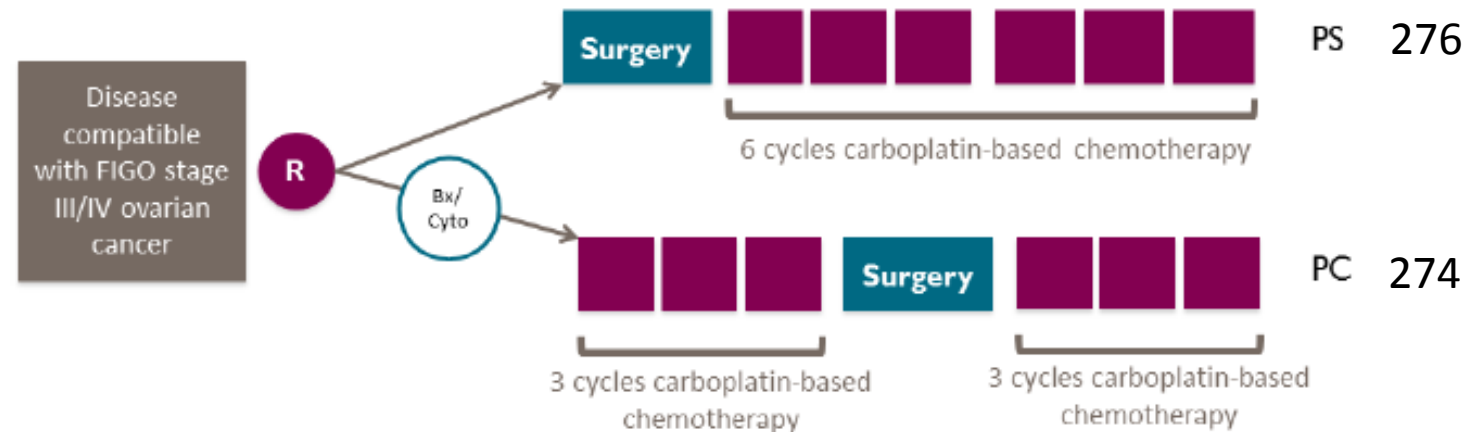
HR + IC 95%

	HIPÓTESIS NULA H(o)	HIPÓTESIS ALTERNATIVA H(a)
SUPERIORIDAD	$C = E$ No hay diferencia	$E \neq C$ Son diferentes

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

Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial

CHORUS



PS = primary surgery, PC = primary chemotherapy, R = randomised, Bx= biopsy, Cyto = cytology

The primary outcome measure was **overall survival**.

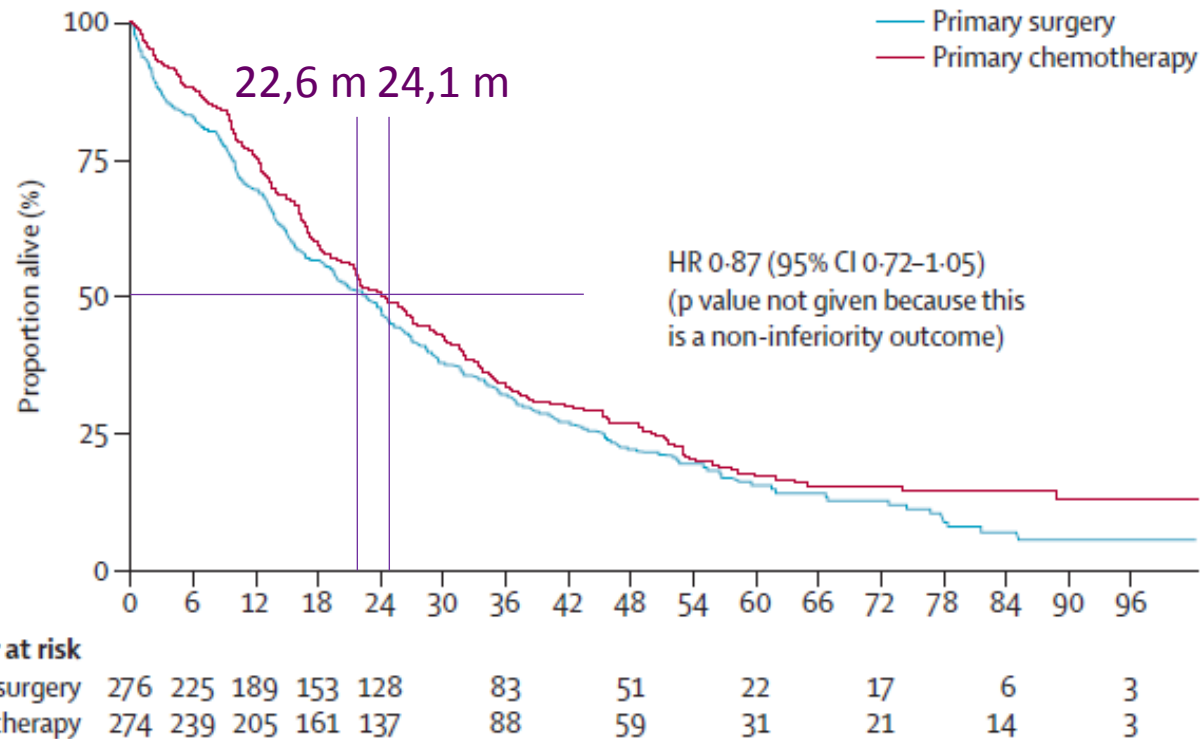
“...to show non-inferiority, the upper bound of the one-sided 90% CI for the hazard ratio (HR) had to be **less than 1,18.**”

Os parece ético hacer un ensayo de **no inferioridad** con supervivencia global como objetivo primario?

Sí **No** **NS/NC**

Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial

CHORUS



All estimates in this analysis are presented with a **one-sided 90% CI**, in accordance with the trial design, accompanied by **two-sided 95% CIs for completeness**.

HR for death in the ITT population: 0,87 in favour of primary chemotherapy

- **upper bound of the one-sided 90% CI → 0,98**
- **95% CI → 0,72–1,05**

excluding the predefined non-inferiority boundary of 1,18.

Median duration follow-up 4,4 years

Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial

CHORUS

- Margen superior de HR: **1,18** (=LNI= δ)
- Ho: primero quimioterapia proporciona un **aumento** del riesgo instantáneo de muerte > **18%** con respecto a primero cirugía

Como el extremo superior del IC 90% obtenido en el ensayo (0,98) no supera el LNI (1,18), se rechaza la Ho, quedando demostrada la no-inferioridad de quimioterapia primero respecto a cirugía primero.

- Ho: primero cirugía proporciona una **reducción** del riesgo instantáneo de muerte > **15%** con respecto a primero quimioterapia

HR

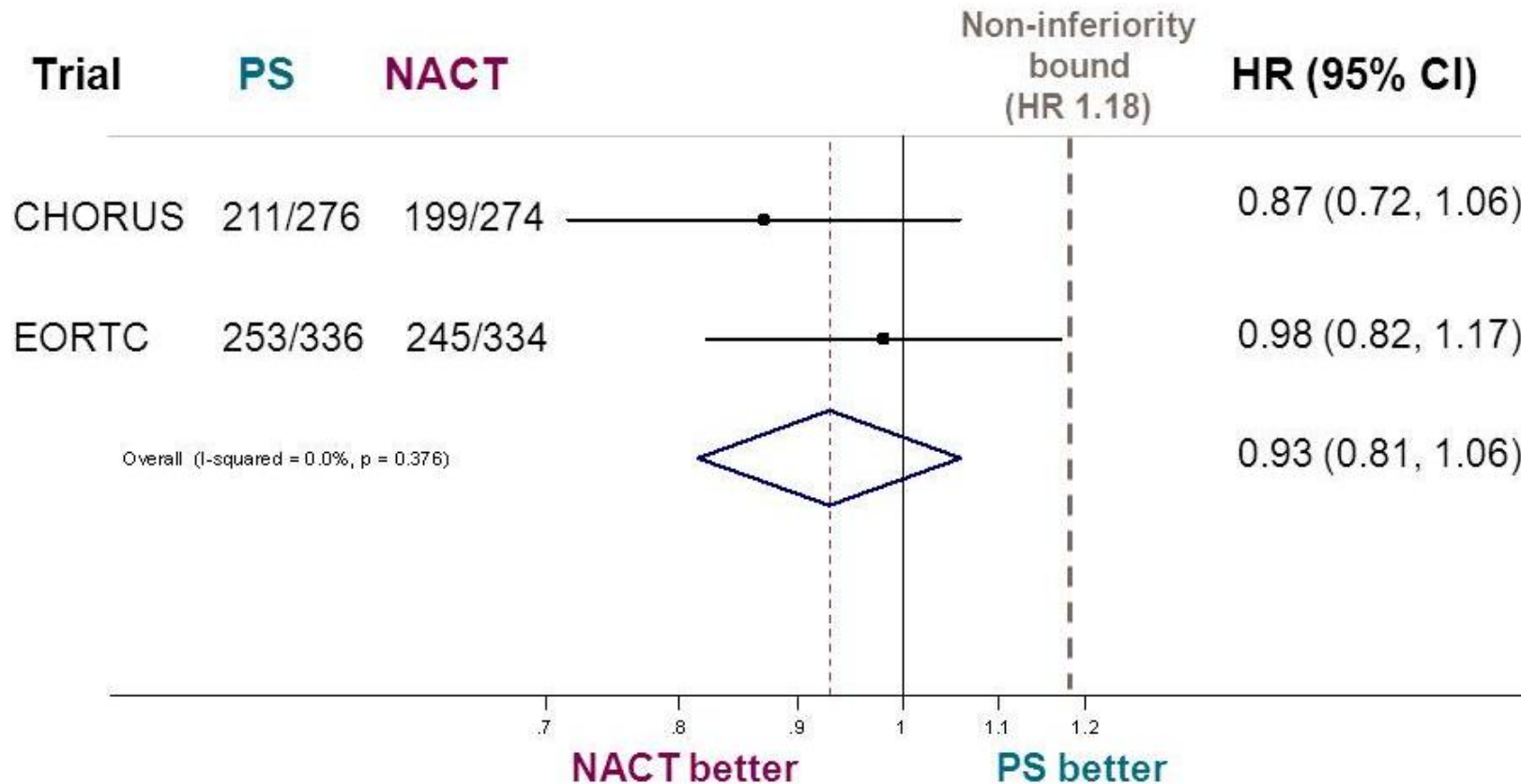
Ejemplo velocidad (II):

- Si voy a 100 km/h y paso a 118 km/h aumento 1,18 veces la velocidad y representa un **aumento** del 18%
- Si voy a 118 km/h y paso a 100 km/h aumento 0,85 veces la velocidad y representa una **disminución** del 15%

Comparison with EORTC 55971

CHORUS → potencia del 65% para rechazar la hipótesis nula (Ho)

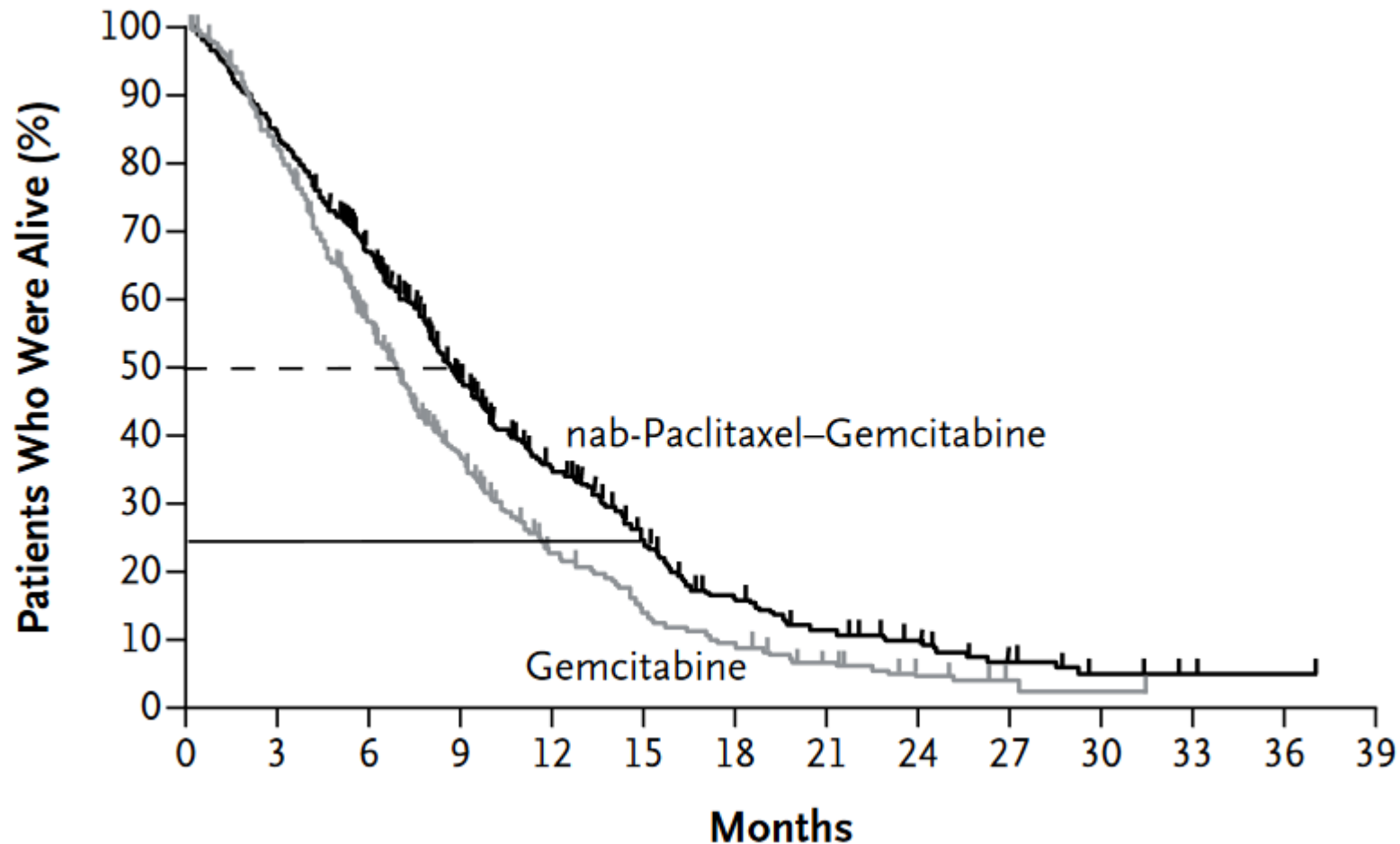
The combined sample size was calculated to give a total of 1.250 women between EORTC 55971 and CHORUS with 90% power



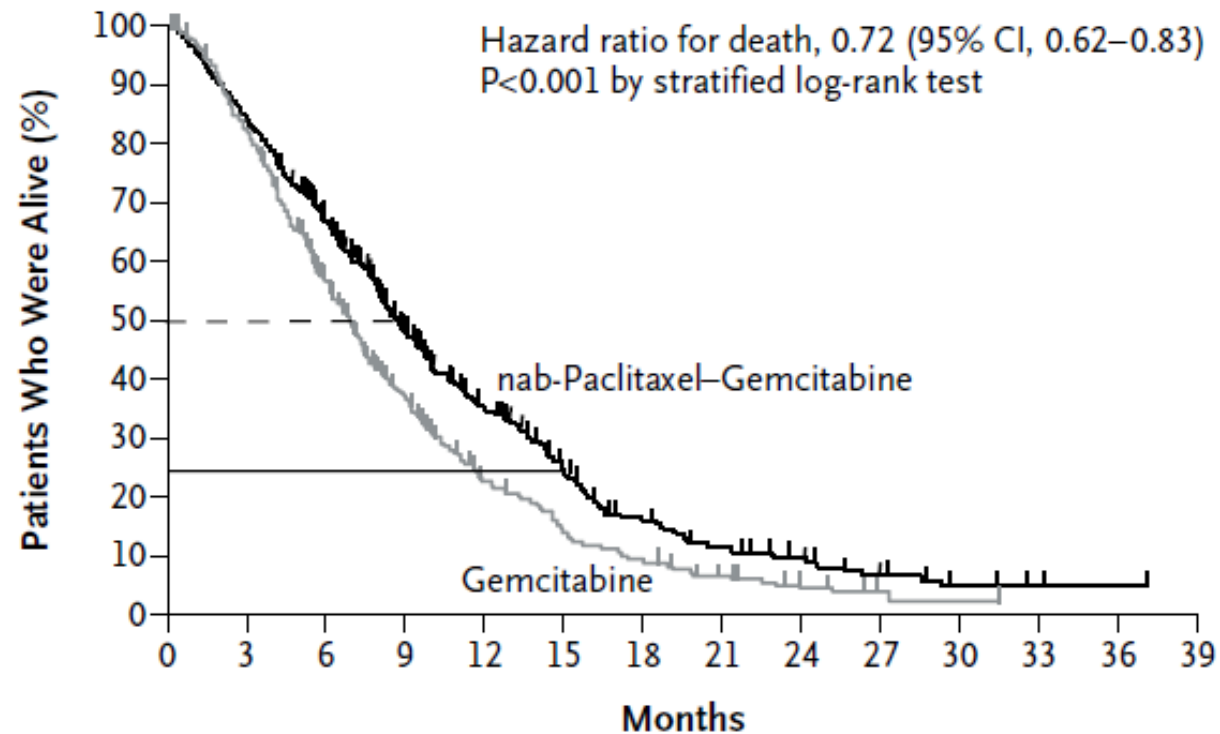


Más ejemplos de interpretación de
ensayos clínicos en Oncología

Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine



Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

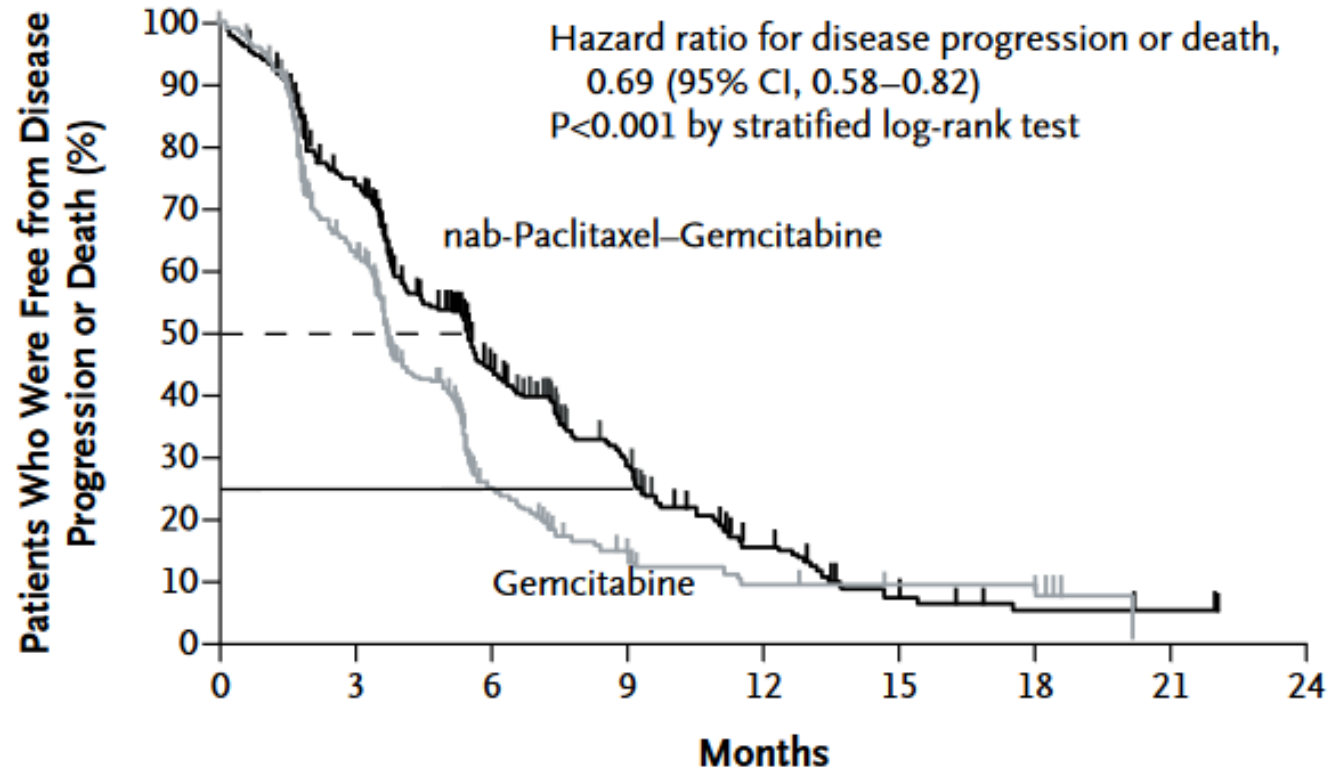


No. at Risk

nab-Paclitaxel–Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

Progression-free Survival, According to **Independent Review**

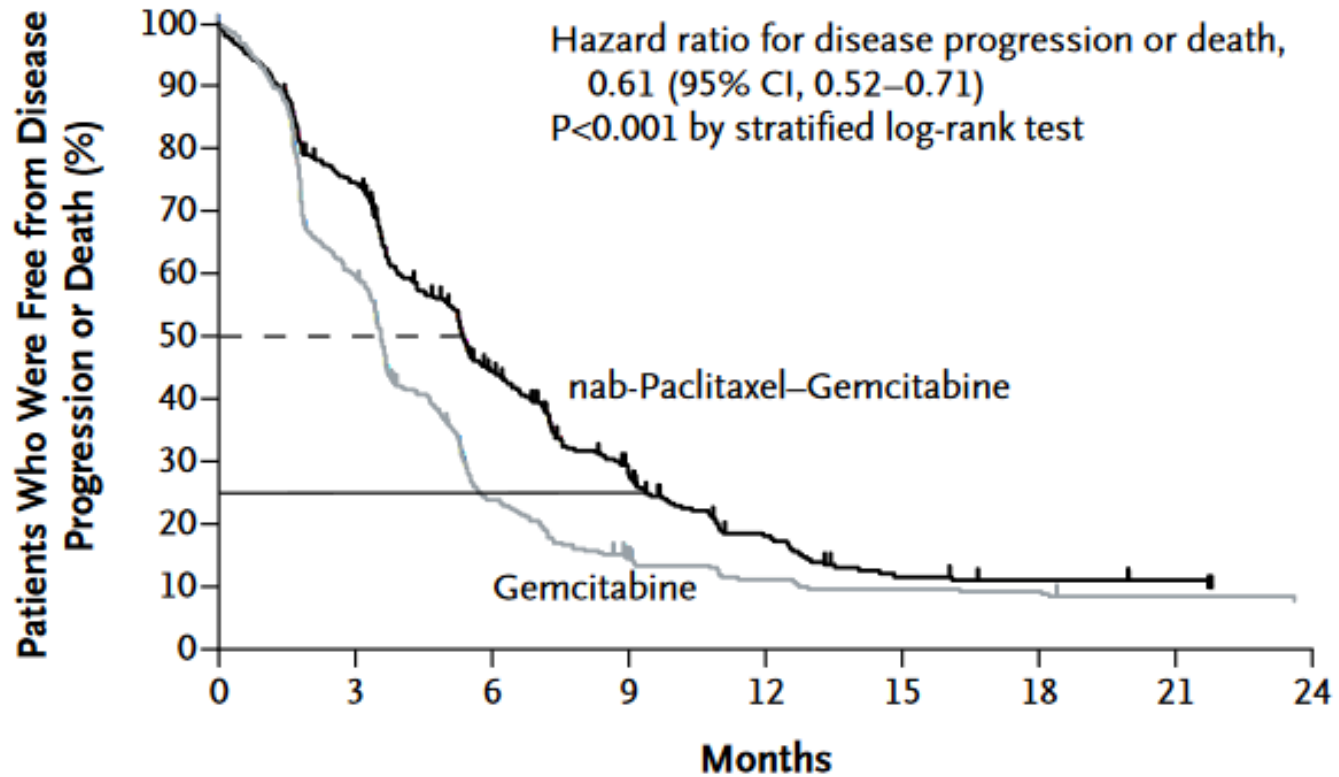


No. at Risk

nab-Paclitaxel–Gemcitabine	431	281	122	62	24	8	4	2	0
Gemcitabine	430	209	51	23	10	6	4	0	0

Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

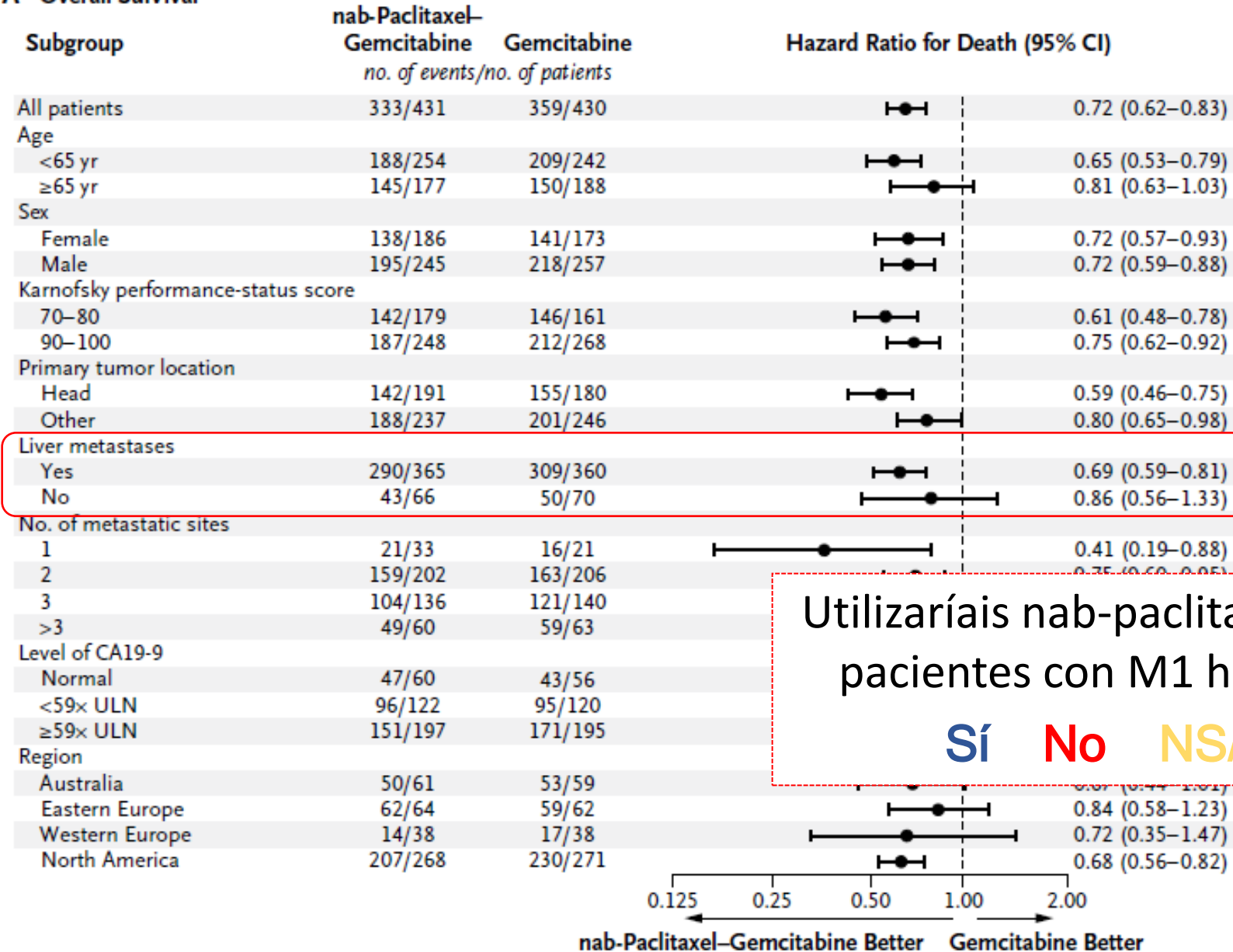
Progression-free Survival, According to **Investigator Review**



No. at Risk

nab-Paclitaxel–Gemcitabine	431	288	132	64	26	8	5	3	0
Gemcitabine	430	211	54	24	9	5	4	1	0

A Overall Survival

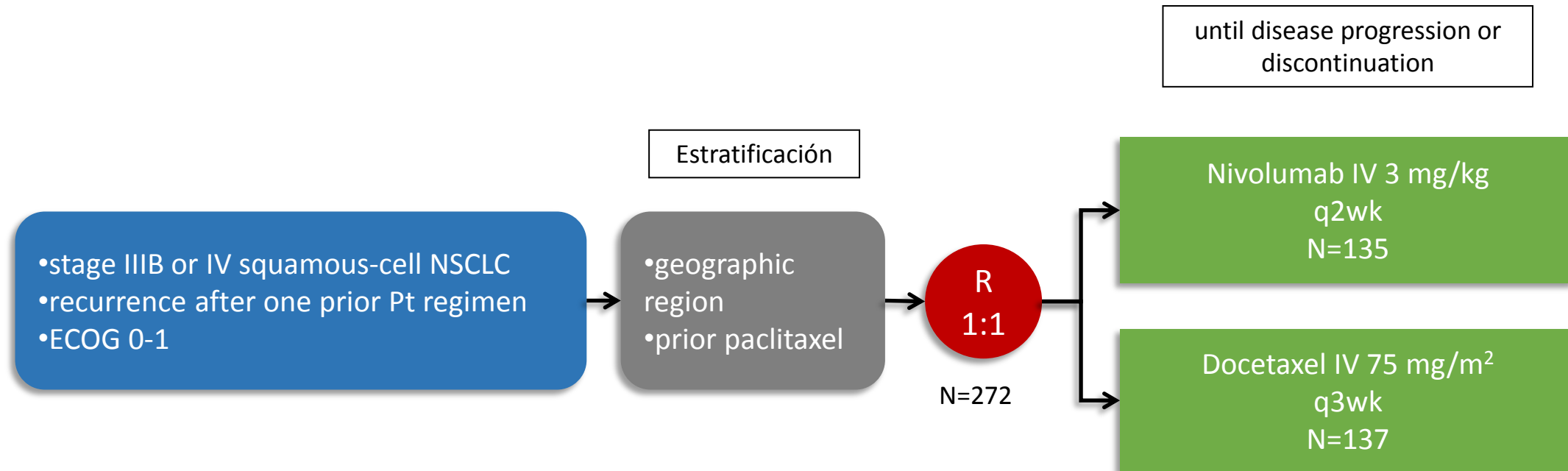


Utilizaríais nab-paclitaxel sólo en pacientes con M1 hepáticas?

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



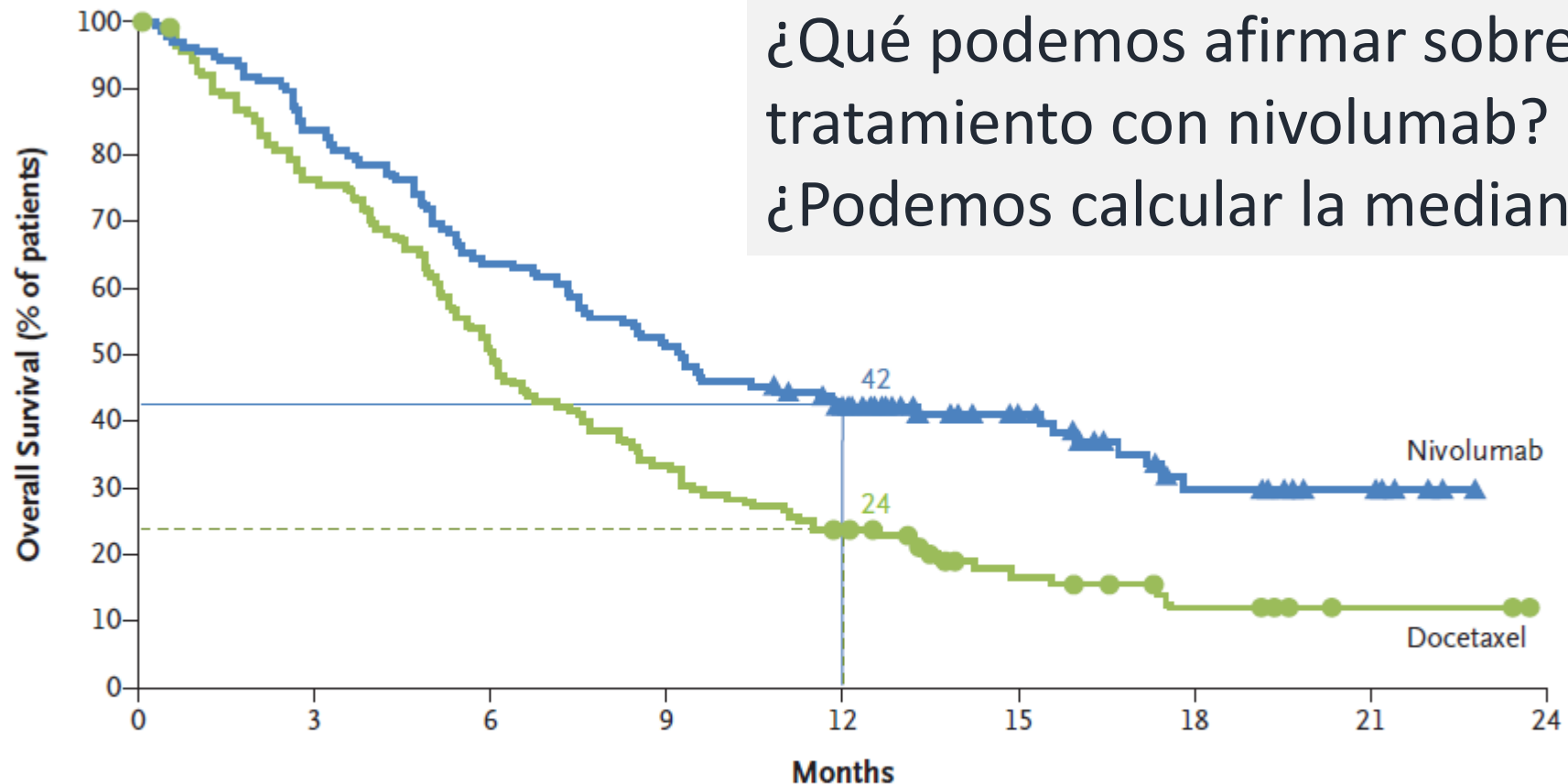
- Primary Objective: OS
- Secondary objectives: OR (investigator), PFS, efficacy according to PD-L1 expression

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

STATISTICAL ANALYSIS

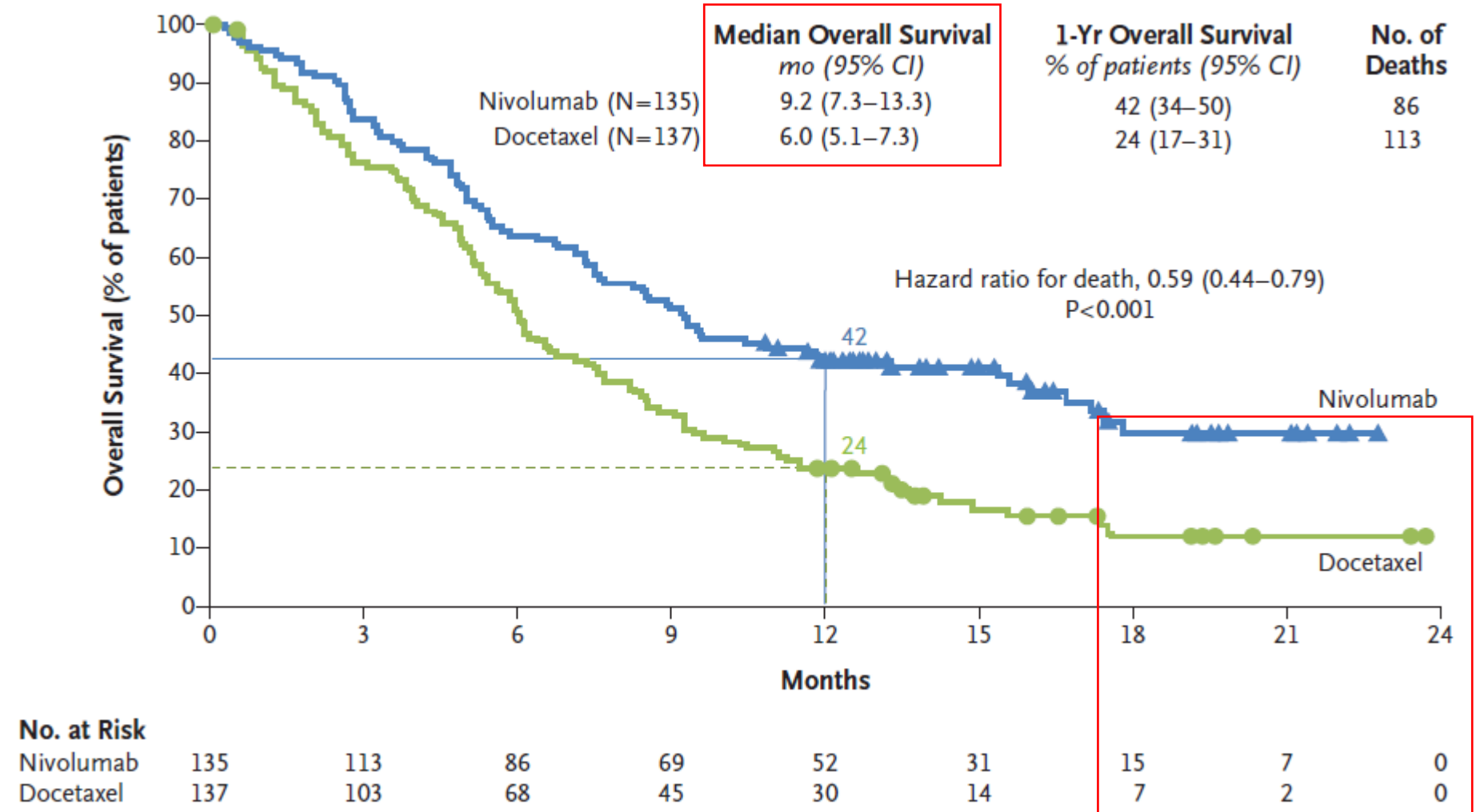
Overall survival and progression-free survival were analyzed with the use of a two-sided log-rank test stratified according to prior or no prior paclitaxel use and geographic region. Hazard ratios and corresponding confidence intervals were estimated with the use of a stratified Cox proportional-hazards 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]

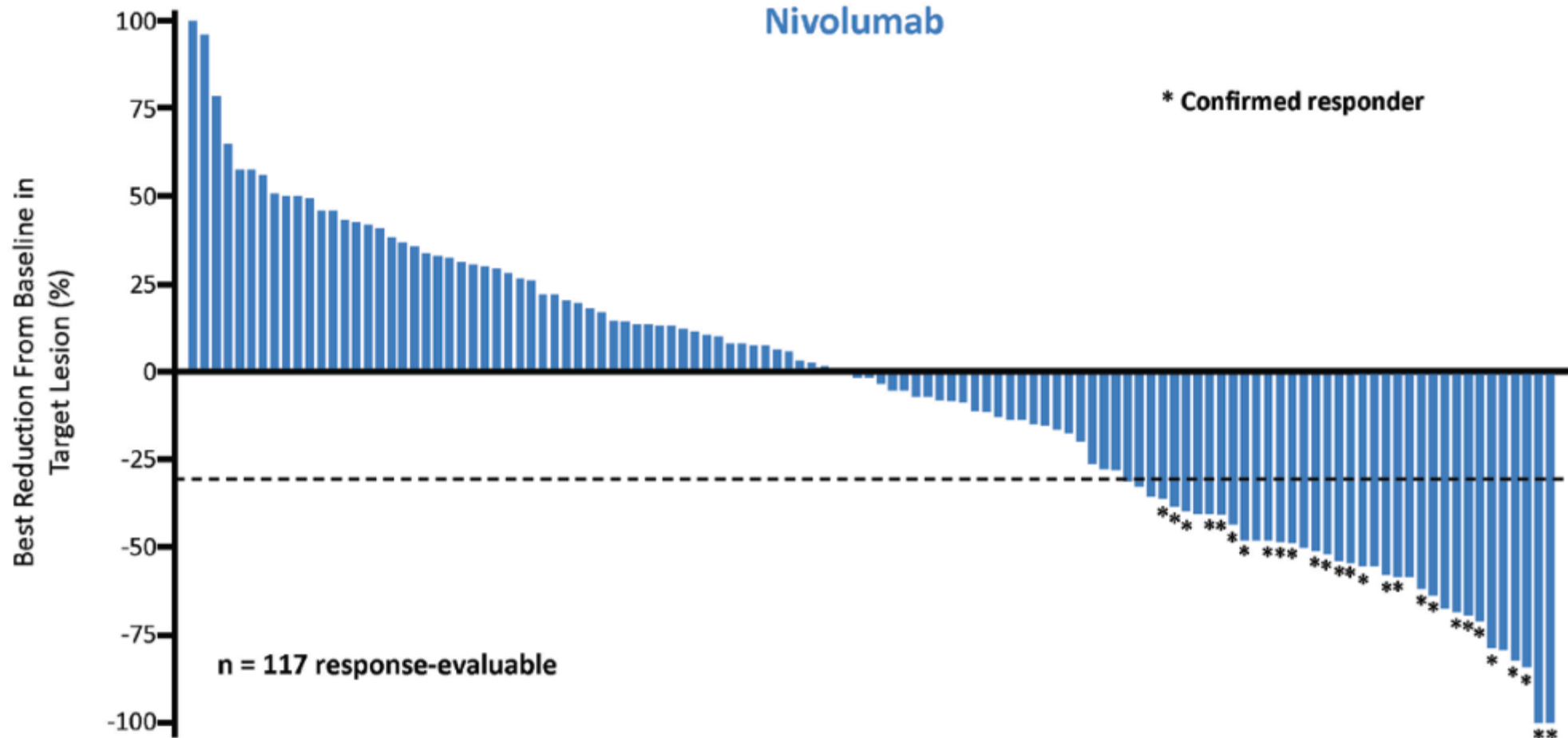
■ Grupo **docetaxel**

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

p = 0.008

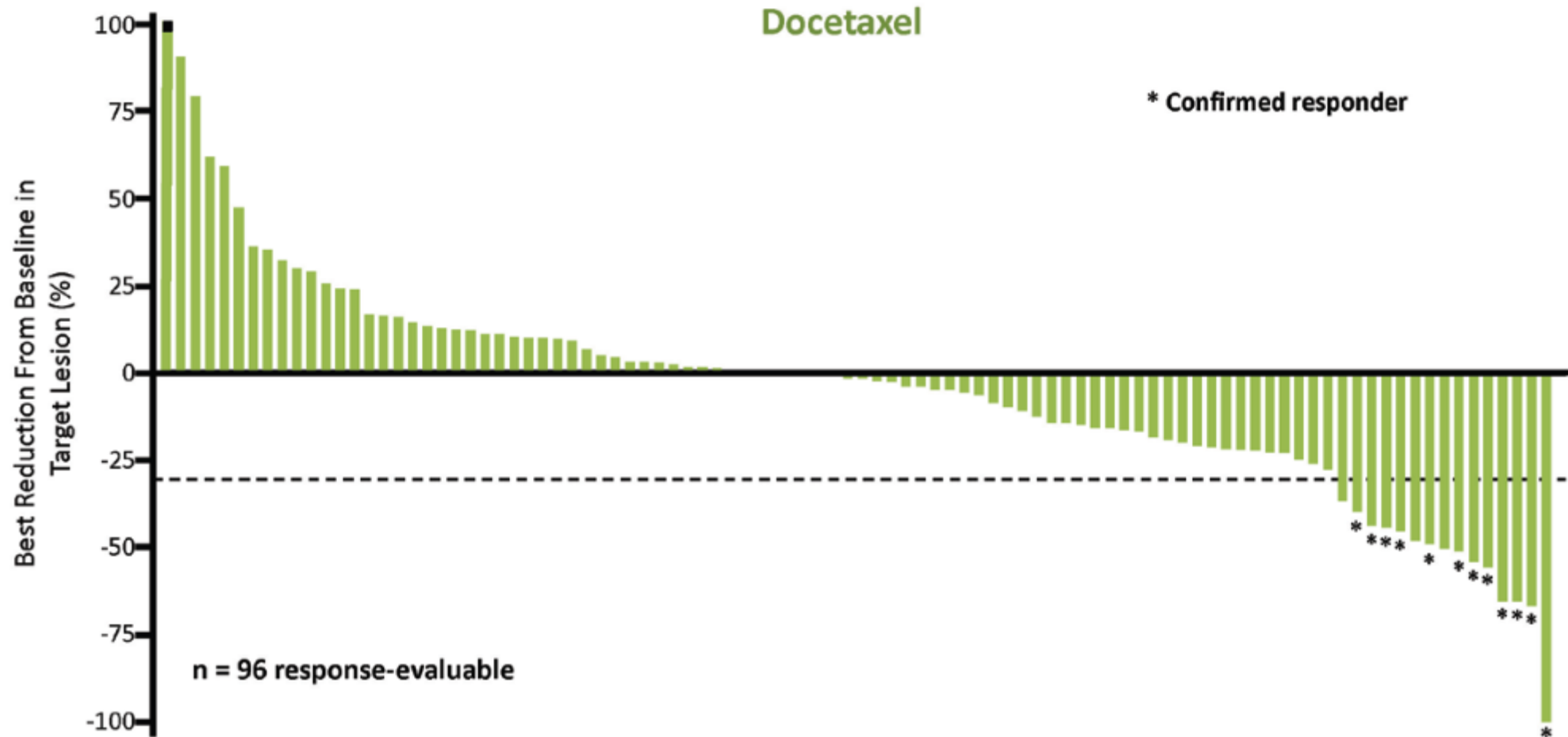
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

Waterfall plot

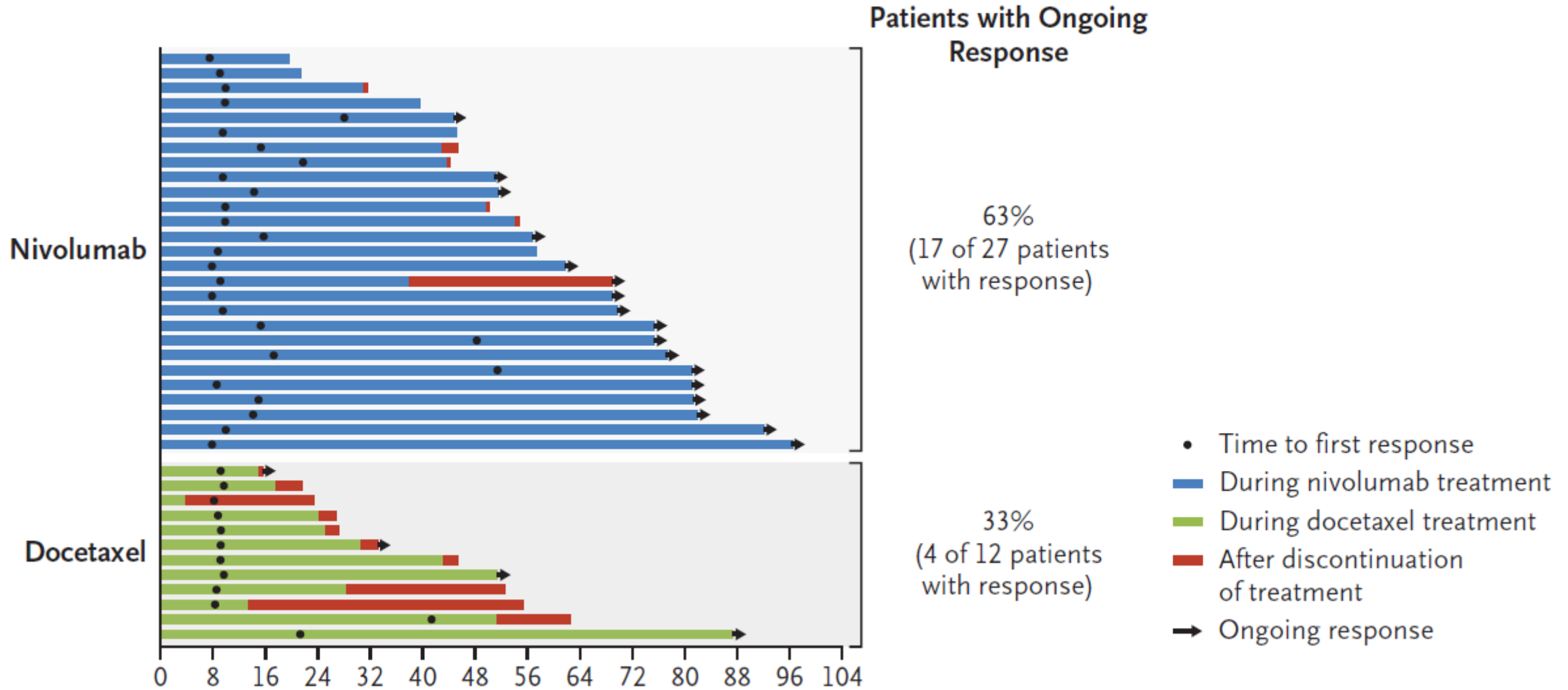


Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

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?

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



medical assessment unit



general medical ward



haematology/oncology



general surgical ward

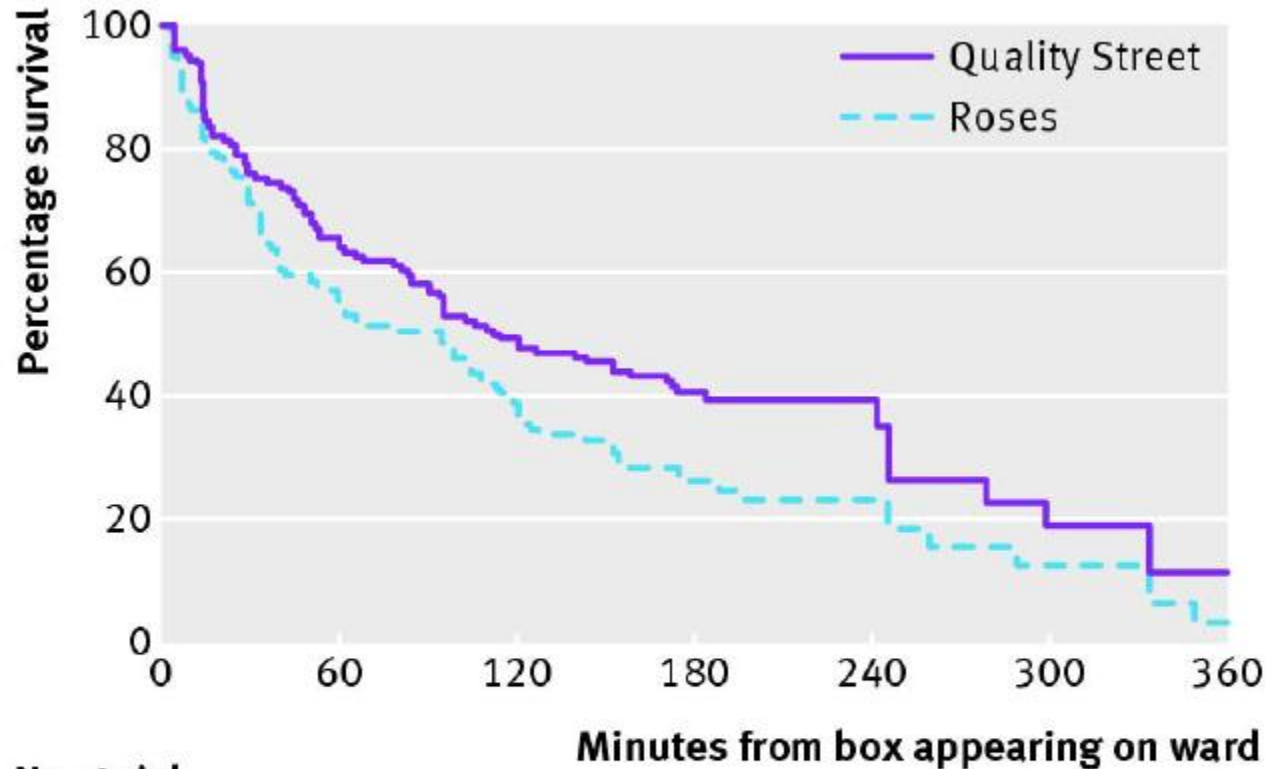


8 boxes were used (258 individual chocolates)

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

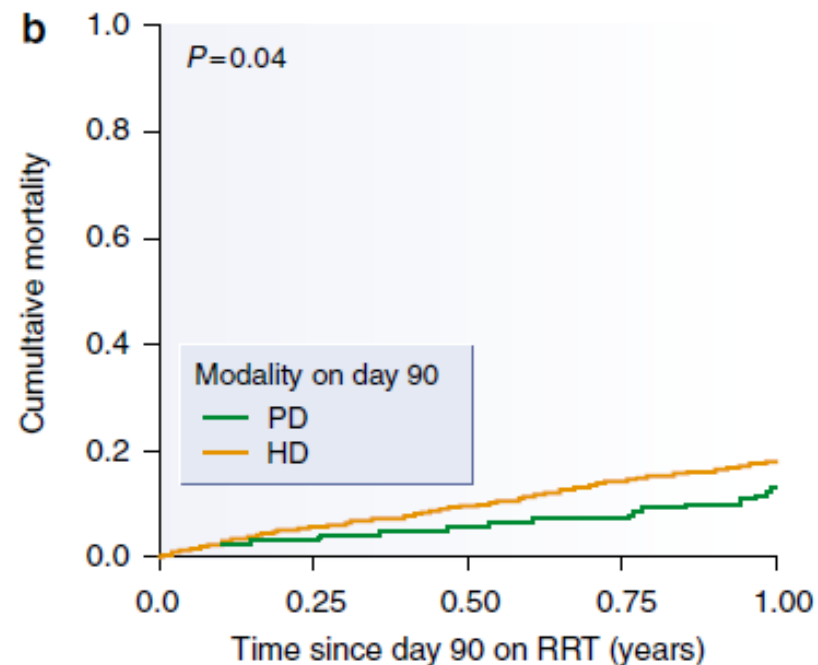
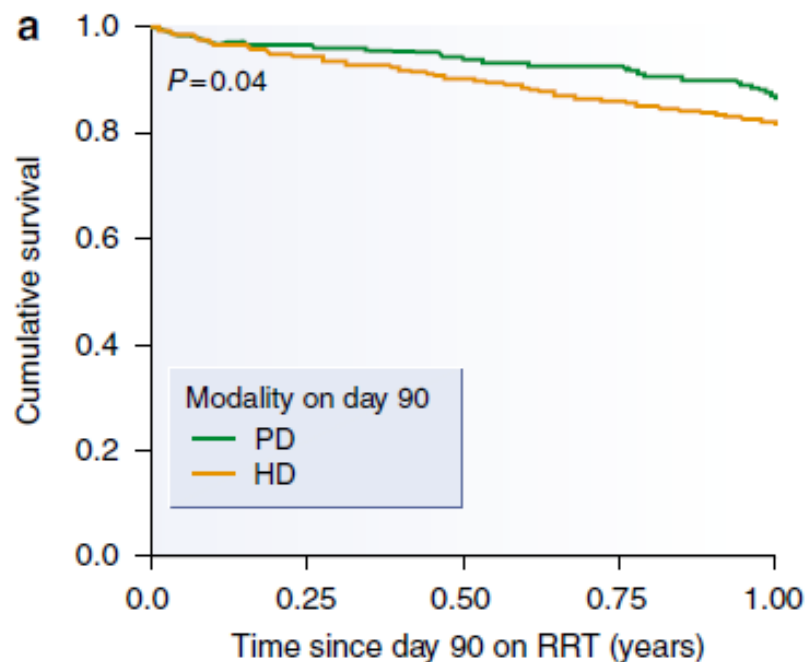
123 68 47 24 16 6 1

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?



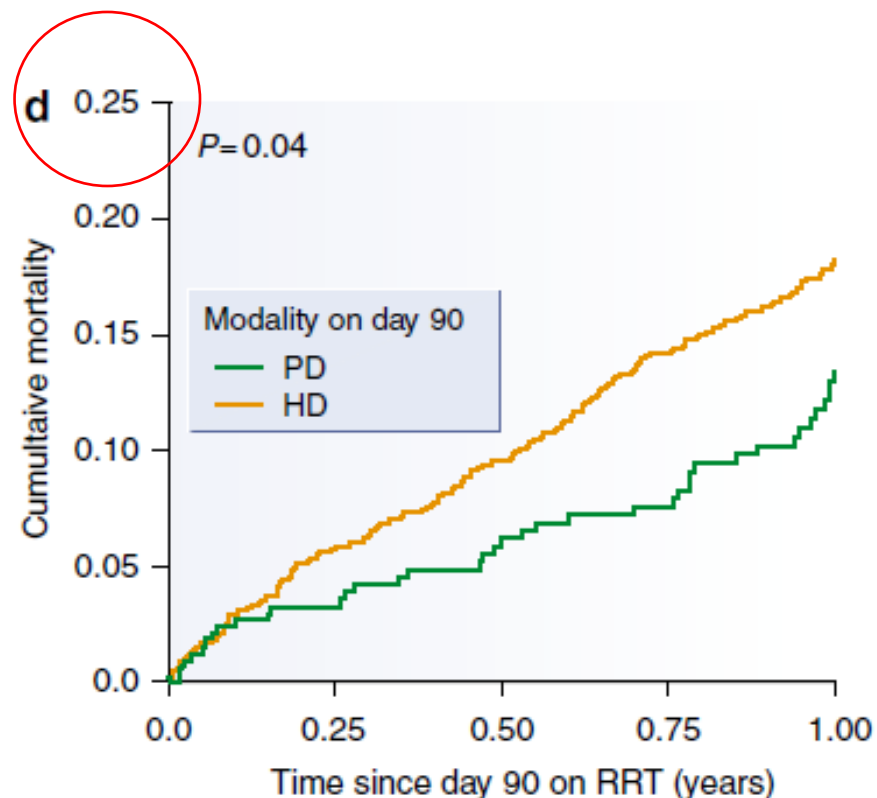
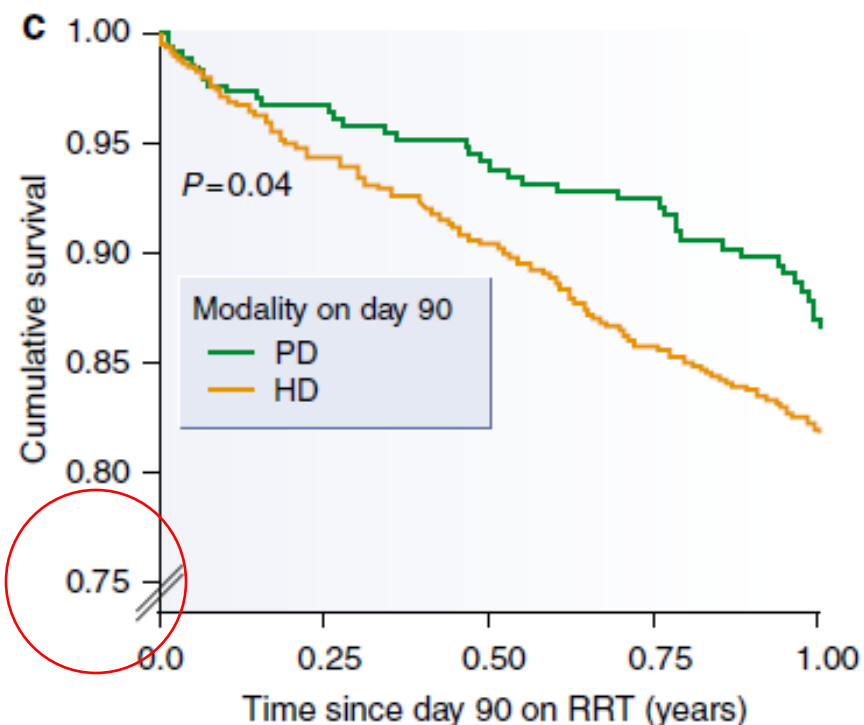
HD	1320	115
PD	344	310

031	905	792
284	252	213

Curva hacia arriba

Si frecuencia de evento < 30%

¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



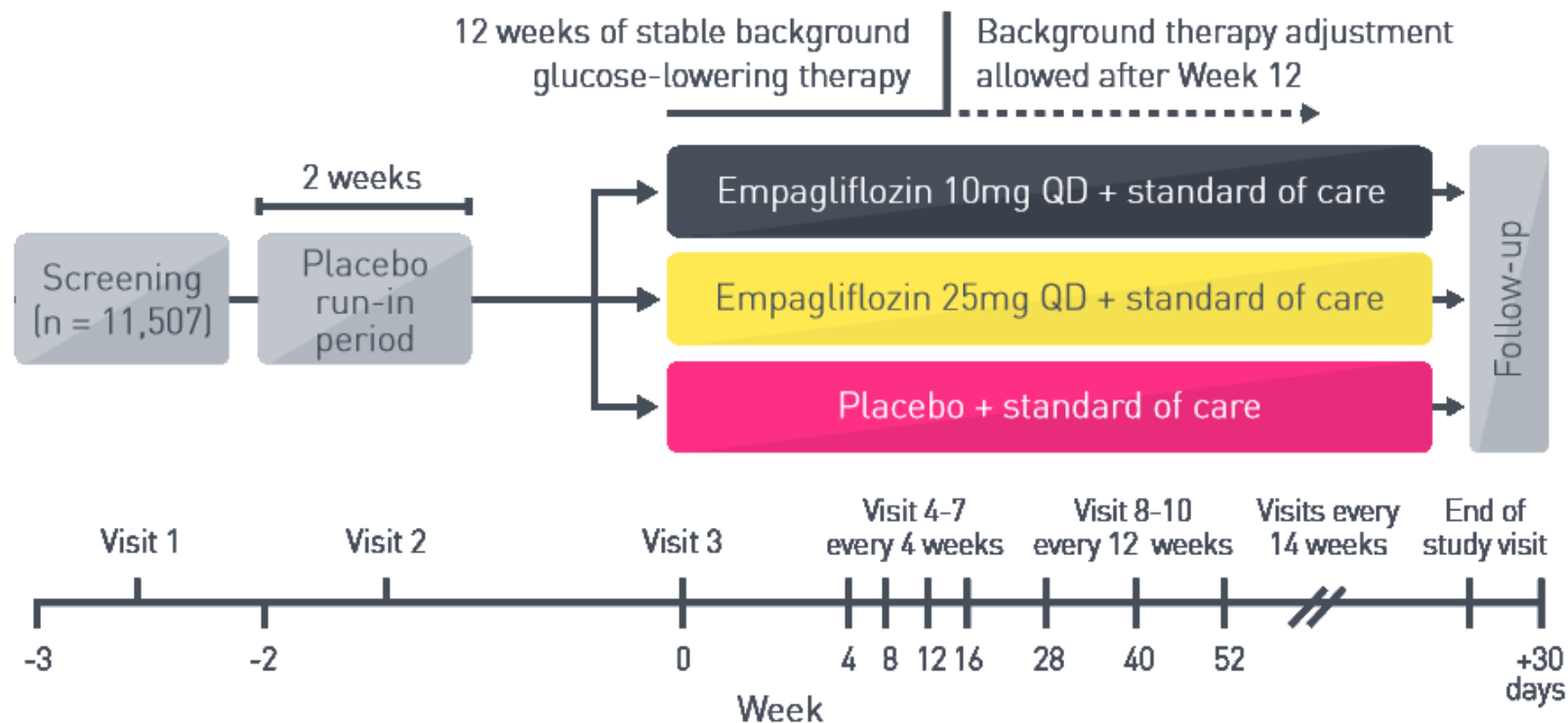
Corte eje y

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



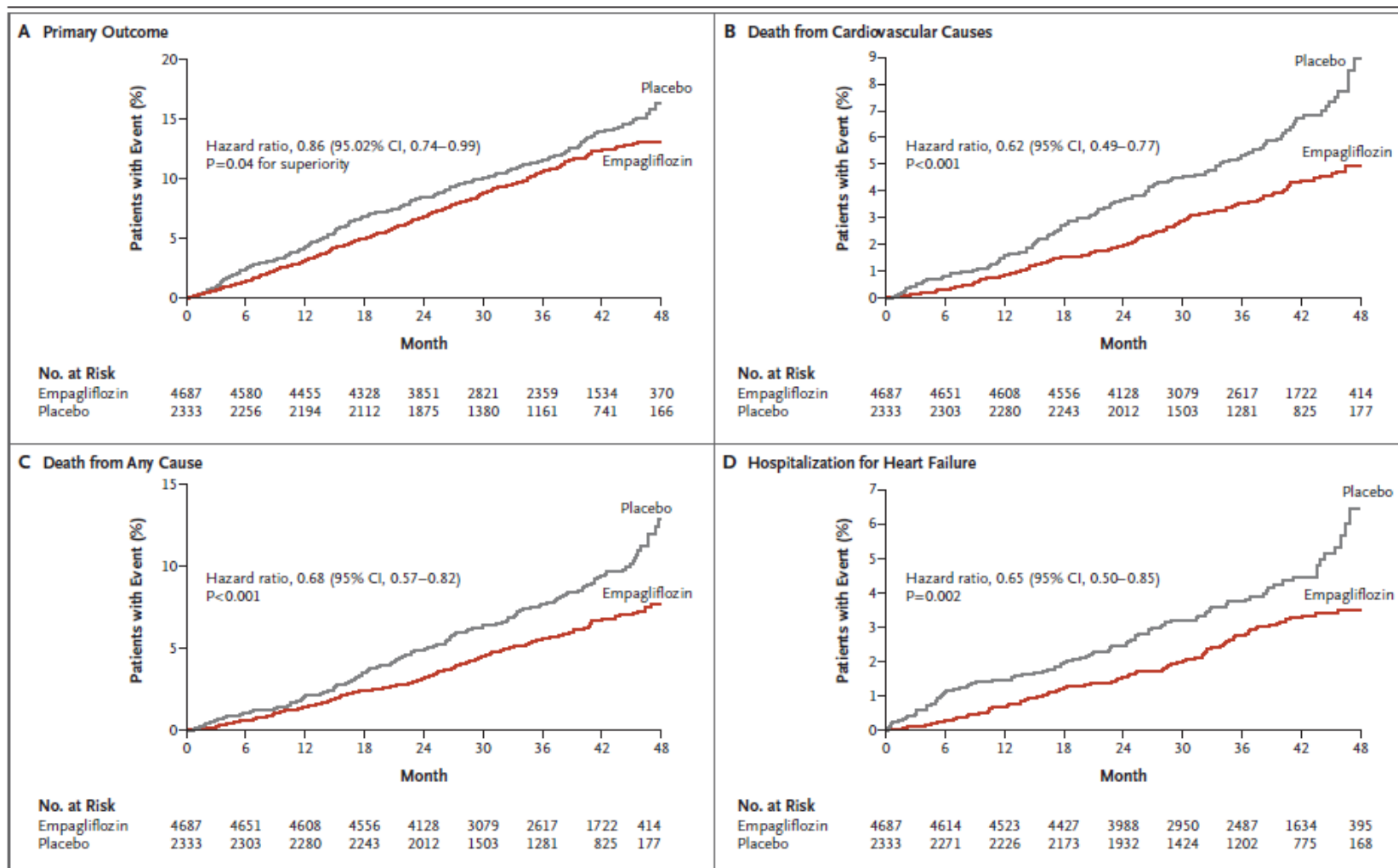
Primary endpoint³

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

Key inclusion criteria³

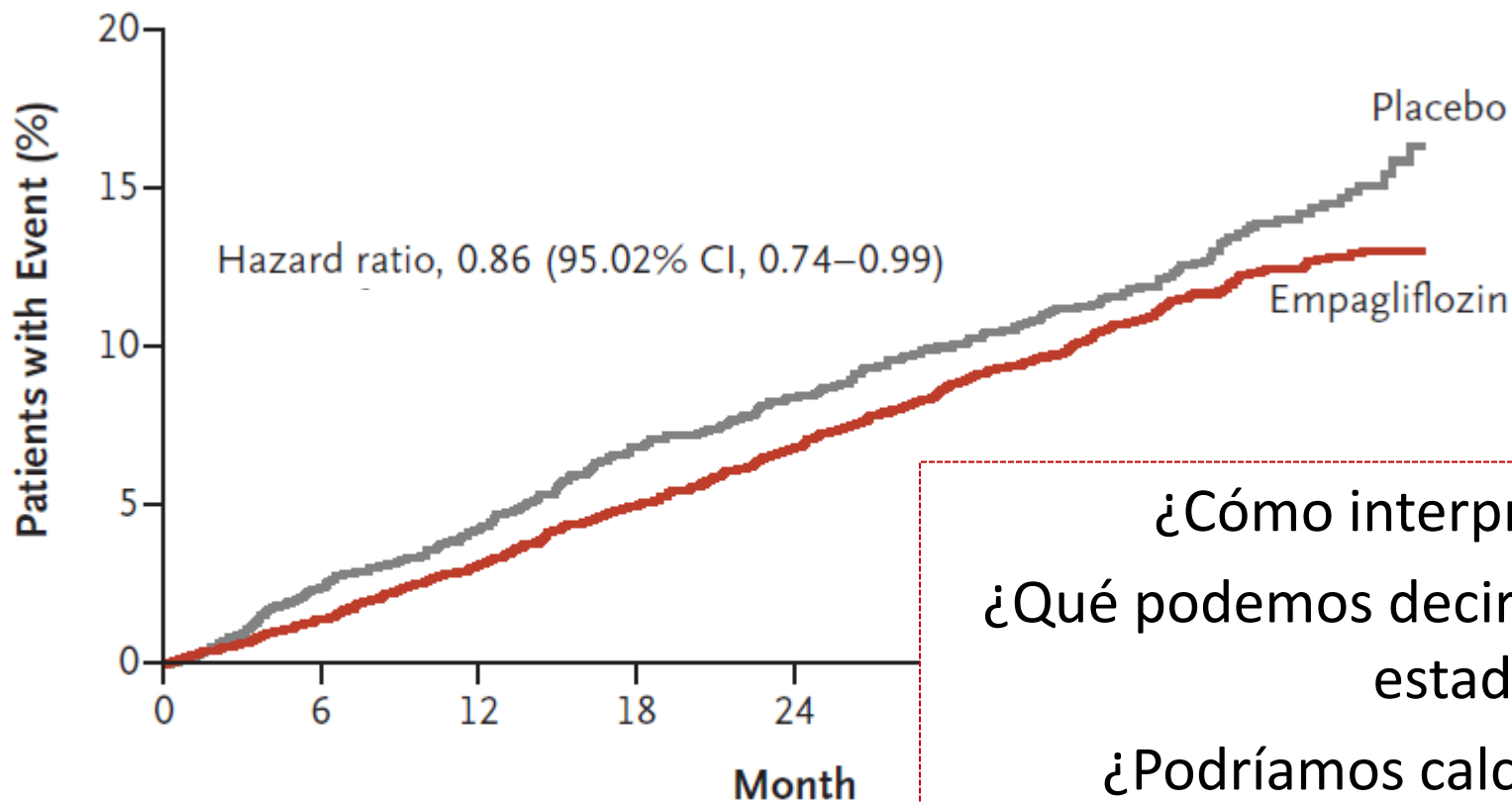
- High risk of CV events due to previous CV event or established CVD
- Insufficient glycemic control

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes



Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Primary Outcome



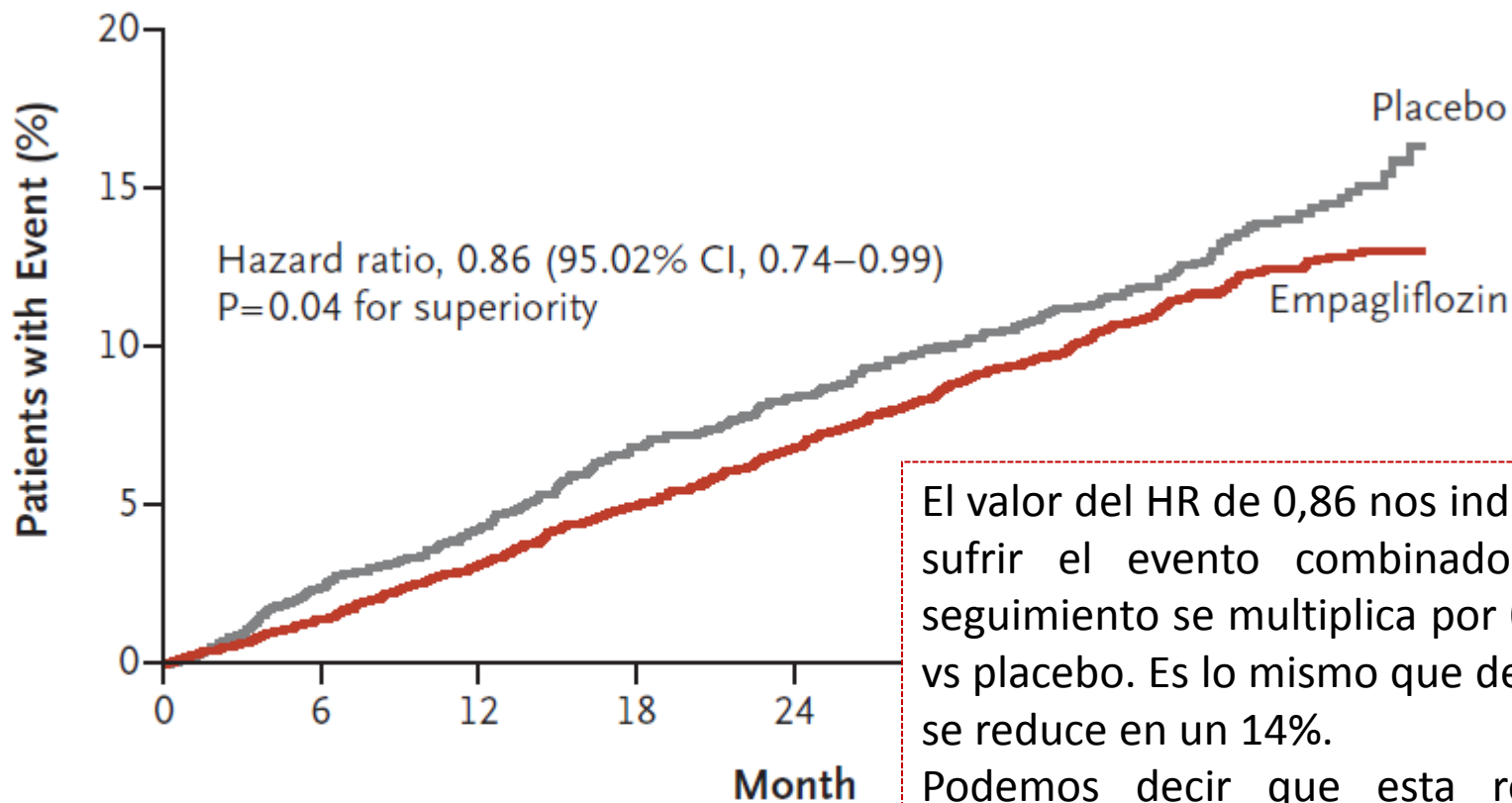
¿Cómo interpretamos el HR?
 ¿Qué podemos decir sobre la significación estadística?
 ¿Podríamos calcular la mediana?

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

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...

Median observation time 3,1 years

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N = 2333)		Empagliflozin (N = 4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 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						
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 (N=2333)		Empagliflozin (N=4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 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 →
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 (N=2333)		Empagliflozin (N=4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 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						Riesgo instantáneo de sufrir el evento (empagliflozina vs placebo)
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

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N = 2333)		Empagliflozin (N = 4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 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

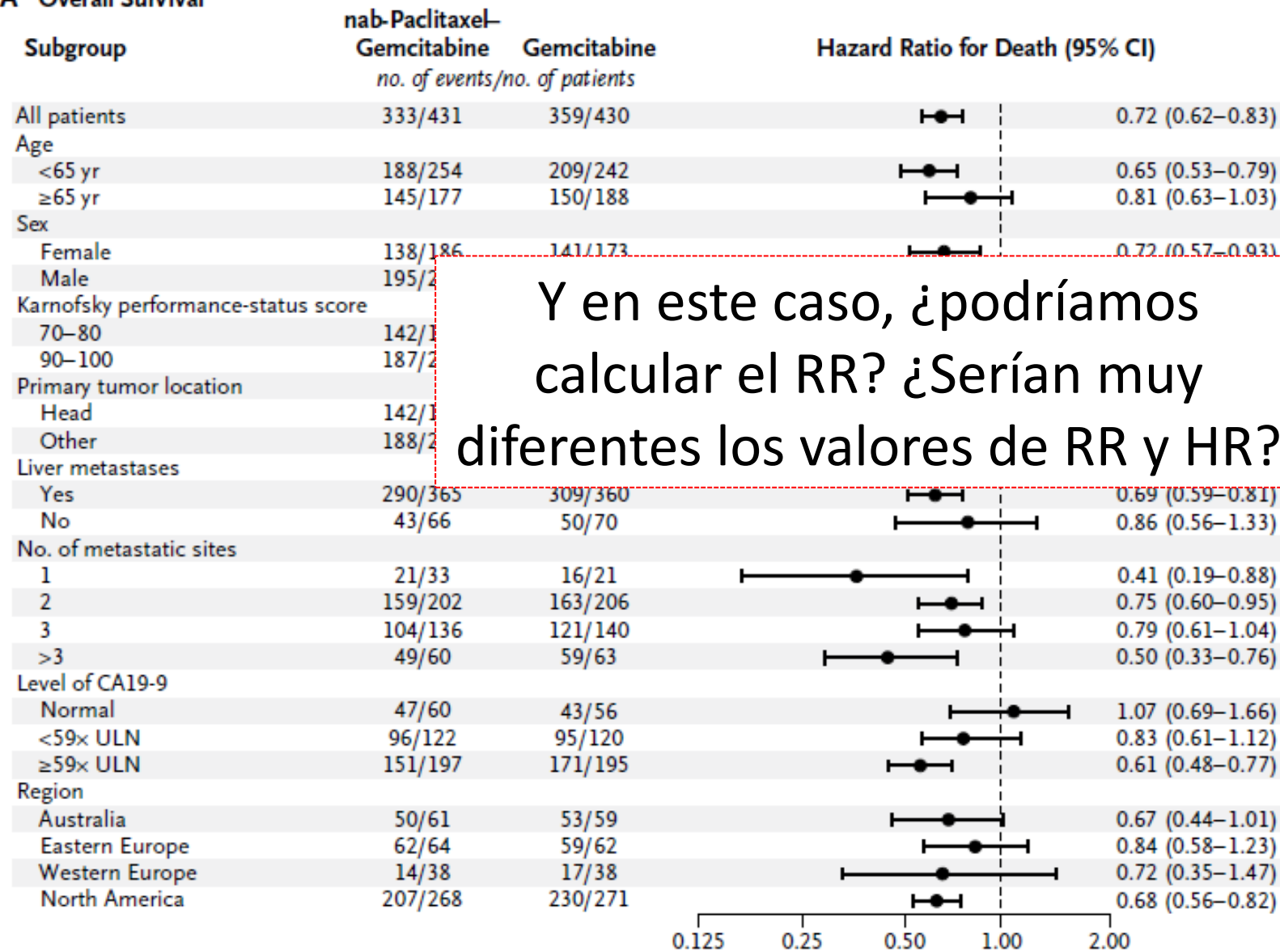
¿Podríamos calcular el RR de sufrir el evento primario del grupo empagliflozina vs placebo?
 ¿Sería muy diferente al HR? ¿Por qué?

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N=2333)		Empagliflozin (N=4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 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	$RR = \frac{\text{Riesgo evento grupo empagliflozina}}{\text{Riesgo evento grupo placebo}}$				$RR = \frac{\frac{490}{4687}}{\frac{282}{2333}} = 0,865 \approx 0,86$	
Superiority						
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome*	<p>El HR es muy similar al RR por:</p> <p>Baja frecuencia de aparición del evento</p> <p>Pequeño porcentaje de datos censurados (53 pacientes = 0,8 %)</p>					
Noninferiority						
Superiority						0.001
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

A Overall Survival



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

nab-Paclitaxel-Gemcitabine Better Gemcitabine Better

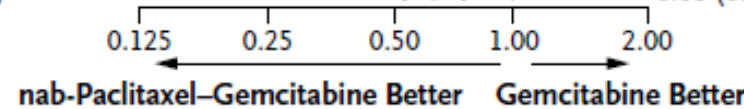
A Overall Survival

Subgroup	nab-Paclitaxel- Gemcitabine <i>no. of events/no. of patients</i>	Gemcitabine <i>no. of events/no. of patients</i>	Hazard Ratio for Death (95% CI)
All patients	333/431	359/430	0.72 (0.62–0.83)
Age			
<65 yr	188/254	209/242	0.65 (0.53–0.79)
≥65 yr	145/177	150/188	0.81 (0.63–1.03)
Sex			
Female	138/186	141/173	0.72 (0.57–0.93)
Male	195/245	218/257	0.72 (0.59–0.88)
Karnofsky performance-status score			
70–80	142/179	146/161	0.61 (0.48–0.78)
90–100	187/248	212/268	0.75 (0.62–0.92)
Primary tumor location			
Head	142/191	155/180	0.69 (0.46–0.75)
Other	188/237	201/246	0.80 (0.65–0.98)
Liver metastases			
Yes	290/365	309/360	0.69 (0.59–0.81)
No	43/66	50/70	0.86 (0.56–1.33)
No. of metastatic sites			
1	21/33	16/21	0.61 (0.19–0.88)
2	159/202	163/206	0.75 (0.60–0.95)
3	104/136	121/140	0.79 (0.61–1.04)
>3	49/60	59/63	0.80 (0.33–0.76)
Level of CA19-9			
Normal	47/60	43/56	0.67 (0.69–1.66)
<59× ULN	96/122	95/120	0.83 (0.61–1.12)
≥59× ULN	151/197	171/195	0.61 (0.48–0.77)
Region			
Australia	50/61	53/59	0.67 (0.44–1.01)
Eastern Europe	62/64	59/62	0.84 (0.58–1.23)
Western Europe	14/38	17/38	0.72 (0.35–1.47)
North America	207/268	230/271	0.68 (0.56–0.82)

HR ≠ RR

$$RR = \frac{\frac{333}{431}}{\frac{359}{430}} = 0,93$$

Elevada frecuencia de aparición del evento







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!!

Es necesario conocer el **diseño** del ensayo para la interpretación del mismo

14 Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos

del 3 al 6 de mayo de 2016
Palma (Baleares)



María Castro

maria.castromanzanares@ssib.es

Fernando do Pazo

fernando.dopazo@ssib.es

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Son Espases