

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

SOLO2/ENGOT-Ov21: Supervivencia global y Libre de progresión y daños, durante un período de observación de 72 meses, en pacientes con cáncer de ovario seroso o endometroide de alto grado, recidivante, BRCA 1 ó 2 positivo, que habían recibido al menos 2 regímenes de platino.

- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, on behalf of the SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274-1284.

- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, on behalf of the SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):620-631.

Abreviaturas: **ABC:** área bajo la curva; **EA:** efecto/s adverso/s; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLP:** tiempo de supervivencia libre de progresión; **PtSLP:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de progresión.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de ovario es una enfermedad de difícil diagnóstico, ya que su presentación suele ser indolente, y cuando comienza a dar síntomas nos encontramos con estadios avanzados que dificultan la curación de las pacientes. La primera línea de tratamiento se suele basar en la combinación de citorreducción completa y quimioterapia basada en platino y taxanos, pero a pesar de ello hasta un 50% de las pacientes recaen de su enfermedad. A partir de esta situación, las posibilidades de tratamiento se basan en quimioterapia fundamentalmente. Por ello en los últimos años se han investigado tratamientos de mantenimiento tras la quimioterapia, como los antiangiogénicos (bevacizumab), o los inhibidores de la Poli ADP-Ribosa Polimerasa o PARP (olaparib, niraparib o rucaparib), con el propósito de intentar alargar el tiempo sin quimioterapia de las pacientes y así evitar la toxicidad derivada de la misma.

El ensayo SOLO2/ENGOT-Ov21 se ha diseñado para averiguar si olaparib muestra un balance de beneficios y daños mejor que placebo en pacientes con cáncer de ovario recidivante con mutación en BRCA 1 o BRCA 2 y que hayan presentado respuesta a la quimioterapia basada en platino.

OBJETIVO: Comparar los beneficios (Supervivencia global y Libre de progresión) y daños, durante un período de observación de 72 meses, en pacientes con cáncer de ovario seroso o endometroide de alto grado, recidivante, BRCA 1 ó 2 positivo, que habían recibido al menos 2 regímenes de platino.

MÉTODOS: Ensayo clínico Fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico, estratificado por dos criterios: a) respuesta a la QMT-platino previa (completa vs parcial); b) Intervalos libres de platino (> 6 a 12 meses vs > 12 meses).

RESULTADOS: En un período de observación de 72 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 196 pacientes en el Grupo A [Olaparib] y 99 en el Grupo B [Placebo]. Y para los efectos adversos, 195 y 99 respectivamente.

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de las evidencias según el sistema GRADE en el **suplemento 2**.

Dado que el editor (de la revista Lancet) nos informa las censuras, nosotros hemos podido desarrollar y calcular las **Funciones y Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier para las variables Mortalidad global y Progresión de enfermedad o muerte**, cuyos resultados y representaciones gráficas mostramos en las **hojas fs-1, 2, 3 y 4**.

1º Supervivencia Global [OS] en la Función de Supervivencia

Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [Placebo], sin eliminar (censurar) en el grupo de control los 38/99 (38%) que comienzan a tomar olaparib desde el mes 42 a 48: En el % de Supervivencia Global no se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre el Grupo A y el Grupo B en ninguno de los cortes temporales semestrales, es decir a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 40, 42, 48, 54, 60, 66 y 72 meses, $p > 0,05$ mediante test log-rank (**hoja fs-1**). La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA en el resultado formal de la función de supervivencia, pero no en el resultado material (ver este apartado en el **suplemento 2**).

A los 72 meses, el “% de Supervivencia” fue un 38% en el grupo de intervención y un 30% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “Muertos” / “Supervivientes” / “Censurados”, fueron 59% / 0% / 41% en el grupo de intervención y 66% / 0% / 34% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la **Mediana de Supervivencia** se produjo a los 50,8 meses, cuando quedaban 92 (47%) supervivientes en riesgo de los 196 que iniciaron; y la **Mediana de Supervivientes** se produjo a los 48 meses, cuando por definición operatoria quedaban 98 (50%) supervivientes en riesgo de los 196 que iniciaron. En el grupo de control, la **Mediana de Supervivencia** se produjo a los 38,5 meses, en el percentil 47%; y la **Mediana de Supervivientes** a los 36,4 meses, en el percentil 50% de los 99 que iniciaron.

Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [Placebo], eliminando (censurando) en el grupo de control los 38/99 (38%) que comienzan a toman olaparib desde el mes 42 a 48: En el % de Supervivencia Global se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Grupo A y el Grupo B en los cortes temporales semestrales de 18 a 48 meses, es decir a los 18, 24, 30, 36, 40, 42, 48 meses, $p < 0,05$ mediante test log-rank (**hoja fs-2**). La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como BAJA en el resultado formal de la función de supervivencia, pero no en el resultado material (ver este apartado en el **suplemento 2**).

2º Supervivencia Libre de Progresión [PFS] en la Función de Supervivencia

Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [Placebo], evaluada por el Comité de revisión central independiente, cegado: En el % de Supervivencia Libre de Progresión se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Grupo A y el Grupo B en todos los cortes temporales trimestrales de 3 a 33 meses, es decir a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 y 30 meses, $p < 0,05$ mediante test log-rank (**hoja fs-3**). La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA en el resultado formal de la función de supervivencia, pero no en el resultado material (ver este apartado en el **suplemento 2**). A continuación, resumimos sólo como ejemplo el corte hasta los 6 meses.

Supervivencia Libre de Progresión a los 9 meses en la Función de Supervivencia condicionada a las censuras: Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 9 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 5,1 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de progresión (tSLP)* tanto con la intervención como con el control; **b)** 2,8 meses (84 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia*

Libre de progresión (PtSLP) gracias a la intervención; y **c)** 1,2 meses de tiempo en estatus de progresión de enfermedad o muerte, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando la estimación puntual NNT = 3, encontramos que, de cada 3 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento progresión o muerte durante los 9 meses si los tres pacientes se tratan con la intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento progresión o muerte tras 3 meses si los tres pacientes se tratan con el control; **b)** 1 no tendrá el evento de progresión o muerte durante los 9 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tendrá el evento de progresión o muerte tras 5 meses con la intervención y tras 3 con el control.

A los 30 meses, el “% de Supervivencia” fue un 55% en el grupo de intervención y un 22% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “Muertos” / “Supervivientes” / “Censurados”, fueron 41% / 2% / 58% en el grupo de intervención y 71% / 0% / 29% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la *Mediana de Supervivencia* se produjo a los 30,9 meses, cuando quedaban 2 (1%) supervivientes en riesgo de los 196 que iniciaron; y la *Mediana de Supervivientes* se produjo a los 16 meses, cuando por definición operatoria quedaban 98 (50%) supervivientes en riesgo de los 196 que iniciaron. En el grupo de control, la *Mediana de Supervivencia* se produjo a los 4,7 meses, en el percentil 42%; y la *Mediana de Supervivientes* a los 4 meses, en el percentil 50% de los 99 que iniciaron.

3º Efectos adversos sin especificar el grado de asociación con los fármacos de estudio

Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [Placebo]:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra del grupo A [Olaparib] en: **a) EA que motivan discontinuación tratamiento (17% vs 3%); b) EA que motivan discontinuación tratamiento relacionados con los fármacos de estudio (13% vs 1%); c) EA que motivan reducción de dosis (28% vs 3%); d) EA que motivan interrupción de la dosis (50% vs 19%); e) EA que conducen a la muerte (4% vs 0%); f) EA serious, graves (26% vs 8%).**

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **hojas fs** (con las funciones de supervivencia); **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los 3 tiempos biográficos con los 3 destinos del NNT).

<p>Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.</p>

Tabla nnt-1 (sin IC 95%, y con % Supervivencia calculada por Función K-M): Pacientes de 56 años [IQR, 49 a 63] con cáncer de ovario seroso o endometroide de alto grado, recidivante, BRCA 1 ó 2 positivo, que habían recibido al menos 2 regímenes de platino.

ECA SOLO2/ENGOT-Ov21	Olaparib; n= 196	Placebo; n= 99	Medidas del efecto, calculadas desde los HR crudos obtenidos mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso		
	% Supervivencia calculada por Función K-M	% Supervivencia calculada por Función K-M	HR (sólo estimación puntual, sin IC)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT (sólo estimación puntual, sin IC)

Valor de p

% de pacientes MATERIALMENTE tocables "Muertos/ Con progreso o muertos", "Supervivientes/ Supervivientes libres de progresión" y "Censurados", tratados con:	
Olaparib	Placebo

Áreas Bajo las Curvas por polígonos, desde la Función K-M de Supervivencia		
Olaparib; n= 196	Placebo; n= 99	Diferencia
ABC por polígonos, meses	ABC por polígonos, meses	ABC por polígonos, meses

% Supervivencia Global (condicionada por las censuras), sin eliminar (censurar) en el grupo de control los 38/99 (38%) que comienzan a tomar olaparib desde el mes 42 a 48

A los 12 meses	96,9%	97,0%	1,02	-0,1%	-1413	p > 0,05
A los 18 meses	89,6%	83,4%	0,60	6,2%	16	p > 0,05
A los 24 meses	76,6%	70,7%	0,77	5,9%	17	p > 0,05
A los 30 meses	69,7%	61,1%	0,73	8,6%	12	p > 0,05
A los 36 meses	64,4%	53,6%	0,71	10,8%	9	p > 0,05
A los 42 meses	56,9%	45,0%	0,71	11,9%	8	p > 0,05
A los 48 meses	53,1%	40,7%	0,71	12,3%	8	p > 0,05
A los 54 meses	46,6%	35,4%	0,74	11,2%	9	p > 0,05
A los 60 meses	42,2%	33,2%	0,78	9,0%	11	p > 0,05
A los 66 meses	39,0%	32,2%	0,83	6,8%	15	p > 0,05
A los 72 meses	38,0%	30,1%	0,81	7,8%	13	p > 0,05

59% / 4% / 37%	66% / 0% / 34%
----------------	----------------

ABC Supervivencia Goba

11,9	11,9	0,0	p > 0,05
17,5	17,3	0,2	p > 0,05
22,5	21,9	0,5	p > 0,05
26,9	25,9	1,0	p > 0,05
30,9	29,3	1,5	p > 0,05
34,5	32,3	2,2	p > 0,05
37,8	34,9	2,9	p > 0,05
40,8	37,2	3,6	p > 0,05
43,5	39,2	4,3	p > 0,05
45,9	41,2	4,7	p > 0,05
48,2	43,0	5,2	p > 0,05

% Supervivencia Global (condicionada por las censuras), eliminando (censurando) en el grupo de control los 38/99 (38%) que comienzan a tomar olaparib desde el mes 42 a 48

A los 12 meses	96,9%	96,0%	0,76	0,9%	106	p < 0,05
A los 18 meses	89,6%	80,3%	0,50	9,3%	11	p < 0,05
A los 24 meses	76,6%	64,3%	0,60	12,4%	8	p < 0,05
A los 30 meses	69,7%	53,5%	0,58	16,2%	6	p < 0,05
A los 36 meses	64,4%	49,3%	0,62	15,1%	7	p < 0,05
A los 42 meses	56,9%	38,6%	0,59	18,3%	5	p < 0,05
A los 48 meses	53,1%	35,1%	0,61	17,9%	6	p < 0,05
A los 54 meses	46,6%	35,1%	0,73	11,4%	9	p < 0,05
A los 60 meses	42,2%	35,1%	0,87	7,1%	14	p < 0,05
A los 66 meses	39,0%	35,1%	0,90	3,8%	26	p < 0,05
A los 72 meses	38,0%	35,1%	0,93	2,8%	36	p < 0,05

59% / 4% / 37%	62% / 0% / 38%
----------------	----------------

% Supervivencia Libre de Progresión (condicionada por las censuras), evaluada por el Comité de revisión central independiente, cegado

A los 3 meses	92,9%	68,7%	0,20	24,2%	4	p < 0,05
A los 6 meses	80,7%	35,5%	0,21	45,3%	2	p < 0,05
A los 9 meses	73,6%	28,6%	0,24	45,0%	2	p < 0,05
A los 12 meses	67,3%	25,5%	0,29	41,9%	2	p < 0,05
A los 15 meses	63,7%	23,9%	0,31	39,8%	3	p < 0,05
A los 18 meses	59,4%	23,9%	0,36	35,5%	3	p < 0,05
A los 21 meses	57,3%	22,2%	0,37	35,2%	3	p < 0,05
A los 24 meses	55,2%	22,2%	0,39	33,1%	3	p < 0,05
A los 27 meses	55,2%	22,2%	0,39	33,1%	3	p < 0,05
A los 30 meses	55,2%	22,2%	0,39	33,1%	3	p < 0,05

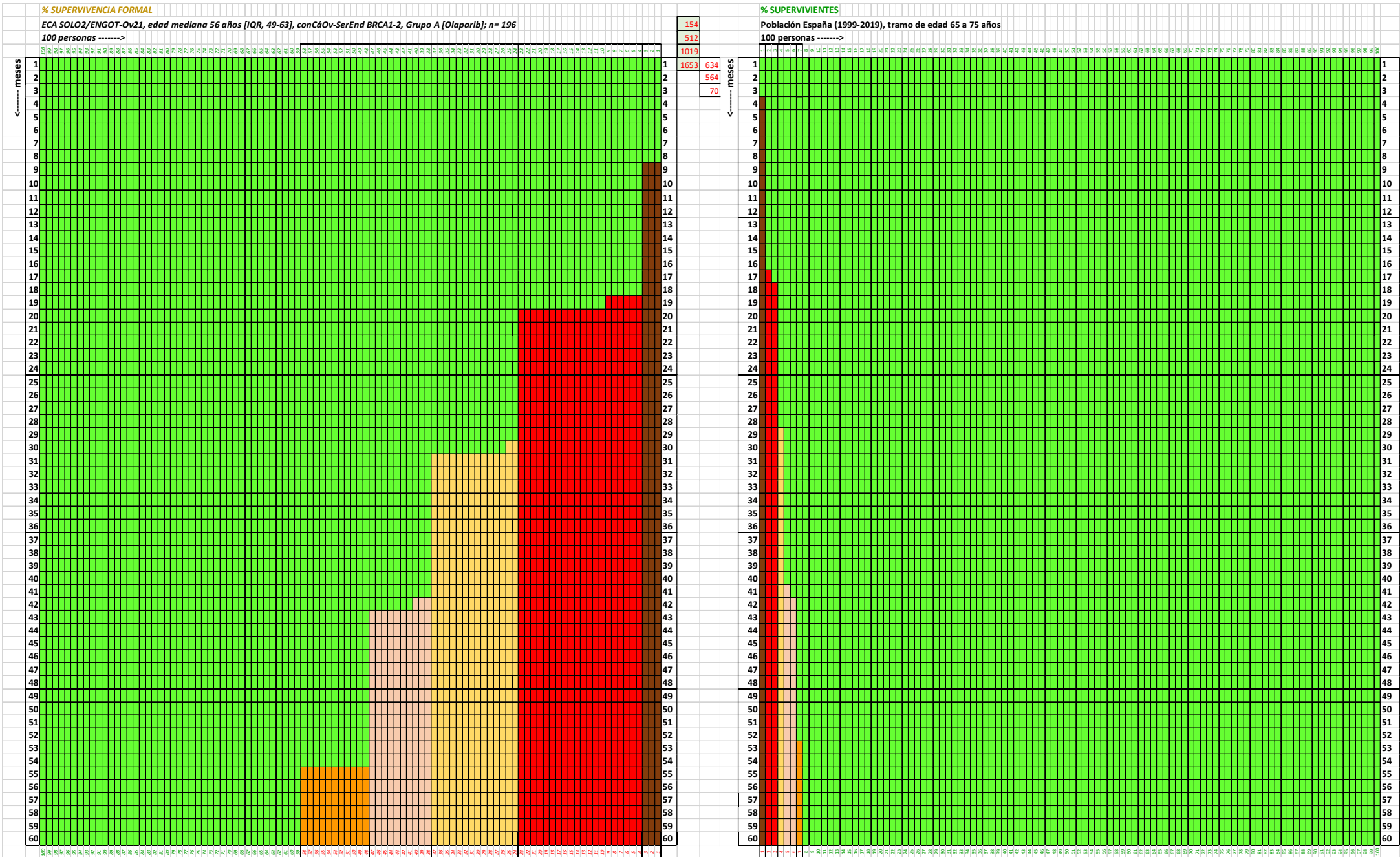
41% / 0% / 59%	71% / 0% / 29%
----------------	----------------

ABC Supervivencia Libre de Progresión

2,9	2,5	0,4	p < 0,05
5,5	4,1	1,4	p < 0,05
7,8	5,1	2,8	p < 0,05
9,9	5,9	4,1	p < 0,05
11,9	6,6	5,3	p < 0,05
13,7	7,3	6,4	p < 0,05
15,5	8,0	7,5	p < 0,05
17,2	8,7	8,5	p < 0,05
18,8	9,3	9,5	p < 0,05
20,5	10,0	10,5	p < 0,05

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Gráfico g-1.b [OS, Grupo A1 vs Grupo B1 vs Población Española de 65-75 años]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos de cada 100 personas (3d%)" en Supervivencia y Supervivientes, a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses.



Hoja fs-3 [PFS, Grupo A vs Grupo B, por el comité central]: % y ABC Función Supervivencia Libre de Progresión, Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [PI]; (Figura 2B, pág 179)

Grupo de intervención: Olaparib, n= 196										% Función K-M de Supervivencia LP condicionada a los censuras										ABC suma de polígonos, Función K-M Supervivencia LP		Diferencia ABC entre los grupos							
Cens Acum al final intervalo	Ev Acum fin intervala	tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n _i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	Eventos (al final del intervalo)	Censurados (al final del intervalo)	S _i = Supervivientes (al final del intervalo)	% eventos de cada intervalo / sujetos en riesgo	S _i = Supervivencia de cada tramo temporal	S _i = condicionada a la S anterior (al final del intervalo)	ln S _i ²	n _i - s _i	n _i * s _i	n _i - s _i / n _i * s _i	Sumad {n _i - s _i / n _i * s _i }	1% _i	Z _{apf} (0,05)	Z _{apf} (0,95) * 1% _i	100 * (1 - Z _{apf} (0,95) * 1% _i)	100 * (1 - Z _{apf} (0,05) * 1% _i)	S _i ^{EXP} = 2 * n _i ² * EE _i = Límite inferior del IC 95%	S _i ^{EXP} = 2 * n _i ² * EE _i = Límite superior del IC 95%	tiempo final del intervalo (meses)	tSLP = ABC Supervivencia LP, intervalo	tSLP = ABC Supervivencia LP, acumulada	PtSLP = Diferencia Interv - Contr en ABC Supervivencia LP, acumulada			
0	0	0	0	196	0	0	196	0,00%	100,0%	100,0%	0,00	0	39416	0,000	0,000	0,00	1,96	0,00	1,00	1,00	100%	100%							
6	14	0	3	196	14	6	176	7,14%	92,9%	92,9%	0,01	20	34906	0,001	0,001	0,00	1,96	0,00	1,00	1,00	93%	93%	3	2,8929	2,9	0,4			
11	37	3	6	176	23	5	148	13,07%	86,9%	80,7%	0,05	28	26048	0,001	0,002	0,10	1,96	0,05	0,31	0,60	73%	86%	6	2,6037	5,5	1,4			
18	50	6	9	148	13	7	128	8,78%	91,2%	73,6%	0,03	20	18944	0,001	0,003	0,11	1,96	0,33	0,40	0,42	65%	80%	9	2,3153	7,8	2,8			
23	61	9	12	128	11	5	112	8,59%	91,4%	67,3%	0,16	16	14136	0,001	0,004	0,16	1,96	0,31	0,36	0,44	55%	75%	12	2,1140	9,9	4,1			
26	67	12	15	112	6	3	103	5,36%	94,6%	63,7%	0,20	9	10336	0,001	0,005	0,25	1,96	0,29	0,34	0,44	55%	71%	15	1,9650	11,9	5,3			
34	74	15	18	103	7	8	88	6,80%	93,2%	55,4%	0,27	15	8864	0,002	0,006	0,25	1,96	0,30	0,25	0,44	50%	68%	18	1,8460	13,7	6,4			
37	77	18	21	88	3	3	82	3,41%	96,6%	57,3%	0,31	6	7736	0,001	0,007	0,25	1,96	0,30	0,25	0,44	47%	66%	21	1,7507	15,5	7,5			
46	86	21	24	82	3	49	30	3,66%	96,3%	55,2%	0,35	52	2460	0,021	0,028	0,28	1,96	0,36	0,44	0,57	36%	71%	24	1,6889	17,2	8,5			
86	80	24	27	30	0	2	28	0,00%	100,0%	55,2%	0,35	2	890	0,002	0,031	0,29	1,96	0,36	0,44	0,56	35%	72%	27	1,6574	18,8	9,5			
113	80	27	30	28	0	25	3	0,00%	100,0%	55,2%	0,35	25	84	0,208	0,328	0,31	1,96	0,39	0,64	0,45	2%	91%	30	1,6574	20,5	10,5			
114	81	30	33	3	1	1	1	33,33%	66,7%	36,8%	1,00	2	0,667	0,995	0,995	1,96	0,96	2,08	0,14	0%	87%	33	1,3812	21,9	10,5				
115	81	33	36	1	0	1	0	0,00%	100,0%	36,8%	1,00	1	0	0,1000/01	0,1000/1	0,1000/1	1,96	0,1000/1	0,1000/1	0,1000/1	#/REF!	#/REF!	36	#/REF!	#/REF!	#/REF!			
				Suma:	81	115	0																						
					41%	59%	0%																						

Grupo de control: Placebo, n= 99										% Función K-M de Supervivencia LP condicionada a los censuras										ABC suma de polígonos, Función K-M Supervivencia LP		Diferencia ABC entre los grupos							
Cens Acum al final intervalo	Ev Acum fin intervala	tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n _i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	Eventos (al final del intervalo)	Censurados (al final del intervalo)	S _i = Supervivientes (al final del intervalo)	% eventos de cada intervalo / sujetos en riesgo	S _i = Supervivencia de cada tramo temporal	S _i = condicionada a la S anterior (al final del intervalo)	ln S _i ²	n _i - s _i	n _i * s _i	n _i - s _i / n _i * s _i	Sumad {n _i - s _i / n _i * s _i }	1% _i	Z _{apf} (0,05)	Z _{apf} (0,95) * 1% _i	100 * (1 - Z _{apf} (0,95) * 1% _i)	100 * (1 - Z _{apf} (0,05) * 1% _i)	S _i ^{EXP} = 2 * n _i ² * EE _i = Límite inferior del IC 95%	S _i ^{EXP} = 2 * n _i ² * EE _i = Límite superior del IC 95%	tiempo final del intervalo (meses)	tSLP = ABC Supervivencia LP, intervalo	tSLP = ABC Supervivencia LP, acumulada	PtSLP = Diferencia Interv - Contr en ABC Supervivencia LP, acumulada			
0	0	0	0	99	0	0	99	0,00%	100,0%	100,0%	0,00	0	9801	0,000	0,000	0,00	1,96	0,00	1,00	1,00	100%	100%							
6	31	0	3	99	31	6	62	31,31%	68,7%	68,7%	0,14	37	6138	0,006	0,006	0,00	1,96	0,00	1,00	1,00	69%	69%	3	2,5	2,5	0			
12	61	3	6	62	30	6	26	48,39%	51,6%	35,5%	1,08	36	1612	0,022	0,028	0,16	1,96	0,32	0,37	0,43	24%	47%	6	1,6	4,1	2,5			
15	66	6	9	26	5	3	18	19,23%	80,8%	28,6%	1,56	8	468	0,017	0,045	0,17	1,96	0,33	0,40	0,42	17%	41%	9	1,0	5,1	4,1			
15	68	9	12	18	2	0	16	11,11%	88,9%	25,5%	1,81	2	288	0,007	0,052	0,17	1,96	0,33	0,40	0,42	15%	37%	12	0,8	5,9	5,1			
16	69	12	15	16	1	1	14	6,25%	93,8%	23,9%	2,05	2	224	0,009	0,061	0,17	1,96	0,34	0,40	0,43	13%	36%	15	0,7	6,6	5,9			
16	69	15	18	14	0	0	14	0,00%	100,0%	23,9%	2,05	0	196	0,000	0,061	0,17	1,96	0,34	0,40	0,43	13%	36%	18	0,7	7,3	6,6			
18	70	18	21	14	1	2	11	7,14%	92,9%	22,2%	2,27	3	154	0,019	0,081	0,19	1,96	0,37	0,45	0,60	11%	35%	21	0,7	8,0	7,3			
23	70	21	24	11	0	5	6	0,00%	100,0%	22,2%	2,27	5	66	0,016	0,157	0,26	1,96	0,51	0,67	0,60	8%	41%	24	0,7	8,7	8,0			
24	70	24	27	6	0	1	5	0,00%	100,0%	22,2%	2,27	1	30	0,033	0,190	0,29	1,96	0,57	0,76	0,57	7%	43%	27	0,7	9,3	8,7			
29	70	27	30	5	0	5	0	0,00%	100,0%	22,2%	2,27	5	0	0,1000/01	0,1000/01	0,1000/01	1,96	0,1000/01	0,1000/01	0,1000/01	#/DIV/0!	#/DIV/0!	30	0,7	10,0	9,3			
29	70	30	33	0	0	0	0	0,00%	100,0%	22,2%	2,27	0	0	0,1000/01	0,1000/01	0,1000/01	1,96	0,1000/01	0,1000/01	0,1000/01	#/DIV/0!	#/DIV/0!	33	#/DIV/0!	#/DIV/0!	#/DIV/0!			
29	70	33	36	0	0	0	0	0,00%	100,0%	22,2%	2,27	0	0	0,1000/01	0,1000/01	0,1000/01	1,96	0,1000/01	0,1000/01	0,1000/01	#/DIV/0!	#/DIV/0!	36	#/DIV/0!	#/DIV/0!	#/DIV/0!			
				Suma:	70	29	0																						
					71%	29%	0%																						

Test de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar la probabilidad de supervivencia entre grupos.

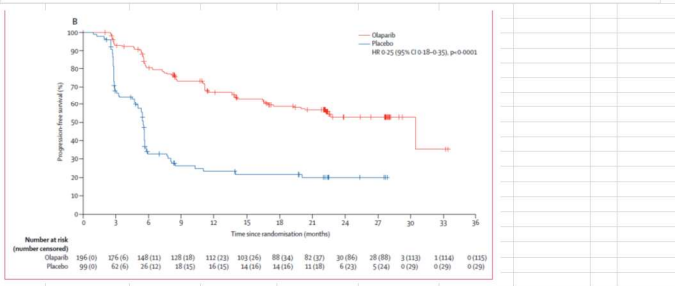
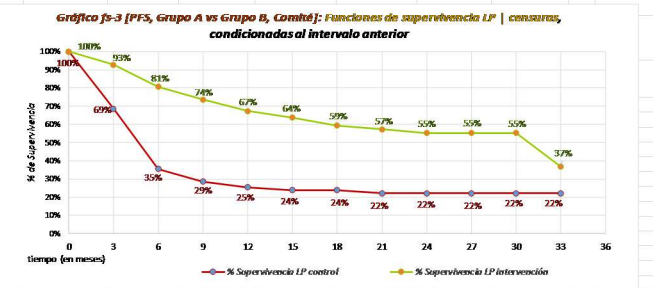
Mes	Pacientes en riesgo comienzo intervalo			Observados Pacientes con evento final intervalo			Esperados Pacientes con evento final intervalo		
	Tratamiento		Total	Tratamiento		Total	Tratamiento		Total
	A	B		A	B		A	B	
3	196	99	295	14	31	45	29,9	15,1	45
6	176	62	238	23	30	53	39,2	13,8	53
9	148	26	174	13	5	18	15,3	2,7	18
12	128	18	146	11	2	13	11,4	1,6	13
15	112	16	128	6	1	7	6,1	0,9	7
18	103	14	117	7	0	7	6,2	0,8	7
21	88	14	102	3	1	4	3,5	0,5	4
24	82	11	93	3	0	3	2,6	0,4	3
27	30	6	36	0	0	0	0,0	0,0	0
30	28	5	33	0	0	0	0,0	0,0	0
33	3	0	3	1	0	1	1,0	0,0	1
				81	70	151	115,2	35,8	151

tiempo final del intervalo (meses)	% en Función K-M de Supervivencia LP condicionada a los censuras		tiempo final del intervalo (meses)	obtenidos exponencialmente	S _i = S _i ^{HR} => Log _e S _i = HR [En excel así: HR		
	% Supervivencia LP control	% Supervivencia LP intervención		HR _i	BAR	NNT	
0	100%	100%	0	1,00	0,0%	#/DIV/0!	
3	68,7%	92,9%	3	0,20	24,2%	4	
6	35,5%	80,7%	6	0,21	45,3%	2	
9	28,6%	73,6%	9	0,24	45,0%	2	
12	25,5%	67,3%	12	0,29	41,9%	2	
15	23,9%	63,7%	15	0,31	39,8%	3	
18	23,9%	59,4%	18	0,36	35,5%	3	
21	22,2%	57,3%	21	0,37	35,2%	3	
24	22,2%	55,2%	24	0,39	33,1%	3	
27	22,2%	55,2%	27	0,39	33,1%	3	
30	22,2%	55,2%	30	0,39	33,1%	3	
33	22,2%	36,8%	33				

χ^2 cal= 10,144 + 32,6228 = 42,7672 g. l. = 1 Corresponde a p = 0,000

OR= 0,36

p < 0,05 en los todos cortes temporales, desde los 3 a los 33 meses

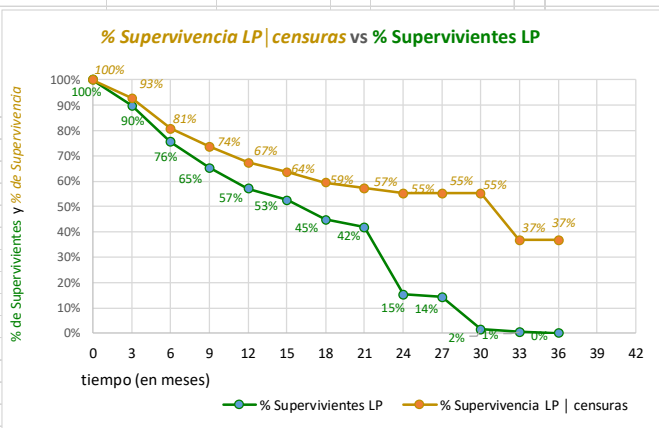


Hoja fs-3 [PFS, Grupo A vs Grupo B, por el comité central]: % y ABC de Supervivencia LP y % y ABC Supervivientes LP, Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [PI]; (Figura 2B, pág 179 del artículo original)

Grupo de intervención: Olaparib, n= 196										ABC suma de polígonos, Función K-M Supervivencia LP		ABC suma de polígonos, Supervivientes LP						
Cens Acum al final interva	Ev Acum fin interva	tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n _i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	Eventos (al final del intervalo)	Censurados (al final del intervalo)	s _i = supervivientes (al final del intervalo)	% eventos de cada intervalo / sujetos en riesgo	S _i = Supervivencia de cada tramo temporal	S _i = condicionada a la S anterior (al final del intervalo)	tSLP = ABC Supervivencia LP, intervalo	tSLP = ABC Supervivencia LP, acumulada	% Supervivientes LP acumul (no condic al interv anterior)	Nº Supervivientes LP promedio en cada intervalo	Nº Supervivientes LP-mes, intervalo	tSLP = ABC Supervivientes LP, intervalo	tSLP = ABC Supervivientes LP, acumulada	
0	0	0	0	196	0	0	196	0,00%	100,0%	100,0%			100,0%					
6	14	0	3	196	14	6	176	7,14%	92,9%	92,9%	2,9	2,9	89,8%	186	558	2,8	2,8	
11	37	3	6	176	23	5	148	13,07%	86,9%	80,7%	2,6	5,5	75,5%	162	486	2,5	5,3	
18	50	6	9	148	13	7	128	8,78%	91,2%	73,6%	2,3	7,8	65,3%	138	414	2,1	7,4	
23	61	9	12	128	11	5	112	8,59%	91,4%	67,3%	2,1	9,9	57,1%	120	360	1,8	9,3	
26	67	12	15	112	6	3	103	5,36%	94,6%	63,7%	2,0	11,9	52,6%	108	323	1,6	10,9	
34	74	15	18	103	7	8	88	6,80%	93,2%	59,4%	1,8	13,7	44,9%	96	287	1,5	12,4	
37	77	18	21	88	3	3	82	3,41%	96,6%	57,3%	1,8	15,5	41,8%	85	255	1,3	13,7	
86	80	21	24	82	3	49	30	3,66%	96,3%	55,2%	1,7	17,2	15,3%	56	168	0,9	14,5	
88	80	24	27	30	0	2	28	0,00%	100,0%	55,2%	1,7	18,8	14,3%	29	87	0,4	15,0	
113	80	27	30	28	0	25	3	0,00%	100,0%	55,2%	1,7	20,5	1,5%	16	47	0,2	15,2	
114	81	30	33	3	1	1	1	33,33%	66,7%	36,8%	1,4	21,9	0,5%	2	6	0,0	15,3	
115	81	33	36	1	0	1	0	0,00%	100,0%	36,8%	1,1	23,0	0,0%	0	0	0,0	15,3	
				Suma:	81	115	0								2.990	15,3		
					41%	59%	0%											
total meses de seguimiento, sólo de los supervivientes al final cada intervalo (no incluyendo la vida que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)																		
Grupo de control: Placebo, n= 99										ABC suma de polígonos, Función K-M Supervivencia LP		ABC suma de polígonos, Supervivientes LP						
Cens Acum al final interva	Ev Acum fin interva	tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n _i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	Eventos (al final del intervalo)	Censurados (al final del intervalo)	s _i = supervivientes (al final del intervalo)	% eventos de cada intervalo / sujetos en riesgo	S _i = Supervivencia de cada tramo temporal	S _i = condicionada a la S anterior (al final del intervalo)	tSLP = ABC Supervivencia LP, intervalo	tSLP = ABC Supervivencia LP, acumulada	% Supervivientes LP acumul (no condic al interv anterior)	Nº Supervivientes LP promedio en cada intervalo	Nº Supervivientes LP-mes, intervalo	tSLP = ABC Supervivientes LP, intervalo	tSLP = ABC Supervivientes LP, acumulada	
0	0	0	0	99	0	0	99	0,00%	100,0%	100,0%			100,0%					
6	31	0	3	99	31	6	62	31,31%	68,7%	68,7%	2,5	2,5	62,6%	81	242	2,4	2,4	
12	61	3	6	62	30	6	26	48,39%	51,6%	35,5%	1,6	4,1	26,3%	44	132	1,3	3,8	
15	66	6	9	26	5	3	18	19,23%	80,8%	28,6%	1,0	5,1	18,2%	22	66	0,7	4,4	
15	68	9	12	18	2	0	16	11,11%	88,9%	25,5%	0,8	5,9	16,2%	17	51	0,5	5,0	
16	69	12	15	16	1	1	14	6,25%	93,8%	23,9%	0,7	6,6	14,1%	15	45	0,5	5,4	
16	69	15	18	14	0	0	14	0,00%	100,0%	23,9%	0,7	7,3	14,1%	14	42	0,4	5,8	
18	70	18	21	14	1	2	11	7,14%	92,9%	22,2%	0,7	8,0	11,1%	13	38	0,4	6,2	
23	70	21	24	11	0	5	6	0,00%	100,0%	22,2%	0,7	8,7	6,1%	9	26	0,3	6,5	
24	70	24	27	6	0	1	5	0,00%	100,0%	22,2%	0,7	9,3	5,1%	6	17	0,2	6,6	
29	70	27	30	5	0	5	0	0,00%	100,0%	22,2%	0,7	10,0	0,0%	3	8	0,1	6,7	
29	70	30	33	0	0	0	0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#iDIV/0!	0,0%	0	0	0,0	6,7	
29	70	33	36	0	0	0	0	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#iDIV/0!	#iDIV/0!	0,0%	0	#iREF!	#iREF!	#iREF!	
				Suma:	70	29	0								665	6,7		
					71%	29%	0%											
total meses de seguimiento, sólo de los supervivientes al final cada intervalo (no incluyendo la vida que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)																		

CONT. Hoja fs-3 [PFS, Grupo A vs Grupo B, por el comité central]: Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, Grupo A [Olaparib] vs Grupo B [PI]; (Figura 2B, pág 179 del artículo original)

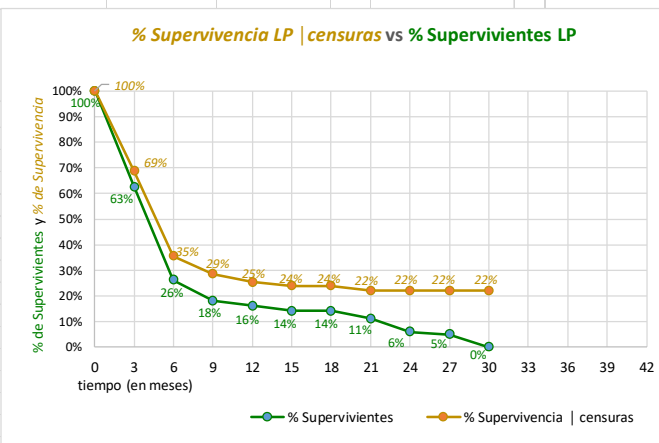
	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes LP	% Supervivencia LP censuras
0	100,00%	100,00%
3	89,80%	92,86%
6	75,51%	80,72%
9	65,31%	73,63%
12	57,14%	67,30%
15	52,55%	63,70%
18	44,90%	59,37%
21	41,84%	57,35%
24	15,31%	55,25%
27	14,29%	55,25%
30	1,53%	55,25%
33	0,51%	36,83%
36	0,00%	36,83%



	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	30,9	16,0
nº pac mediana	2	98
Percentil mediana	1%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece						
% S sup e inf	55,2%	36,8%	18,4%	3	t interv sup	30
	55,2%	50,0%	5,2%	0,9	mediana t	30,85
nº pac sup e i	3	1	2	3	nº pac mediana	2
			1	1	ercentil mediana	1%

	% Supervivientes	% Supervivencia censuras
tiempo final del intervalo (meses)		
0	100,00%	100,00%
3	62,63%	68,69%
6	26,26%	35,45%
9	18,18%	28,63%
12	16,16%	25,45%
15	14,14%	23,86%
18	14,14%	23,86%
21	11,11%	22,16%
24	6,06%	22,16%
27	5,05%	22,16%
30	0,00%	22,16%
33		
36		



	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	4,7	4,0
nº pac mediana	42	50
ercentil mediana	42%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece						
% S sup e inf	68,7%	35,5%	33,2%	3	t interv sup	3
	68,7%	50,0%	18,7%	1,7	mediana t	4,69
nº pac sup e i	62	26	36	3	nº pac mediana	42
			20	2	ercentil mediana	42%

Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores, sin especificar el grado de asociación con los fármacos de estudio.

ECA SOLO2/ENGOT-Ov21, en 72 meses de observación	Olaparib; n= 195	Placebo; n= 99	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº pacientes (%)	Nº pacientes (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
EA que motivan discontinuación tratamiento	33/195 (16,92%)	3/99 (3,03%)	5,58 (1,76-17,76)	-13,89% (-21,07% a -7,67%)	-7 (-13 a -5)	92,98%
<i>EA que motivan discontinuación tratamiento relacionados con los fármacos de estudio</i>	26/195 (13,33%)	1/99 (1,01%)	13,2 (1,82-95,85)	-12,32% (-18,38% a -6,77%)	-8 (-15 a -5)	93,29%
EA que motivan reducción de dosis	54/195 (27,69%)	3/99 (3,03%)	9,14 (2,93-28,49)	-24,66% (-32,66% a -17,7%)	-4 (-6 a -3)	99,9%
EA que motivan interrupción de la dosis	97/195 (49,74%)	19/99 (19,19%)	2,59 (1,69-3,98)	-30,55% (-41,8% a -21%)	-3 (-5 a -2)	99,9%
EA que conducen a la muerte	8/195 (4,1%)	0/99 (0%)	-----	-4,1% (-8,34% a -0,32%)	-24 (-313 a -12)	53,32%
EA serious (graves) (*)	50/195 (25,64%)	8/99 (8,08%)	3,17 (1,57-6,43)	-17,56% (-26,58% a -9,92%)	-6 (-10 a -4)	94,69%
<i>Anemia grave</i>	4/195 (2,05%)	0/99 (0%)	-----	-2,05% (-5,99% a 1,05%)	-49 (95 a -17)	29,98%
<i>Obstrucción intestinal grave</i>	4/195 (2,05%)	1/99 (1,01%)	2,03 (0,23-17,93)	-1,04% (-5,7% a 2,17%)	-96 (46 a -18)	9,55%
<i>Síndrome mielodisplásico</i>	4/195 (2,05%)	0/99 (0%)	-----	-2,05% (-5,99% a 1,05%)	-49 (95 a -17)	29,98%
<i>Constipación grave</i>	0/195 (0%)	2/99 (2,02%)	-----	2,02% (-3,03% a 4,44%)	50 (23 a -33)	51,26%
<i>Obstrucción intestinal delgado grave</i>	0/195 (0%)	2/99 (2,02%)	-----	2,02% (-3,03% a 4,44%)	50 (23 a -33)	51,26%

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:

Olaparib	Placebo
17	3
13	1
28	3
50	19
4	0
26	8
2	0
2	1
2	0
0	2
0	2

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; ó 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.