Análisis de Supervivencia

Son Espases
hospital universitari

Dr. Pere Ventayol

Que le podemos ofrecer a un paciente con cancer avanzado? …..

Mayor supervivencia

Mayor calidad de vida

REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

¿SUPERVIVENCIA?

supervivencia

Del lat. mediev. *superviventia,* y este der. del lat. *supervīvens, -entis* 'que sobrevive'.

1. f. Acción y efecto de sobrevivir.

2. f. Gracia concedida a alguien para gozar una renta o pensión después de haber fallecido quien la obtenía.

REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

sobrevivir

Conjugar

Del lat. *supervivĕre.*

1. intr. Dicho de una persona: Vivir después de la muerte de otra o después de un determinado suceso.

2. intr. Vivir con escasos medios o en condiciones adversas.

3. intr. Dicho de una persona o de una cosa: Permanecer en el tiempo, perdurar.
Esa tradición sobrevive en las zonas rurales.

Real Academia Española © Todos los derechos reservados

La **SUPERVIVENCIA** incluye el concepto dinámico del **TIEMPO**, por lo que es una variable compuesta de **SUCESO** (que en epidemiología no es necesariamente la muerte) y **TIEMPO**

En el análisis de **SUPERVIVENCIA la respuesta o RESULTADO DE INTERÉS toma la forma de TIEMPO HASTA UN EVENTO O SUCESO** *(time to event)*, que NO necesariamente tiene que ser la muerte (puede ser también una recidiva, la aparción de un signo o síntoma, etc.

OBJETIVOS DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

- ✓ **Estimar** el tiempo hasta el evento en un grupo de individuos.
- ✓ **Comparar** tiempo hasta el evento entre dos o más grupos.
- ✓ **Analizar** la relación entre algunas variables y el tiempo hasta el evento.

¿POR QUÉ USAR EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA?

1. ¿Por qué no comparar la media de tiempo hasta un evento entre los grupos usando una t o una regresión linear?

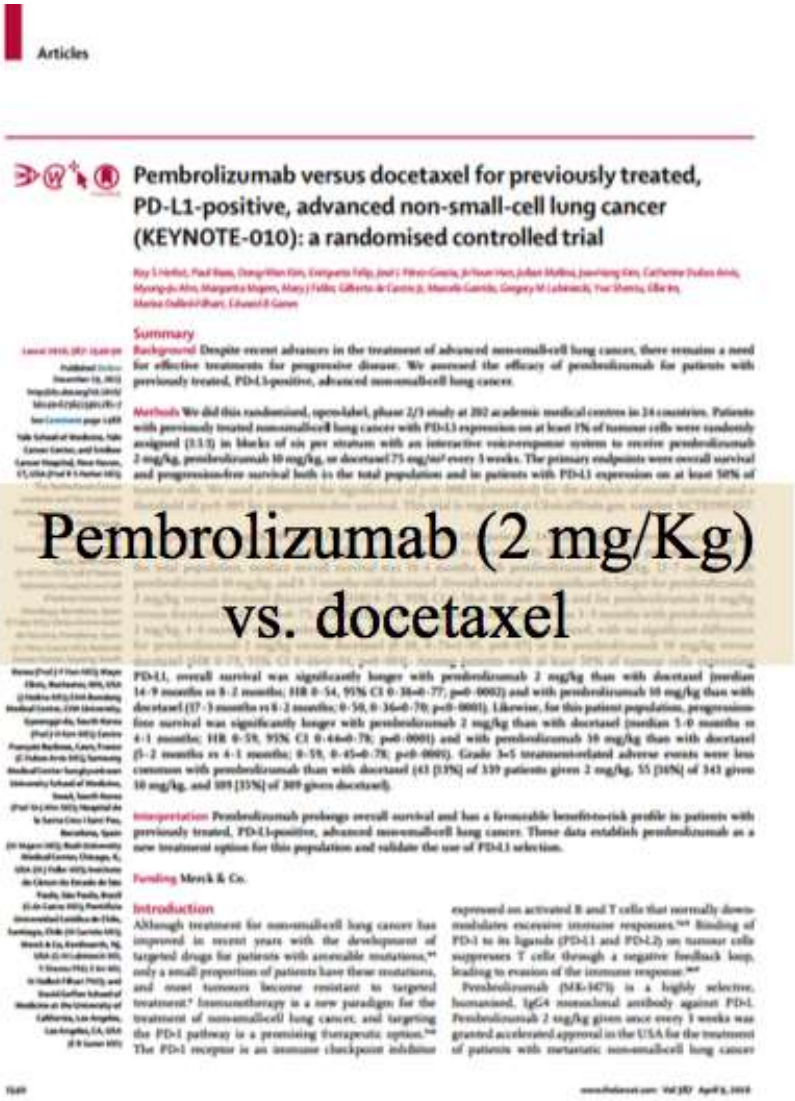
Porque ignora los datos "censurados"

2. ¿Por qué no comparar la proporción de eventos entre grupos usando medidas de riesgo u *odds ratio* (OR) o regresiones logísticas?

Porque ignoran el tiempo

Que variables de eficacia se miden en los ensayos oncológicos?

- tasa de respuesta a un tiempo t
- tiempo sin progresión, tiempo sin enfermedad, tiempo hasta fallo de tratamiento...
- **tiempo de supervivencia**
- **calidad de vida**



Articles

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial

Summary

Pembrolizumab (2 mg/Kg)

vs. docetaxel

Introduction

Que variables de eficacia se miden en los ensayos oncológicos

RESPUESTA	DEFINICIÓN
LESIONES DIANA	
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana comparados con el estudio basal
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (PE)	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana comparando con la suma de los diámetros mayores previamente vistos o la aparición de una o más nuevas lesiones
ENFERMEDAD ESTABLE (EE)	Ni progresión ni respuesta parcial

MEDIDA	DEFINICIÓN	VENTAJAS	LIMITACIONES
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	Proporción de pacientes con disminución predeterminada del tamaño del tumor durante un periodo mínimo de tiempo (ORR = RC + RP)	• Pueden ser estudiadas en ensayos con un solo brazo. • Necesita pequeña muestra y seguimiento corto. • El efecto es atribuible únicamente al medicamento, no a la evolución de la enfermedad.	No es una medida comprensible de la actividad de un medicamento

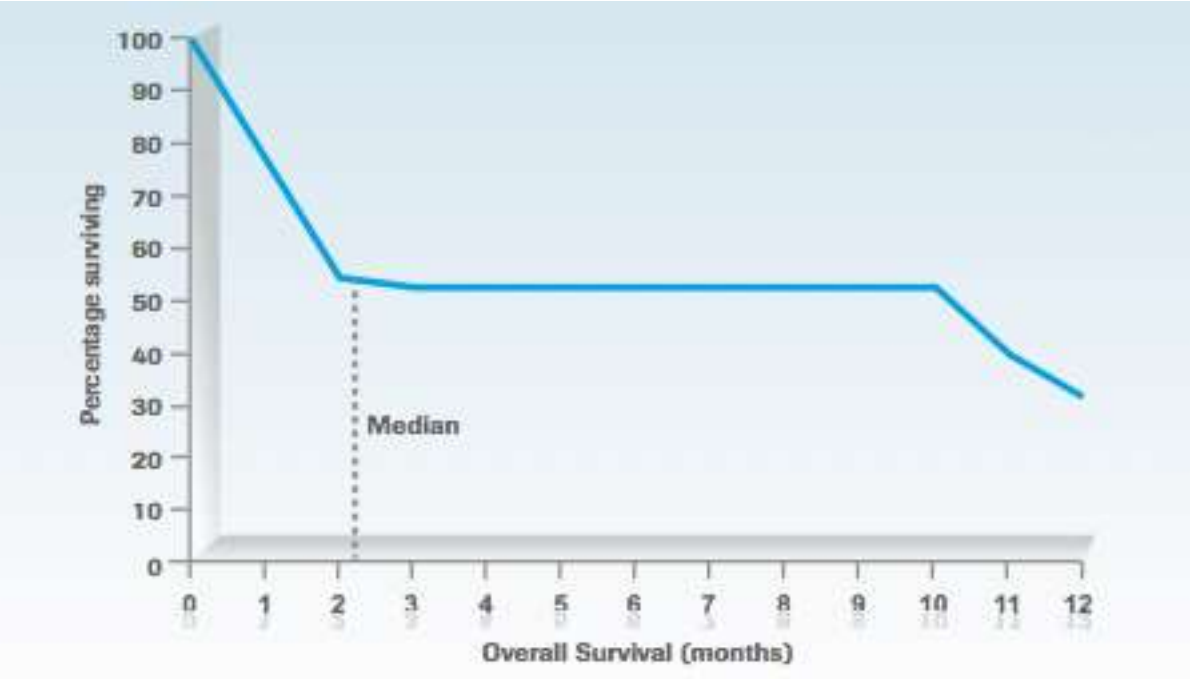
Que variables de eficacia se miden en los ensayos oncológicos

Intervalo libre de progresión (*supervivencia* libre de progresión)

media o mediana?

Median is the middle value in a set of numbers when they are all placed in order from smallest to largest, e.g. the median of 5,7,9,10,13,18,23 is 10

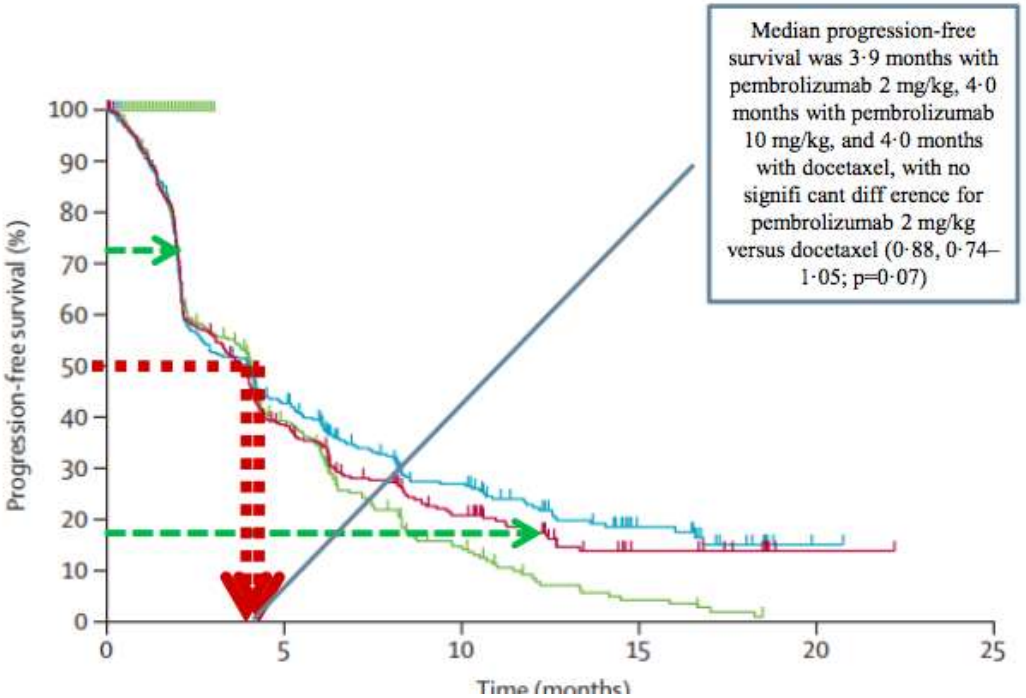
Mean is the average calculated by adding a set of numbers (for example, a set of results) and dividing by the number of values. e.g.
the mean of 5,7,9,10,13,18,23 is 12.1



For example, if 51% of patients gain only two months or less survival benefit from a treatment while 49% gain 10 months or more, the median survival would, in fact, be calculated as less than two months

supervivencia libre de progresión

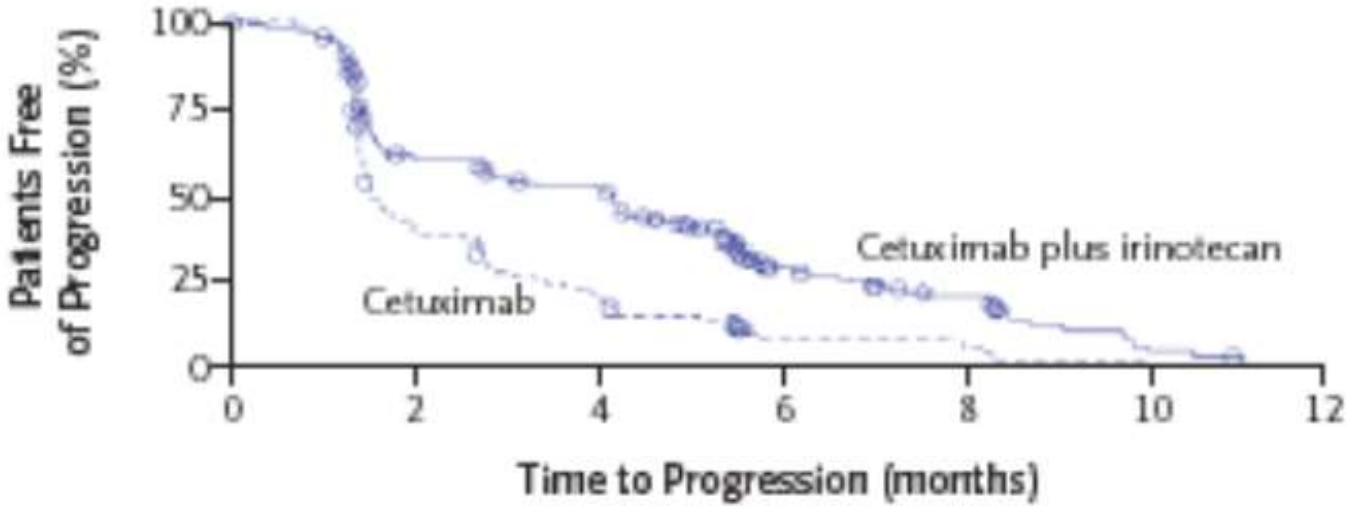
- es una variable intermedia, subrogada
- la mediana es un valor puntual, errático

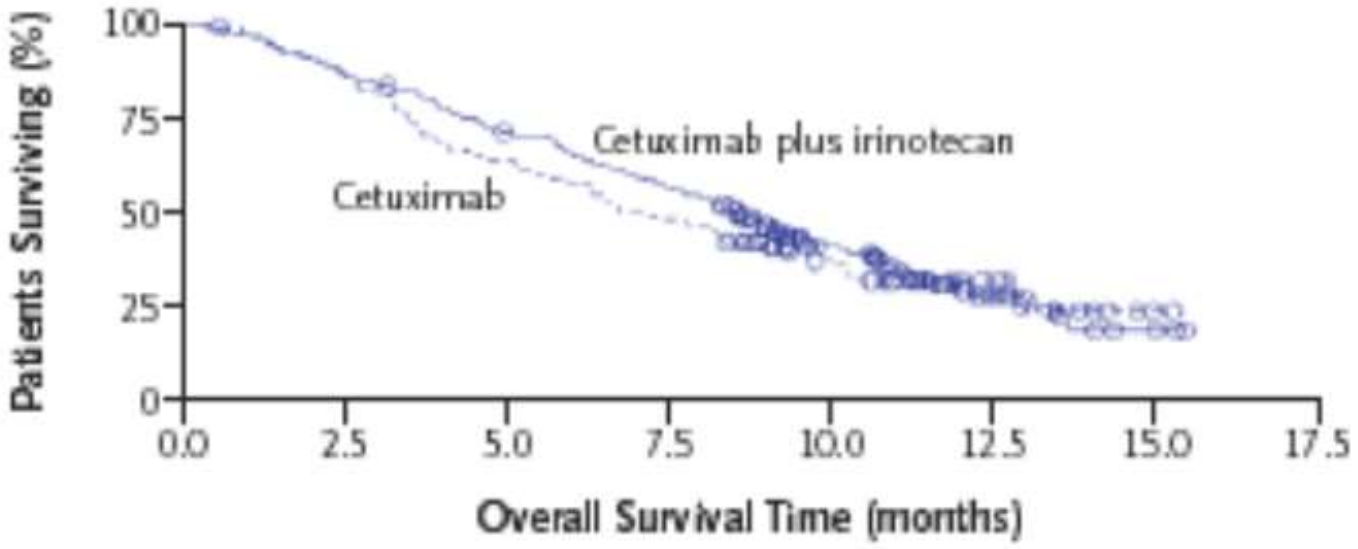


KEYNOTE 010, Lancet 2016

Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	122	46	12	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	137	60	19	1	0
Docetaxel	343	103	27	6	0	0

Variables de eficacia



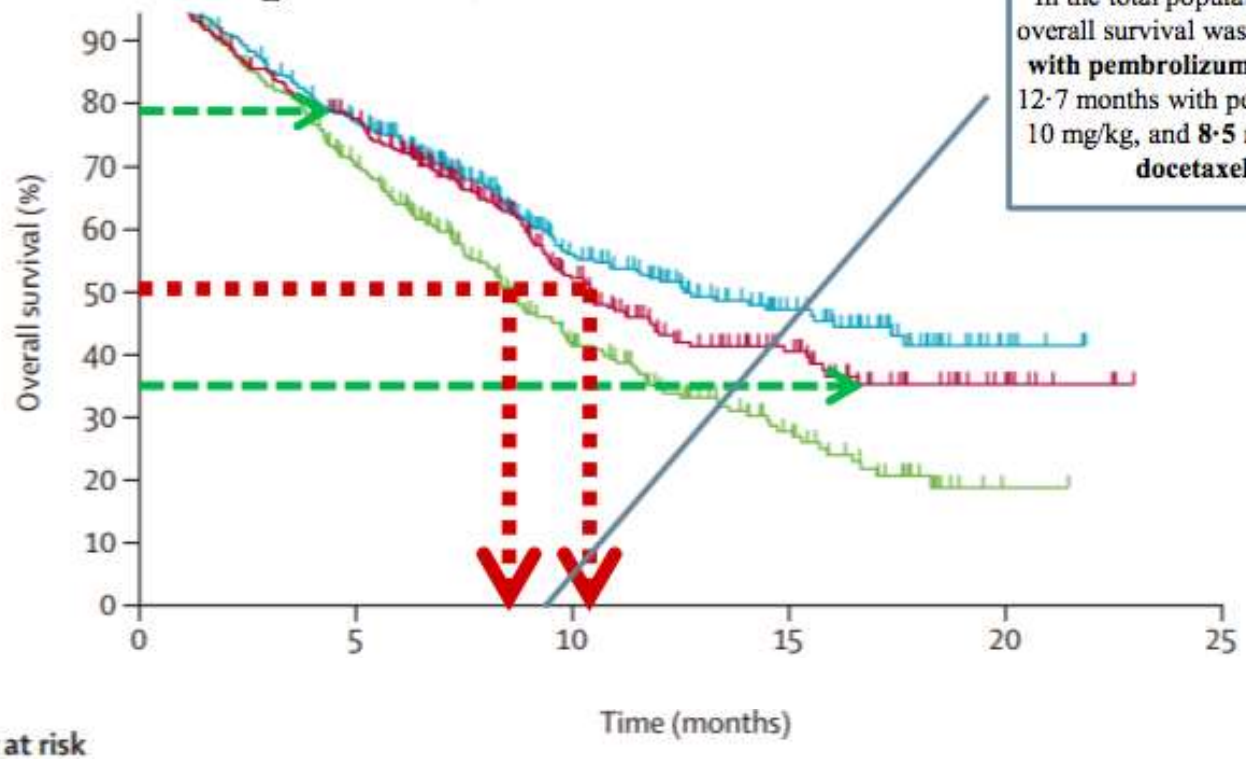


KEYNOTE 010, LANCET 2016.

Variables de eficacia

SUPERVIVENCIA GLOBAL

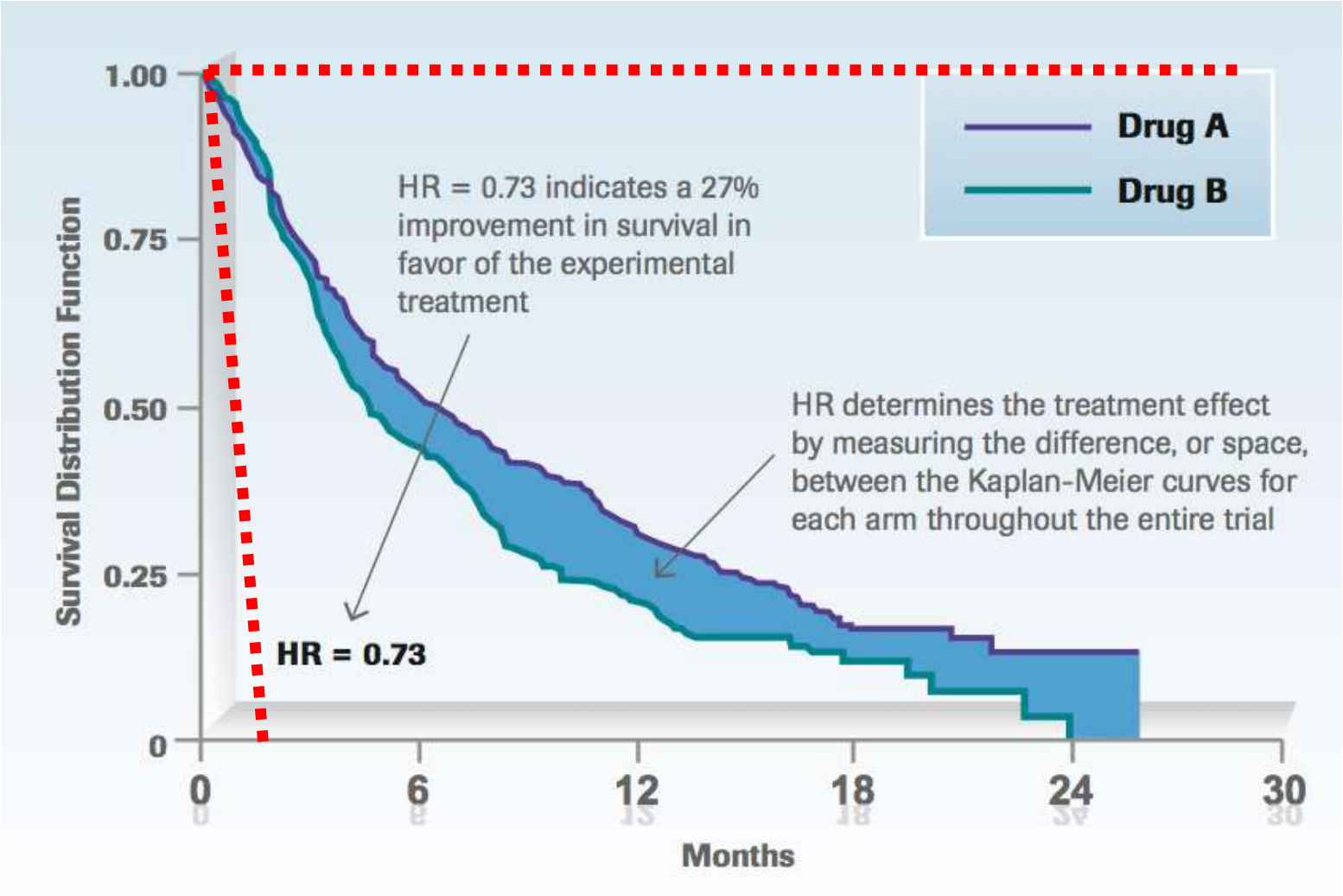
- La mediana es un valor puntual, errático



In the total population, median overall survival was **10·4 months with pembrolizumab 2 mg/kg**, 12·7 months with pembrolizumab 10 mg/kg, and **8·5 months with docetaxel**. O

Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

Variables de eficacia HR



Estudio de supervivencia

- Tiene una fecha de inicio del estudio y una fecha de terminación
- Algunos pacientes entran al principio del estudio, y otros al final. Sus tiempos de observación son distintos.
- Algunos pacientes abandonan el estudio antes de que acabe.

DATOS CENSURADOS

(*censored data*)

- El análisis de estos datos es **característico** del análisis de supervivencia
- Hablamos de **datos o pacientes censurados** cuando finaliza el periodo de seguimiento sin que se haya producido en ellos el evento de interés, lo que puede ocurrir por tres causas:
  - ✓ Fin del estudio
  - ✓ Pérdida de seguimiento
  - ✓ Evento competitivo que impida la observación del evento principal

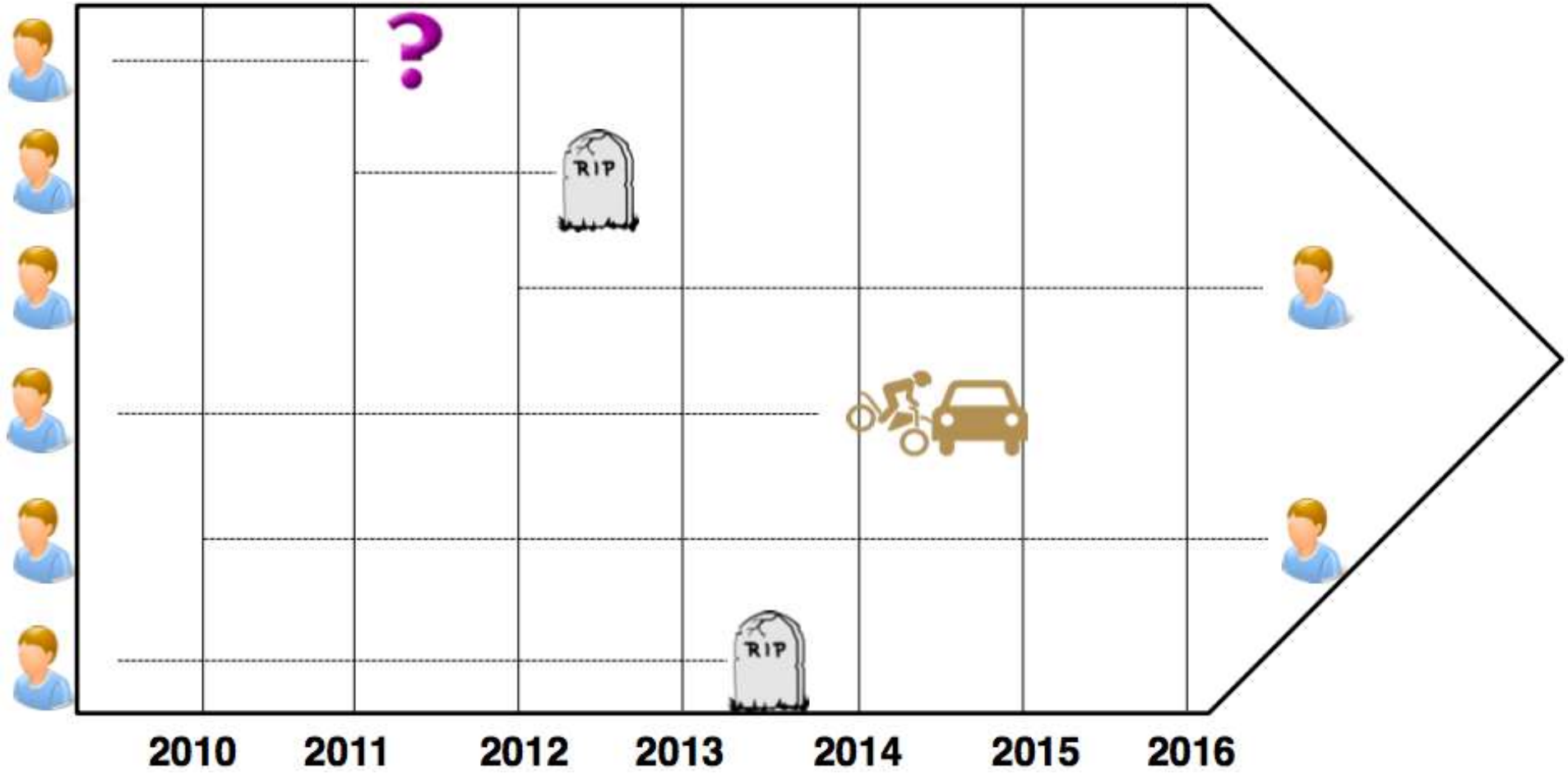
DATOS CENSURADOS

(*censored data*)

- Estamos llevando a cabo un estudio sobre cáncer de colón en pacientes a los que seguimos 6 años (2010-2016).
- Al cabo de este tiempo hemos reclutado 6 pacientes, **a diferentes tiempos**.
- Evaluamos a los pacientes y encontramos:
  - ✓ 1 perdido al seguimiento → **censurado**
  - ✓ 2 muertos por el cáncer de colon
  - ✓ 1 muerto por accidente → **censurado**
  - ✓ 2 vivos → **censurados**

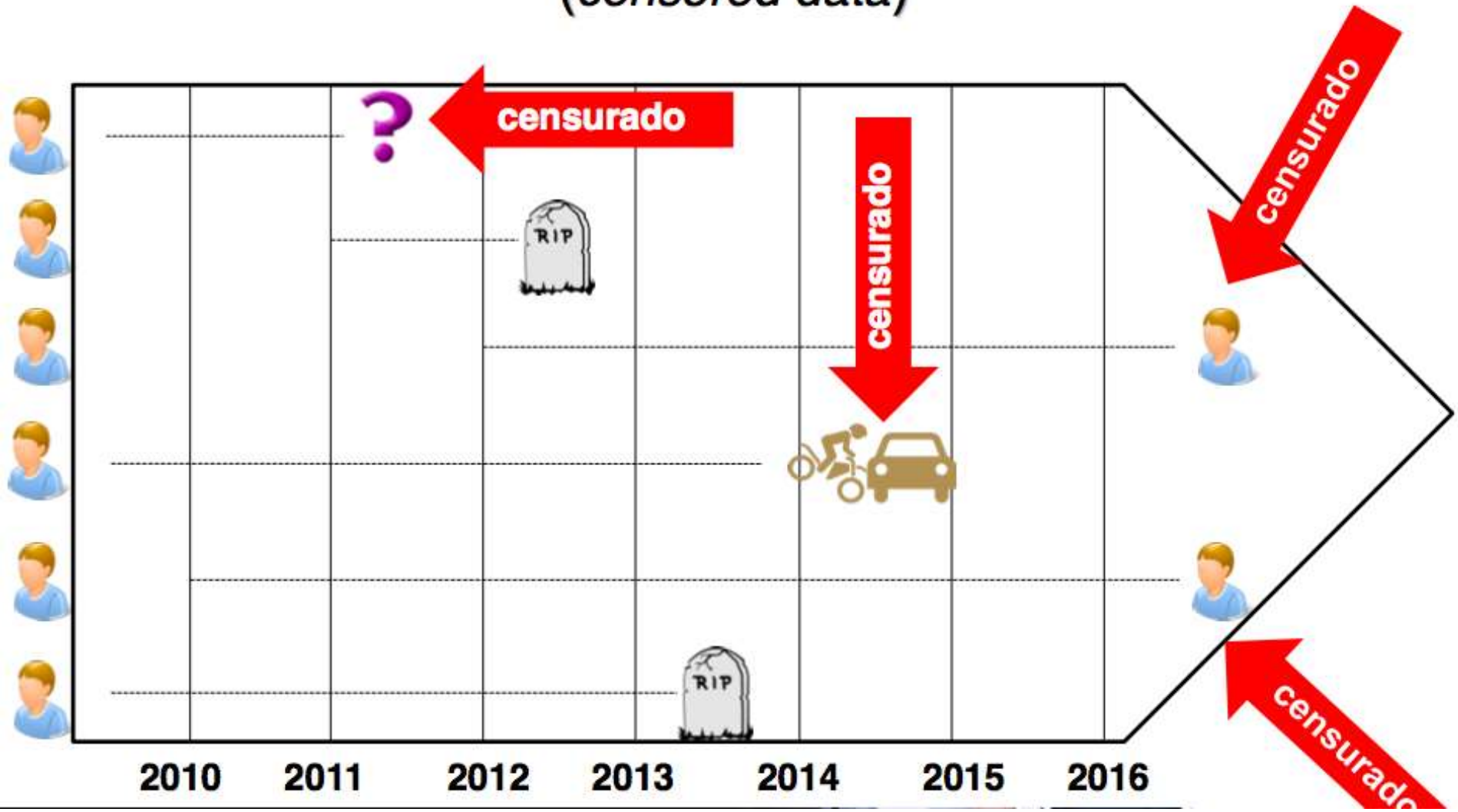
DATOS CENSURADOS

(*censored data*)



DATOS CENSURADOS

(*censored data*)



DATOS CENSURADOS

(*censored data*)

ASUNCIONES NECESARIAS

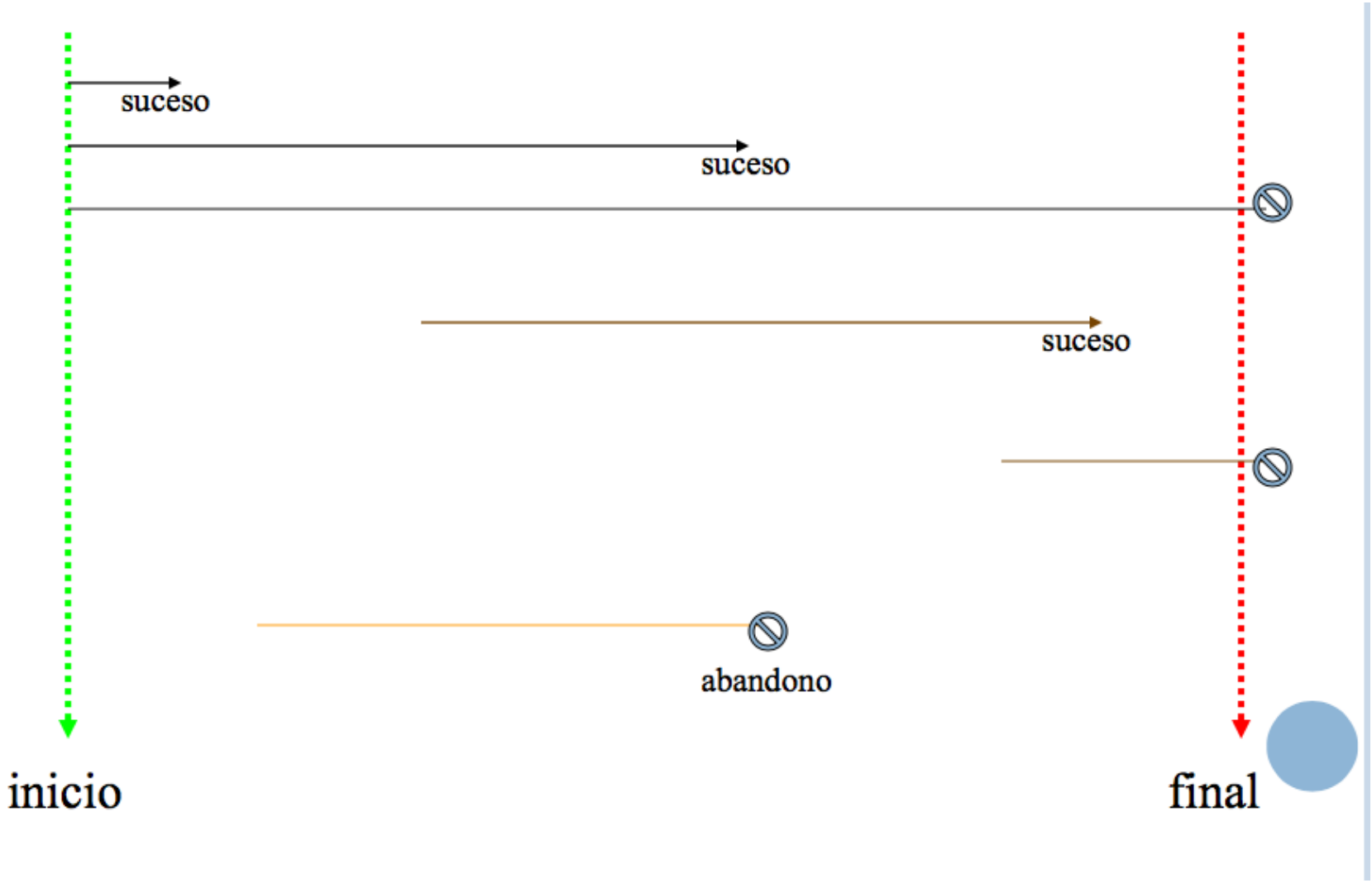
- **La censura NO ES INFORMATIVA**
  - ✓ Ocurre al azar.
  - ✓ Los pacientes censurados NO son diferentes de los no censurados.
- **Los datos de tiempo hasta el evento NO están normalmente distribuidos** y su análisis requiere de métodos no paramétricos.

SUPERVIVENCIA Y RIESGO

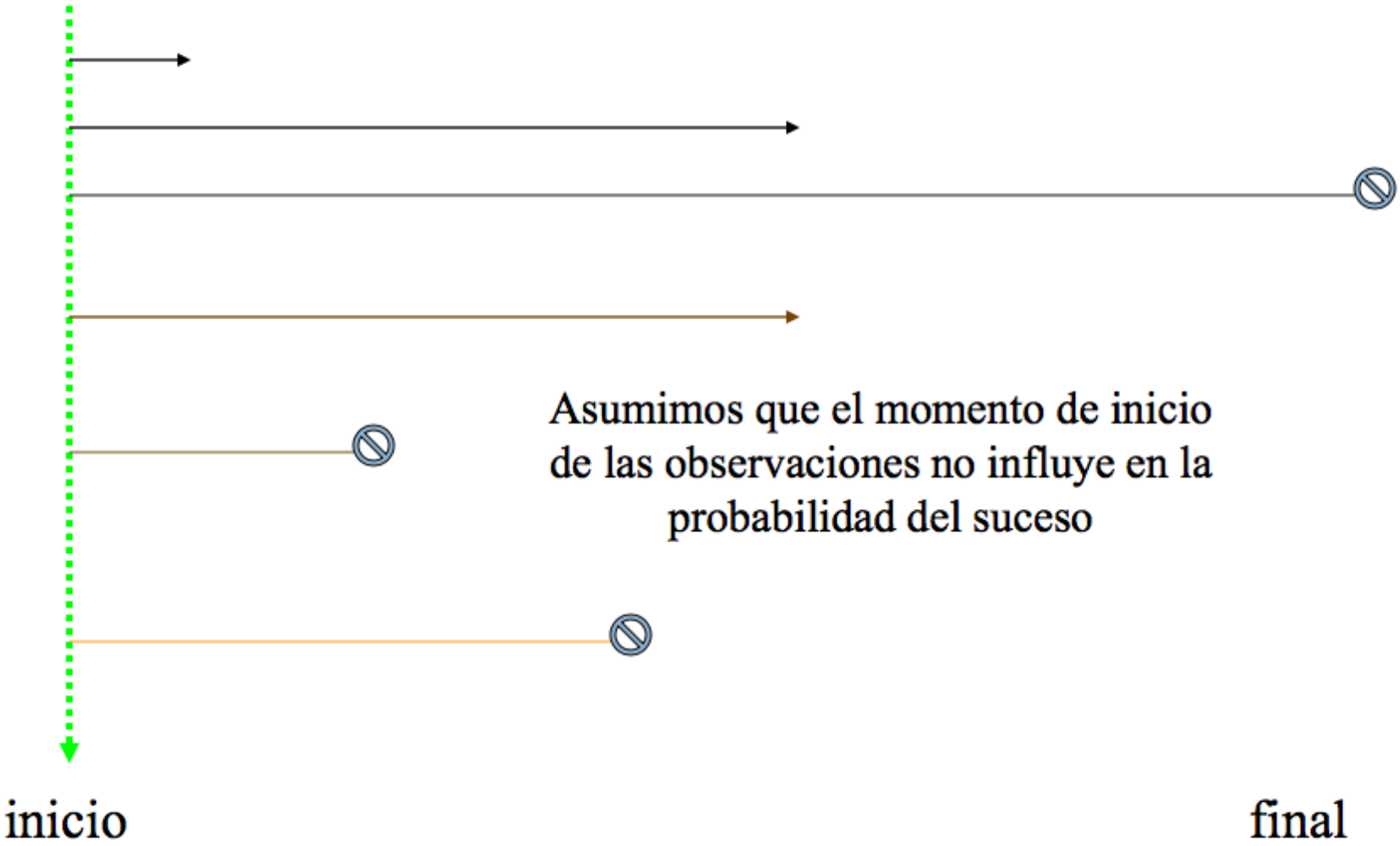
- **La <u>función de supervivencia</u> es la probabilidad de que un sujeto permanezca vivo desde la entrada en el estudio hasta un tiempo determinado (*no ocurrencia del evento*)**

- **La <u>función de riesgo</u> es la probabilidad de que a un individuo del grupo en estudio le suceda el evento en un tiempo determinado (*ocurrencia del evento*)**

Desarrollo del estudio en el tiempo

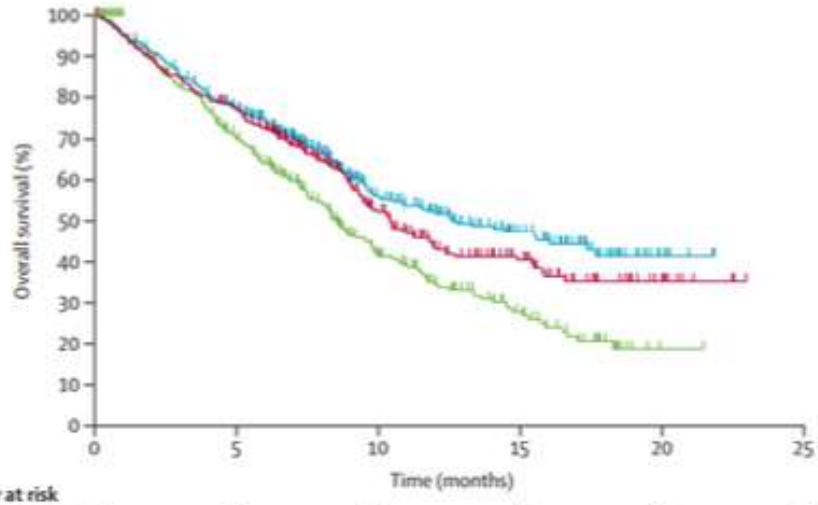


Desarrollo del estudio en el tiempo



Métodos para análisis de supervivencia

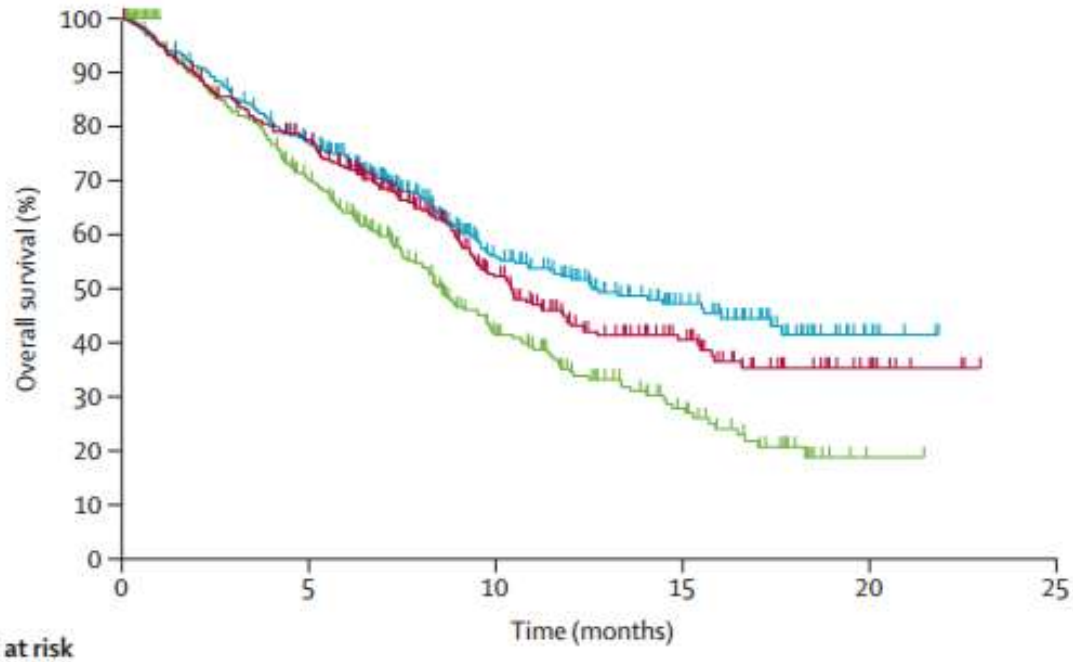
Métodos NO PARAMÉTRICOS



Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

- Método actuarial (1958, Cutler y Ederer)
- Método de Kaplan-Meier (1958, variación del método actuarial)

Métodos para análisis de supervivencia



Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

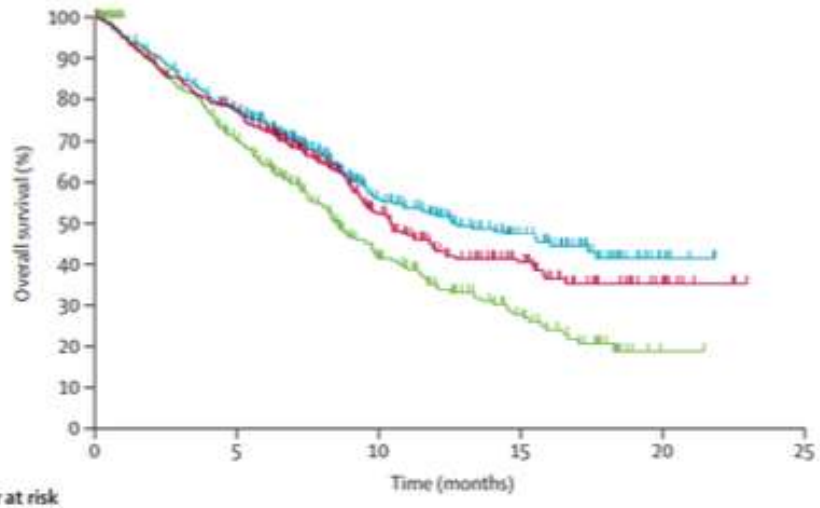
Figure 2: Kaplan-Meier analysis of overall survival

* Método Kaplan-Meier: acaba un intervalo cada vez que un paciente sufre el suceso.

* Método actuarial: divide el tiempo en intervalos iguales

Para el análisis de supervivencia se asume que…

Los pacientes que quedan en observación en un momento determinado representan bien a los que no se han observado tanto tiempo.



Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

La probabilidad se calcula como probabilidad condicionada: la p de vivir una semana = a la p de vivir el 1er día x la probabilidad de vivir el 2o día x ... x la p de vivir el 7o día.

P n días = p día1 x p día 2 x p día 3 x ... x p día n
pn= Número pacientes vivos día n/Numero pacientes vivos día (n-1)

En general, la p de vivir en el intervalo de tiempo “i” es =
a la p de vivir el intervalo t1 x la p de vivir el t2 x....x la p de vivir el t_i

Cálculo de la curva de supervivencia (Kaplan Meier)

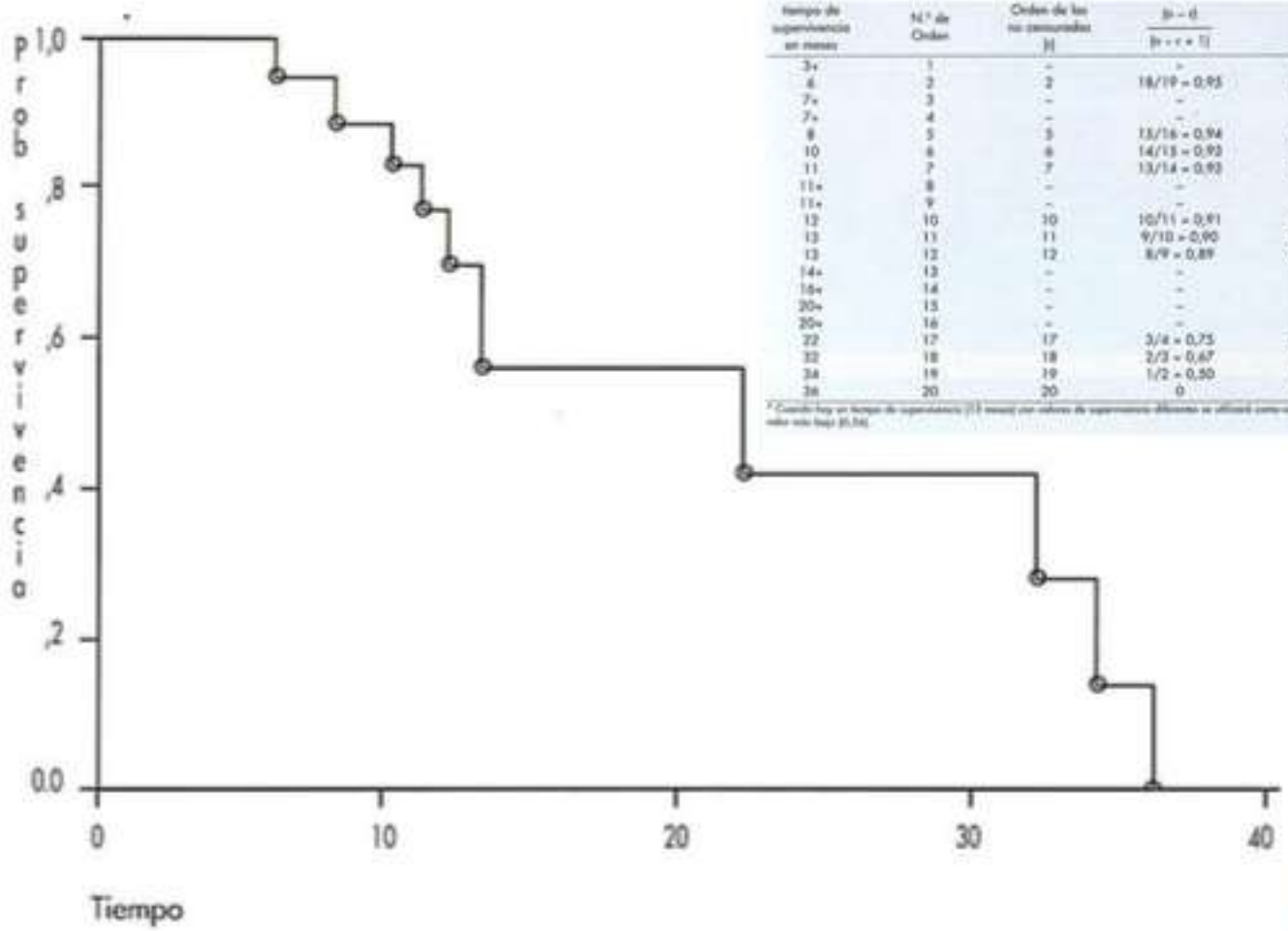
tiempo de supervivencia en meses	N.º de Orden	Orden de las no censuradas (r)	$\frac{(n-r)}{(n-r+1)}$	
3+	1	–	–	–
6	2	2	18/19 = 0,95	0,95
7+	3	–	–	–
7+	4	–	–	–
8	5	5	15/16 = 0,94	0,89
10	6	6	14/15 = 0,93	0,83
11	7	7	13/14 = 0,93	0,77
11+	8	–	–	–
11+	9	–	–	–
12	10	10	10/11 = 0,91	0,70
13	11	11	9/10 = 0,90	0,63
13	12	12	8/9 = 0,89	0,56*
14+	13	–	–	–
16+	14	–	–	–
20+	15	–	–	–
20+	16	–	–	–
22	17	17	3/4 = 0,75	0,42
32	18	18	2/3 = 0,67	0,28
34	19	19	1/2 = 0,50	0,14
36	20	20	0	0,0

X

* Cuando hay un tiempo de supervivencia (13 meses) con valores de supervivencia diferentes se utilizará como estimador el valor más bajo (0,56).

Pita Fernández S. en "Tratado de Epidemiología Clínica" 1995

Cálculo de la curva de supervivencia (kaplan- meier)

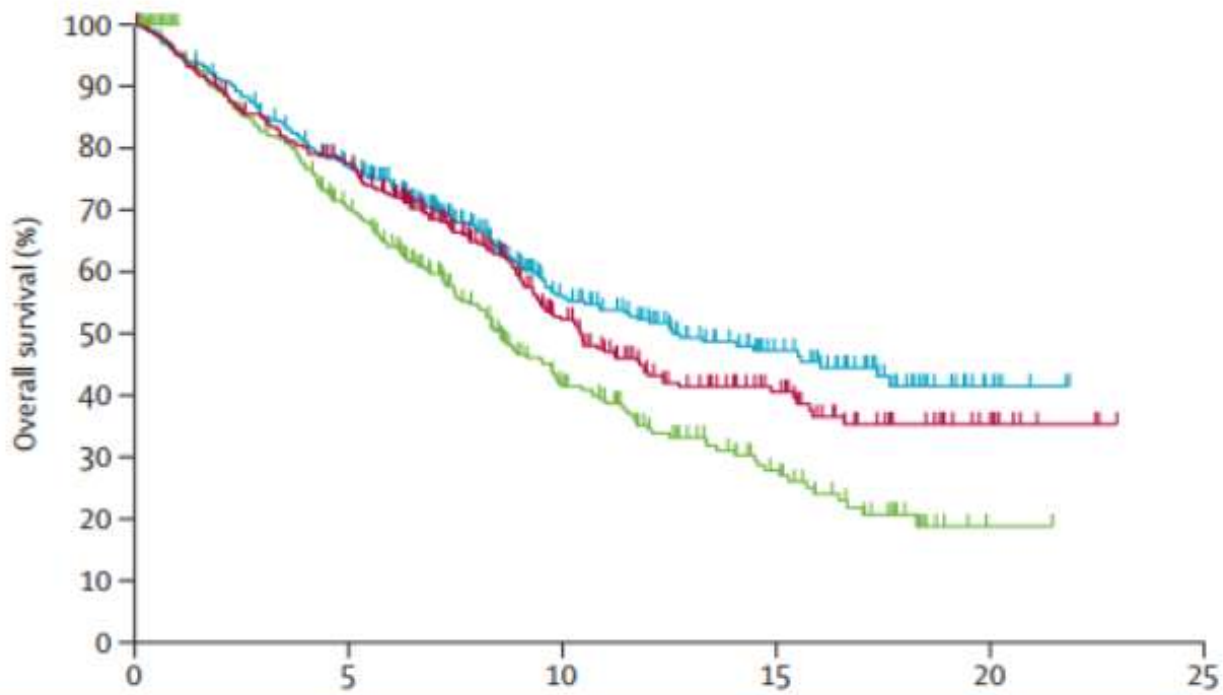


Tiempo de supervivencia en meses	Nº de Orden	Orden de los no censurados (r)	$\frac{(n-d)}{(n-r+1)}$	
3+	1	–	–	–
6	2	2	18/19 = 0,95	0,95
7+	3	–	–	–
7+	4	–	–	–
8	5	5	15/16 = 0,94	0,89
10	6	6	14/15 = 0,93	0,83
11	7	7	13/14 = 0,93	0,77
11+	8	–	–	–
11+	9	–	–	–
12	10	10	10/11 = 0,91	0,70
13	11	11	9/10 = 0,90	0,63
13	12	12	8/9 = 0,89	0,56*
14+	13	–	–	–
16+	14	–	–	–
20+	15	–	–	–
20+	16	–	–	–
22	17	17	3/4 = 0,75	0,42
32	18	18	2/3 = 0,67	0,28
34	19	19	1/2 = 0,50	0,14
36	20	20	0	0,0

*Cuando hay un tiempo de supervivencia (13 meses) con valores de supervivencia diferentes se utilizará como calculado el valor más bajo (0,56).

Pita Fernández S, en "Tratado de Epidemiología Clínica" 1995

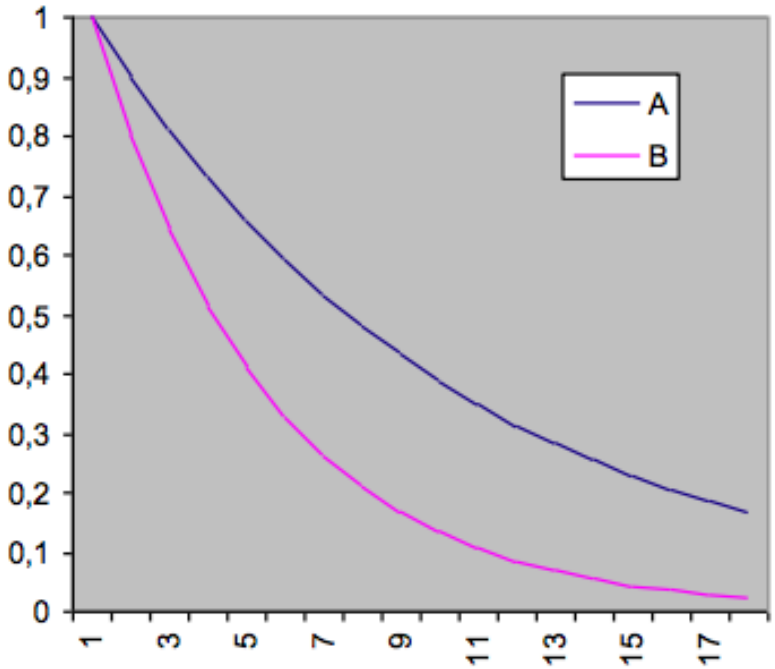
la gráfica de supervivencia es una gráfica calculada, no “real”: representa la probabilidad de no sufrir el evento en un tiempo determinado



Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

Figure 2: **Kaplan-Meier analysis of overall survival**

Comparación de 2 curvas de supervivencia

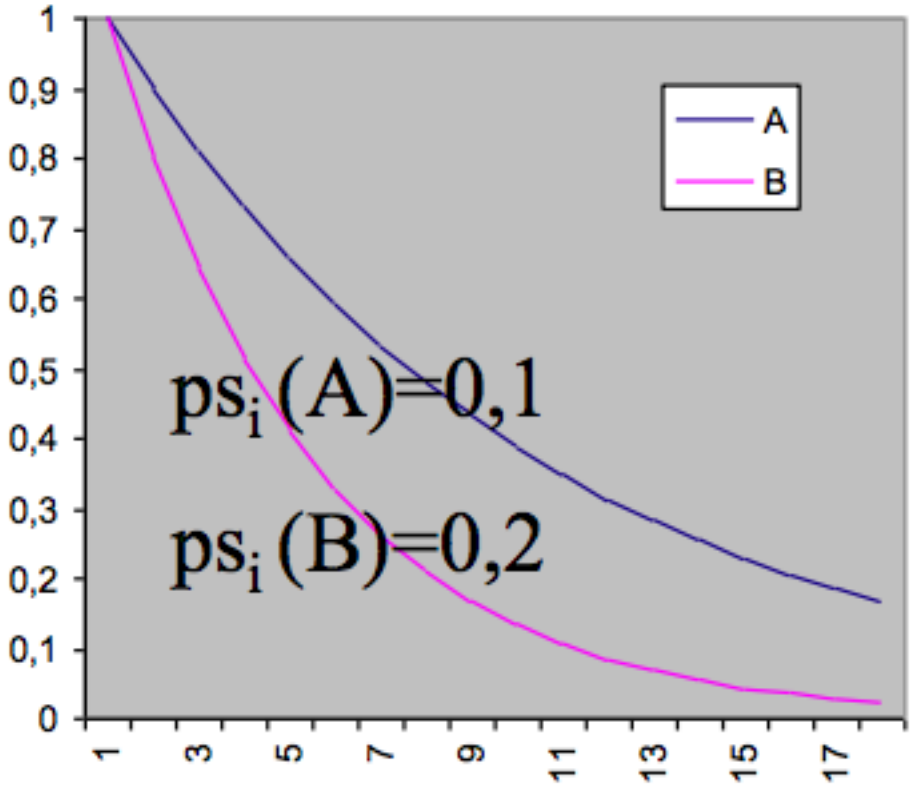


Prueba LOG-RANK

Asume que la relación de riesgos en cada intervalo permanece estable (asunción de riesgos proporcionales)

P+i (A)=ज़ङ्ग

P+i (B)=ज़ऽ़



HR = [illegible]

- Calcula la relación entre ambos riesgos (hazard ratio)
- Calcula la probabilidad de que la diferencia de supervivencia entre ambas curvas se deba al azar (p)

Ej: p=0,04

INTERPRETACIÓN DEL HR

- El Hazard Ratio (HR) se interpreta de forma análoga al riesgo relativo (RR), con sus fortalezas y debilidades (es una comparación relativa del riesgo).

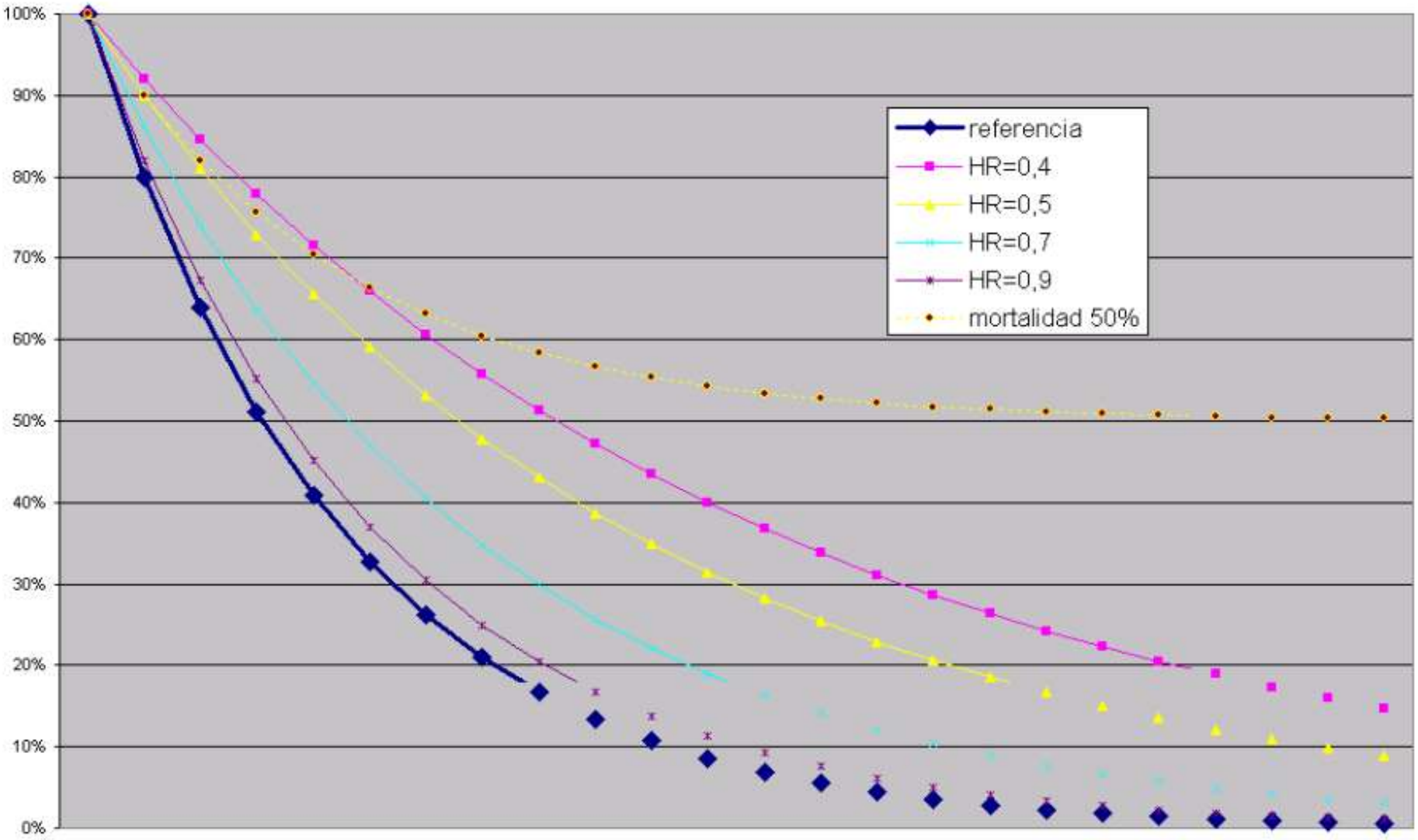
- El intervalo de confianza al 95% se considera significativo si no incluye al 1.

- Ej Pembro: Overall survival was significantly longer for pembrolizumab 2 mg/kg versus docetaxel (hazard ratio [HR] 0·71, 95% CI 0·58–0·88; p=0·0008)

- La p se considera significativa si es <0,05 (5%): la probabilidad de que la diferencia sea por azar es menor del 5%.

INTERPRETACIÓN DEL HR

- Ej: Pembro frente a Doce: **HR=0,71**
- El riesgo de morir con Pembrolizumab 2 mg/Kg es el 71% del riesgo de morir con Docetaxel en cada intervalo del periodo de seguimiento.
- Pembrolizumab reduce en un 29% el riesgo de morir que tendrían los pacientes con Docetaxel en cada intervalo del período de seguimiento.
- "En cada intervalo, un paciente que recibe Docetaxel tiene 100 papeletas para morir, mientras que un paciente tratado con Pembrolizumab tiene 71 papeletas".
- **No se reduce la mortalidad un 29%**
- **No aumentan un 29% las pacientes que sobreviven**
- **No se aumenta la supervivencia media un 29%**



Alegre del Rey EJ. Curso-taller de evaluación de medicamentos – Metodología GÉNESIS. Sevilla, Abril de 2008

- Análisis según el modelo de riesgo proporcional, o **regresión de cox** (1972)

- permite estimar la influencia de más de una variable (no ya sólo el tratamiento) sobre la variable resultado.

- eso permite cuantificar la diferencia debida al tratamiento ajustando las otras variables que pueden intervenir.

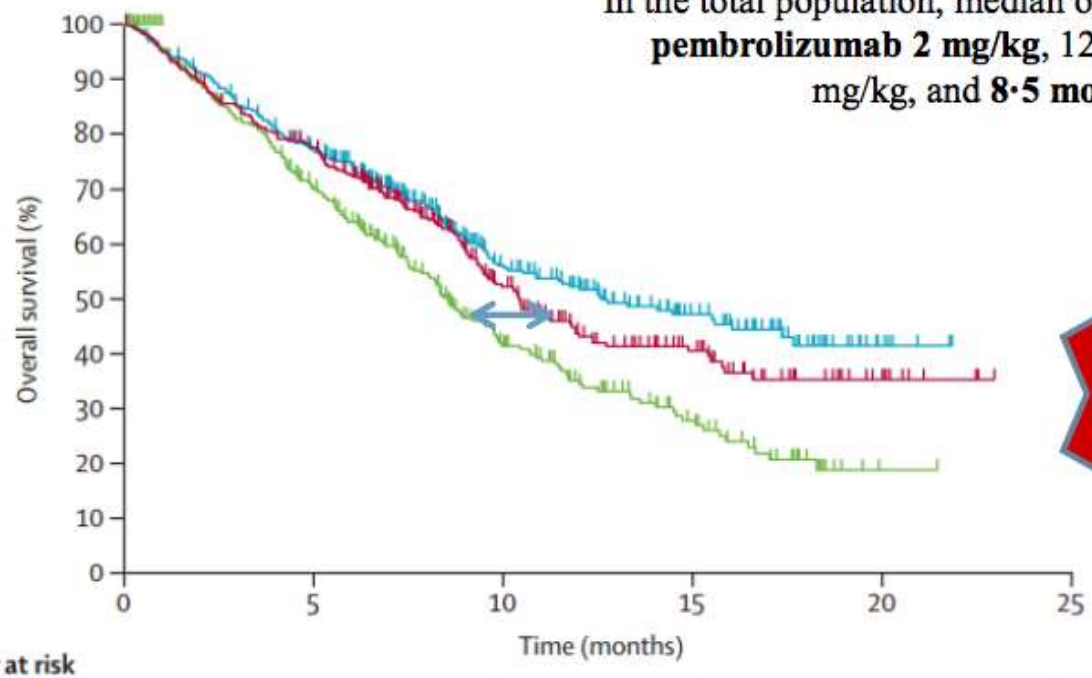
- nos aporta un **HR (IC95%)** y una **p.**

	All patients		
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=346)	Docetaxel (n=343)
Age (years)	63·0 (56·0–69·0)	63·0 (56·0–69·0)	62·0 (56·0–69·0)
Men	212 (62%)	213 (62%)	209 (61%)
Race			
White	246 (72%)	250 (72%)	251 (73%)
Asian	73 (21%)	72 (21%)	72 (21%)
Black or African American	13 (4%)	8 (2%)	7 (2%)
Other	5 (1%)	5 (1%)	2 (1%)
Unknown	7 (2%)	11 (3%)	11 (3%)
Region			
East Asia	64 (19%)	64 (18%)	62 (18%)
Not east Asia	280 (81%)	282 (82%)	281 (82%)
ECOG performance status*			
0	112 (33%)	120 (35%)	116 (34%)
1	229 (67%)	225 (65%)	224 (65%)
2	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
3	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
Unknown	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
Histology			
Squamous	76 (22%)	80 (23%)	66 (19%)
Non-squamous	240 (70%)	244 (71%)	240 (70%)
Other	9 (3%)	6 (2%)	10 (3%)
Unknown	19 (6%)	16 (5%)	27 (8%)
PD-L1 TPS			
≥50%	139 (40%)	151 (44%)	152 (44%)
1–49%	205 (60%)	195 (56%)	191 (56%)
Smoking status			
Former or current	279 (81%)	285 (82%)	269 (78%)
Never	63 (18%)	60 (17%)	67 (20%)
Unknown	2 (1%)	1 (<1%)	7 (2%)
Stable brain metastases	56 (16%)	48 (14%)	48 (14%)
EGFR status			
Wild-type	293 (85%)	288 (83%)	294 (86%)
Mutant	28 (8%)	32 (9%)	26 (8%)
Unknown	23 (7%)	26 (8%)	23 (7%)
ALK translocation			
No	307 (89%)	305 (88%)	310 (90%)
Yes	2 (1%)	4 (1%)	2 (1%)
Unknown	35 (10%)	37 (11%)	31 (9%)
Previous systemic therapies			
Adjuvant	6 (2%)	7 (2%)	3 (1%)
Neo-adjuvant	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)

Análisis de la magnitud de la diferencia

- El HR nos da una idea *relativa* del riesgo
- No podemos calcular el aumento de la supervivencia media hasta que no hayan muerto todos.
- La diferencia de las medianas de supervivencia es la medida más usada.

In the total population, median overall survival was **10·4 months with pembrolizumab 2 mg/kg**, 12·7 months with pembrolizumab 10 mg/kg, and **8·5 months with docetaxel**. O



1,9 meses

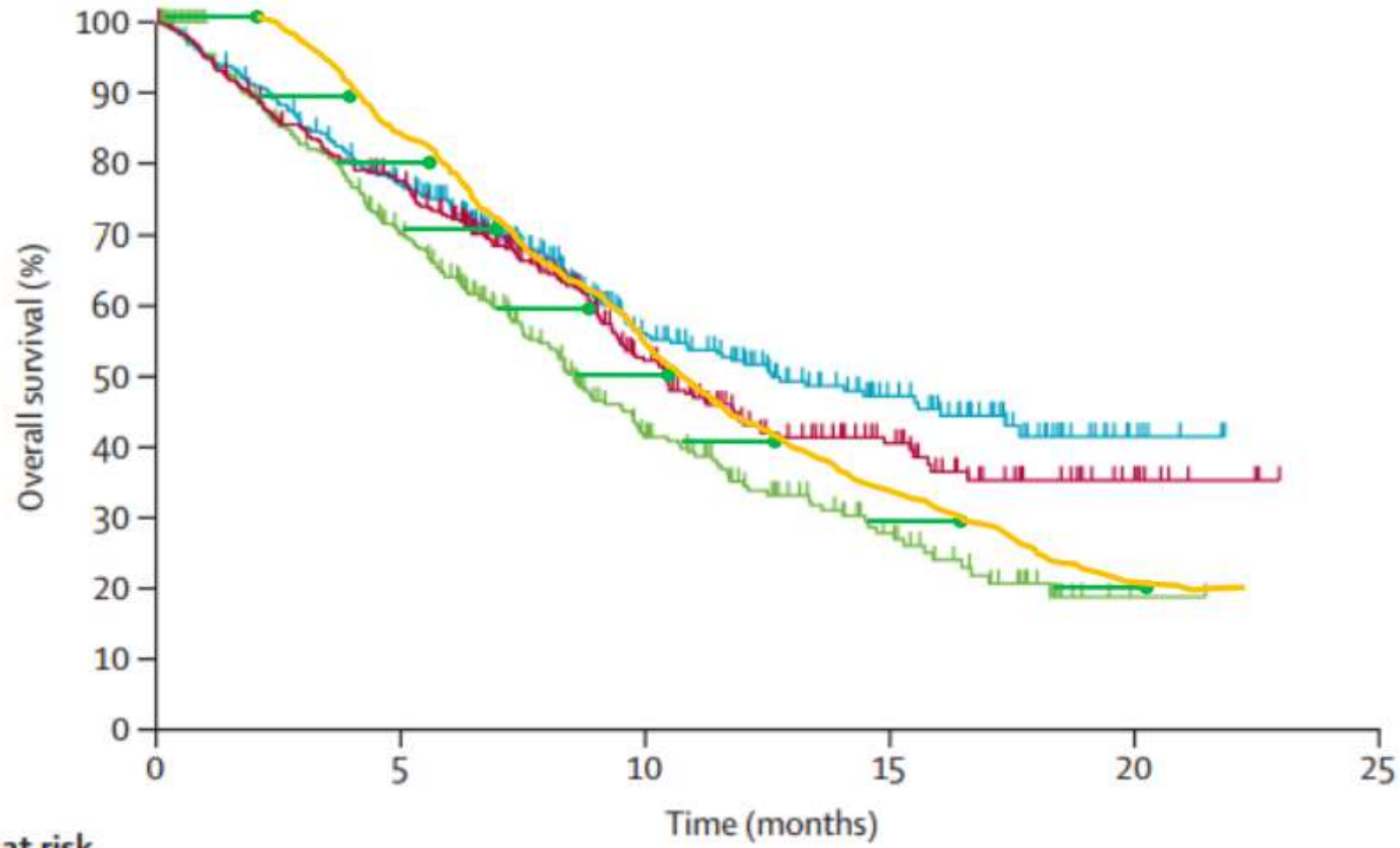
Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

interpretación del aumento en la mediana de la supervivencia

Ej: Pembrolizumab:
Aumento de la mediana de supervivencia: 1,9 meses.

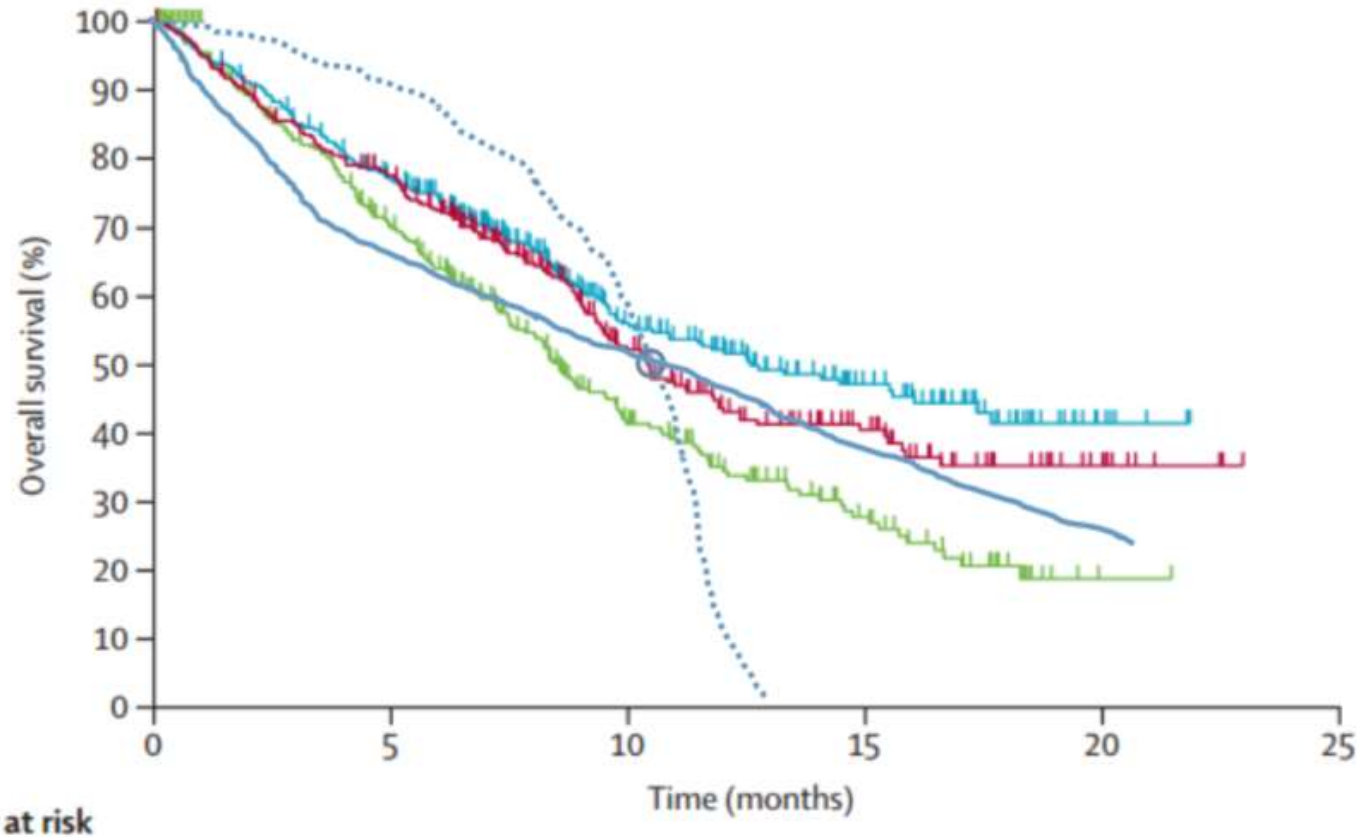
En el grupo con Pembrolizumab se tardan 1,9 meses más en que fallezcan la mitad de los pacientes.

NO significa que los pacientes vivan de media 1,9 meses más



Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

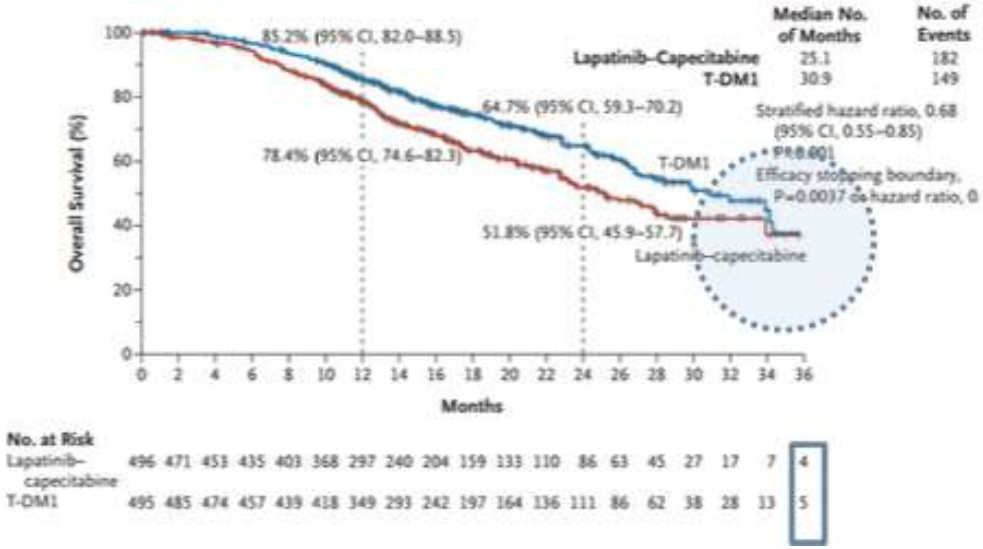
La relación entre la diferencia de medianas y el HR no es suficientemente buena; depende de la forma de la curva

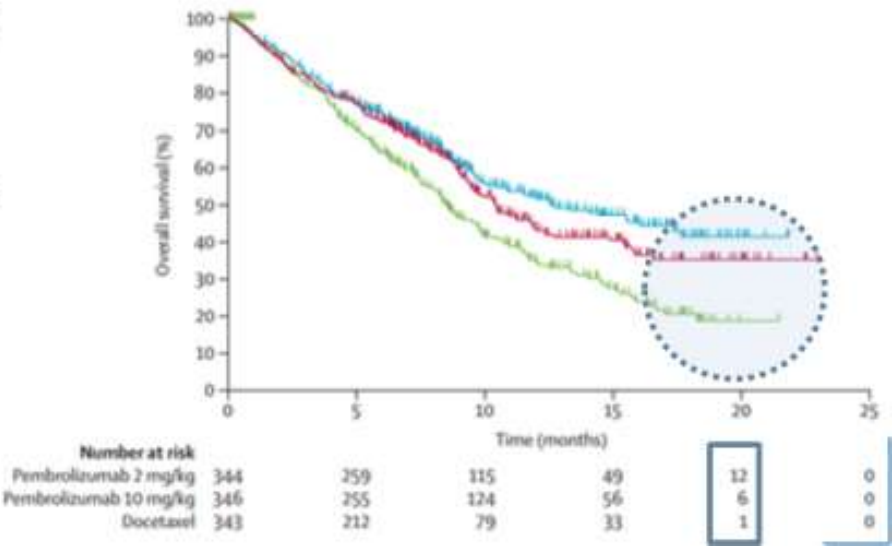


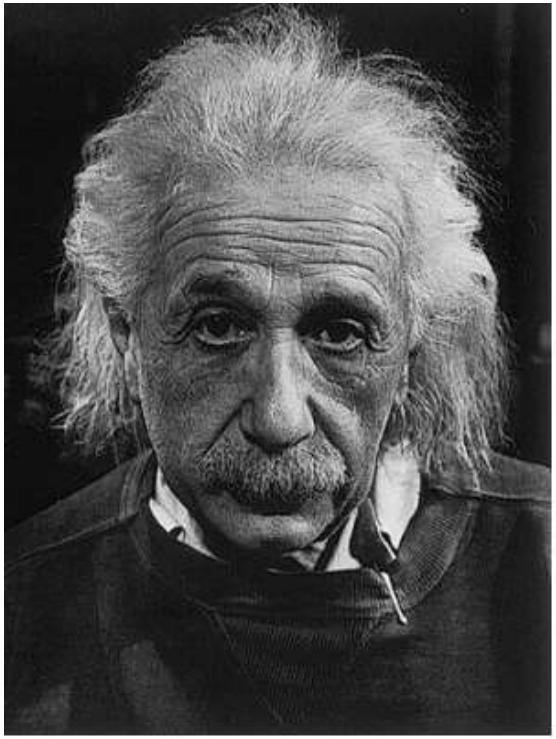
Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

No darle excesivo peso a la diferencia de medianas, analizar la curva y atender al HR

¡Cuidado! NO sobreinterpretar el final de la curva, quedan pocos pacientes!!!!







ENTONCES... ¿QUÉ ES EL *"HAZARD RATIO"*?

EL HAZARD RATIO
ES EL HAZARD RATIO

¡¡y no le des más vueltas!!