

Evaluación de la eficacia. Análisis de supervivencia

23 de mayo 2013

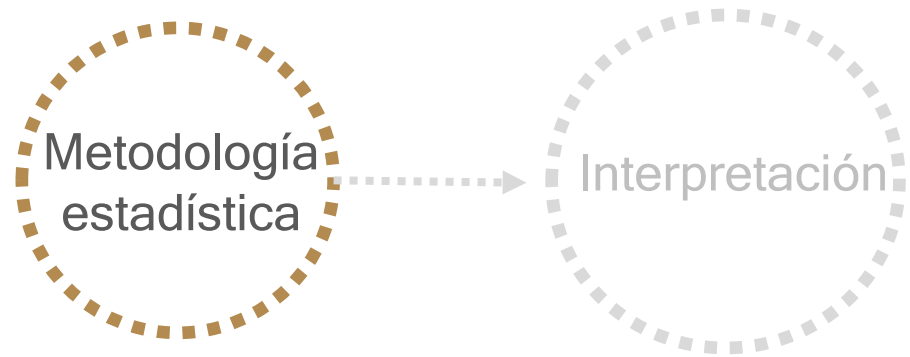
Clara Martorell e Isabel Coll Mulet

Servicio de Farmacia//Hospital Universitario Son Espases









Cualitativas (nominales/ordinales)

- % de pacientes con respuesta total o parcial
- Tasa estimada de SLE a 5 años, SG a 3 años

Cuantitativas (continuas/discretas)

- Tiempo mediano de supervivencia
- Cambio en el volumen o diámetro tumoral

Cualitativas (nominales/ordinales)

- % de pacientes con respuesta total o parcial
- Tasa estimada de SLE a 5 años, SG a 3 años

Cuantitativas (continuas/discretas)

- Tiempo mediano de supervivencia
- Cambio en el volumen o diámetro tumoral

Time to event

Time to event

Variable: “Tiempo transcurrido hasta la aparición de un suceso” (time-to-event)

Aunque se le siga denominando análisis de supervivencia, **no siempre tiene que ser la muerte** el acontecimiento de desenlace

Time to event

El desenlace de interés no es una cantidad numérica ni una cualidad dicotómica sino la combinación de ambas cosas

La cualidad corresponde a si se ha producido o no el suceso y es una variable dicotómica (muerte, recidiva, etc.) y la variable numérica indica cuánto tiempo ha pasado en producirse ese desenlace

Tipos de variables



Métodos estadísticos



¿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).

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos:

- ➡ Kaplan-Meier: Estimar e interpretar la curva de supervivencia
- ➡ Log-Rank: Comparar curvas de supervivencia (análisis univariante)
- ➡ Modelo de Cox: Cuantificar el efecto de un tratamiento controlando el efecto de otras variables pronósticas (análisis multivariante)

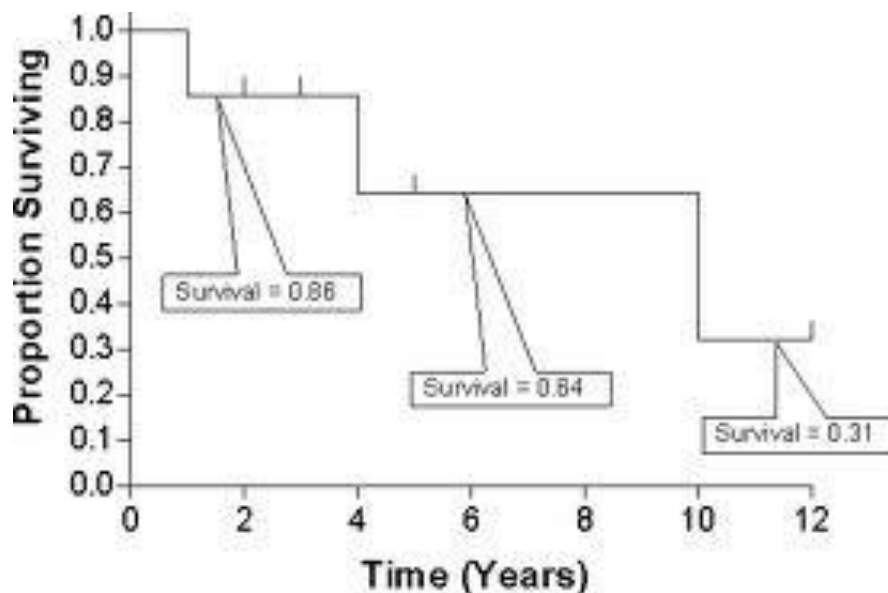
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Aprovecha información “censurada”

1

Calcula la probabilidad de supervivencia cada vez que un paciente presenta el evento

2

Se basa en la probabilidad condicional

3

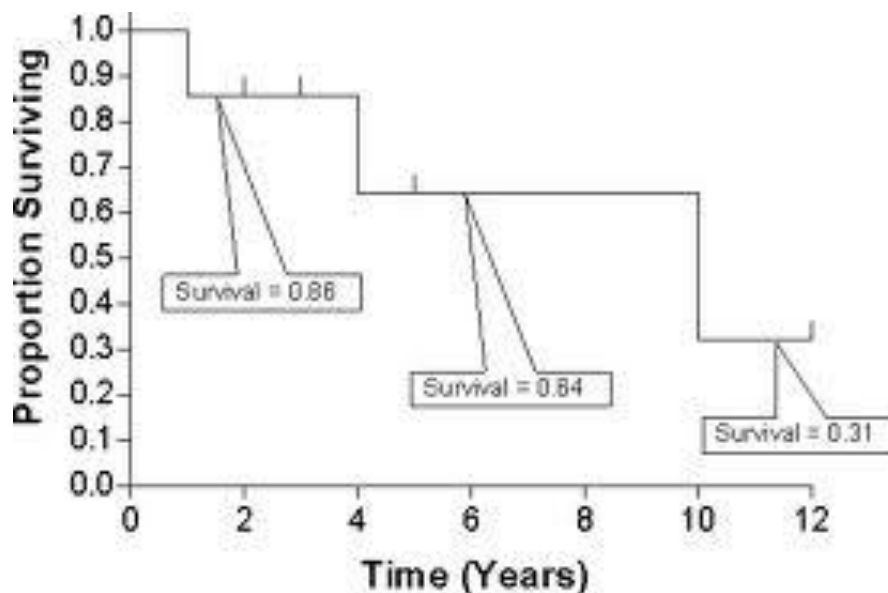
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Aprovecha información “censurada”

1

Calcula la probabilidad de supervivencia cada vez que un paciente presenta el evento

2

Se basa en la probabilidad condicional

3

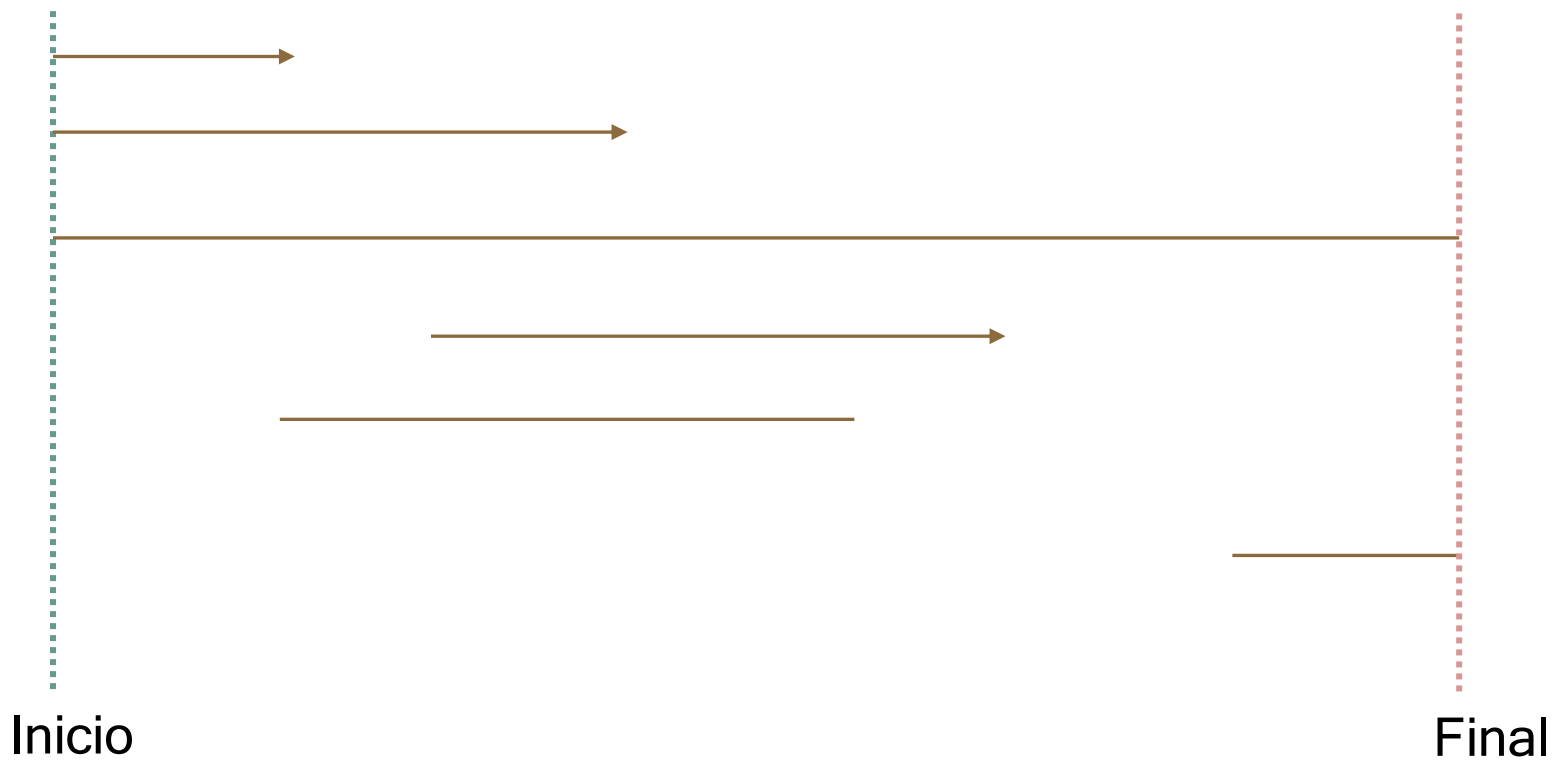
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier





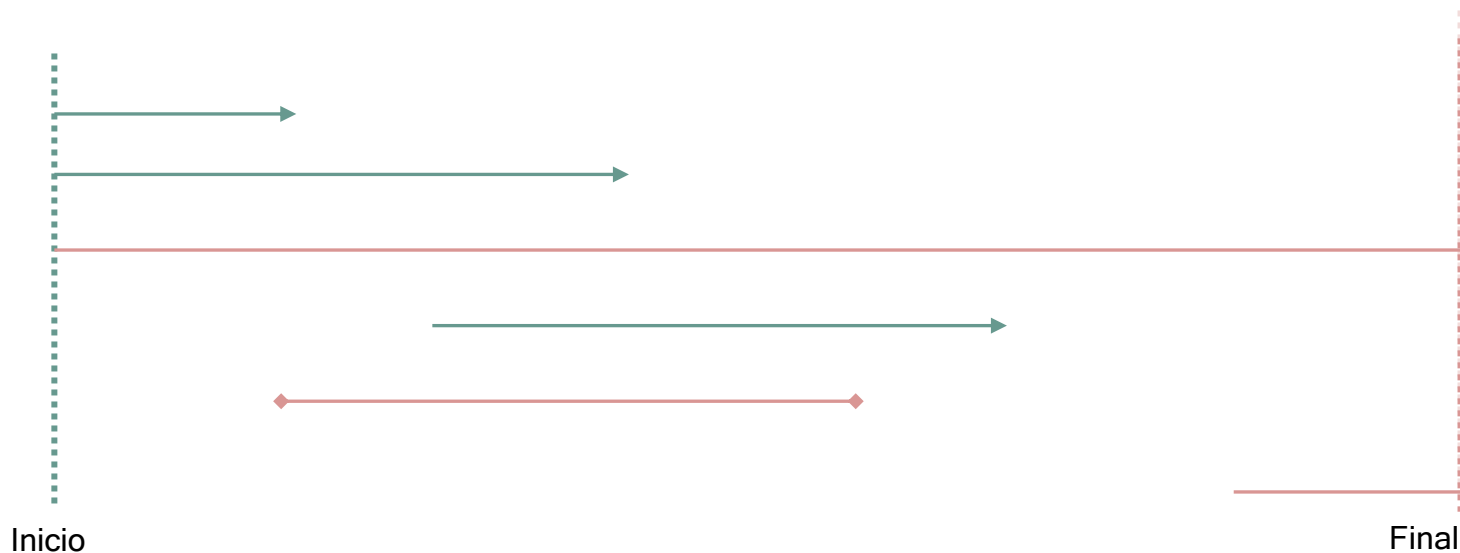
Datos exactos: Situación **ideal**

Pacientes que presentan el evento antes de terminar el estudio

Datos "censurados": Situación **real**

Pacientes que abandonan el estudio, se les pierde o que no han presentado el evento al final del estudio

En estos casos, el tiempo hasta el evento es , al menos, desde la aleatorización hasta que se les pierde, abandonan o hasta que se acaba el estudio



Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Se asumen **dos supuestos básicos**:

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

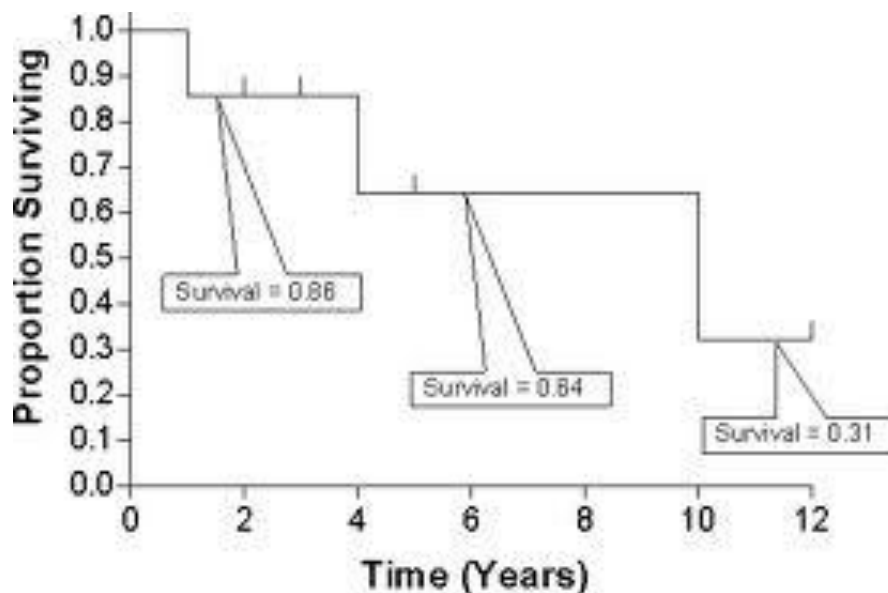
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Aprovecha información “censurada”

1

Calcula la probabilidad de supervivencia cada vez que un paciente presenta el evento

2

Se basa en la probabilidad condicional

3

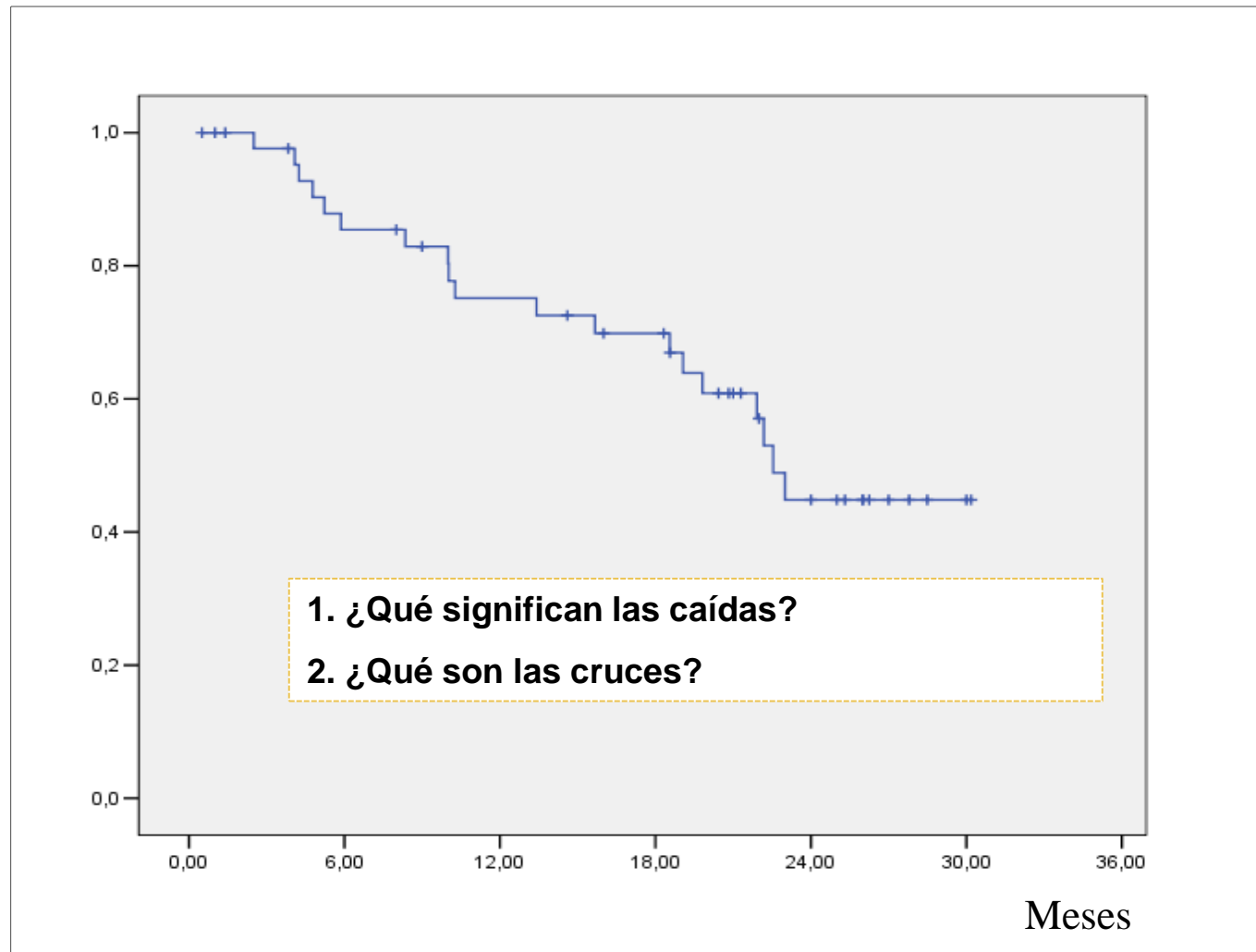
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



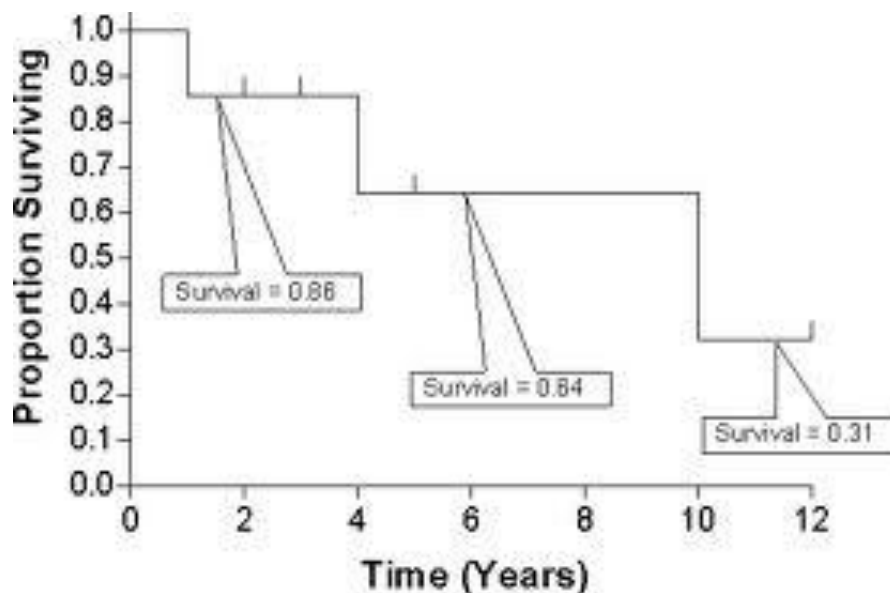
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Aprovecha información “censurada”

1

Calcula la probabilidad de supervivencia cada vez que un paciente presenta el evento

2

Se basa en la probabilidad condicional

3

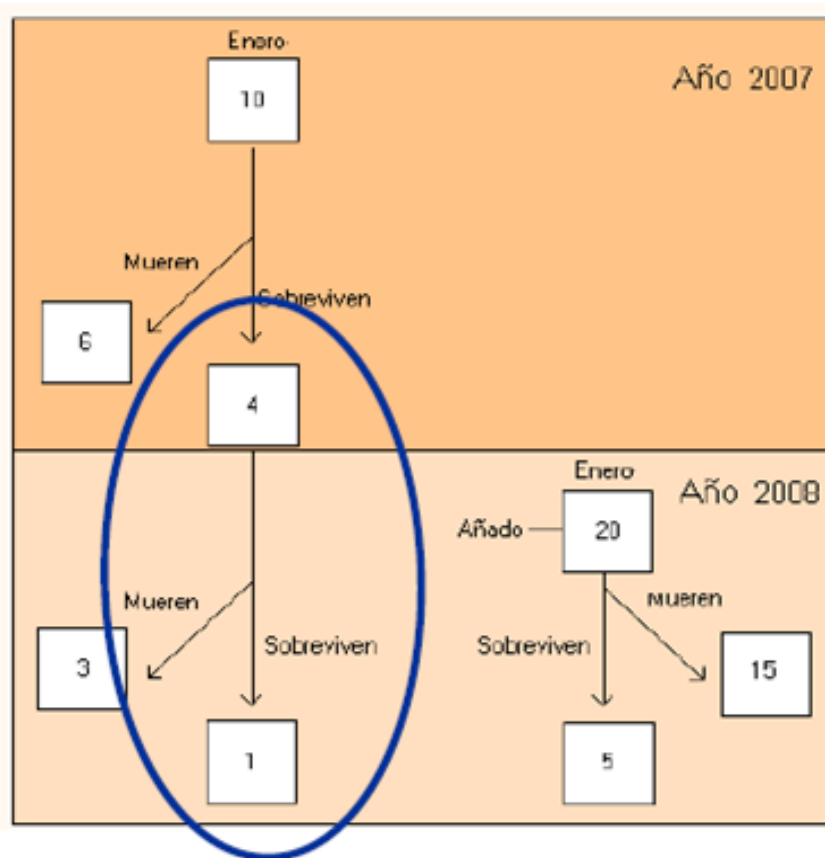
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



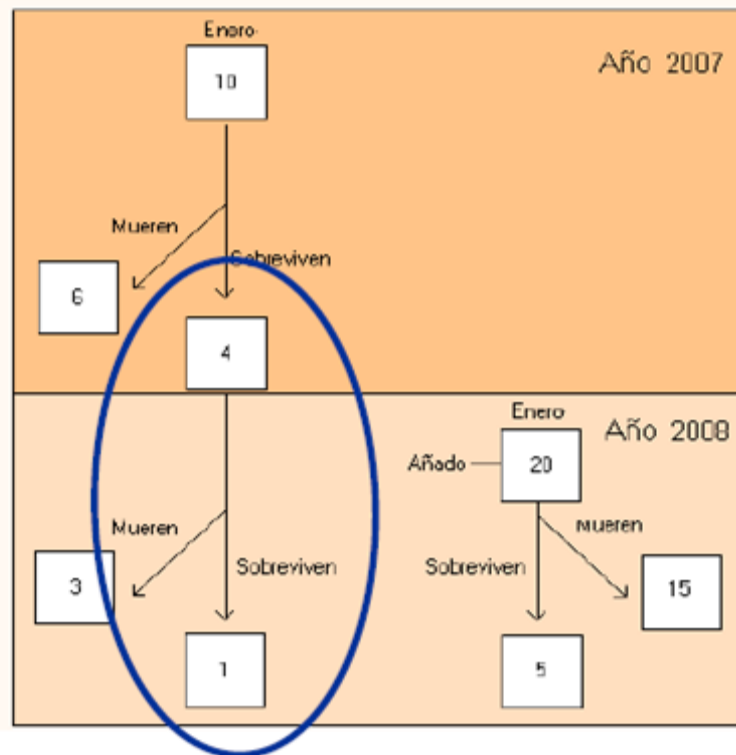
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



¿Supervivencia a los dos años?

a. No se puede saber

b. $1/10 = 0,1$

c. $9/30 \times 1/4 = 0,075$

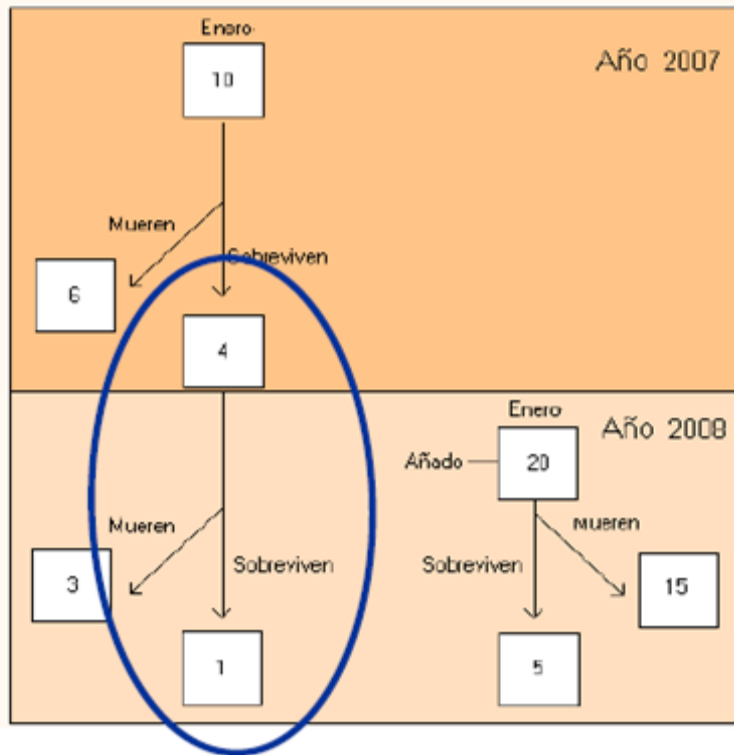
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



¿Supervivencia a los dos años?

1ª alternativa:

$$\hat{S}(2) = \frac{1}{10}$$

- Ignorar a los segundos pacientes ya que ninguna ha estado dos años en observación

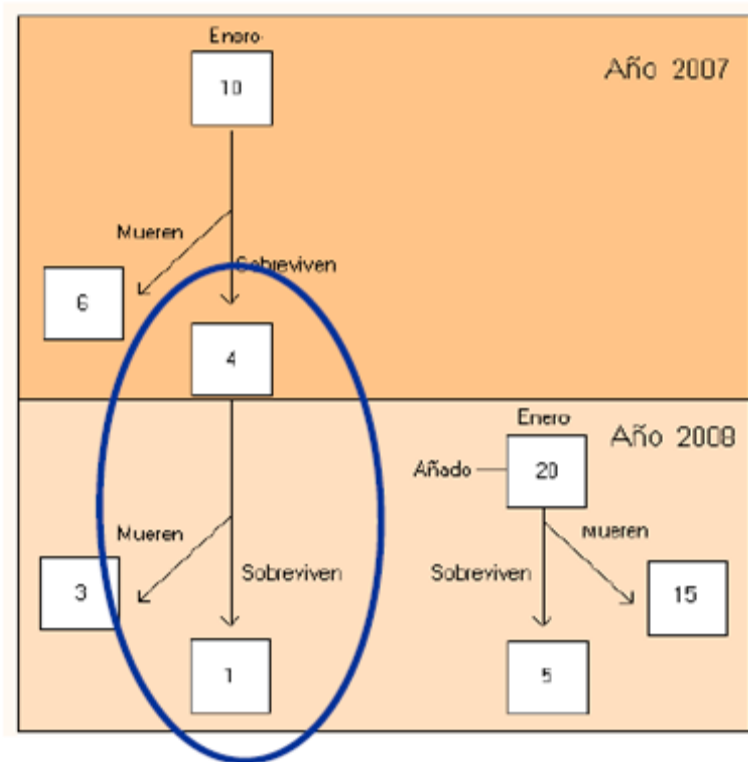
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



¿Supervivencia a los dos años?

1ª alternativa:

$$\hat{S}(2) = \frac{1}{10}$$

- Ignorar a los segundos pacientes ya que ninguna ha estado dos años en observación

2ª alternativa:

$$\hat{S}(2) = \left(\frac{4+5}{10+20} \right) \left(\frac{1}{4} \right) = 0.075$$

- Los pacientes que sobreviven dos años son aquellos que sobreviven uno y después otro.

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



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

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Tiempo (meses)	Estatus	Fallecidos durante el intervalo	Vivos al inicio del intervalo	Probabilidad de sobrevivir en ese intervalo	Probabilidad de sobrevivir
1	F				
2	F				
2,5	C				
3	F				
4	C				

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Tiempo (meses)	Estatus	Fallecidos durante el intervalo	Vivos al inicio del intervalo	Probabilidad de sobrevivir en ese intervalo	Probabilidad de sobrevivir
1	F				
2	F				
3	F				

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Tiempo (meses)	Estatus	Fallecidos durante el intervalo	Vivos al inicio del intervalo	Probabilidad de sobrevivir en ese intervalo	Probabilidad de sobrevivir
1	F	1	3	2/3	2/3=0,67
2	F	1	3	1/3	1/3=0,37
3	F	1	3	0/3	0

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Tiempo (meses)	Estatus	Fallecidos durante el intervalo	Vivos al inicio del intervalo	Probabilidad de sobrevivir en ese intervalo	Probabilidad acumulada de sobrevivir
1	F				
2	F				
2,5	C				
3	F				
4	C				

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Tiempo (meses)	Estatus	Fallecidos durante el intervalo	Vivos al inicio del intervalo	Probabilidad de sobrevivir en ese intervalo	Probabilidad acumulada de sobrevivir
1	F	1	5	4/5	$4/5 = 0,8$
2	F	1	4	3/4	$0,8 \times 3/4 = 0,6$
2,5	C				
3	F	1	2	1/2	$0,6 \times 1/2 = 0,3$
4	C				

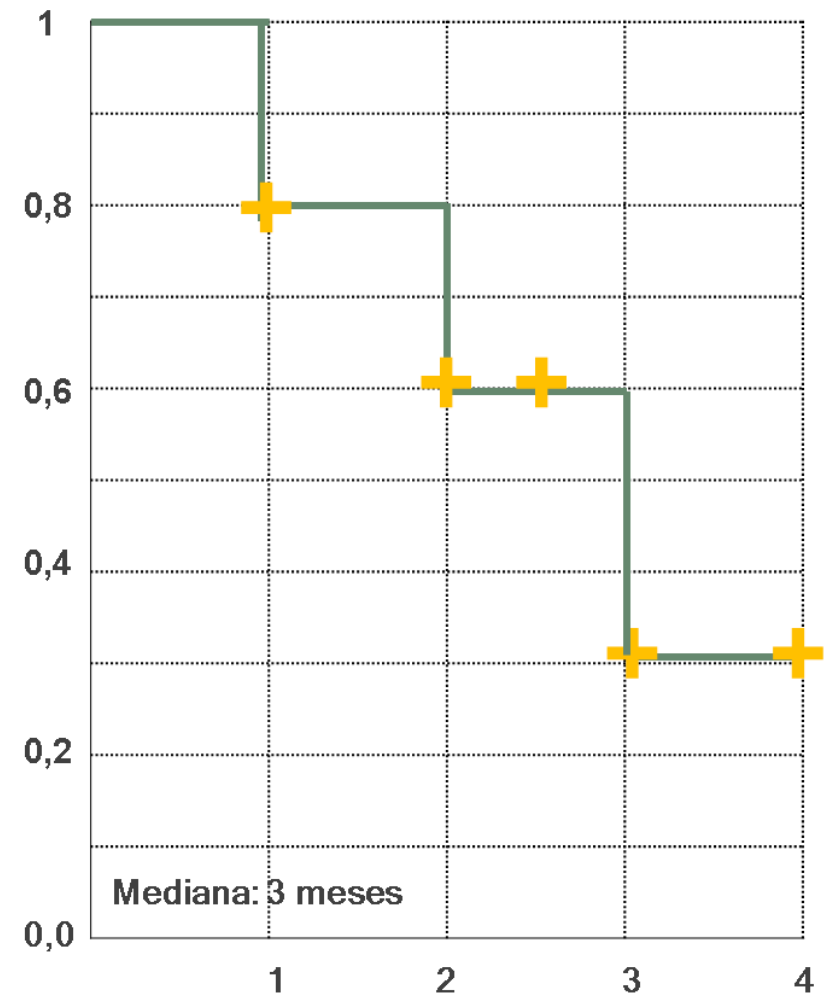
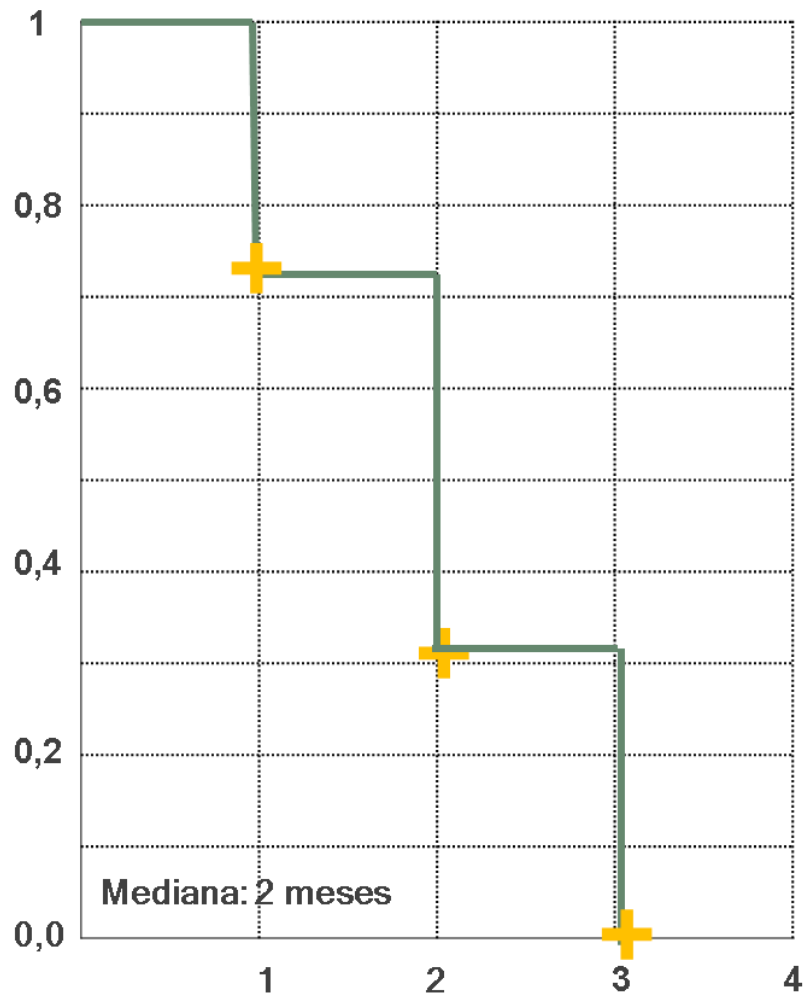
Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Tipos de variables



Métodos estadísticos

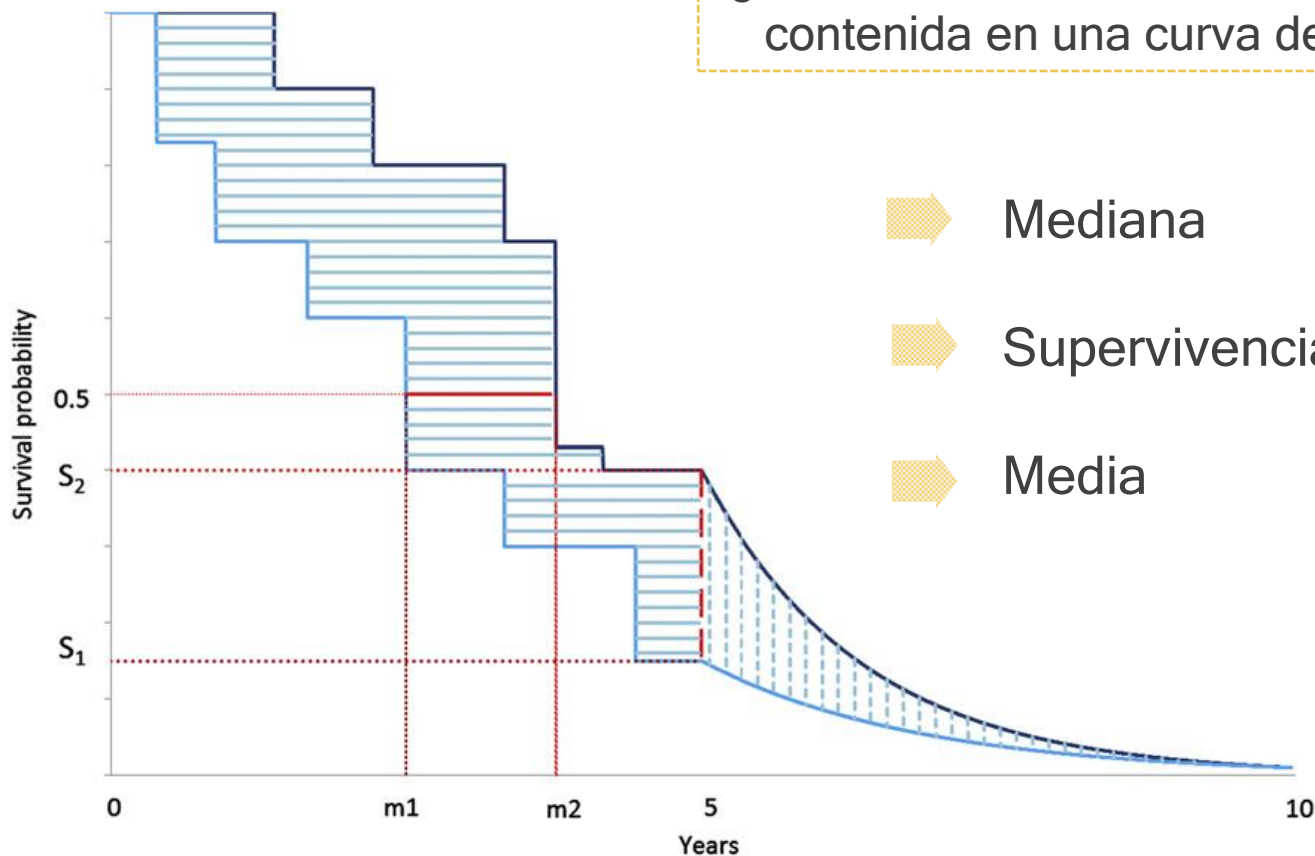


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Tipos de variables



Métodos estadísticos

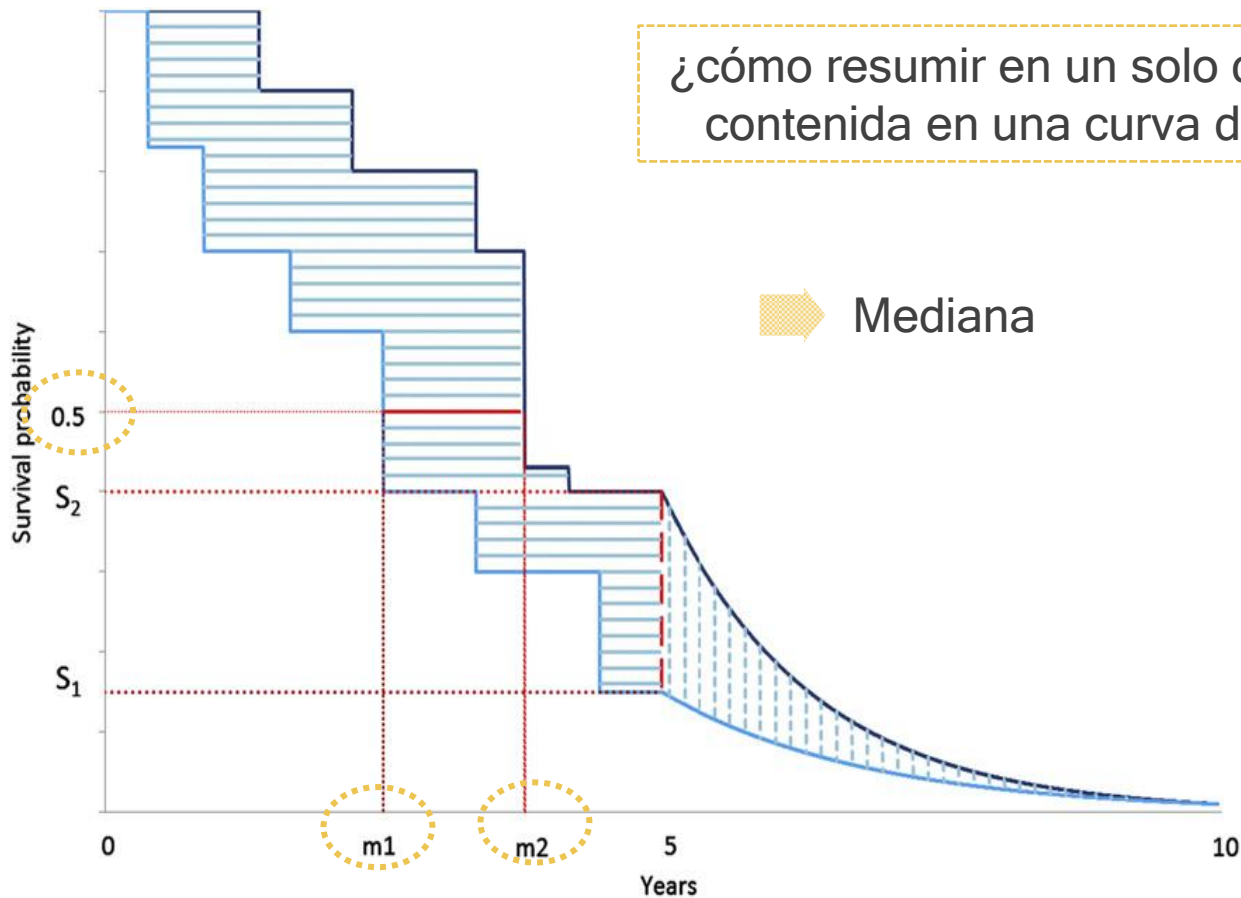


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Tipos de variables



Métodos estadísticos

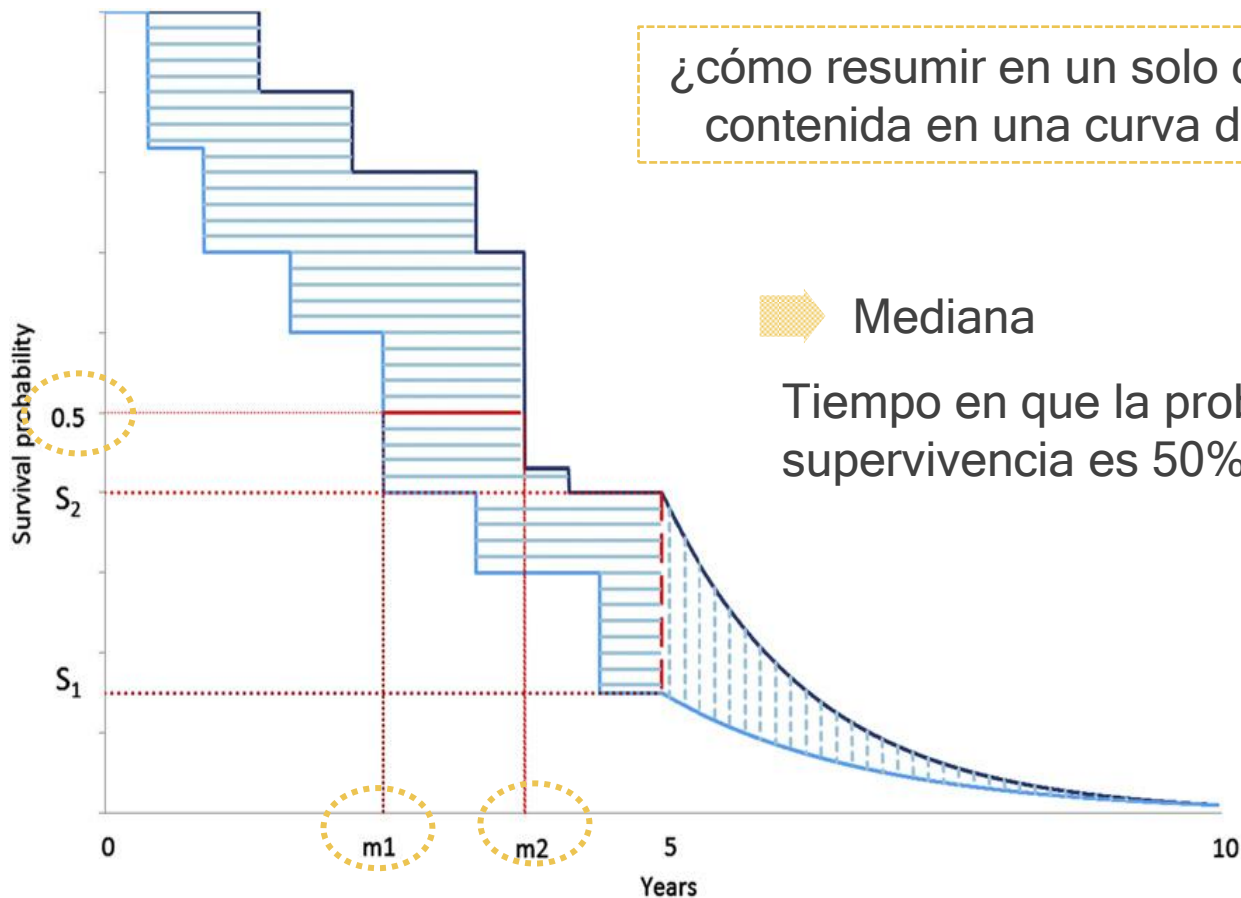


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Mediana

Tiempo en que la probabilidad acumulada de supervivencia es 50%.

Tipos de variables



Métodos estadísticos

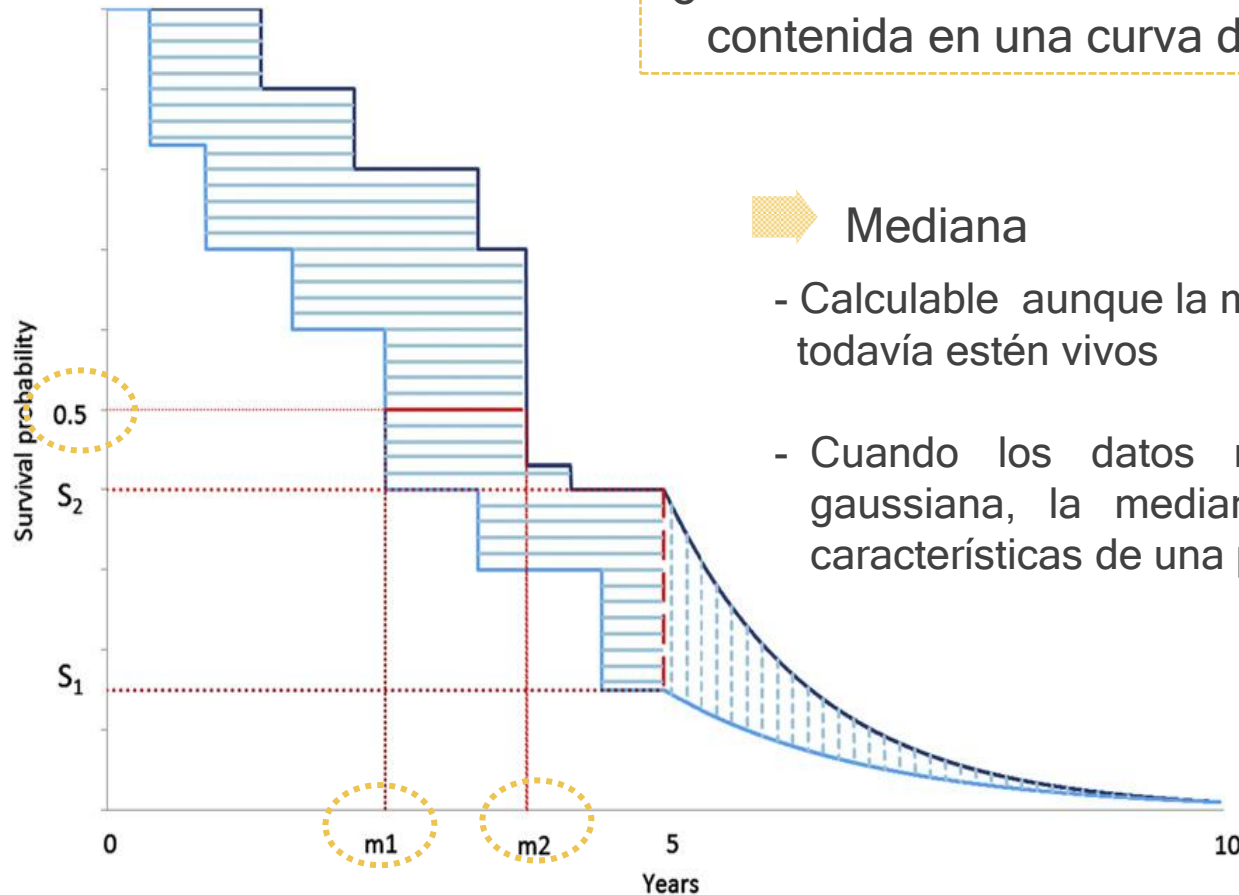


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Mediana

- Calculable aunque la mitad de los pacientes todavía estén vivos
- Cuando los datos no siguen una distribución gaussiana, la mediana es mejor reflejo de las características de una población que la media.

Tipos de variables



Métodos estadísticos

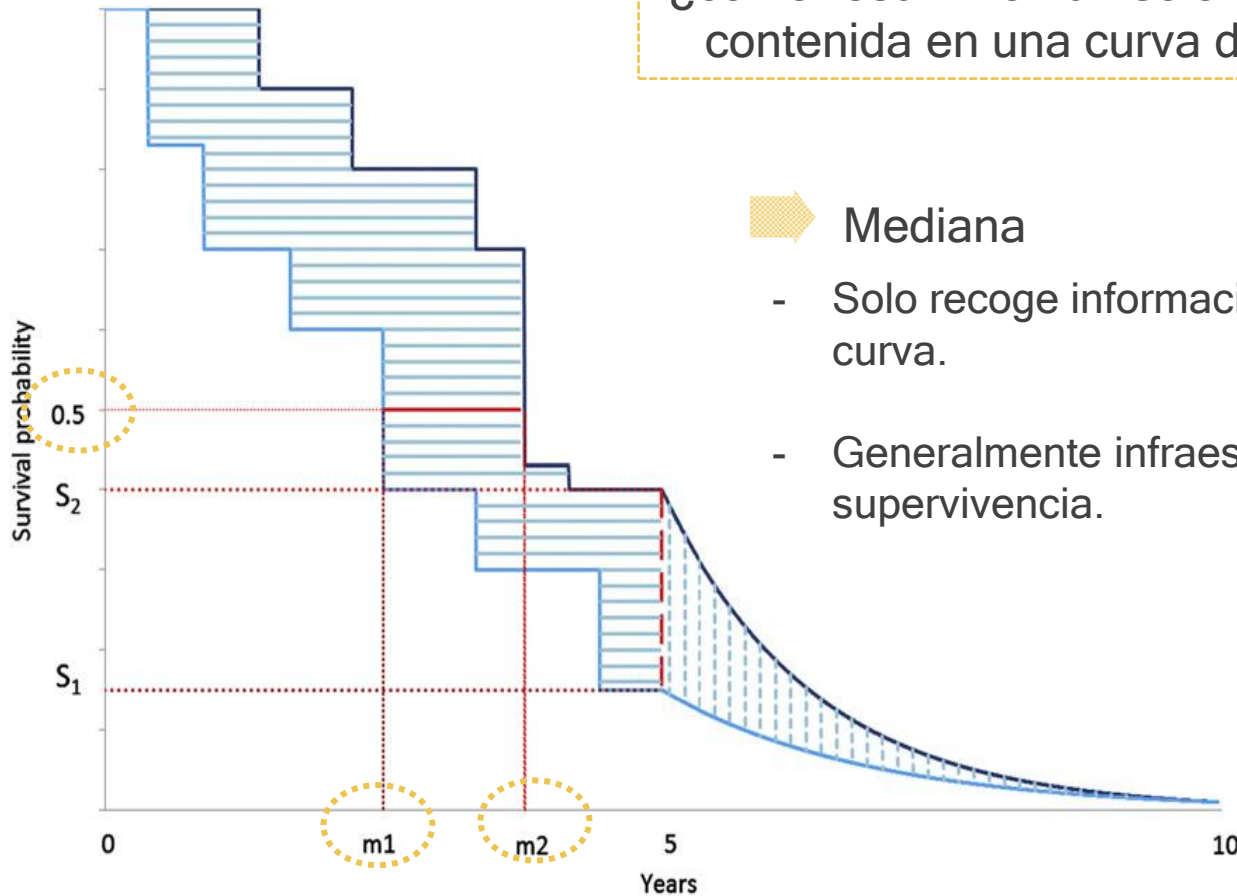


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Mediana

- Solo recoge información de la primera mitad de la curva.
- Generalmente infraestimaré el valor de la media de supervivencia.

Tipos de variables



Métodos estadísticos



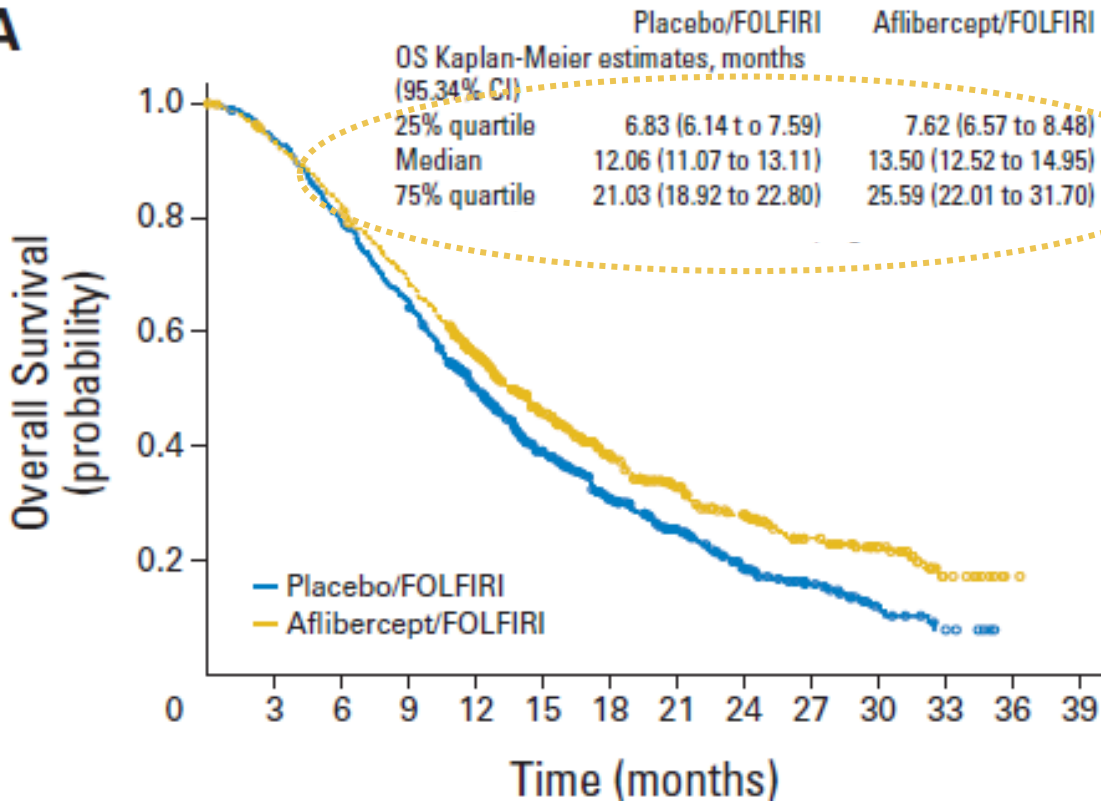
Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?

A



Cuartiles

J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3499-506. Epub 2012 Sep 4.

Tipos de variables



Métodos estadísticos



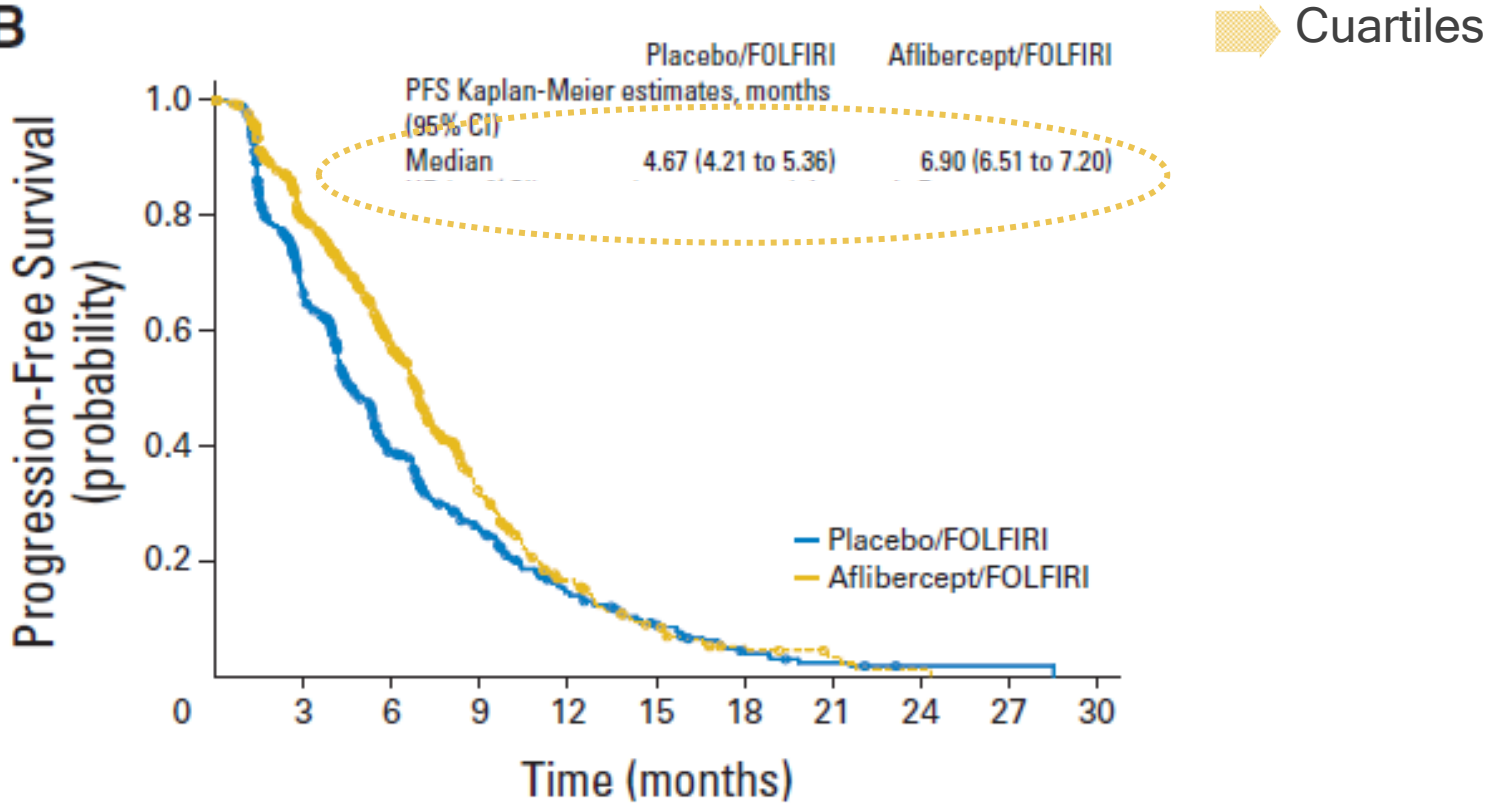
Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?

B



Tipos de variables



Métodos estadísticos

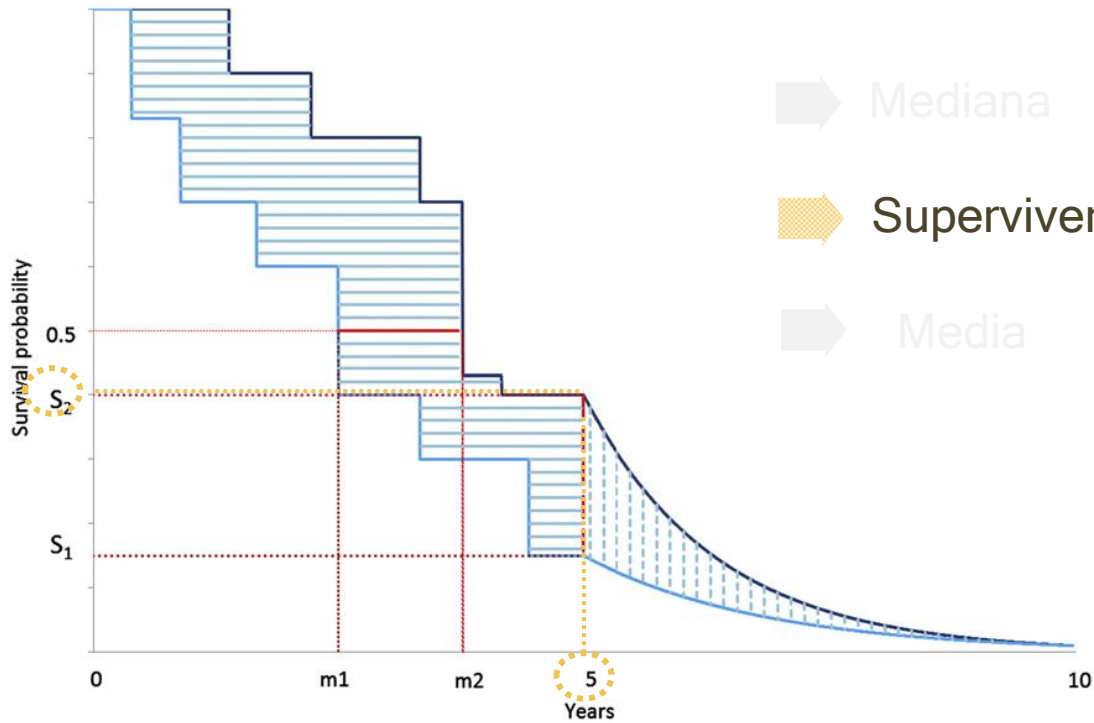


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



➡ Mediana

➡ Supervivencia a un tiempo

➡ Media

Tipos de variables



Métodos estadísticos



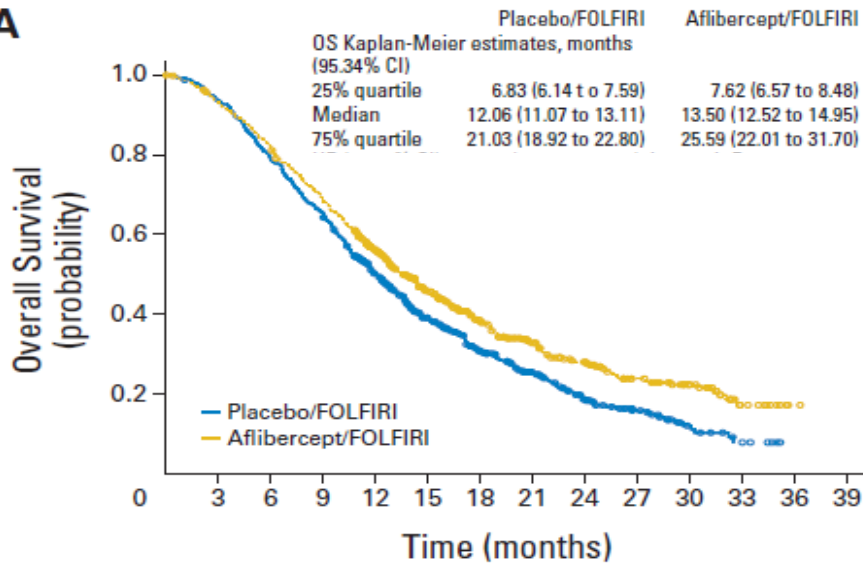
Kaplan Meier



Expresión de los resultados

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

A



Tipos de variables



Métodos estadísticos

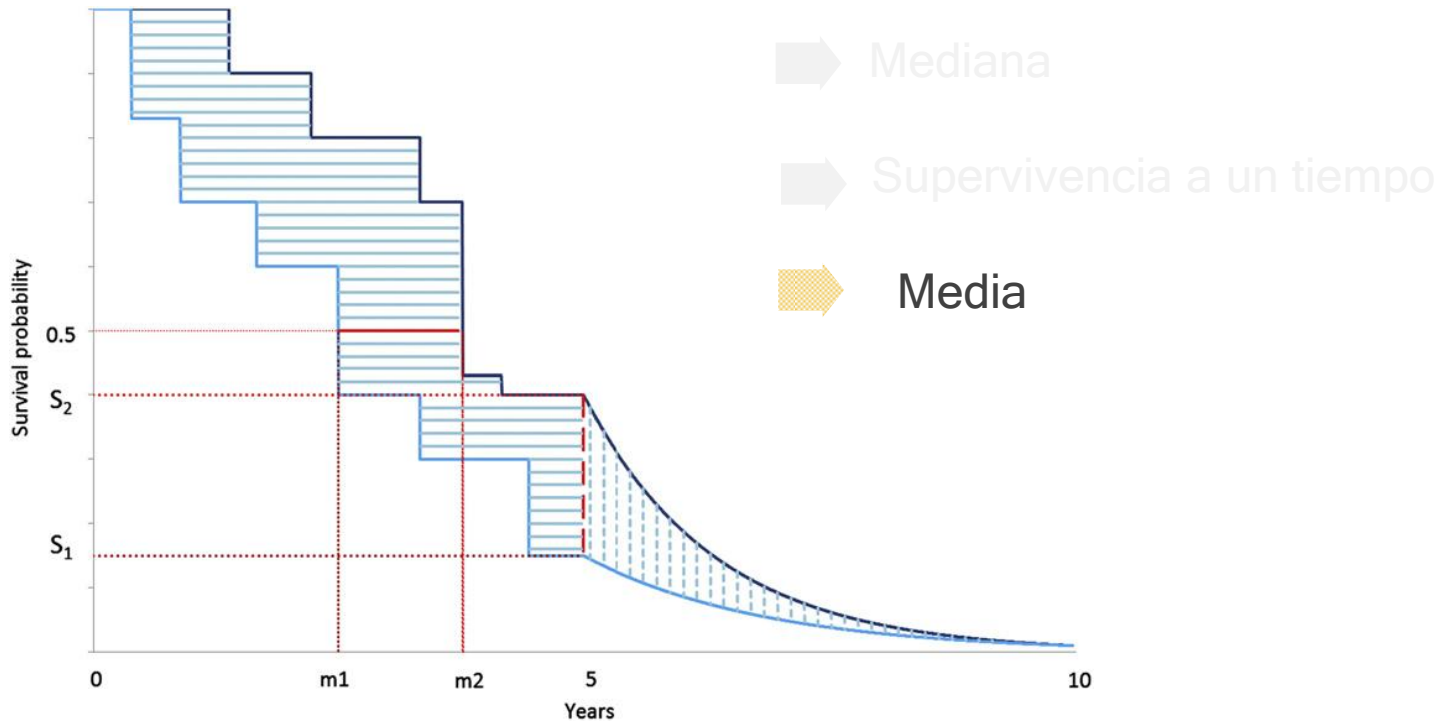


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Tipos de variables



Métodos estadísticos

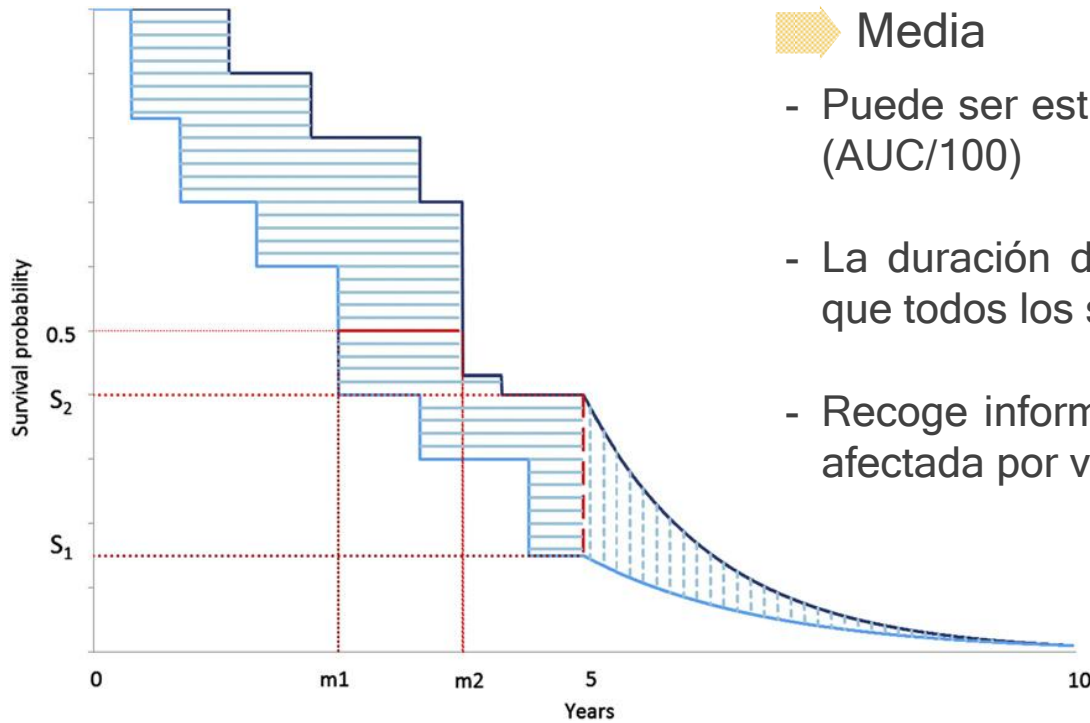


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Media

- Puede ser estimada calculando la AUC normalizada (AUC/100)
- La duración del estudio suele ser insuficiente para que todos los sujetos hayan sufrido el evento.
- Recoge información de todo el seguimiento y se ve afectada por valores extremos.

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿Medias o medianas?

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

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Expresión de los resultados

Cálculo de la media

Table 1 - Some common parametric distributions for survival modelling

	Exponential	Weibull	Gompertz
Nature of hazard of survival	Constant	Time-dependent	Time-dependent
Survivor function	$S(t) = e^{-\lambda t}$	$S(t) = e^{-\lambda t^\beta}$	$S(t) = e^{-\left[\frac{\alpha}{\beta}(1 - e^{\beta t})\right]}$
Corresponding hazard function	$h(t) = \lambda$	$h(t) = \gamma \lambda t^{\gamma-1}$	$h(t) = \alpha e^{\beta t}$
Independent variables	t	Log(t)	t
Dependent variables	Log(S)	Log(-Log(S))	Log(h(t))

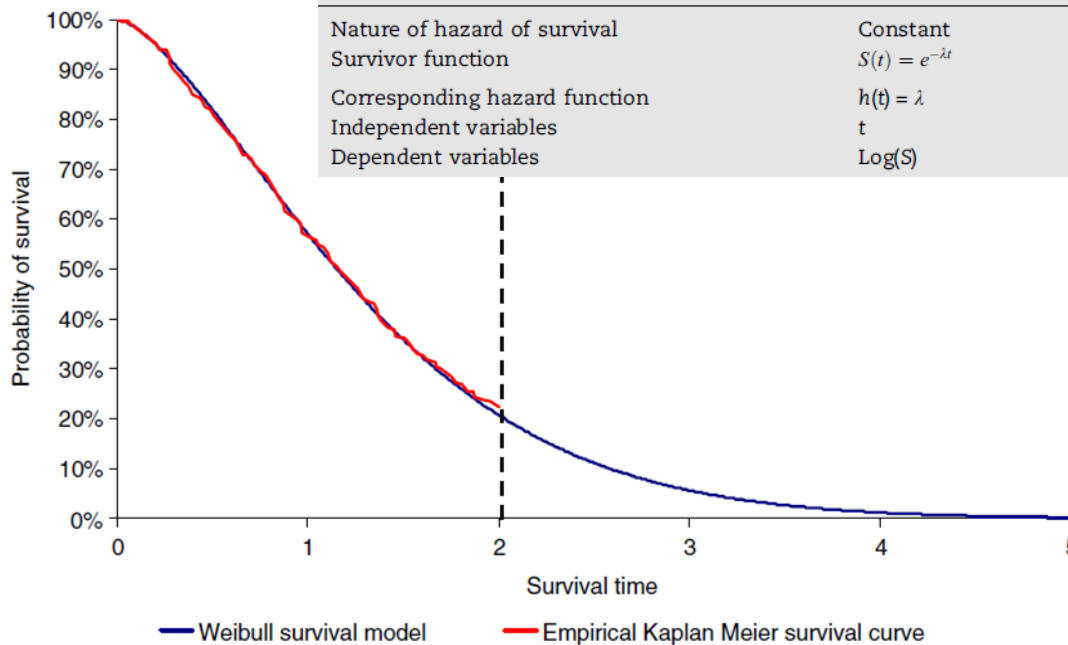


Fig. 1 - Use of survival modelling to extrapolate final outcomes beyond the trial duration.

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Expresión de los resultados

	Placebo/FOLFIRI	Aflibercept/FOLFIRI
OS Kaplan-Meier estimates, months (95.34% CI)		
25% quartile	6.83 (6.14 to 7.59)	7.62 (6.57 to 8.48)
Median	12.06 (11.07 to 13.11)	13.50 (12.52 to 14.95)
75% quartile	21.03 (18.92 to 22.80)	25.59 (22.01 to 31.70)

	Mean OS (months)		
	Placebo [±]	Aflibercept [±]	Difference
Loglogistic			
By treatment separately	18.9	25.5	6.6
With treatment as covariate	20.3	23.2	2.9
Weibull			
By treatment separately	14.9	17.9	3.0
With treatment as covariate	15.0	17.7	2.7

J Clin Oncol 2012 (suppl; abstr 3602)

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?

- En cualquiera de los dos casos 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**

Tipos de variables



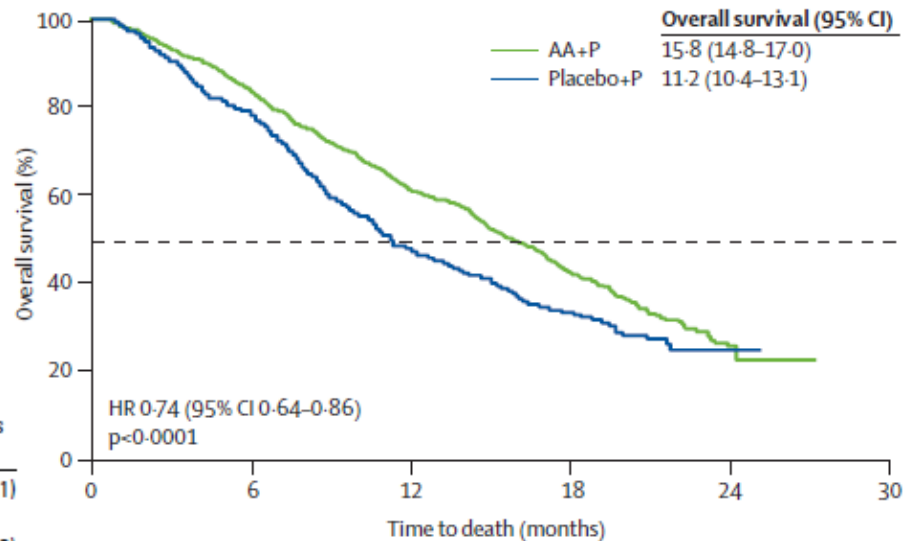
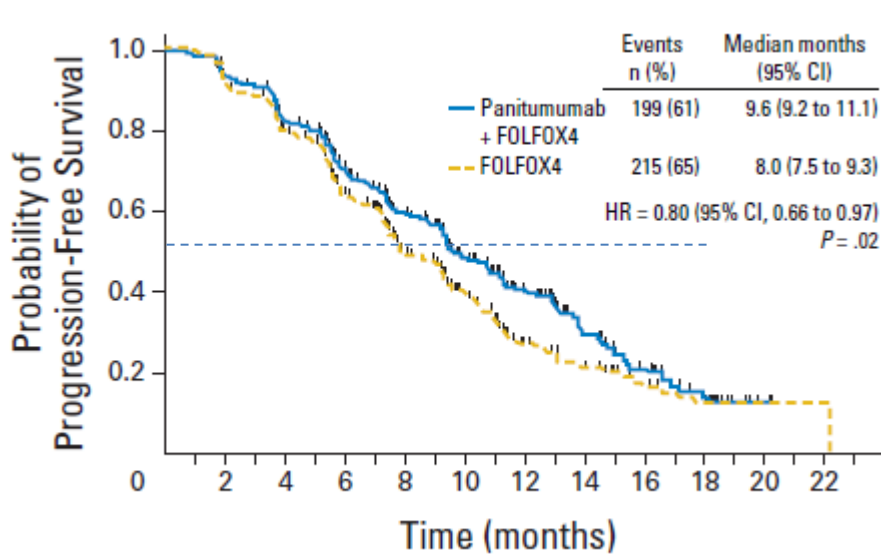
Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Expresión de los resultados



Tipos de variables



Métodos estadísticos



Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?

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

¿Qué tratamiento elegirías?

¿Serían ambos tratamientos iguales?

¿Faltan más datos para poder decidir?

Tipos de variables



Métodos estadísticos

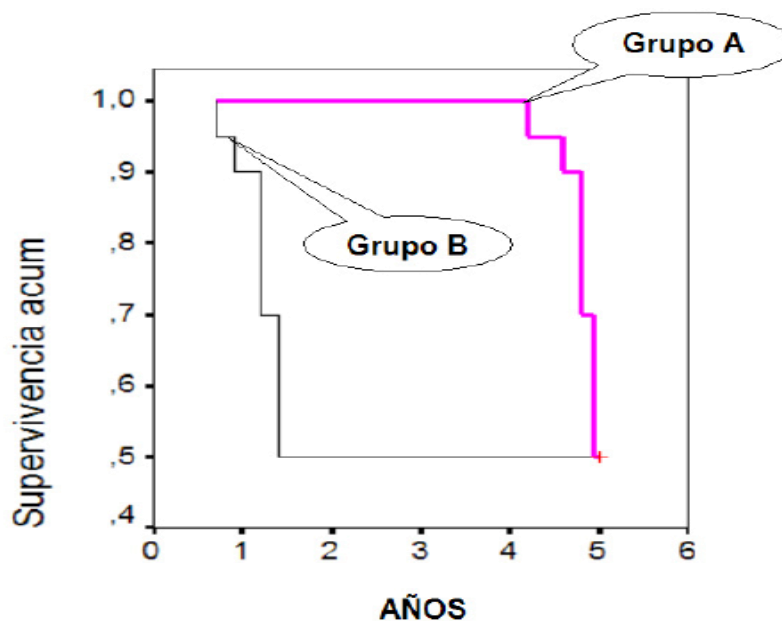


Kaplan Meier



Expresión de los resultados

¿cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia?



Tipos de variables



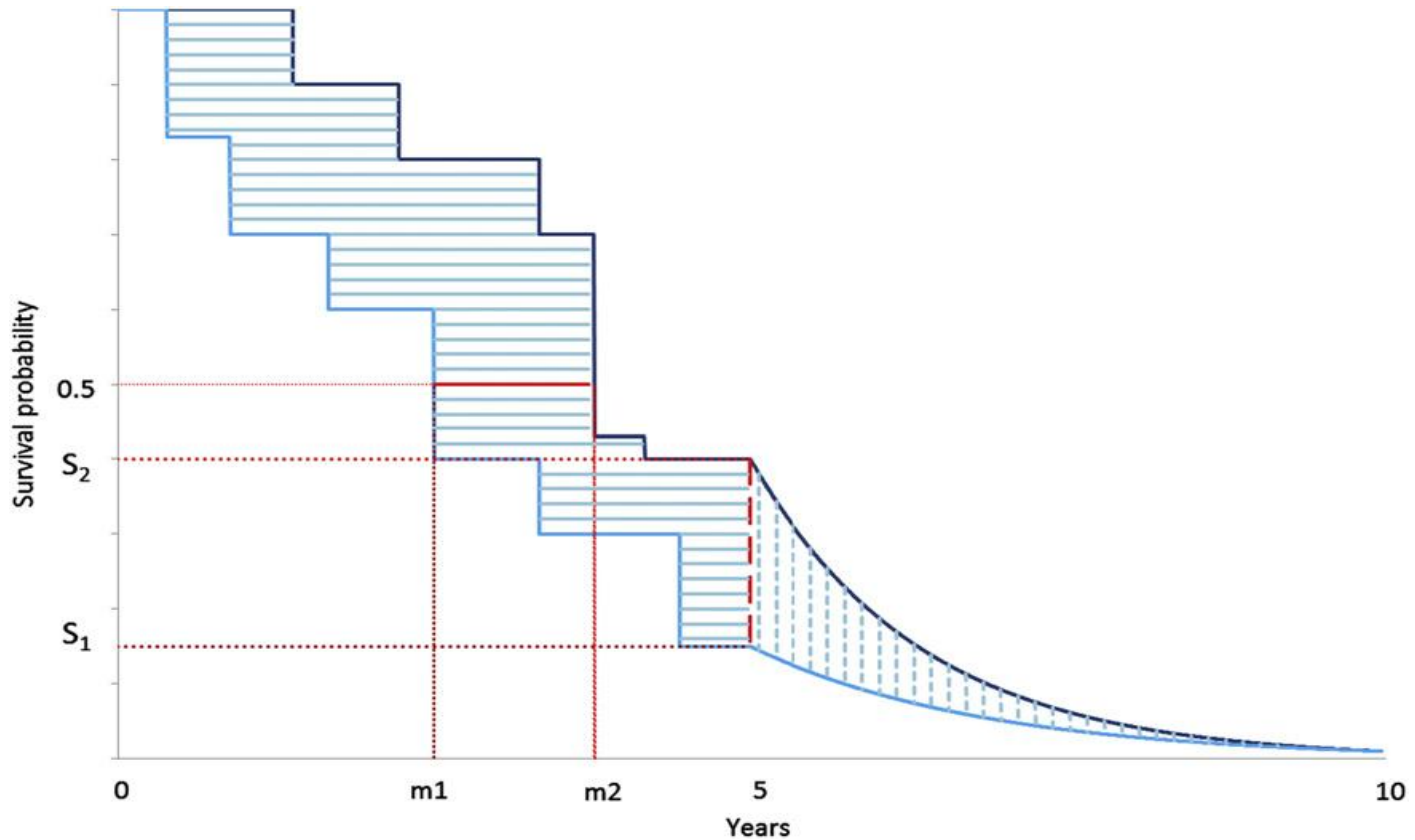
Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?



Tipos de variables



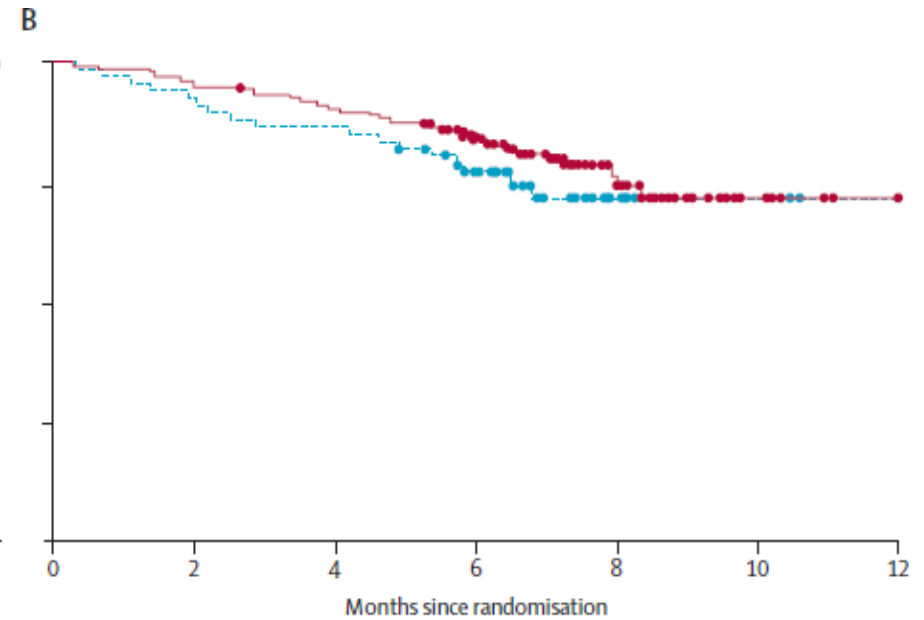
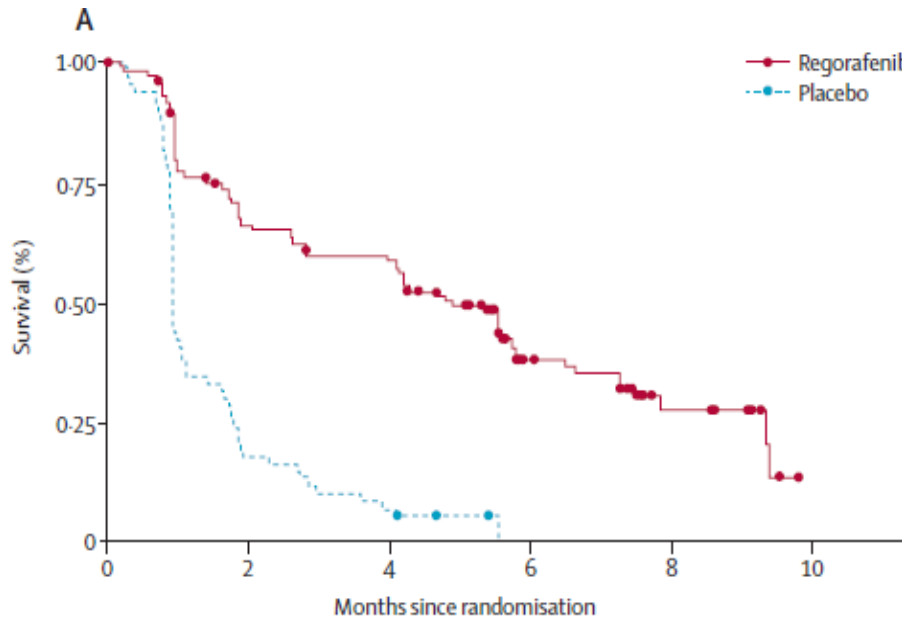
Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?



Tipos de variables



Métodos estadísticos



Comparación de curvas



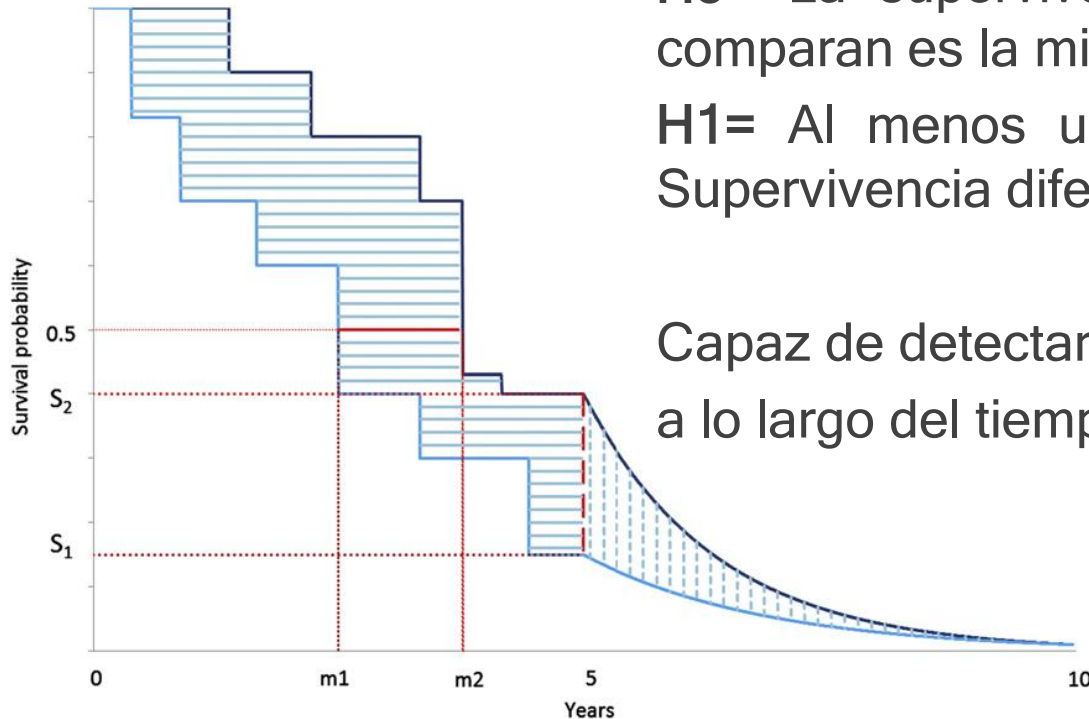
¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?

Log-Rank:

H_0 = La supervivencia de los grupos que se comparan es la misma

H_1 = Al menos uno de los grupos tiene una Supervivencia diferente

Capaz de detectar diferencias “persistentes” a lo largo del tiempo en la supervivencia.



Tipos de variables



Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?

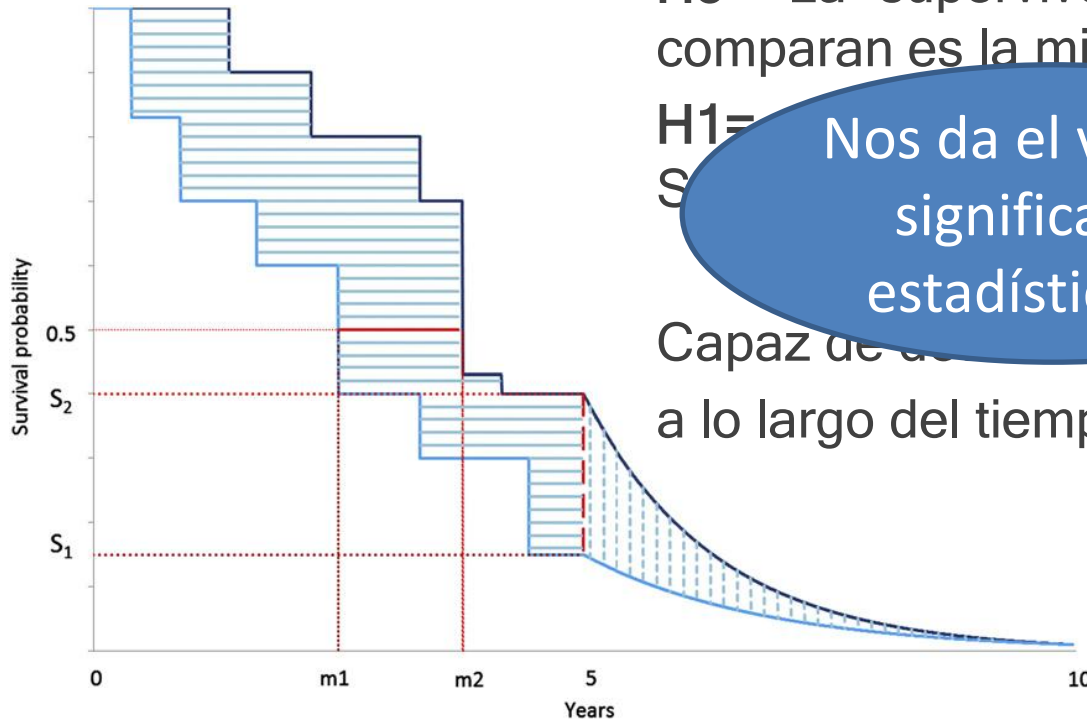
Log-Rank:

H_0 = La supervivencia de los grupos que se comparan es la misma

H_1 = Al menos uno de los grupos tiene una supervivencia diferente

Nos da el valor de significación estadística "p"

Capaz de detectar diferencias "persistentes" a lo largo del tiempo en la supervivencia.



Tipos de variables



Métodos estadísticos



Comparación de curvas



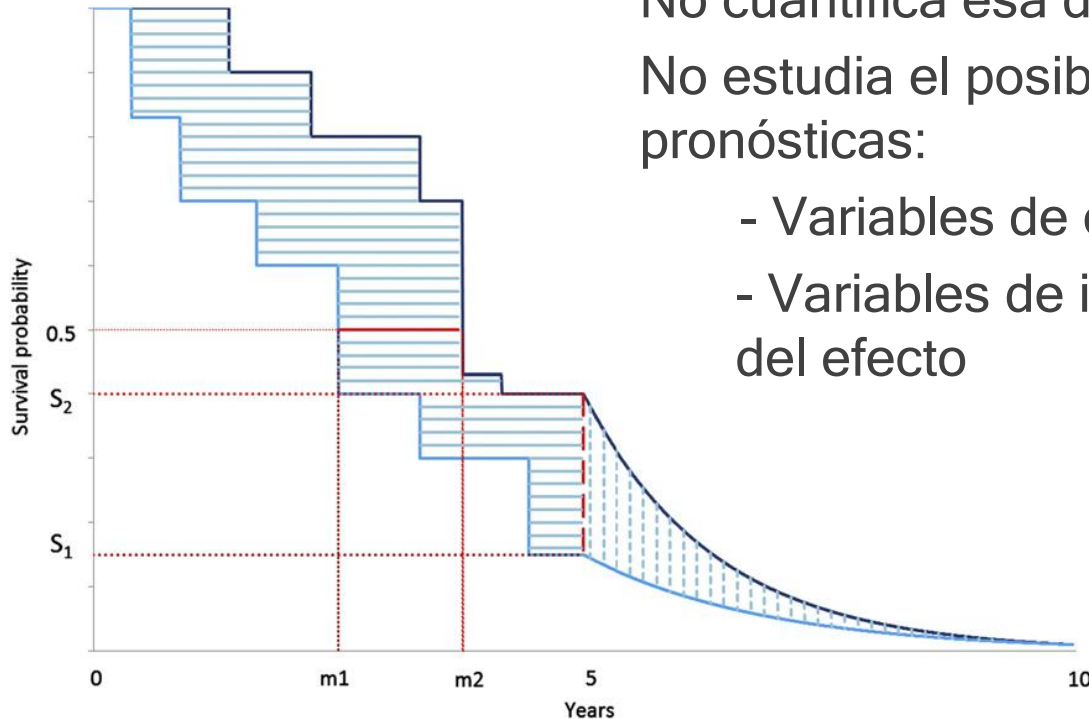
¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?

Log-Rank:

No cuantifica esa diferencia

No estudia el posible efecto de variables pronósticas:

- Variables de confusión
- Variables de interacción o modificadoras del efecto



Tipos de variables



Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo **comparamos** dos curvas de supervivencia?

Regresión de Cox

- Averiguar el efecto independiente de una serie de factores sobre la supervivencia
- Permite evaluar la influencia del tratamiento en la supervivencia, 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)

Tipos de variables



Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?

Regresión de Cox

- Obtenemos **Hazard Ratio**: razón entre las tasas instantáneas de los grupos comparados.
- Hazard rate: Es una 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
- Se calcula dividiendo los sucesos ocurridos en ese instante entre el total de sujetos en riesgo
- Promediando de manera ponderada las HR de los diversos momentos en los que se produce

Tipos de variables



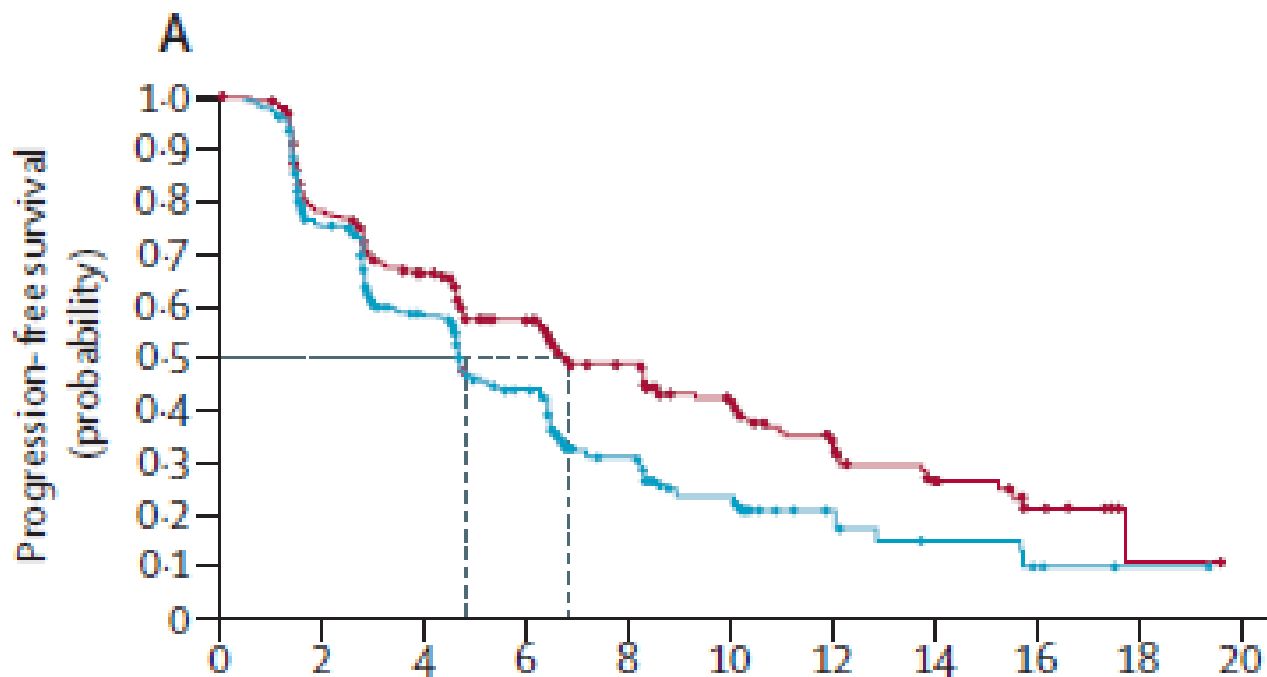
Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?



Tipos de variables



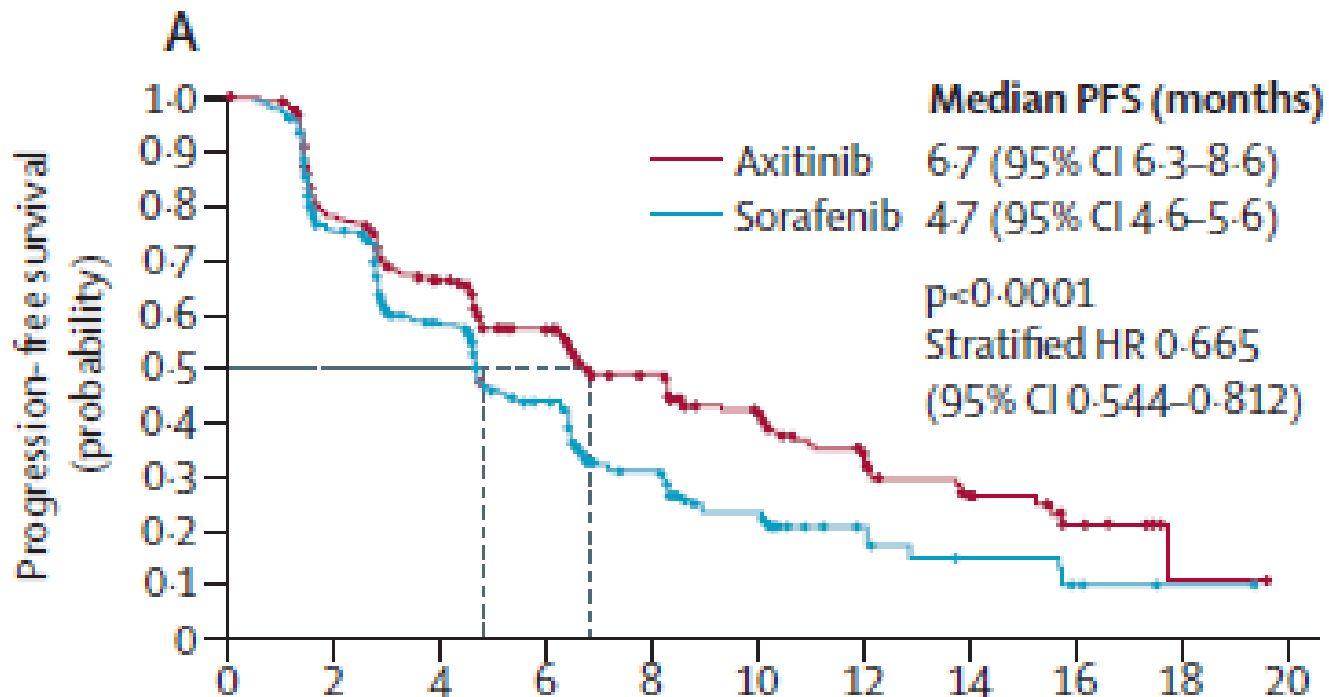
Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?



Tipos de variables



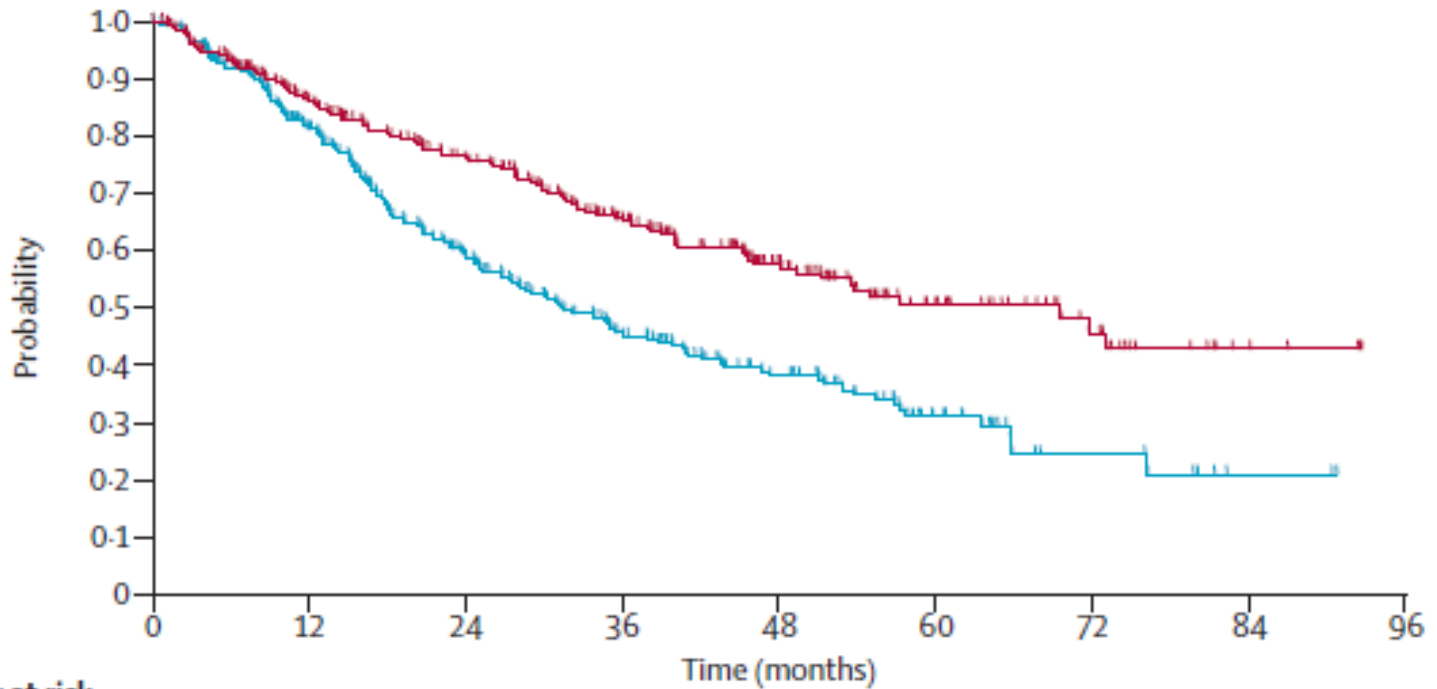
Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?



Number at risk

B-R	207	169	125	71	35	19
R-CHOP	185	123	83	54	24	9

Tipos de variables



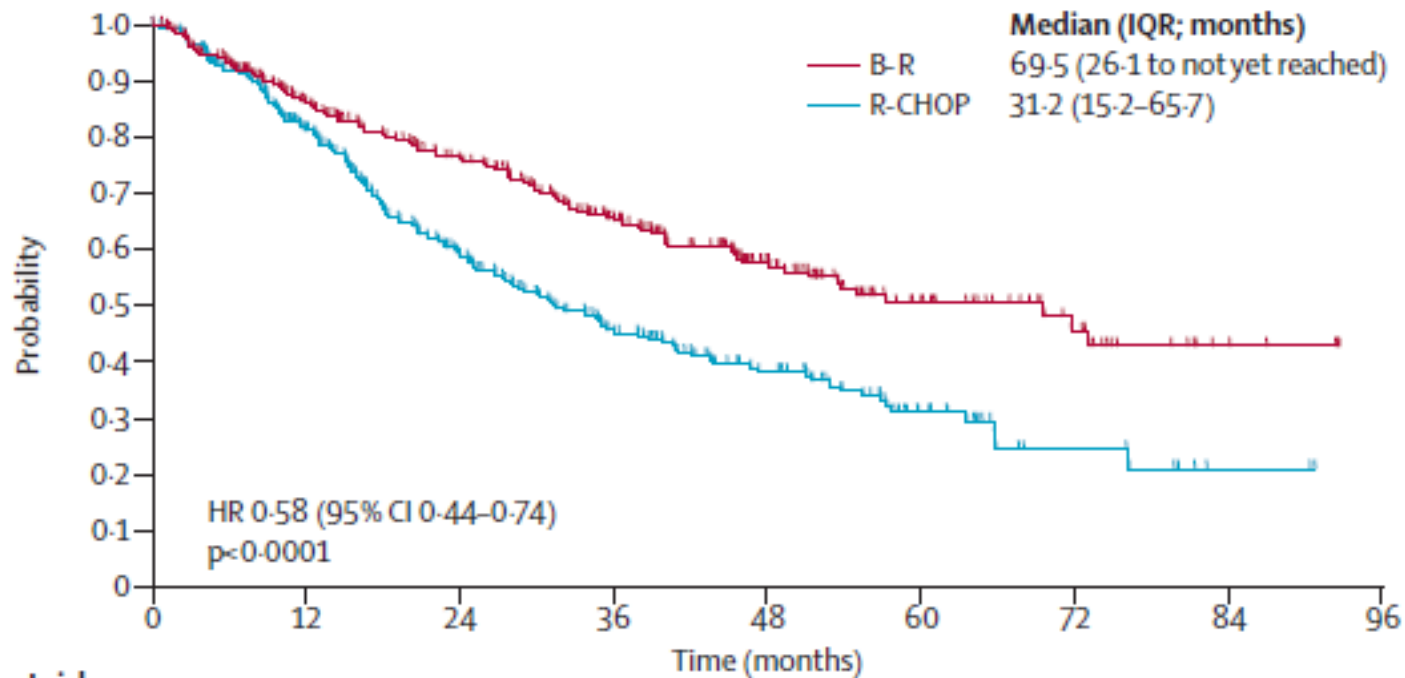
Métodos estadísticos



Comparación de curvas



¿cómo comparamos dos curvas de supervivencia?

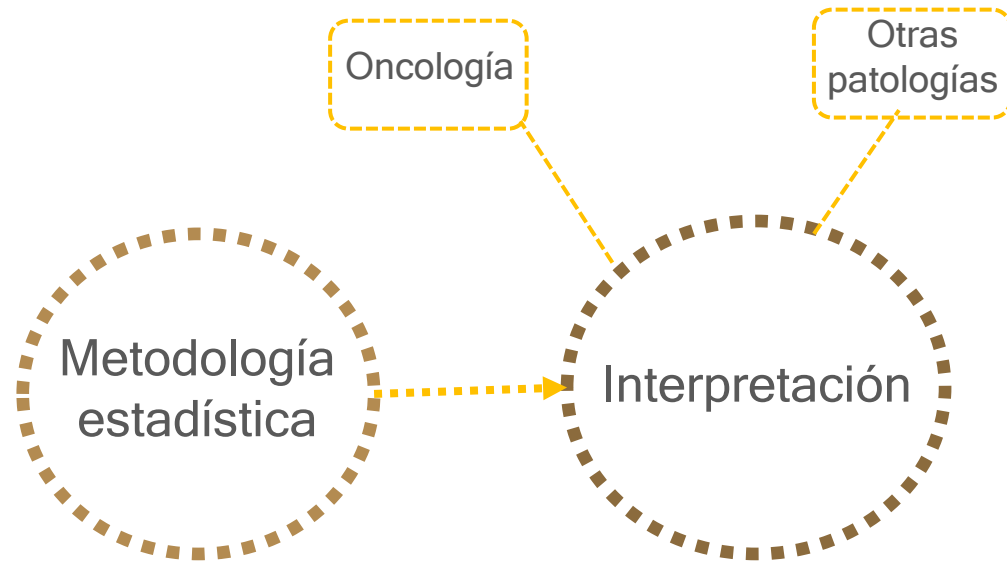


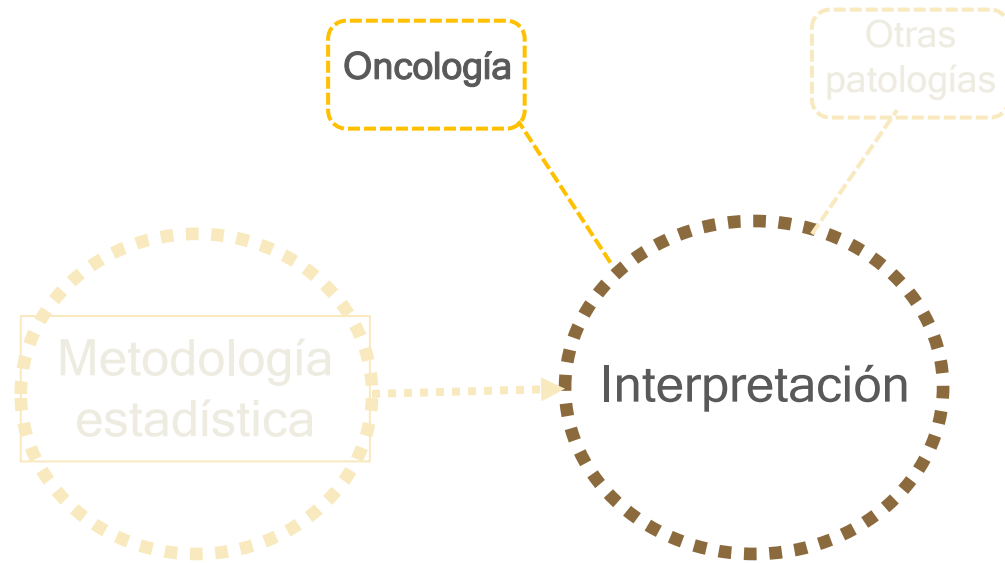
Number at risk

B-R	207	169	125	71	35	19
R-CHOP	185	123	83	54	24	9

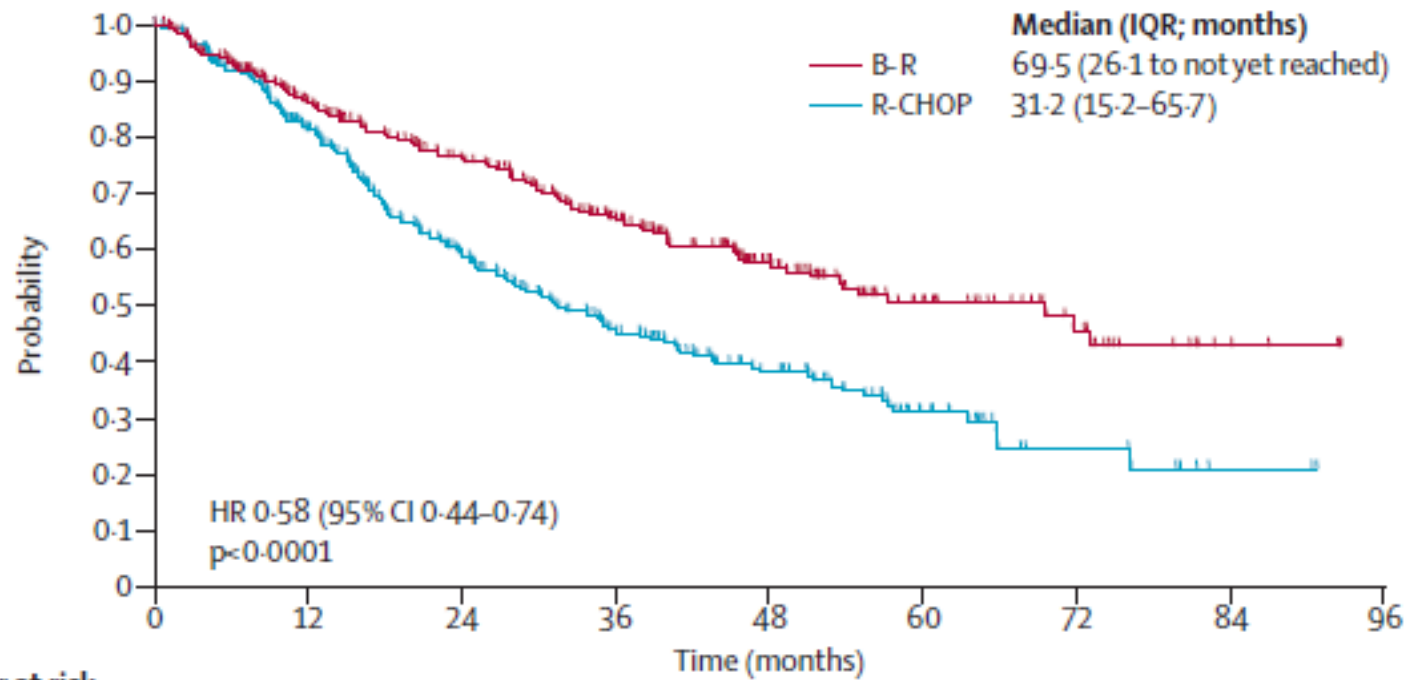
Las siguientes afirmaciones, ¿son verdaderas o falsas?

- ➔ La probabilidad de ser censurado debe ser dependiente del pronóstico del paciente
- ➔ La mediana es un resumen puntual que es sensible a valores extremos
- ➔ El test de log rank consigue cuantificar diferencias entre curvas de supervivencia
- ➔ La principal ventaja de la media es que se puede calcular antes que la mediana
- ➔ Las técnicas estadísticas más utilizadas en los análisis de supervivencia son no paramétricas
- ➔ Los datos censurados nos reportarán un HR que infraestima el beneficio real del tratamiento





Interpretación del HR



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
B-R	207	169	125	71	35	19			
R-CHOP	185	123	83	54	24	9			



Interpretación del HR

- Tasa condicional de fallo/Fuerza de mortalidad. Es una tasa más que una probabilidad.
- El término hazard corresponde a una tasa instantánea, que conceptualmente sólo requiere una duración de tiempo infinitesimal.
- Es 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.
- Es una tasa que mide el cambio instantáneo del valor de una variable
 - La FUERZA DE MORBILIDAD: Fuerza para cambiar el estado de salud al de enfermedad por unidad de tiempo.
 - El POTENCIAL instantáneo de cambio en el status de enfermedad por unidad de tiempo, en relación con la población susceptible.

Interpretación del 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 b	Hazard Ratio (HR)	Efecto del factor	Evento negativo (progresión)
Negativo	Menor de 1	Enlentece el tiempo hasta el evento	Aumenta la supervivencia
Cero	1	Neutro	
Positivo	Mayor de 1	Acelera el tiempo hasta el evento	Disminuye al supervivencia

Interpretación del HR

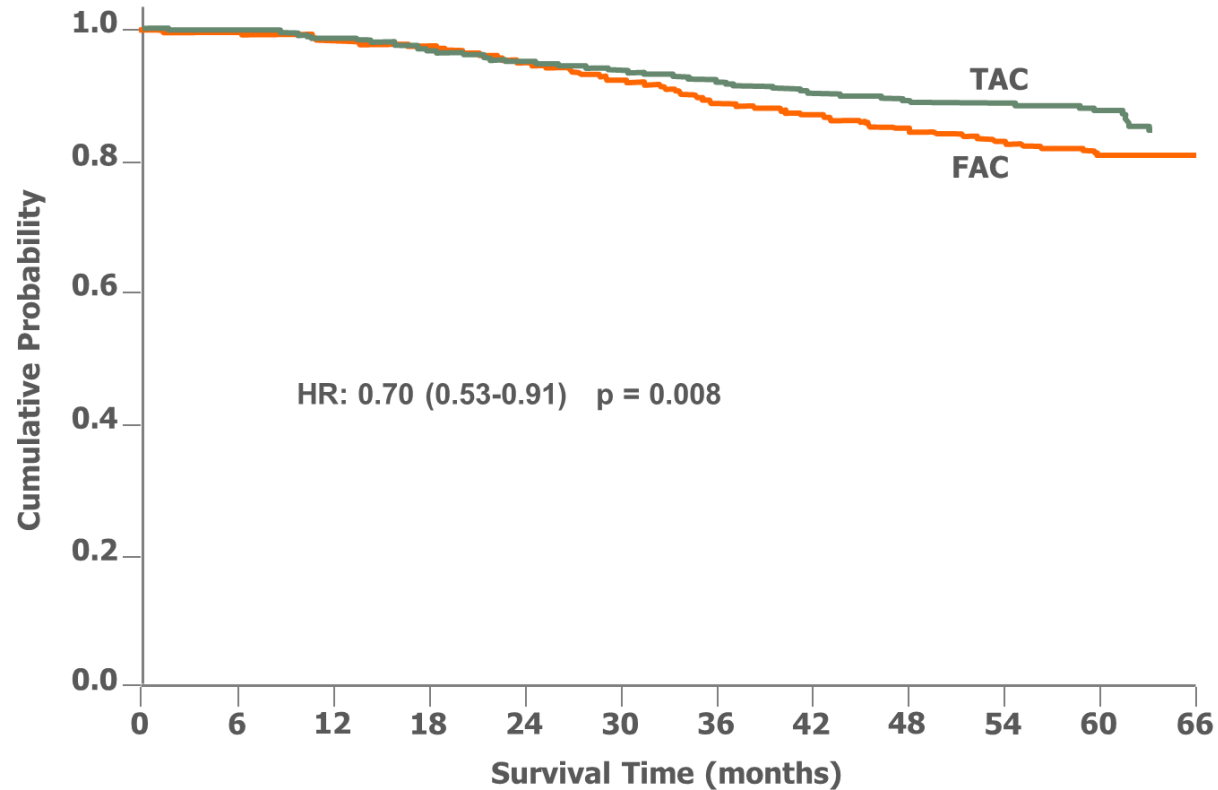


Coeficiente <i>b</i>	Hazard Ratio (HR)	Efecto del factor	Evento negativo (progresión)	Evento positivo (respuesta)
Negativo	Menor de 1	Enlentece el tiempo hasta el evento	Aumenta la supervivencia	Disminuye la Supervivencia
Cero	1	Neutro		
Positivo	Mayor de 1	Acelera el tiempo hasta el evento	Disminuye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

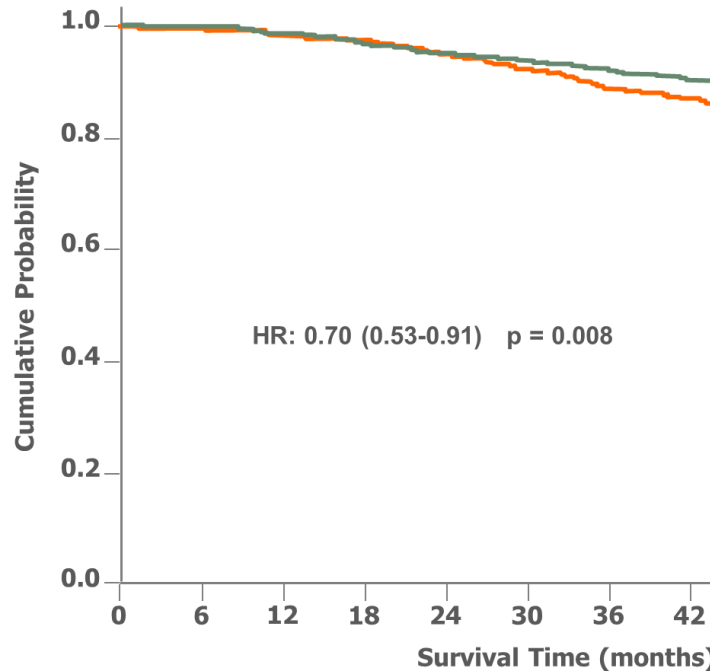
Interpretación del HR

	HR	Reducción vs HR=1	Ratio de medianas	$100/\text{HR} =$ Elasticidad del tiempo hasta Evento
Acelera	10	-9	0,10	10%
	6	-5	0,17	17%
	2	-1	0,50	50%
	1,5	-0,5	0,67	67%
	1,2	-0,2	0,83	83%
	1	0	1,00	100%
Enlentece	0,7	0,3	1,43	143%
	0,66	0,33	1,50	150%
	0,5	0,5	2,00	200%
	0,33	0,67	3,00	300%
	0,2	0,8	5,00	500%
	0,1	0,9	10,00	1000%
	0,06	0,94	16,67	1667%

Interpretación del HR



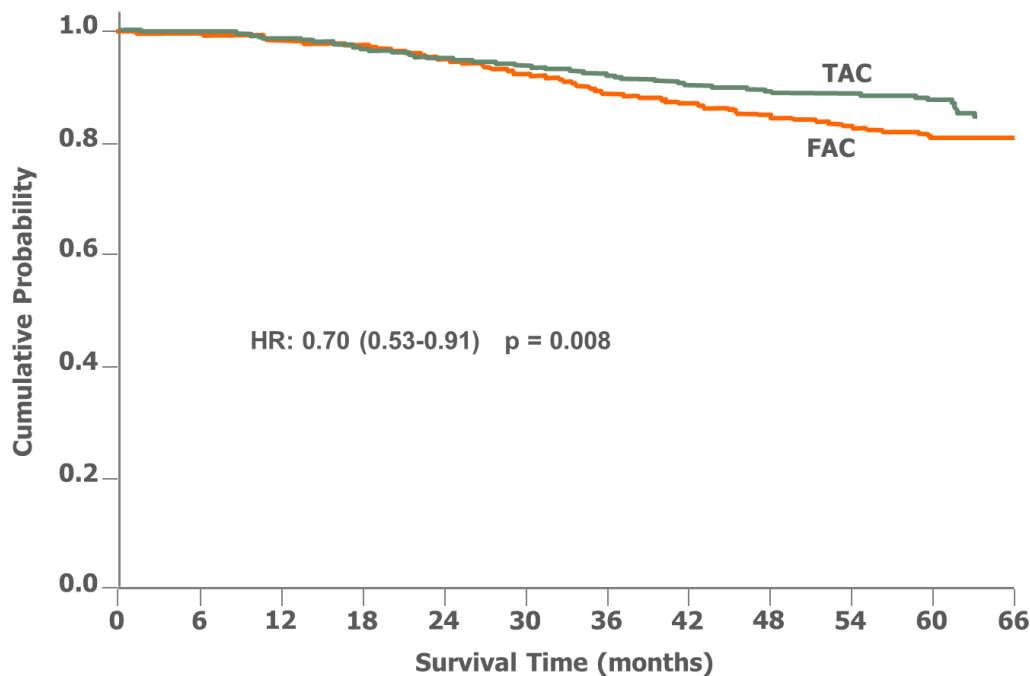
Interpretación del HR



TAC vs FAC ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

- A) TAC aumenta la supervivencia un 30% en términos absolutos
- B) El tiempo mediano de supervivencia se incrementa un 70% con TAC
- C) TAC produce una reducción relativa del riesgo instantáneo de fallecer del 30% con respecto a FAC
- D) Con TAC se incrementa un 70% los pacientes que sobreviven

Interpretación del HR



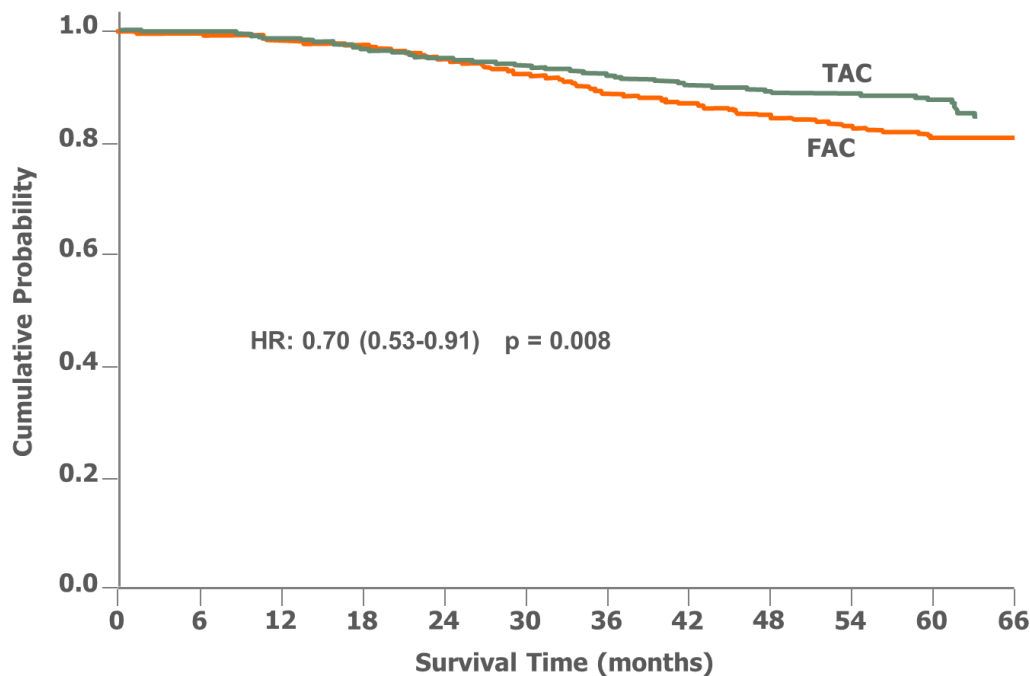
TAC vs FAC

HR = 0,7 (0,53-0,91)

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%)”

Interpretación del HR



TAC vs FAC

HR = 0,7 (0,53-0,91)

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%

Interpretación del HR

Uso del intervalo de confianza (IC 95%) como valor de significación estadística del HR para estudios de superioridad

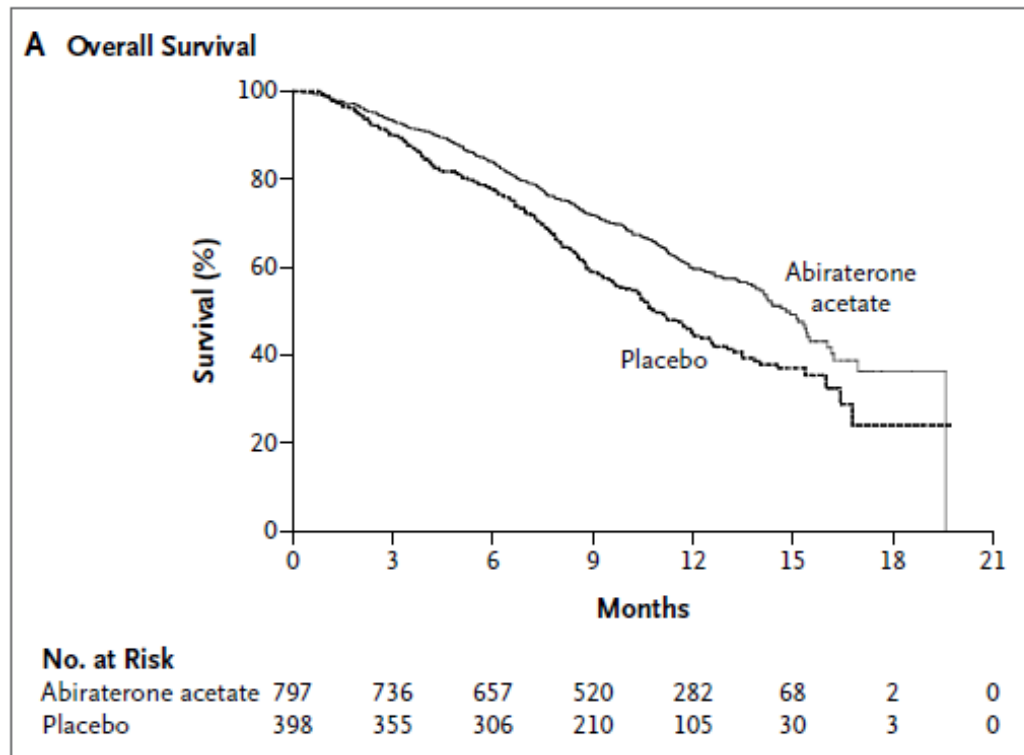
- Como estamos ante una medida relativa del tipo RR ó OR, debemos comprobar si el IC (95%) del HR incluye o no el valor 1
 - Hipótesis nula: las dos curvas son iguales, es decir, se superponen. Por tanto el HR sería igual a 1. (HR=1)
- Si el IC (95%) del HR incluye el valor 1 diremos que no existen diferencias 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

Interpretación del HR

Uso del intervalo de confianza (IC 95%) como valor de significación estadística del HR para estudios de no inferioridad

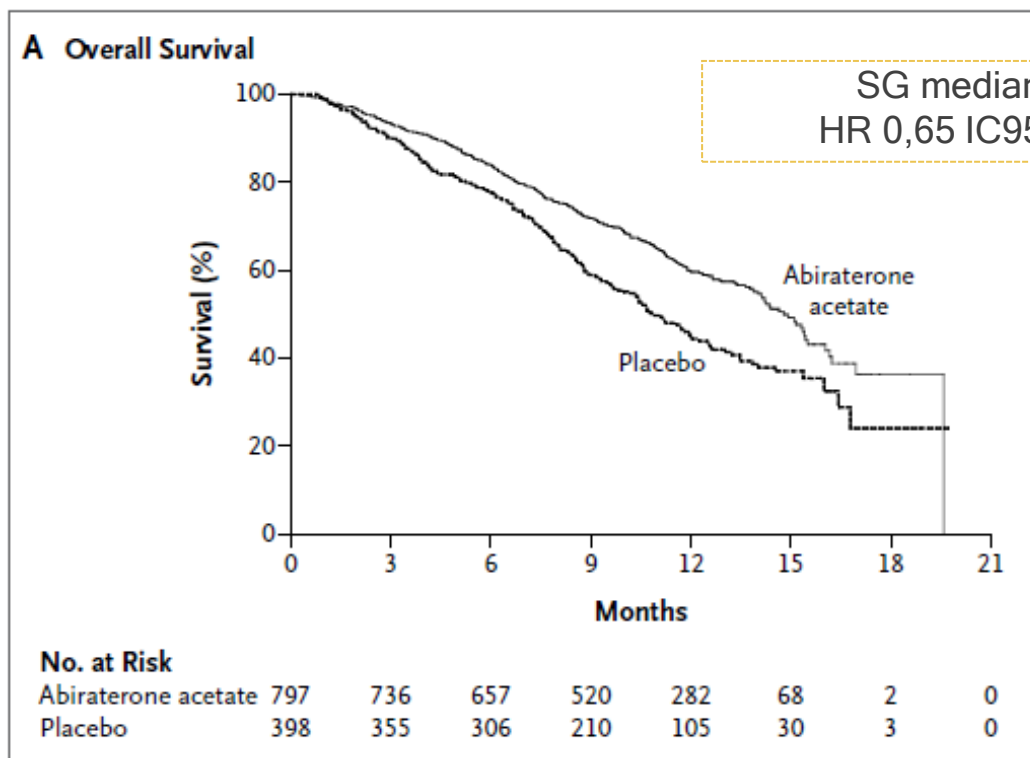
- El contraste de hipótesis para el HR no se hace frente al valor de la hipótesis nula ($HR=1$), sino que se realiza frente a un valor predeterminado a priori en el protocolo, denominado Límite de no inferioridad (LNI)= δ
- La determinación del LNI no es fácil, puede ser subjetivo, requiere consenso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

Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer



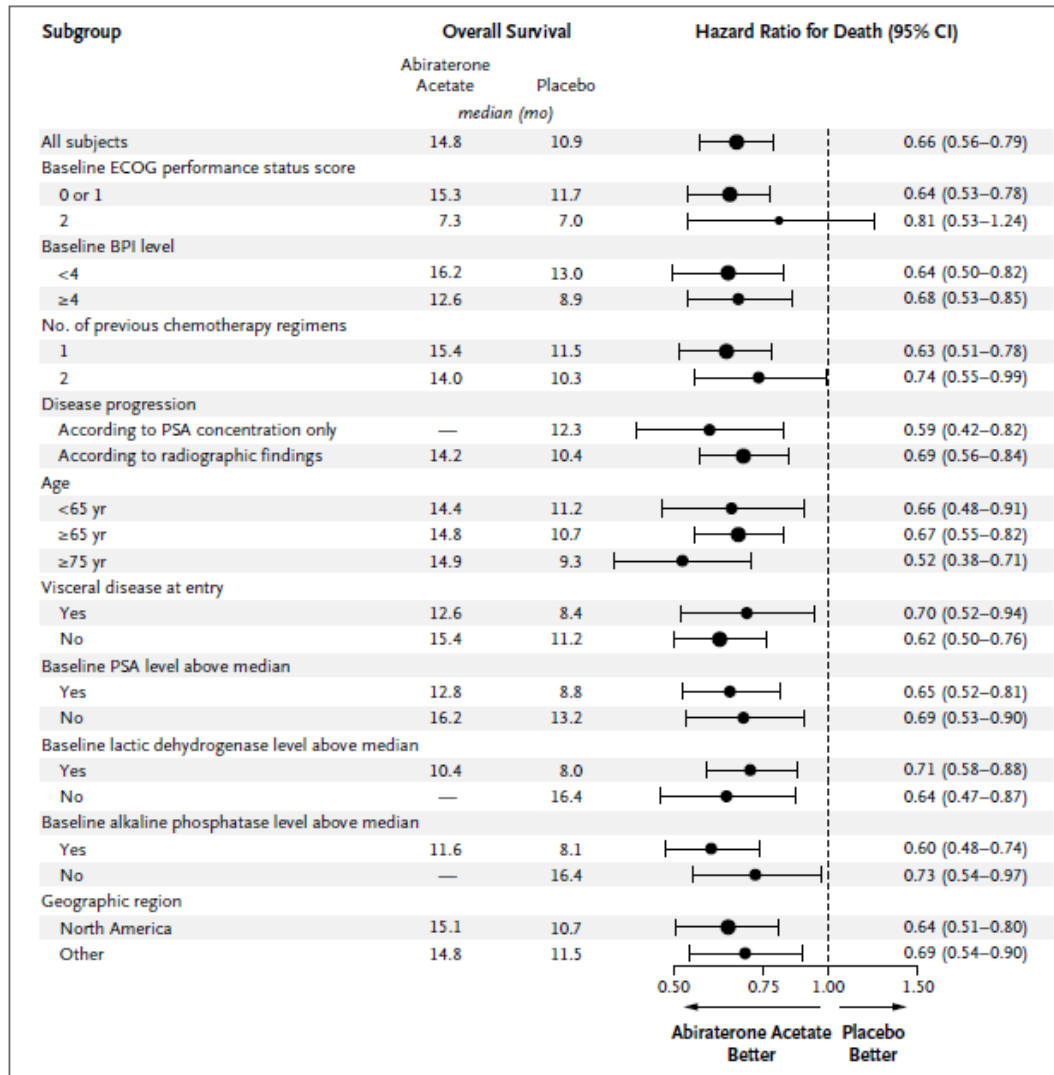
De Bono et al. N Engl J Med 2011;364:1995-2005

Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer



De Bono et al. N Engl J Med 2011;364:1995-2005

- The effect of abiraterone acetate and prednisone on overall **survival was consistent across all subgroups** (Fig. 2), and the significance of the treatment effect on **overall survival was robust after adjustment for stratification factors** in a multivariate analysis (hazard ratio for death, 0.66; 95% CI, 0.55 to 0.78; $P < 0.001$) (Table 2).



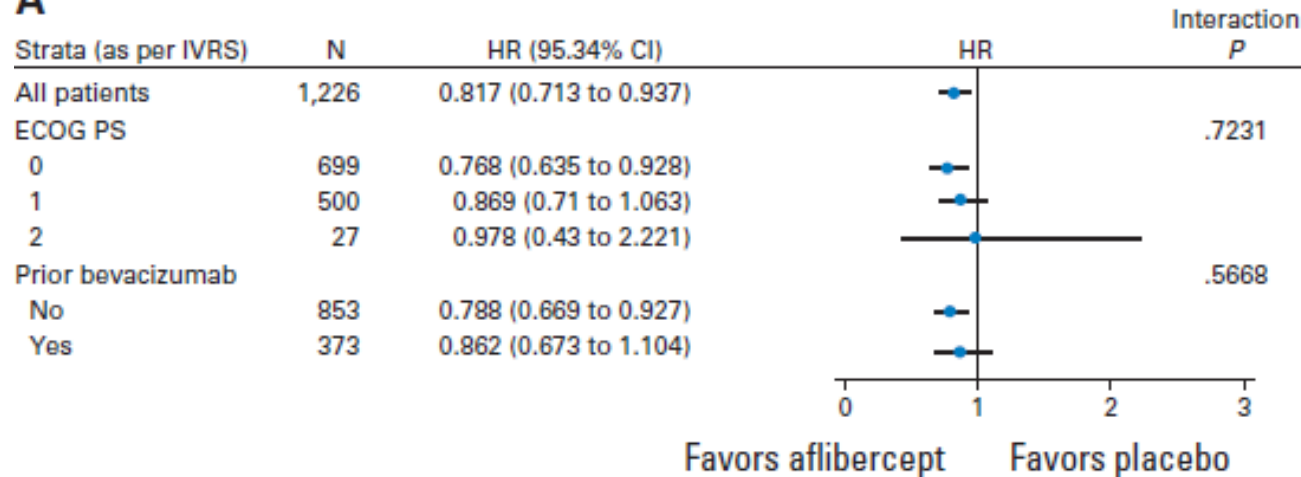
$$h(t | \text{Treat, ECOG, Pain, QT previa, Evidencia}) = h_0(t) \cdot \exp(b_1 \cdot \text{Treat} + b_2 \cdot \text{ECOG} + b_3 \cdot \text{Pain} + b_4 \cdot \text{QT previa} + b_5 \cdot \text{Evidencia})$$

Table 2. Results of Multivariate Analysis of Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.*

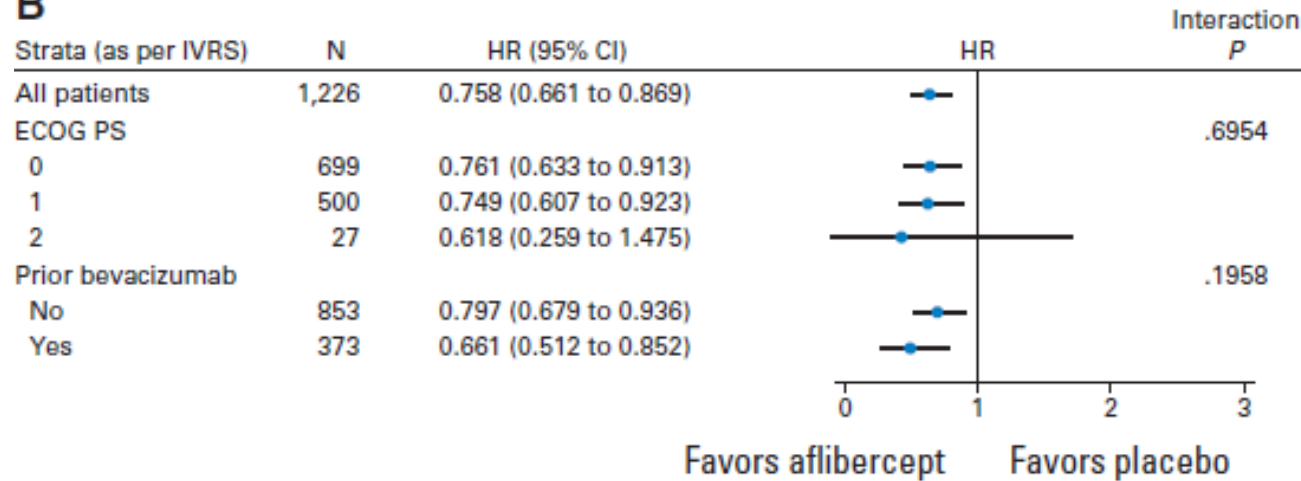
Variable	Model Fit		Hazard Ratio for Death (95% CI)
	Coefficient	P Value	
Treatment: abiraterone acetate vs. placebo	-0.4±0.09	<0.001	0.66 (0.55–0.78)
ECOG score: 0 or 1 vs. 2	-0.9±0.12	<0.001	0.40 (0.32–0.50)
Pain: absent vs. present	-0.4±0.09	<0.001	0.67 (0.56–0.79)
Previous chemotherapy regimens: 1 vs. 2	-0.2±0.09	0.006	0.78 (0.66–0.93)
Evidence of progression: PSA concentration only vs. radiographic findings	-0.3±0.10	0.01	0.78 (0.64–0.94)

* Data on patients who had not died by the time of analysis were censored on the last date the patient was known to be alive or was available for follow-up. Each test was carried out at a significance level of 0.05. CI denotes confidence interval, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, and PSA prostate-specific antigen.

A

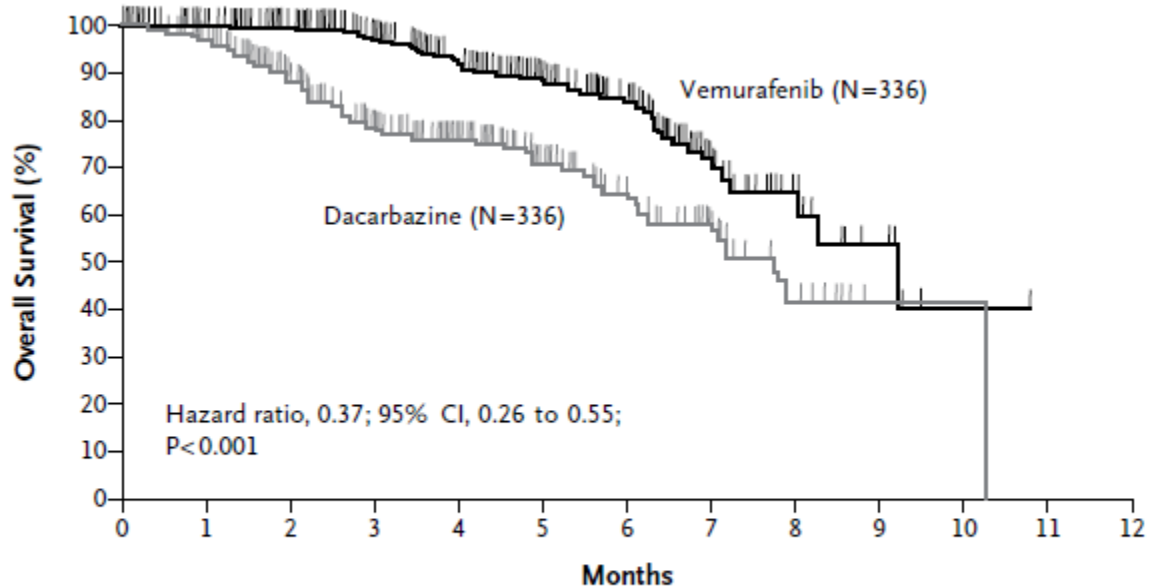


B



Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

A Overall Survival

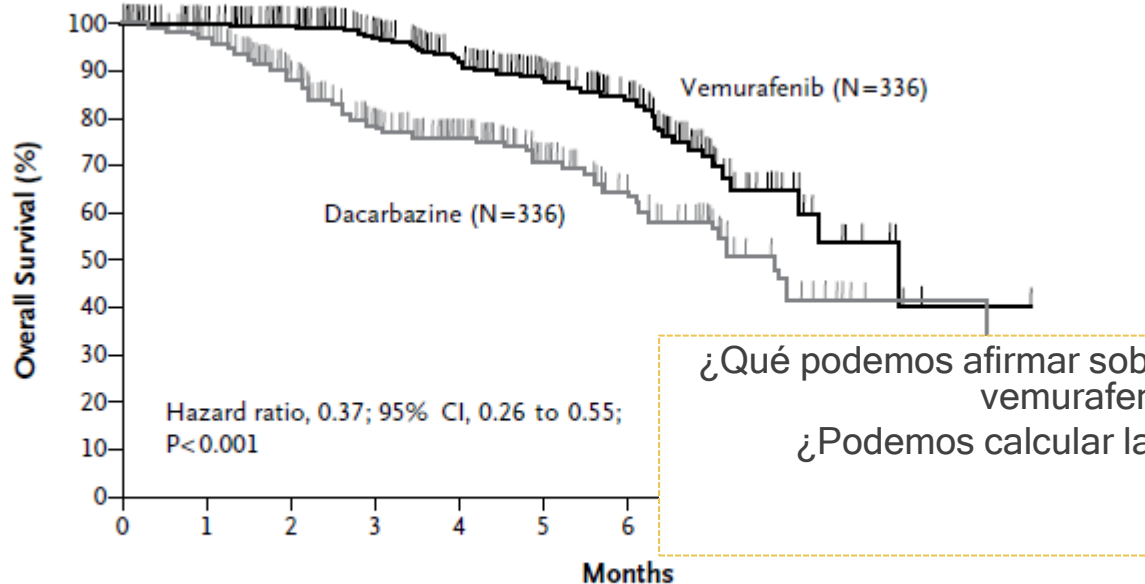


No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

A Overall Survival



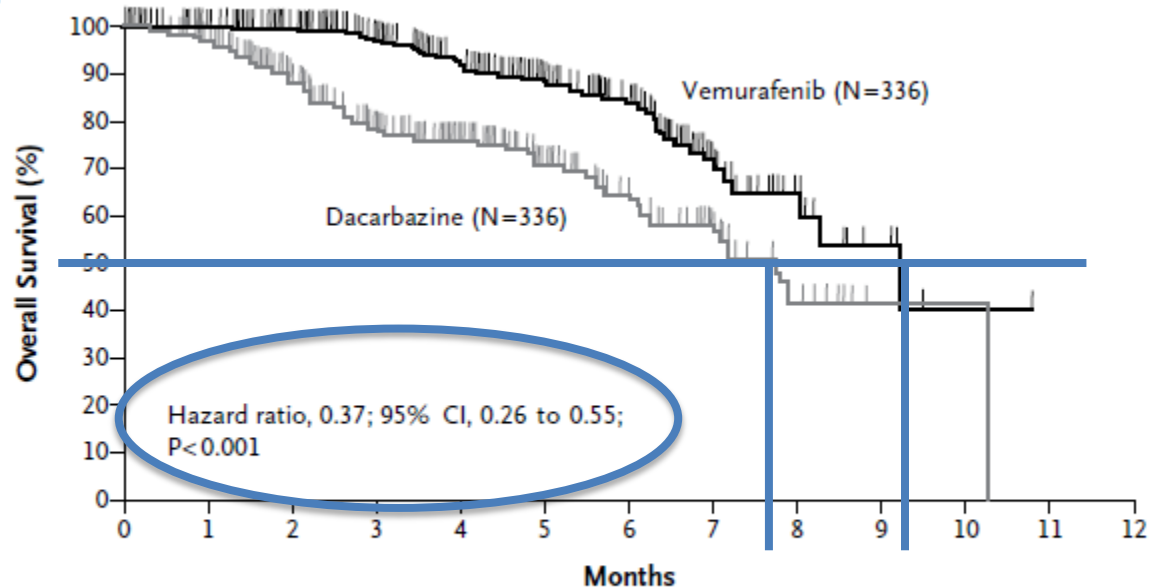
¿Qué podemos afirmar sobre el tratamiento con vemurafenib?
¿Podemos calcular la SG mediana?

No. at Risk

	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Dacarbazine	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0
Vemurafenib													

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

A Overall Survival

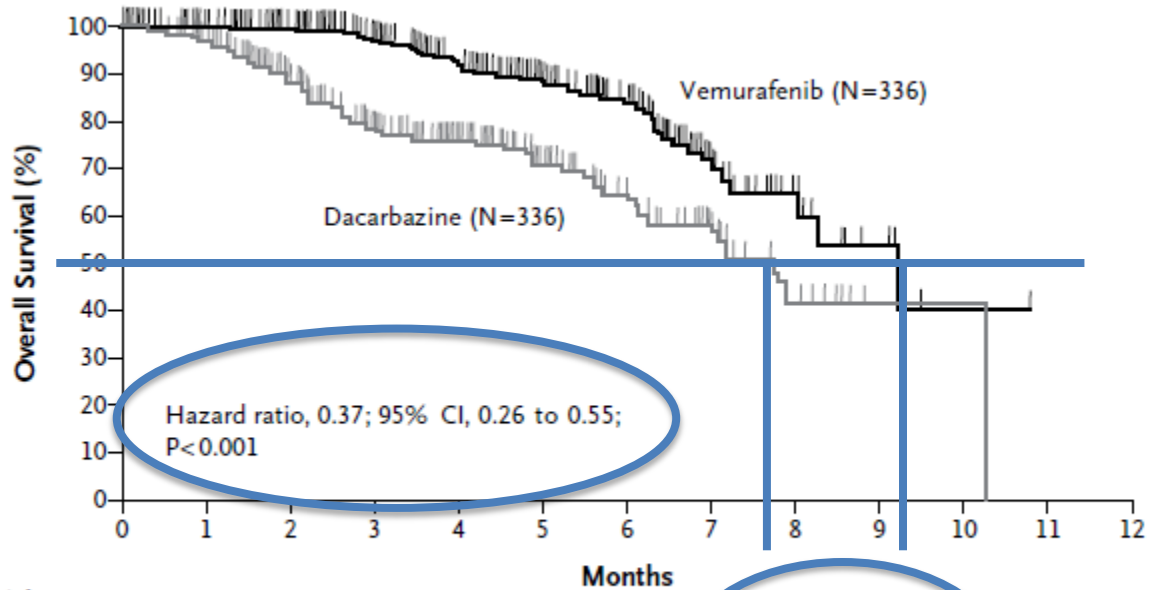


No. at Risk

Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

A Overall Survival

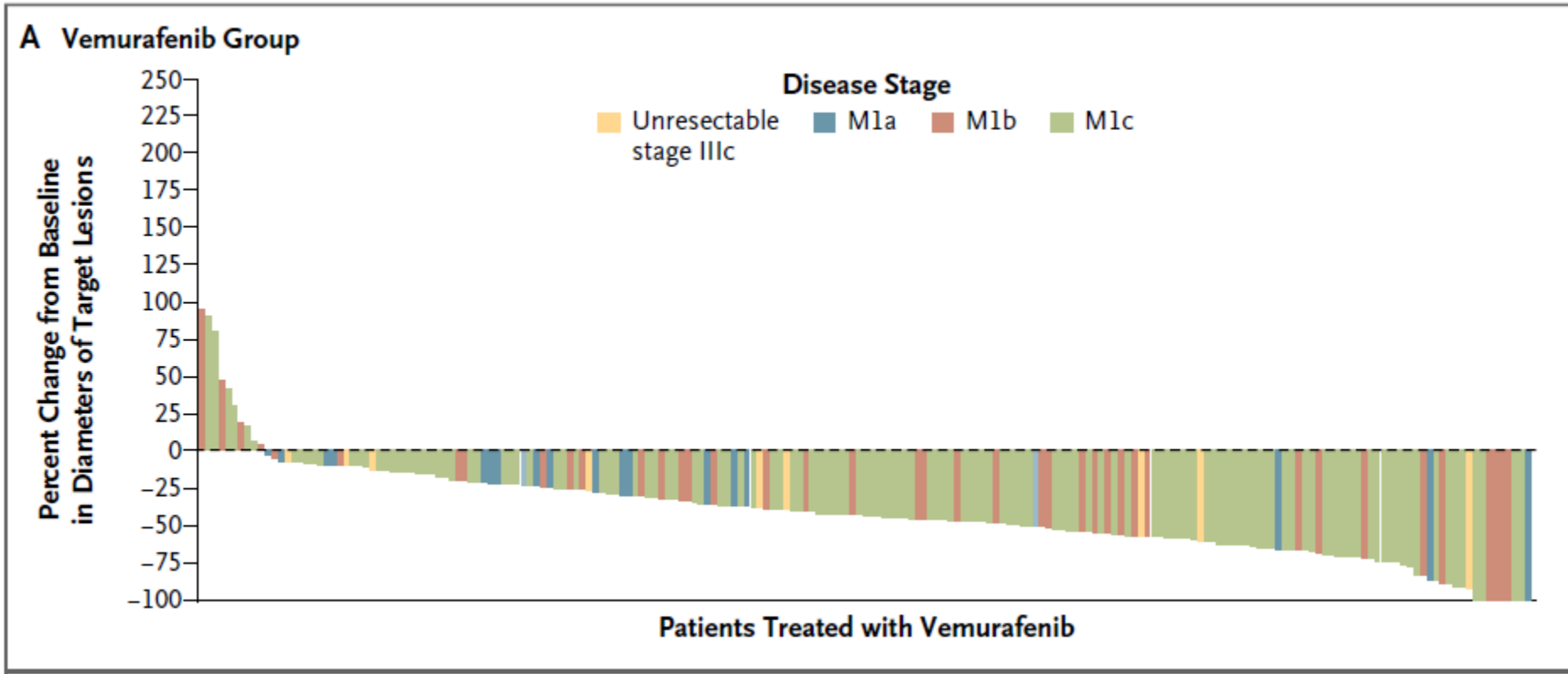


No. at Risk
Dacarbazine
Vemurafenib

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

- Descripción respuesta tumoral
 - % de pacientes con respuesta en algún momento del tratamiento
 - Magnitud de la respuesta
 - Completa
 - Parcial
- Grupo vemurafenib
 - Respuesta objetiva = 48% , IC95% 42 a 55
- Grupo dacarbazina
 - Respuesta objetiva = 5%, IC 95% 3 a 9

Waterfall plot



- Cambios conceptuales
 - 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
 - Nuevos cálculos para la evaluación económica
 - NNT/NNH

Estudios en otras patologías



Nuevos eventos



En el estudio ARISTOTLE, se estudió la eficacia y seguridad de apixaban vs warfarina en pacientes con fibrilación auricular. El objetivo principal del estudio fue determinar si apixaban era no inferior a warfarina en la reducción de la tasa de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular y al menos otro factor de riesgo más para ictus. En caso de demostrarse la no inferioridad de apixaban vs warfarina, se realizaría el test de superioridad.

- En este estudio, ¿cuál es el evento final? ¿se puede realizar un análisis de supervivencia?

Estudios en otras patologías



Nuevos eventos



En el estudio ARISTOTLE, se estudió la eficacia y seguridad de apixaban vs warfarina en pacientes con fibrilación auricular. El objetivo principal del estudio fue determinar si apixaban era superior o inferior a warfarina en la

reducción de riesgo de embolismo sistémico (ictus (hemorrágico o sistémico) o embolismo sistémico) o embolismo sistémico. El análisis de riesgo de embolismo sistémico. El análisis de supervivencia se puede realizar, ya que lo que se estudia es el tiempo hasta la aparición del evento.

- En este estudio se puede realizar un análisis de supervivencia.

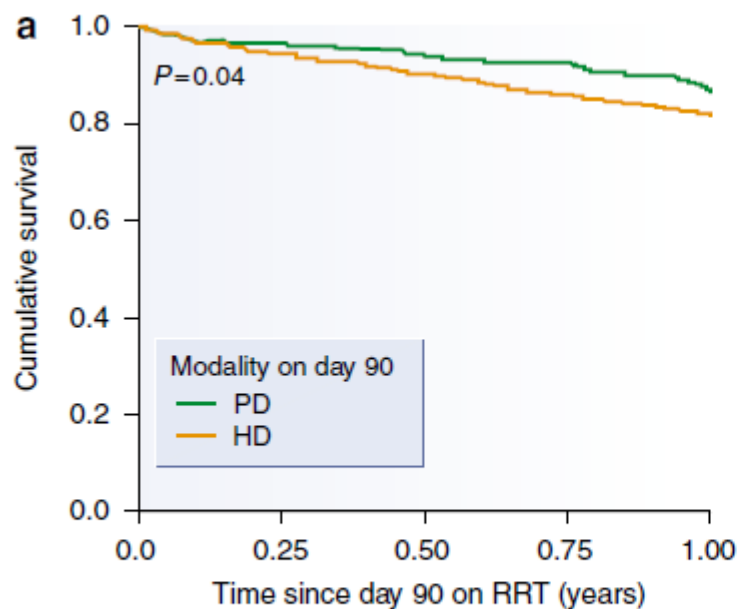
Estudios en otras patologías



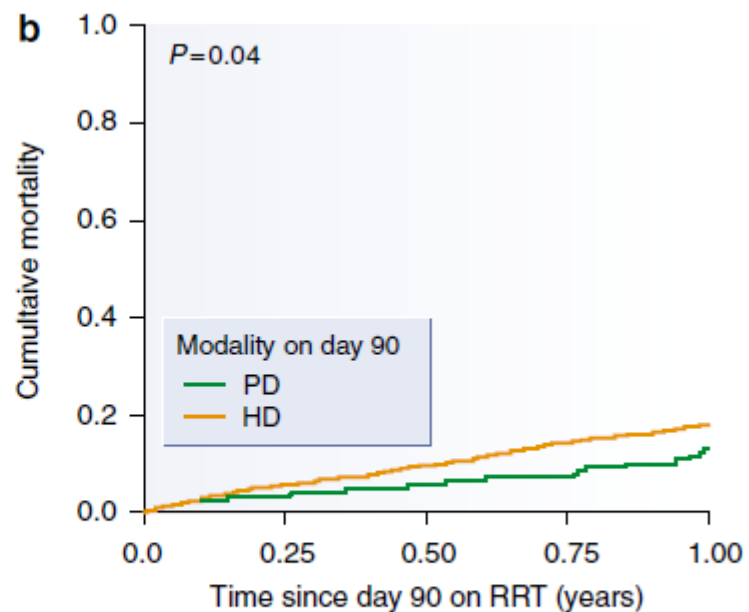
¿Curvas hacia arriba?



¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213



HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213

Jager et al. *Kidney International* (2008) 74, 560–565
Pocock et al. *Lancet* 2002; 359: 1686–89

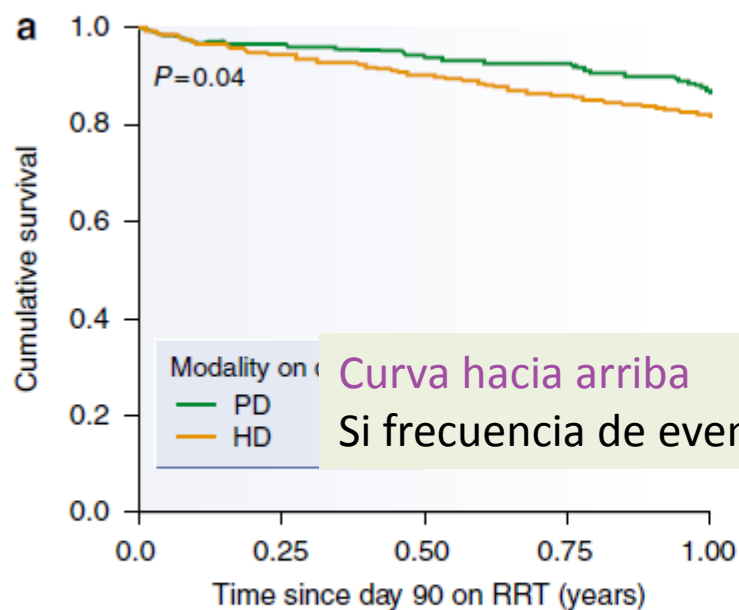
Estudios en otras patologías



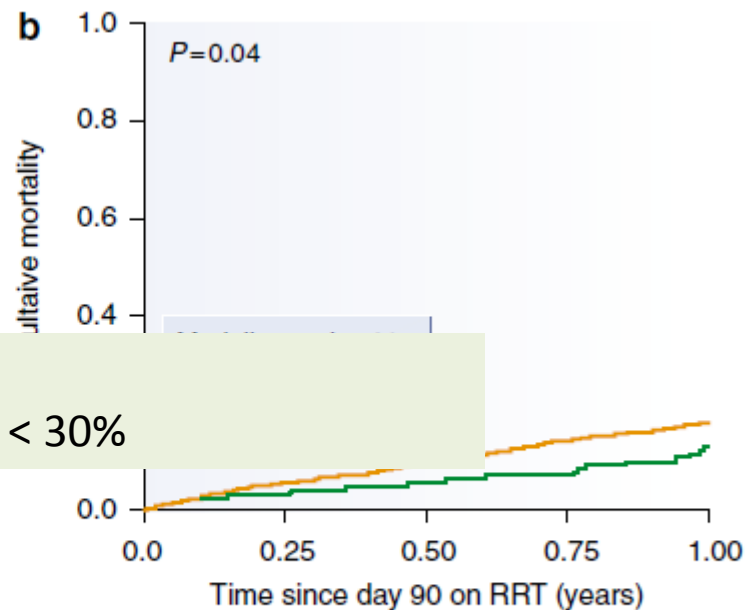
¿Curvas hacia arriba?



¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213



HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213

Curva hacia arriba
Si frecuencia de evento < 30%

Jager et al. *Kidney International* (2008) 74, 560–565
Pocock et al. *Lancet* 2002; 359: 1686–89

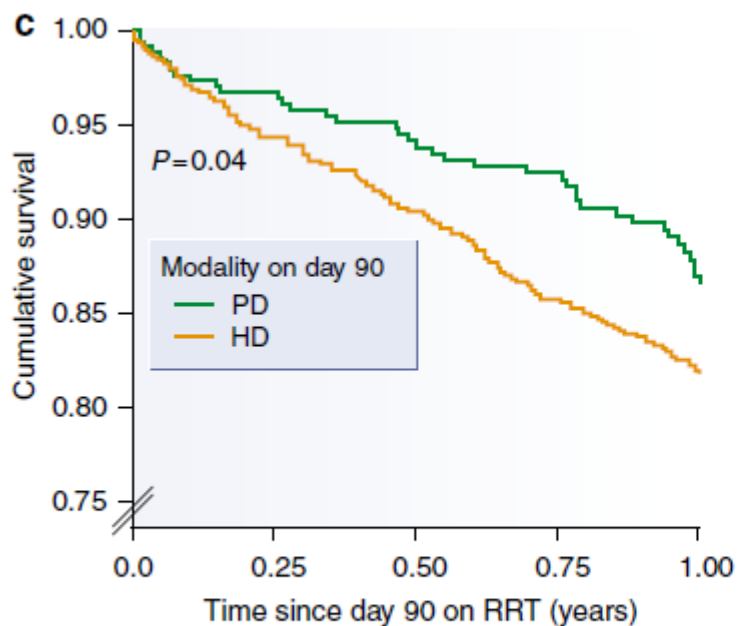
Estudios en otras patologías



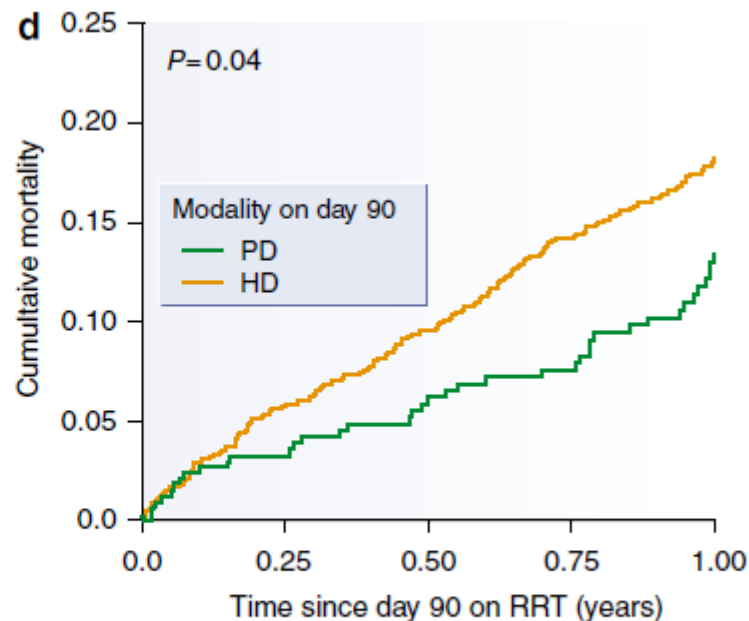
¿Curvas hacia arriba?



¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213



HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213

Jager et al. *Kidney International* (2008) 74, 560–565

Pocock et al. *Lancet* 2002; 359: 1686–89

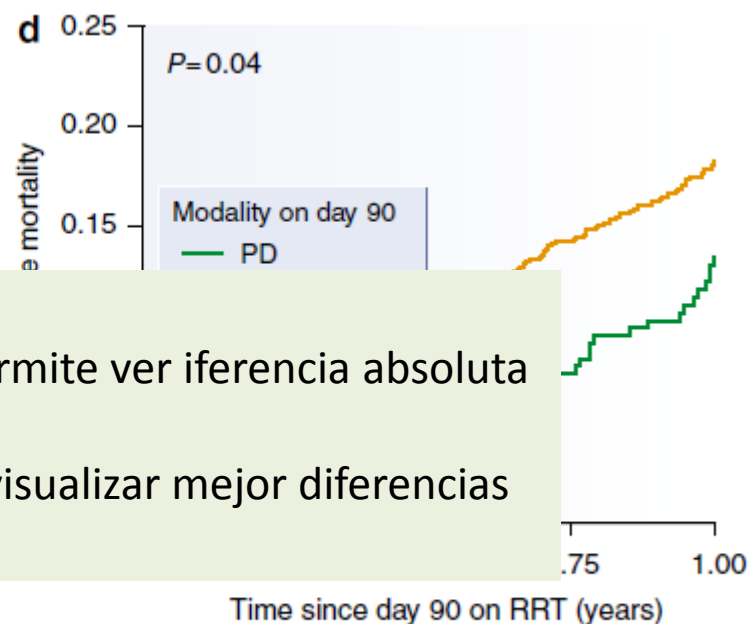
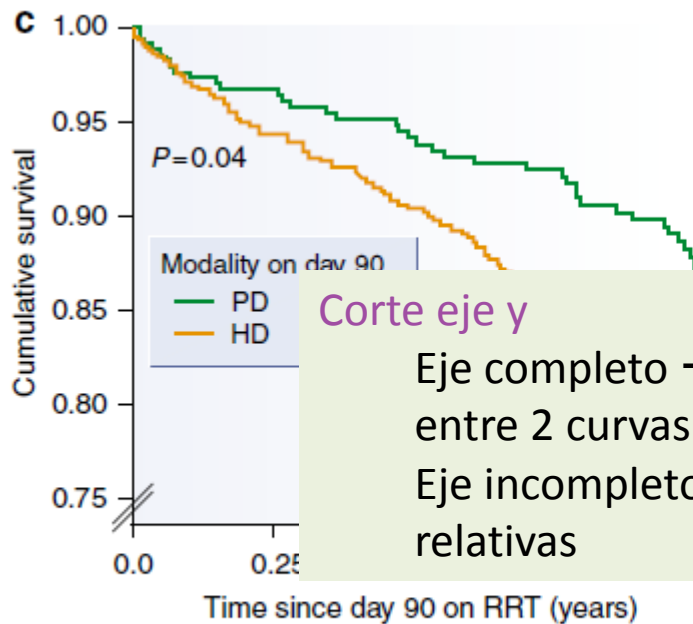
Estudios en otras patologías



¿Curvas hacia arriba?



¿Curvas hacia abajo o hacia arriba?



Corte eje y

Eje completo → permite ver diferencia absoluta entre 2 curvas

Eje incompleto → visualizar mejor diferencias relativas

HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213

HD	1320	1153	1031	905	792
PD	344	310	284	252	213

Jager et al. *Kidney International* (2008) 74, 560–565

Pocock et al. *Lancet* 2002; 359: 1686–89

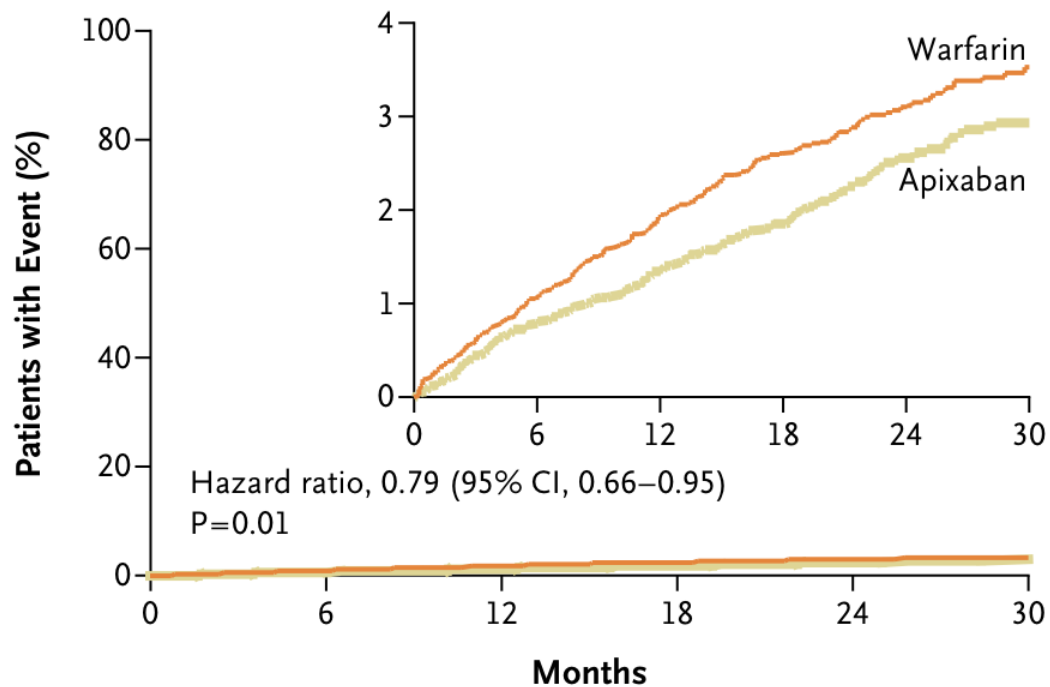
Estudios en otras patologías



Interpretación



A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

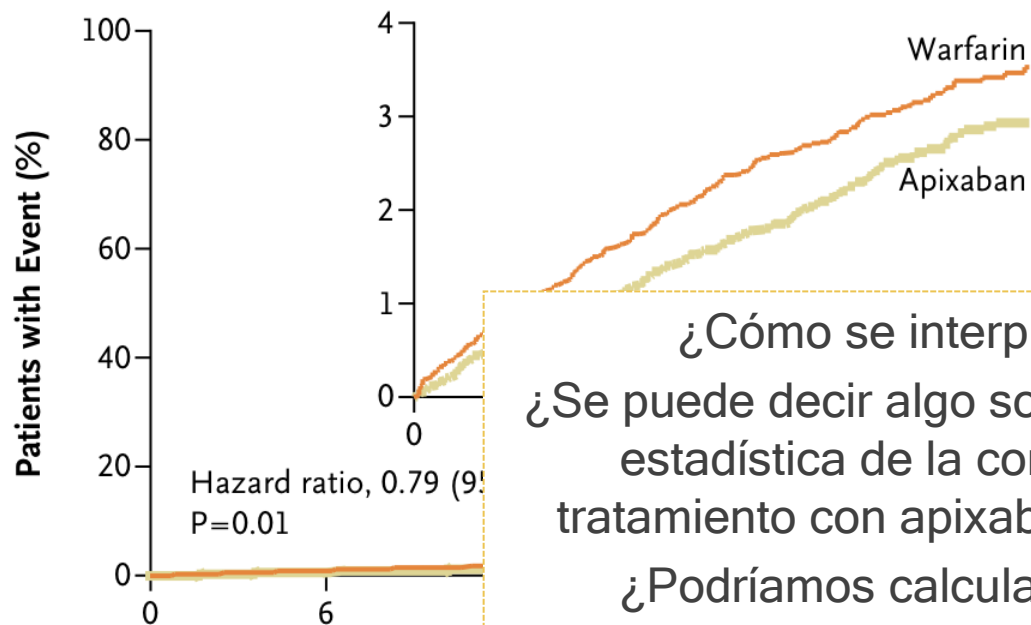
Estudios en otras patologías



Interpretación



A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



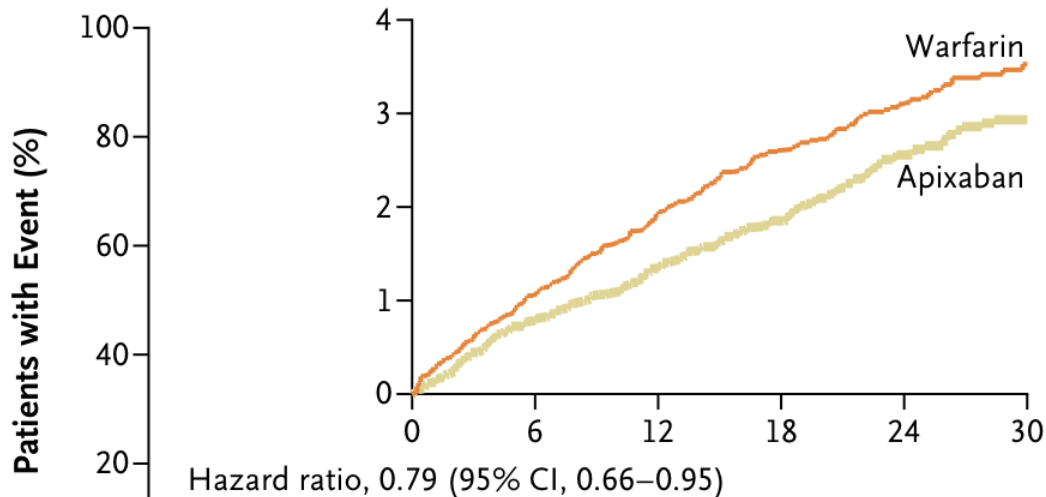
¿Cómo se interpreta el HR?
¿Se puede decir algo sobre la significación estadística de la comparación del tratamiento con apixaban vs warfarina?
¿Podríamos calcular la mediana?

No. at Risk

Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768



A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Apixaban	9120	87
Warfarin	9081	86

El valor del HR de 0,79 nos indica que el riesgo instantáneo de sufrir el evento principal tras 1,8 meses de seguimiento se multiplica por 0,79 en el grupo que recibe apixaban vs el que recibe warfarina. Esto es lo mismo que decir, que este riesgo instantáneo se reduce en un 21%. Además, podemos decir que esta reducción es estadísticamente significativa, ya que el intervalo del confianza del 95% no cruza el 1. Esta significación queda además demostrada con la presentación del valor p de la comparación de curvas.

Estudios en otras patologías



Interpretación



Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism

Outcome	Dabigatran (N=1430)	Warfarin (N=1426)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Efficacy analysis†				
Primary end point of recurrent or fatal venous thromboembolism	26 (1.8)	18 (1.3)	1.44 (0.78–2.64)	0.01‡
Secondary end points				
Symptomatic deep-vein thrombosis	17 (1.2)	13 (0.9)	1.32 (0.64–2.71)	0.46
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism	10 (0.7)	5 (0.4)	2.04 (0.70–5.98)	0.19
Death related to venous thromboembolism	1 (0.1)	1 (0.1)	1.01 (0.06–16.2)	0.99
All deaths	17 (1.2)	19 (1.3)	0.90 (0.47–1.72)	0.74

Estudios en otras patologías



Interpretación



Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism

Outcome	Dabigatran (N=1430)	Warfarin (N=1426)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Efficacy analysis†				
Primary end point of recurrent or fatal venous thromboembolism	26 (1.8)	18 (1.3)	1.44 (0.78–2.64)	0.01‡
Secondary end points				
Symptomatic deep-vein thrombosis	¿Cómo interpretarais este resultado?			
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism				
Death related to venous thromboembolism	1 (0.1)	1 (0.1)	1.01 (0.06–16.2)	0.99
All deaths	17 (1.2)	19 (1.3)	0.90 (0.47–1.72)	0.74

Estudios en otras patologías



Interpretación



Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism

Outcome	Dabigatran (N=1430)	Warfarin (N=1426)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Efficacy analysis†				
Primary end point of recurrent or fatal venous thromboembolism	26 (1.8)	18 (1.3)	1.44 (0.78–2.64)	0.01‡
Secondary end points				
Symptomatic deep-vein thrombosis				
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism				
Death related to venous thromboembolism				
All deaths				

¿Alguien piensa que faltan datos para poder hacer alguna afirmación sobre el significado del HR?

Estudios en otras patologías



Interpretación



Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism

Outcome	Dabigatran (N=1430)	Warfarin (N=1426)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Efficacy analysis†				
Primary end point of recurrent or fatal venous thromboembolism	26 (1.8)	18 (1.3)	1.44 (0.78–2.64)	0.01‡
Secondary end points				
Symptomatic deep-vein thrombosis	1 (0.1)	1 (0.1)	1.02 (0.08–12.2)	0.98
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism	1 (0.1)	1 (0.1)	1.02 (0.08–12.2)	0.98
Death related to venous thromboembolism	1 (0.1)	1 (0.1)	1.02 (0.08–12.2)	0.98
All deaths	17 (1.2)	19 (1.3)	0.90 (0.47–1.72)	0.74

Estudio de no inferioridad con un LNI para el HR de 2,85

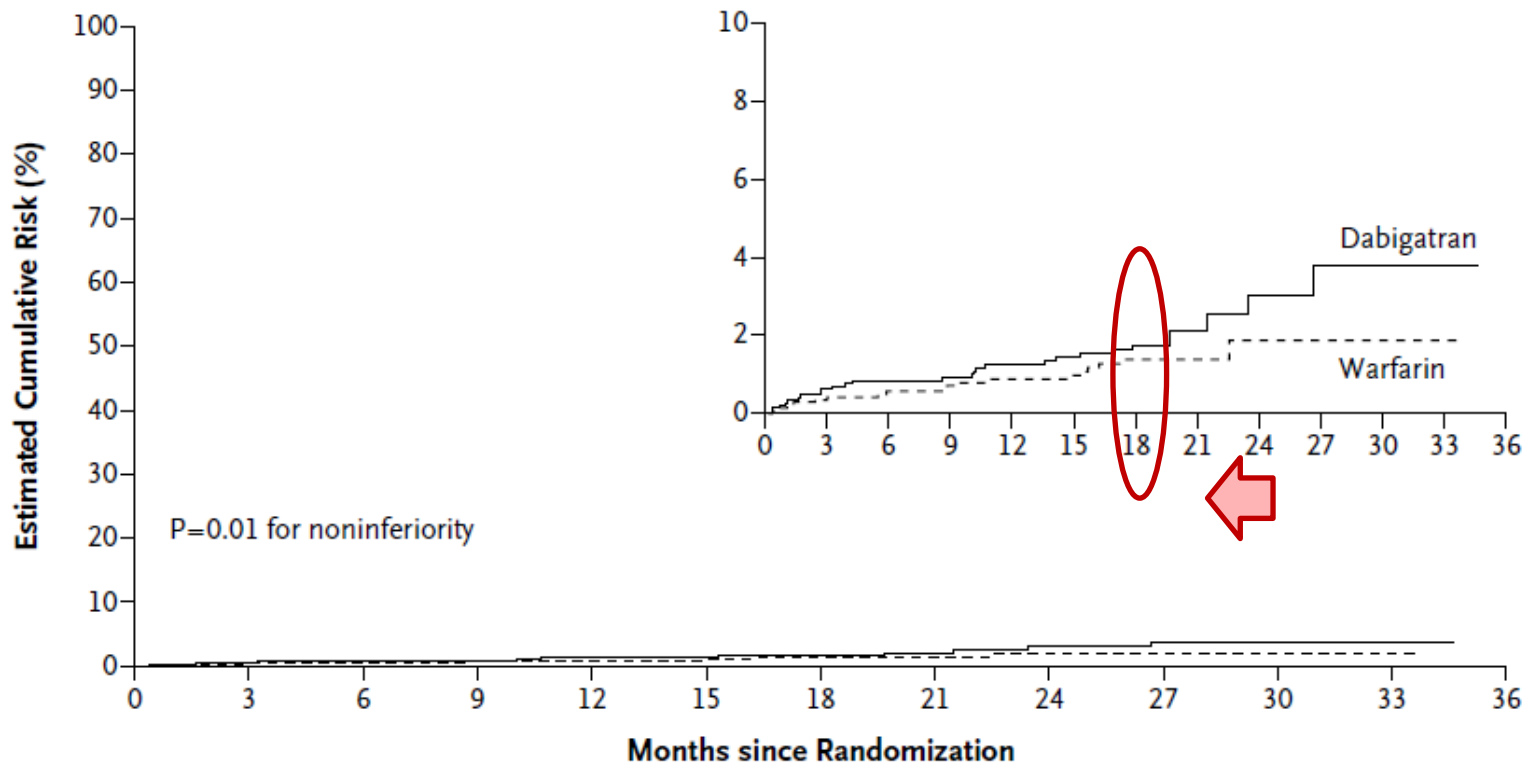
Estudios en otras patologías



Interpretación



A Recurrent Venous Thromboembolism or Related Death in the Active-Control Study



No. at Risk

Dabigatran	1430	1409	1389	1259	1087	995	279	233	170	100	49	3	0
Warfarin	1426	1405	1388	1253	1081	997	263	230	168	97	43	5	0

Estudios en otras patologías



Interpretación



Outcome	Dabigatran (N= 681)	Placebo (N= 662)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>			
Safety analysis§				
Major bleeding event¶	2 (0.3)	0	Not estimable	1.0
Event resulting in fall in hemoglobin level or need for blood transfusions	2	0		
Major or clinically relevant bleeding event	36 (5.3)	12 (1.8)	2.92 (1.52–5.60)	0.001
Any bleeding event	72 (10.5)	39 (5.9)	1.82 (1.23–2.68)	0.003
Adverse event	346 (50.6)	324 (49.2)		
Adverse event leading to discontinuation of study drug	50 (7.3)	81 (12.3)		
Serious adverse event	47 (6.9)	60 (9.1)		
Acute coronary syndrome during treatment	1 (0.1)	1 (0.2)		
Cerebrovascular event during treatment**	2 (0.3)	1 (0.2)		
ALT >3× ULN††	4 (0.6)	4 (0.6)		

Estudios en otras patologías



Interpretación



Outcome	Dabigatran (N= 681)	Placebo (N= 662)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Safety analysis§				
Major bleeding event¶	2 (0.3)	0	Not estimable	1.0
Event resulting in fall in hemoglobin level or need for blood transfusions	2	0		
Major or clinically relevant bleeding event	36 (5.3)	12 (1.8)	2.92 (1.52–5.60)	0.001
Any bleeding event	72 (10.5)	39 (5.9)	1.82 (1.23–2.68)	0.003
Adverse event				
Adverse event leading to discontinuation of study				
Serious adverse event				
Acute coronary syndrome during treatment	1 (0.1)	1 (0.2)		
Cerebrovascular event during treatment**	2 (0.3)	1 (0.2)		
ALT >3× ULN††	4 (0.6)	4 (0.6)		

¿Cómo se interpreta un HR>1?

Estudios en otras patologías



Interpretación



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

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

Coeficiente b	Hazard Ratio (HR)	Efecto del factor	Evento negativo (progresión)
Negativo	Menor de 1	Enlentece el tiempo hasta el evento	Aumenta la supervivencia
Cero	1	Neutro	
Positivo	Mayor de 1	Acelera el tiempo hasta el evento	Disminuye al supervivencia

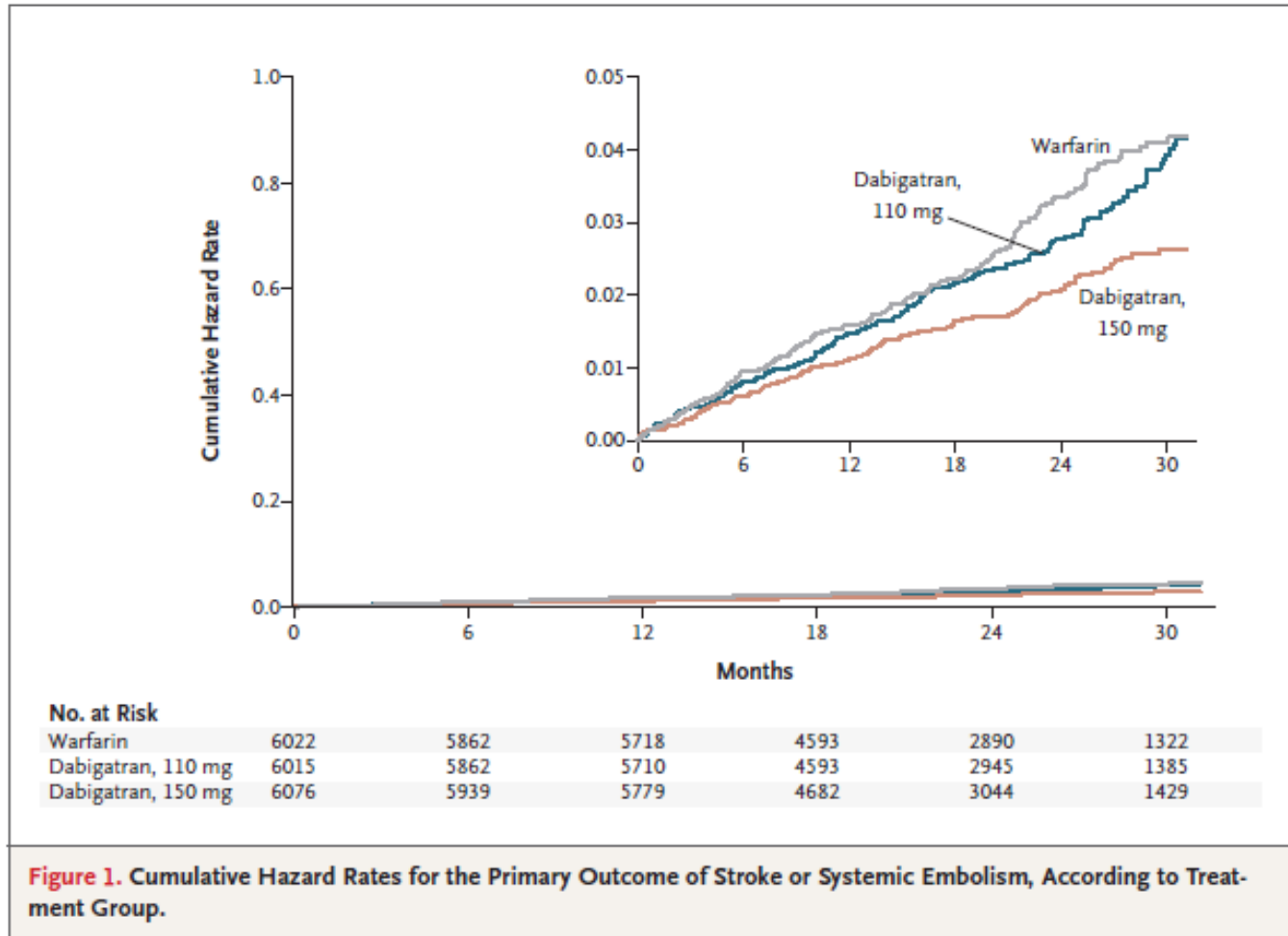
Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation



N ENGL J MED 361:12 NEJM.ORG SEPTEMBER 17, 2009

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

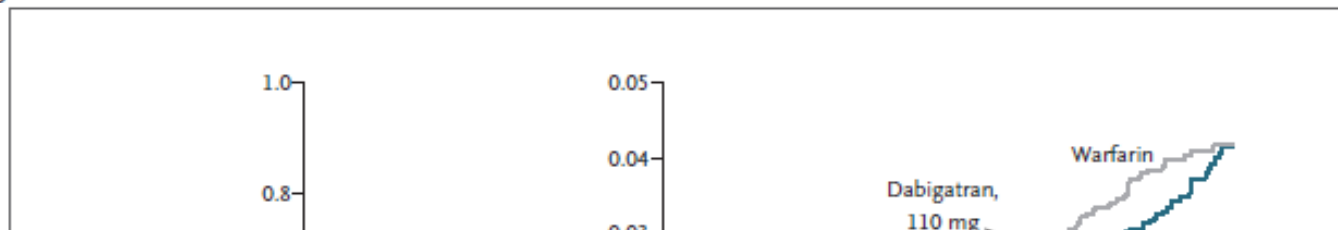


Table 2. Efficacy Outcomes, According to Treatment Group.

Event	Dabigatran, 110 mg (N=6015)		Dabigatran, 150 mg (N=6076)		Warfarin (N=6022)		Dabigatran, 110 mg vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	PValue	Relative Risk (95% CI)	PValue	Relative Risk (95% CI)	PValue
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	<0.001 for noninferiority, 0.34	0.66 (0.53–0.82)	<0.001 for noninferiority, <0.001	0.73 (0.58–0.91)	0.005



No. at Risk

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	15	0.09	17	0.10	0.87 (0.44–1.75)	0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	603	3.52	669	3.94	0.89 (0.80–0.998)	0.047
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event no.	Event Rate %/yr	Patients with Event no.	Event Rate %/yr		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	6	0.03	17	0.04	0.44–1.75)	0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	6	0.03	17	0.04	0.80–0.998)	0.047
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	7	0.04	17	0.04	0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	7	0.04	17	0.04	0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

Pacientes que han sufrido el evento en el momento de presentación de los resultados (mediana de seguimiento de 1,8 años)

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event no.	Event Rate %/yr	Patients with Event no.	Event Rate %/yr		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40					<0.001
Systemic embolism	15					0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	603					0.047
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	752					0.02
Myocardial infarction	90					0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810					0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

Tasa de evento → pacientes-año que han sufrido el evento

Diferente de proporción de evento y de incidencia acumulada

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event <i>no.</i>	Event Rate <i>%/yr</i>	Patients with Event <i>no.</i>	Event Rate <i>%/yr</i>		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	15	0.16	15	0.16	0.99 (0.42–2.31)	0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	603	3.4	603	3.4	0.99 (0.81–1.21)	0.047
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

Riesgo instantáneo de sufrir el evento (apixaban vs warfarina)

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event <i>no.</i>	Event Rate <i>%/yr</i>	Patients with Event <i>no.</i>	Event Rate <i>%/yr</i>		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic stroke	142	1.54	170	1.88	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Hemorrhage	100	1.10	101	1.11	0.88 (0.77–1.00)	0.03
Systemic embolism	13	0.14	15	0.16	0.88 (0.42–1.84)	0.70
Key secondary cause	13	0.14	15	0.16	0.88 (0.42–1.84)	0.47
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

¿Podríamos calcular el RR de sufrir el evento primario del grupo apixaban vs warfarina?

¿Sería muy diferente al HR? ¿Por qué?

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	no.	%/yr	no.	%/yr		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke						0.01
Ischemic stroke						0.042
Hemorrhage						0.001
Systemic embolism						0.070
Key secondary cause						0.047
Other secondary cause						
Stroke, systemic embolism						0.02
Myocardial infarction						0.37
Stroke, systemic embolism, or myocardial infarction						0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

RR = Riesgo evento grupo apixaban/Riesgo evento grupo warfarina

$$RR = (212/9120) / (265/9081) = 0,796 \approx 0,80$$

El HR es muy similar al RR por:

Baja frecuencia de aparición del evento

Pequeño porcentaje de datos censurados (380 pacientes = 2,1%)

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Subgroup	Gemcitabine <i>no. of events/no. of patients</i>	FOLFIRINOX <i>no. of events/no. of patients</i>	Hazard Ratio for Death (95% Confidence Interval)
Age			
≤65 yr	104/121	93/123	0.61 (0.46–0.82)
>65 yr	43/50	33/48	0.48 (0.30–0.77)
Sex			
Male	92/105	81/106	0.57 (0.43–0.78)
Female	55/66	45/65	0.57 (0.38–0.85)
ECOG performance status			
0	52/64	42/62	0.59 (0.39–0.89)
1			0.55 (0.40–0.74)
Level of albumin			
Normal			0.55 (0.39–0.77)
Abnormal			0.48 (0.30–0.77)
Primary tumor location			
Head of pancreas			0.57 (0.38–0.84)
Other			0.56 (0.41–0.76)
Metastases			
Synchronous	140/161	115/155	0.57 (0.44–0.73)
Metachronous	7/10	10/15	0.61 (0.23–1.62)
No. of metastatic sites			
1	41/47	30/44	0.61 (0.38–0.99)
2	55/59	53/68	0.39 (0.26–0.59)

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

Estudios en otras patologías



¿HR o RR?



Subgroup	Gemcitabine <i>no. of events/no. of patients</i>	FOLFIRINOX <i>no. of events/no. of patients</i>	Hazard Ratio for Death (95% Confidence Interval)	
Age				
≤65 yr	104/121	93/123		0.61 (0.46–0.82)
>65 yr	43/50	33/48		0.48 (0.30–0.77)
Sex				
Male	92/105	81/106		0.57 (0.43–0.78)
Female	55/66	45/65		0.57 (0.38–0.85)
ECOG performance status				
0	52/64	42/63		0.59 (0.39–0.89)
1	95/107	84/108		0.55 (0.40–0.74)
Level of albumin				
Normal	73/84	61/82		0.55 (0.39–0.77)
Abnormal	37/41	43/54		0.48 (0.30–0.77)
Primary tumor location				
Head of pancreas	55/63	49/67		0.57 (0.43–0.78)
Other	92/108	77/104		0.57 (0.38–0.85)
Metastases				
Synchronous	140/161	115/155		0.59 (0.39–0.89)
Metachronous	7/10	10/15		0.55 (0.40–0.74)
No. of metastatic sites				
1	41/47	30/44		0.59 (0.39–0.89)
2	55/59	53/68		0.55 (0.40–0.74)

HR ≠ RR

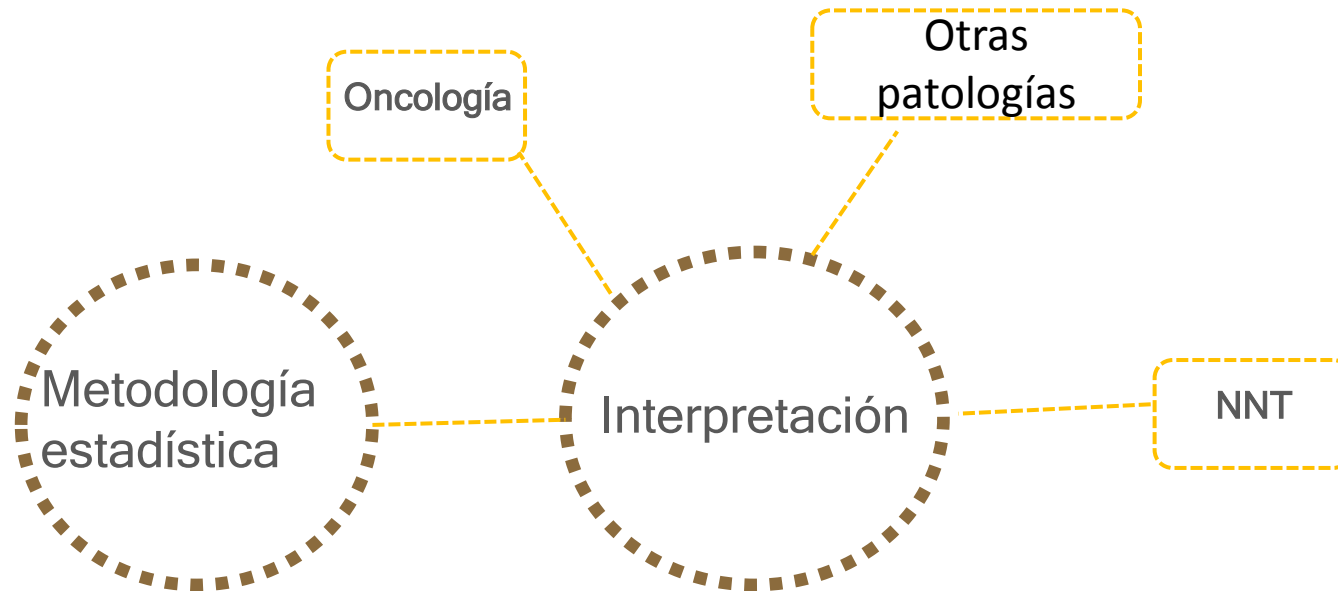
$$RR = \frac{93/123}{104/121} = 0,88$$

Las siguientes afirmaciones, ¿son verdaderas o falsas?

- ➔ Las técnicas estadísticas más utilizadas en los análisis de supervivencia son no paramétricas
- ➔ Un $HR=2$ implica un beneficio al tratamiento
- ➔ Un $HR=0,5$ para una variable final negativa (muerte, progresión), significa que los pacientes tardan más en sufrir el evento
- ➔ Un $HR=2$ se traducirá en que la mediana del grupo experimental sera el doble que el grupo placebo
- ➔ Un $HR= 1$ significa que los pacientes presentarán el mismo riesgo instantáneo de sufrir el evento en cualquier punto de la curva.
- ➔ Los datos censurados nos reportarán un HR que infraestima el beneficio real del tratamiento

¿Hay tiempo para más?





Interpretación



NNT



NNT

- Concepto clásico
 - Número de pacientes que deben ser tratados con el fármaco experimental para evitar un evento
 - Cálculo a partir de la RAR
- Variables tiempo-dependientes
 - Seguimiento desigual de los pacientes
 - Presentación de los resultados
 - Incidencia acumulada → NNT basado en paciente
 - Tasa de incidencia anual → NNT basado en paciente-tiempo

Interpretación



NNT



NNT

- ¿Cómo calcularlo e interpretarlo?
 - NNT basado en paciente → incidencia acumulada
 - A partir de los datos de supervivencia libre del evento en un momento determinado

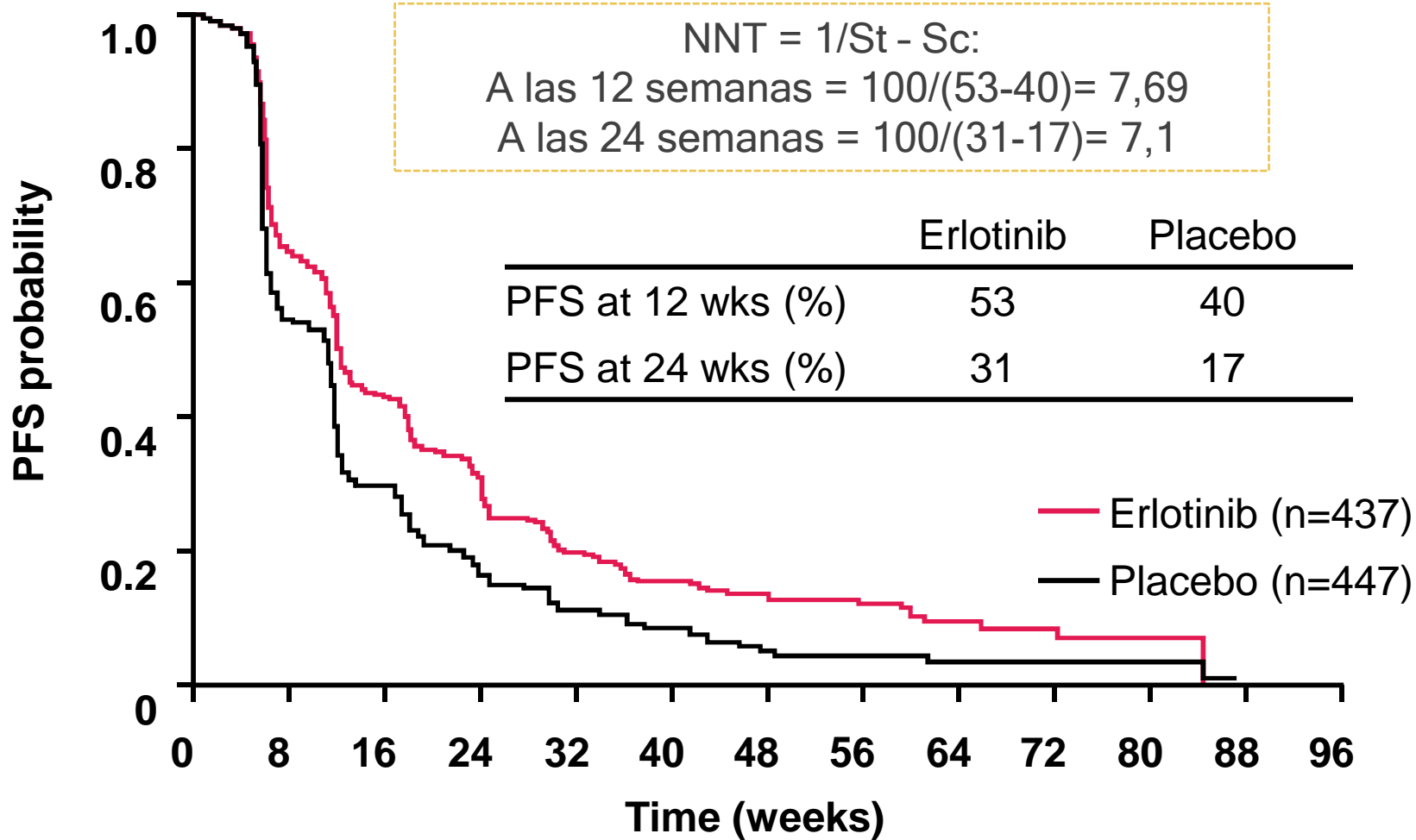
$$\text{NNT} = \frac{1}{S_t - S_c}$$

- Interpretación como el NNT “clásico” (acompañado siempre del tiempo de seguimiento)

Interpretación



NNT



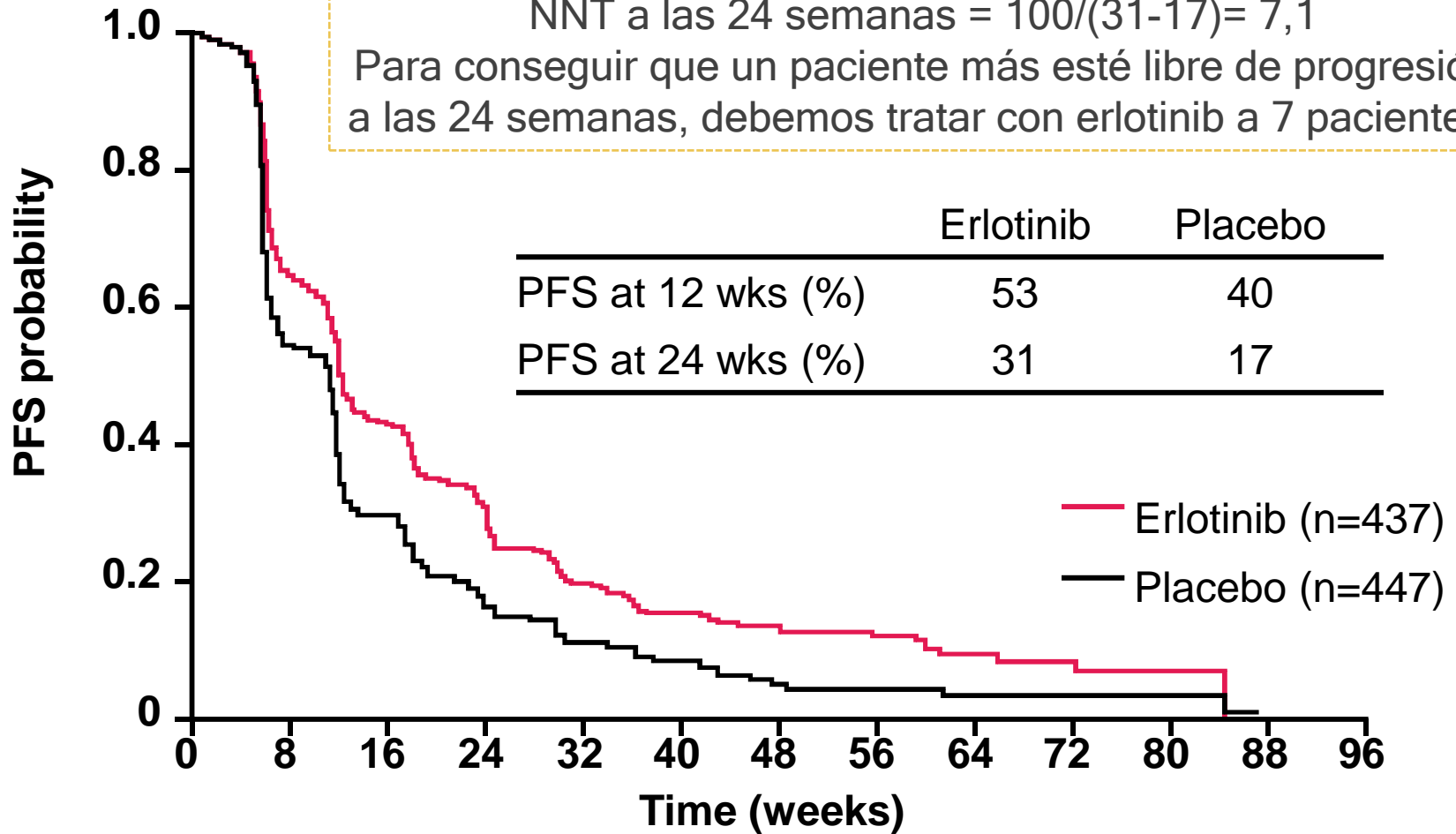
Interpretación



NNT



NNT a las 24 semanas = $100 / (31 - 17) = 7,1$
Para conseguir que un paciente más esté libre de progresión a las 24 semanas, debemos tratar con erlotinib a 7 pacientes.



Interpretación



NNT

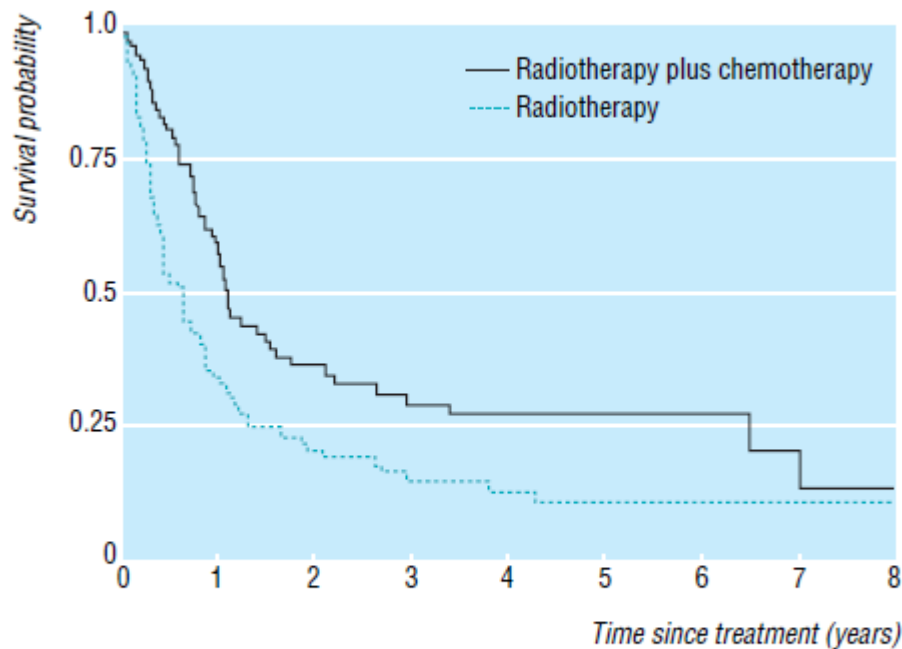


Fig 1 Kaplan-Meier plots of survival for 164 patients with non-small lung cancer treated with radiotherapy plus chemotherapy versus radiotherapy alone⁹

Number needed to treat at various times after treatment for 164 patients with non-small cell lung cancer treated with radiotherapy plus chemotherapy versus radiotherapy alone⁹

Time from treatment	Number needed to treat (95% CI)	No of patients still at risk
6 months	3.6 (2.4 to 7.4)	105
1 year	4.0 (2.5 to 10.2)	67
2 years	6.4 (3.3 to 12.3)	38
3 years	7.0 (3.6 to 128.5)	27
4 years	7.1 (3.6 to 117.0)	23
5 years	6.3 (3.5 to 37.1)	18
6 years	6.3 (3.5 to 37.1)	13

Altman et al. BMJ 1999;319:1492-5
Lat et al. J Clin Oncol 1988;6:917.



NNT

- ▶ ¿Cómo calcularlo e interpretarlo?
 - ▶ NNT basado en paciente-tiempo
 - ▶ A partir de los datos de tasa de incidencia anual (hazards) del evento por 100 (ó 1000) pacientes
 - ▶ Número de eventos/ suma de unidades de tiempo que los sujetos de la población han estado en riesgo
 - ▶ La inversa de la diferencia entre las tasas de incidencia representa la tasa de incidencia de eventos prevenidos por paciente-tiempo
 - ▶ El NNT derivado → núm de pacientes-tiempo a tratar para prevenir un evento

Suissa et al. J Clin Epidemiol. 2012;65:42-6.
Mayne et al. J Clin Epidemiol. 2006;

Interpretación



NNT



Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	15	0.09	17	0.10	0.87 (0.44–1.75)	0.70

$$\text{NNT} = 100 / 1,60 - 1,27 = 303$$

Para evitar un evento (ictus o embolismo sistémico)
habría que tratar 303 pacientes-año

Interpretación



NNT



- “Anualización” del NNT
 - Aplicable siempre que:
 - Pocas pérdidas
 - Riesgo constante a lo largo del tiempo
 - » NNT no depende del tiempo de seguimiento
 - Beneficio del tratamiento constante a lo largo del tiempo
 - » ¿es lo mismo tratar a 12 pacientes durante 1 año que a 6 durante 2?
 - Seguimientos a largo plazo y/o tratamientos crónicos
 - » Incidencia absoluta del evento será mayor cuanto mayor sea el seguimiento
 - Ventajas
 - Estandarización → interpretación y comparabilidad

Mayne et al. J Clin Epidemiol. 2006;

Interpretación



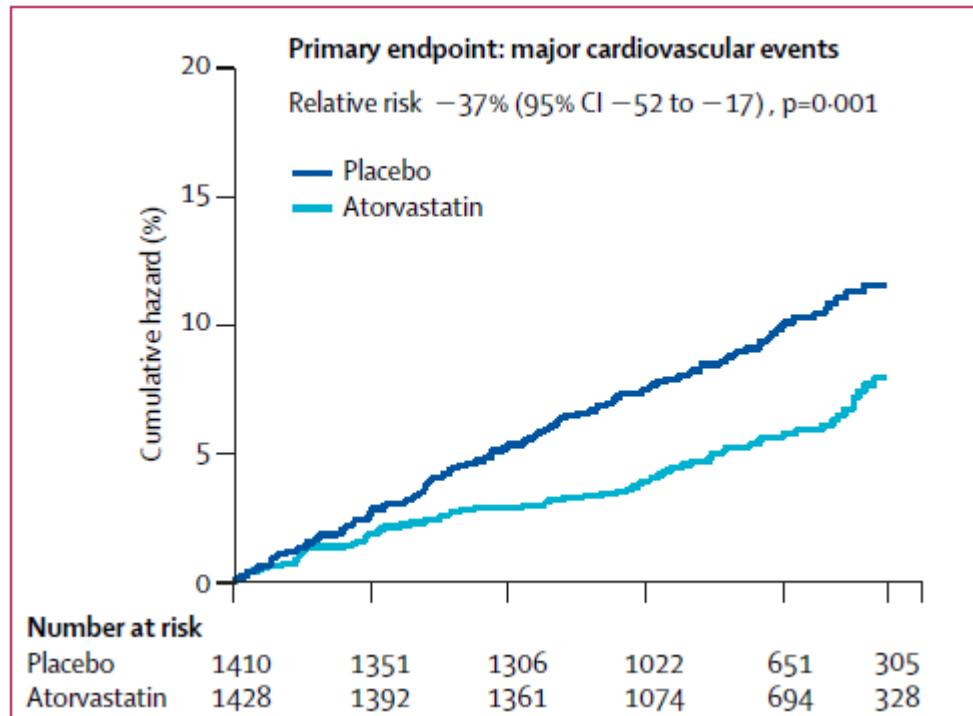
NNT



Incidence of major cardiovascular disease events was 24.6 per 1000 person-years at risk in the placebo group and 15.4 per 1000 person-years at risk in the atorvastatin group.

Therefore, allocation of 1000 patients to atorvastatin 10 mg daily would avoid 37 first major cardiovascular disease events over a 4-year follow-up period.

27 patients would need to be treated for 4 years to prevent one event.



NNT a partir tasa de incidencia:

$$1/(0,0246-0,0154) = 108,69$$

Es decir, para evitar 1 evento se deben tratar 109 pacientes-año

Coulhoun et al. Lancet 2004; 364: 685-96
Suissa et al. J Clin Epidemiol. 2012;65:42-6.

Interpretación



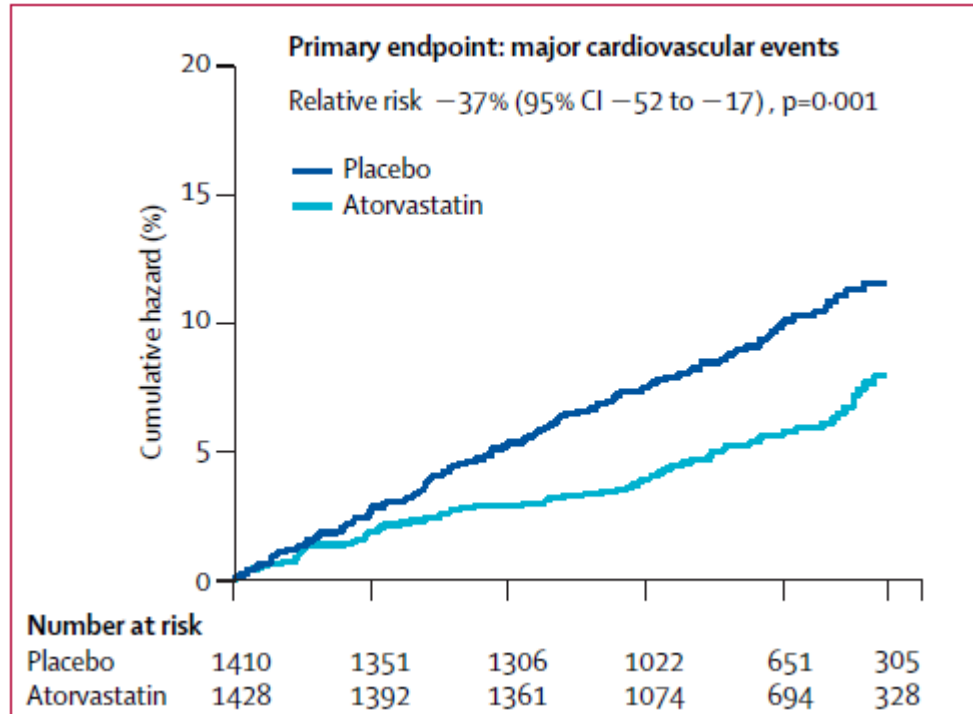
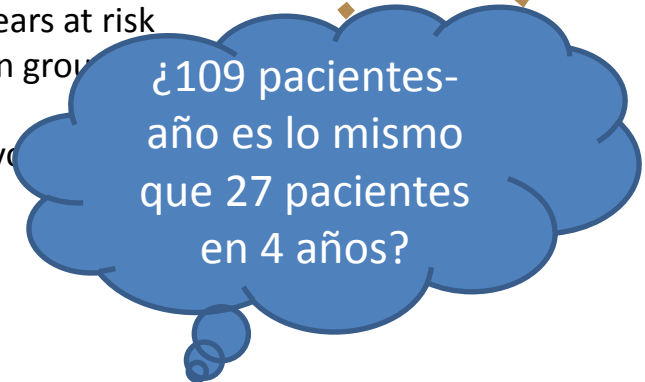
NNT



Incidence of major cardiovascular disease events was 24.6 per 1000 person-years at risk in the placebo group and 15.4 per 1000 person-years at risk in the atorvastatin group.

Therefore, allocation of 1000 patients to atorvastatin 10 mg daily would avoid 109 major cardiovascular disease events over a 4-year follow-up period.

27 patients would need to be treated for 4 years to prevent one event.



NNT a partir tasa de incidencia:
 $1/(0,0246-0,0154) = 108,69$
Es decir, para evitar 1 evento se deben tratar 109 pacientes-año

Coulhoun et al. Lancet 2004; 364: 685-96
Suissa et al. J Clin Epidemiol. 2012;65:42-6.

GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
TASHAKKUR ATU
SUKSAMA
EKKHMET
MEHRBANI
PALDIES
BOLZİN
MERCİ
THANK
YOU
BIYAN
SHUKRIA
TINGKI