

## VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

### **KEYNOTE-048: Supervivencia global y Libre de progresión con [Pembrolizumab] o [Pembrolizumab + QMT] frente a [Cetuximab + QMT], en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas y metastásico, durante 45 meses de observación.**

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, on behalf of the KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2252.

**Abreviaturas:** EA: efecto/s adverso/s; gen EGFR (epidermal growth factor receptor): gen que codifica la proteína receptor de superficie del factor de crecimiento epidérmico; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: según la función de Kaplan-Meier; LEv: libre del evento que se está midiendo; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; PD-L1: ligando que se expresa en la superficie de la célula tumoral para inactivar la molécula 1 de muerte programada PD-1 de los linfocito T; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre del evento que se está midiendo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tSLEv: tiempo de supervivencia libre del evento que se está midiendo; CTX: cetuximab; QMT: quimioterapia.

## RESUMEN

### 1º Supervivencia Global:

1) No se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de intervención A [**Pembrolizumab**] y el grupo de intervención B [**Pembrolizumab + QMT**] en todos los cortes temporales desde los 5 a los 30 meses. Validez MODERADA.

2) A los 30 meses, se obtiene una diferencia significativa a favor del grupo A [**Pembrolizumab**] frente al grupo C [**Cetuximab + QMT**], con un NNT = 11 (IC 95%, 7 a 28), y una Prolongación del tiempo medio de Supervivencia libre del evento muerte PtSLEv = 1,3 meses. Al distribuir los 3 tiempos biográficos (según las Áreas Bajo las Curvas) sobre los tres destinos del NNT = 11, encontramos que, de cada 11 pacientes: a) 1 no tiene el evento muerte durante los 30 meses en ambos grupos; b) 9 tienen el evento muerte tras 11,5 meses con la intervención y con el control; y c) 1 evita el evento muerte durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento muerte tras 16 meses en el grupo de control. Validez MODERADA

3) A los 30 meses, se obtiene una diferencia significativa a favor del grupo B [**Pembrolizumab + QMT**] frente al grupo C [**Cetuximab + QMT**], con un NNT = 8 (IC 95%, 5 a 14), y una Prolongación del tiempo medio de Supervivencia libre del evento muerte PtSLEv = 2 meses. Al distribuir los 3 tiempos biográficos (según las Áreas Bajo las Curvas) sobre los tres destinos del NNT = 8, encontramos que, de cada 8 pacientes: a) 1 no tiene el evento muerte durante los 30 meses en ambos grupos; b) 6 tienen el evento muerte tras 10,6 meses con la intervención y con el control; y c) 1 evita el evento muerte durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento muerte tras 14 meses en el grupo de control. Validez MODERADA.

### 2º Supervivencia Libre de Progresión:

1) No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre: a) el grupo de intervención A [**Pembrolizumab**], y el grupo de control C [**Cetuximab + QMT**]; b) el grupo de intervención A [**Pembrolizumab**], y el grupo de intervención B [**Pembrolizumab + QMT**], Validez MODERADA.

2) A los 30 meses, se obtiene una diferencia significativa en el HR (aunque no en es test de log-rank) a favor del grupo B [**Pembrolizumab + QMT**] frente al grupo C [**Cetuximab + QMT**], con un NNT = 17 (IC 95%, 10 a 40), y una Prolongación del tiempo medio de Supervivencia libre

del evento muerte PtSLEv = 1,2 meses. Al distribuir los 3 tiempos biográficos (según las Áreas Bajo las Curvas) sobre los tres destinos del NNT = 17, encontramos que, de cada 8 pacientes: **a)** 1 no tiene el evento progresión o muerte durante los 30 meses en ambos grupos; **b)** 15 tienen el evento progresión o muerte tras 5,5 meses con la intervención y con el control; y **c)** 1 evita el evento progresión o muerte durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento tras 10 meses en el grupo de control. Validez MODERADA.

ECA KEYNOTE-048		Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT]			Grupo de control C1/C2 [Cetuximab + QMT]		
Supervivencia Global, a los 30 meses		Cohorte completa	Subgr CPS $\geq 1$	Subgr CPS $\geq 20$	Cohorte completa	Subgr CPS $\geq 1$	Subgr CPS $\geq 20$
Grupo de intervención A [Pembrolizumab]	Cohorte completa	B = A			A vs C1: NNT 11; PtSLEv 1,3m [1,30m; 9,11,5m; 1,30m; 16m]		
	Subgr CPS $\geq 1$					A vs C1, NNT 8; PtSLEv 2m	
	Subgr CPS $\geq 20$						A vs C1, NNT 6; PtSLEv 3,4m
Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT]	Cohorte completa				B vs C2: NNT 8; PtSLEv 2m [1,30m; 6,11,6m; 1,30m; 14m]		
	Subgr CPS $\geq 1$					B vs C1, NNT 6; PtSLEv 2,5m	
	Subgr CPS $\geq 20$						B vs C1, NNT 5; PtSLEv 3m

ECA KEYNOTE-048		Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT]			Grupo de control C1/C2 [Cetuximab + QMT]		
Supervivencia Libre de Progresión, a los 30 meses		Cohorte completa	Subgr CPS $\geq 1$	Subgr CPS $\geq 20$	Cohorte completa	Subgr CPS $\geq 1$	Subgr CPS $\geq 20$
Grupo de intervención A [Pembrolizumab]	Cohorte completa	B = A			A = C1		
	Subgr CPS $\geq 1$						
	Subgr CPS $\geq 20$						
Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT]	Cohorte completa				B vs C2: NNT 17; PtSLEv 1,2m [1,30m; 15,5,5m; 1,30m; 10m]		
	Subgr CPS $\geq 1$						
	Subgr CPS $\geq 20$						

**A) INTRODUCCIÓN:** El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello incluye cánceres de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe, suponiendo el 5% de los cánceres diagnosticados en España al año, y siendo la sexta neoplasia en frecuencia. Los factores de riesgo más importantes son el tabaco y el alcohol, a pesar de la creciente importancia del virus del papiloma humano en cáncer de orofaringe con distintas implicaciones pronósticas y predictivas de respuesta, aún en estudios confirmatorios.

La búsqueda de opciones curativas se realiza principalmente en enfermedad localizada al debut, tratándose con cirugía o quimiorradioterapia con intención radical. Por desgracia en dos terceras partes de las ocasiones el diagnóstico se realiza con la enfermedad localmente avanzada o metastásica. En enfermedad avanzada la opción del tratamiento paliativo pasa por lograr aumentar principalmente la supervivencia de los pacientes a expensas de la menor incidencia posible de efectos secundarios. Clásicamente se conocía que los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (excluyendo nasofaringe por tener una histología, historia natural y respuesta a tratamiento diferente) respondían a esquemas de quimioterapia en combinación (Docetaxel, Cisplatino, 5-Fluorouracilo), si bien con una alta toxicidad que motiva una alta tasa de abandonos y reducciones de dosis. Con el hallazgo de la mutación en el gen EGFR en un alto porcentaje de estos tumores se probó la combinación de Cetuximab (bloqueador del EGFR) con dos de los tres fármacos antes reseñados (pautas EXTREME, TPEX, ERBITAX), obteniéndose resultados superponibles pero con menor toxicidad, pasando a ser el estándar de tratamiento.

Con el advenimiento de la inmunoterapia se valoró la posibilidad de que los tumores de cabeza y cuello, por su particular historia natural, perfil de pacientes, antecedentes epidemiológicos y progresivo conocimiento de la biología molecular de estos tumores, fueran sensibles a la inmunoterapia. De esta manera se podrían buscar combinaciones menos tóxicas o incluso, en el caso de una eficacia probada con la inmunoterapia, la sustitución completa de la quimioterapia clásica por esta nueva herramienta. Para ello se busca, como es tónica general

en Oncología, la posibilidad de utilizar la expresión de PD-L1 en células tumorales como biomarcador predictivo de respuesta.

El KEYNOTE-048 se ha diseñado e implementado para investigarlo.

**B) OBJETIVO:** Comparar la Supervivencia Global (SG) y Libre de Progresión (SLP) de [Pembrolizumab] o [Pembrolizumab + QMT] frente a [Cetuximab + QMT] en pacientes con cáncer de cabeza cuello de células escamosas y metastásico, durante 45 meses de observación.

**C) MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto para pacientes y médicos investigadores asistenciales, multicéntrico, estratificado por 3 criterios: a) estatus de expresión de PD-L1 en las células tumorales (< 50% vs ≥ 50%); b) expresión de p16 (negativa vs positiva), y c) estatus ECOG (0 vs 1).

**D) RESULTADOS:** En un período de observación de 45 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 301 pacientes en el Grupo de intervención A [Pembrolizumab], 281 en el Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] y 300/278 en el Grupo de control C1/C2 [Cetuximab + QMT]. Los 300 del C1 se enfrentaron al Grupo A, y los primeros 278 (que nosotros hemos denominado C2) se enfrentaron al Grupo B. Para los efectos adversos se analizaron 300, 276 y 278 respectivamente.

Los 8 factores clínicos (covariables) y 1 sociodemográfico que midieron los investigadores en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, salvo los varones, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad y su grado de verosimilitud de cada resultado concreto está condicionado a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados<sup>1,2</sup>, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos con censuras en la función de supervivencia al evento (**suplemento 2**).

Como el editor (de la revista Lancet) nos informa los pacientes censurados, nosotros hemos podido desarrollar y calcular las “Funciones de Supervivencia-LEv de Kaplan-Meier y de Supervivientes-LEv” para la variable Supervivencia Global y la variable Supervivencia Libre de Progresión, tanto en la cohorte completa como en los subgrupos, cuyas 3 medidas de resultados (% de pacientes, tiempo medio y mediana de tiempo libres del evento) mostramos en las **hojas fs-1 a 7**.

Medidas de resultado	<b>Supervivencia-LEv K-M</b>	<b>Supervivientes-LEv</b>	Cuándo coinciden y cuándo divergen la <b>Supervivencia-LEv K-M</b> y los <b>Supervivientes-LEv</b>
<b>% de pacientes LEv</b>	% de pacientes libres del evento "....." en la <b>Supervivencia-LEv K-M</b>	% de los pacientes libres del evento "....." en los <b>Supervivientes-LEv</b>	<b>Los % de pacientes LEv</b> en la <b>Supervivencia-LEv K-M</b> y en los <b>Supervivientes-LEv</b> coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
<b>tiempo medio LEv</b>	<b>tiempo medio libre del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M</b>	<b>tiempo medio libre del evento "....." en los Supervivientes-LEv</b>	<b>Los tiempos medios LEv</b> en la <b>Supervivencia-LEv K-M</b> en los <b>Supervivientes-LEv</b> coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
<b>mediana de tiempo LEv</b>	<b>mediana de tiempo libre del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M</b>	<b>mediana de tiempo libre del evento "....." en los Supervivientes-LEv</b>	<b>Las medianas de tiempo LEv</b> en la <b>Supervivencia-LEv K-M</b> y en los <b>Supervivientes-LEv</b> coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
<b>Abreviaturas:</b> K-M: según la función Kaplan y Meier, condicionada a las censuras; LEv: libre/s del evento que se está midiendo (por ejemplo del evento "muerte", o del evento "progresión o muerte").			

<sup>1</sup> Sánchez-Robles GA. **PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”**. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

<sup>2</sup> Sánchez-Robles GA. **PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias**. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

## 1º SUPERVIVENCIA GLOBAL EN SUS TRES MEDIDAS DE RESULTADOS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO “MUERTE”.

**Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control C1 [Cetuximab + QMT]:** En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo A de intervención frente al grupo C1 de control en los cortes temporales de 25, 30, 35, 40 y 45 meses (**hoja fs-1.1.a**). En el corte a los 30 meses, los *% de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M* fue un **23%** en el grupo A de intervención frente a un **13%** en el grupo C1 de control, **HR 0,74 (0,62-0,88); RAR 9,2%; NNT 11 (7 a 28)** en los 30 meses. Los 3 destinos del NNT = 11 se distribuyeron así: **a)** 1 libre de evento en ambos grupos; **b)** 9 con evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre de evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 30 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** *13,5 meses de tiempo medio libre de evento* en ambos grupos; **b)** *15,3 meses de tiempo con el evento muerte*, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** *1,3 meses (38 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento* gracias a la intervención (**tabla t-1.1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 11, encontramos que, de cada 11 pacientes: **a)** 1 no tiene el evento muerte durante los 30 meses en ambos grupos; **b)** 9 tienen el evento muerte tras 11,5 meses con la intervención y con el control; y **c)** 1 evita el evento muerte durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento muerte tras 16 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al **resultado formal de la Función de Supervivencia K-M**, pero no en cuanto al **resultado de los Supervivientes reales que permanecen en la curva**, por las diferencias en las tres medidas de resultado de esta variable, que se deben al 21% y 12% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 45 meses de observación:

**1) % de pacientes libres del evento “muerte”:** A los 45 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento muerte fue un **19% en la Supervivencia-LEv K-M (formal)**, mientras que en ese corte temporal fue un **0% el de los Supervivientes-LEv reales que permanecen en la curva**. En el grupo de control ese porcentaje fue **un 10%** y un **0%** respectivamente (**hoja f-s 1.1.a**).

**2) Tiempo medio libre del evento “muerte”:** Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 45 meses, en el grupo de intervención *el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 18,8 meses*, mientras que durante esos mismos 45 meses *el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 15,4 meses*. En el grupo de control ese tiempo medio fue *de 15,6 meses* y de *13,8 meses* respectivamente.

**Prolongación del tiempo medio libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control:** Durante los 45 meses fue *de 18,8 - 15,6 = 3,1 meses en la Supervivencia-LEv K-M* y de *15,4 - 13,8 = 1,6 meses en los Supervivientes LEv* (**hoja f-s 1.1.b**).

**3) Mediana de tiempo libre del evento “muerte”:** En el grupo de intervención la mediana de tiempo libre del evento muerte se alcanzó en la *Supervivencia-LEv K-M a los 12,4 meses, cuando permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales*, y se alcanzó en los *Supervivientes-LEv a los 12,3 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales*. En el grupo de control, esa mediana se alcanzó *a los 10,9 meses (con un 49% aún sin evento)*, y a los *10,8 meses (con un 50% aún sin evento)*, respectivamente.

**Prolongación de la mediana de tiempo libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control:** Fue de *12,4 - 10,9 = 1,4 meses en la Supervivencia-LEv K-M* y de *12,3 - 10,8 = 1,5 meses en los Supervivientes-LEv* (**hoja f-s 1.1.c**).

**Cohorte completa, Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] vs Grupo de control C2 [Cetuximab + QMT]:** En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo B de intervención frente al grupo C2 de control en los cortes temporales de 25, 30, 35, 40 y 45 meses (**hoja fs-2.1.a**). En el corte a los 30 meses, los *% de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M* fue un **26%** en el grupo B de intervención frente a un **13%** en el grupo C2 de control, *HR 0,65 (0,54-0,79); RAR 13,2%; NNT 8 (5 a 14)* en los 30 meses. Los 3 destinos del NNT = 8 se distribuyeron así: **a)** 1 libre de evento en ambos grupos; **b)** 6 con evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre de evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 30 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** *13,4 meses de tiempo medio libre de evento* en ambos grupos; **b)** *14,5 meses de tiempo con el evento muerte*, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** *2 meses (61 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento* gracias a la intervención (**tabla t-2.1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 8, encontramos que, de cada 8 pacientes: **a)** 1 no tiene el evento muerte durante los 30 meses en ambos grupos; **b)** 6 tienen el evento muerte tras 10,6 meses con la intervención y con el control; y **c)** 1 evita el evento muerte durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento muerte tras 14 meses en el grupo de control (**gráfico g-2.1**).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al **resultado formal de la Función de Supervivencia K-M**, pero no en cuanto al **resultado de los Supervivientes reales que permanecen en la curva**, por las diferencias en las tres medidas de resultado de esta variable, que se deben al 24% y 11% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 45 meses de observación:

**1) % de pacientes libres del evento “muerte”:** A los 45 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento muerte fue un **23% en la Supervivencia-LEv K-M (formal)**, mientras que en ese corte temporal fue un **0% el de los Supervivientes-LEv reales que permanecen en la curva**. En el grupo de control ese porcentaje fue **un 8%** y un **0%** respectivamente (**hoja f-s 2.1.a**).

**2) Tiempo medio libre del evento “muerte”:** Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 45 meses, en el grupo de intervención *el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 19 meses*, mientras que durante esos mismos 45 meses *el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 16,3 meses*. En el grupo de control ese tiempo medio fue *de 14,9 meses* y de *13,6 meses* respectivamente.

**Prolongación del tiempo medio libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control:** Durante los 45 meses fue *de 19 - 14,9 = 4,2 meses en la Supervivencia-LEv K-M* y de *16,3 - 13,6 = 2,8 meses en los Supervivientes LEv* (**hoja f-s 2.1.b**).

**3) Mediana de tiempo libre del evento “muerte”:** En este caso coinciden ambos grupos, pues el grupo de intervención la mediana de tiempo libre del evento muerte se alcanzó en la *Supervivencia-LEv K-M a los 13,1 meses, cuando permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales*, y se alcanzó en los *Supervivientes-LEv a los 13 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales*. En el grupo de control, esa mediana se alcanzó *a los 11 meses (con un 49% aún sin evento)*, y a los *10,9 meses (con un 50% aún sin evento)*, respectivamente.

**Prolongación de la mediana de tiempo libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control:** Fue de *13,1 - 11 = 2,1 meses en la Supervivencia-LEv K-M* y de *13 - 10,9 = 2,2 meses en los Supervivientes-LEv* (**hoja f-s 2.1.c**).

**Cohorte completa, Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] vs Grupo de intervención A [Pembrolizumab]:** En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* NO se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los cortes temporales de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 meses (**hoja fs-3.1.a**). Tampoco se obtienen en el *% de pacientes ni en el tiempo medio libres de eventos en los Supervivientes*.

## 2º SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN SUS TRES MEDIDAS DE RESULTADOS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO “PROGRESIÓN O MUERTE”.

**Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control C1 [Cetuximab + QMT]:** En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* NO se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los cortes temporales de 10, 15, 20, 25, 30 y 35 meses (**hoja fs-5.1.a**). Validez MODERADA.

**Cohorte completa, Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] vs Grupo de control C2 [Cetuximab + QMT]:** En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* se obtienen diferencias estadísticamente significativas en el HR a favor del grupo B de intervención frente al grupo C2 de control en los cortes temporales de 10 a 35 meses, pero no en el test de log-rank (pues en todos los cortes  $p > 0,05$ ) (**hoja fs-6.1.a**). En el corte a los 30 meses, los *% de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M* fue un 9,2% en el grupo B de intervención frente a un 3,4% en el grupo C2 de control, *HR 0,70 (0,59-0,84); RAR 5,9%; NNT 17 (10 a 40)* en los 30 meses. Los 3 destinos del NNT = 17 se distribuyeron así: **a)** 1 libre de evento en ambos grupos; **b)** 15 con evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre de evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 30 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** *7,2 meses de tiempo medio libre de evento* en ambos grupos; **b)** *21,7 meses de tiempo con el evento progresión o muerte*, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** *1,2 meses (35 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento* gracias a la intervención (**tabla t-6.1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 17, encontramos que, de cada 17 pacientes: **a)** 1 no tiene el evento progresión o muerte durante los 30 meses en ambos grupos; **b)** 15 tienen el evento progresión o muerte tras 5,5 meses con la intervención y con el control; y **c)** 1 evita el evento progresión o muerte durante los 30 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento tras 10 meses en el grupo de control (**gráfico g-6.1**). Validez MODERADA.

**Cohorte completa, Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] vs Grupo de intervención A [Pembrolizumab]:** En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* NO se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los cortes temporales de 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35 meses (**hoja fs-7.1.a**). Validez MODERADA.

## 3º TASAS DE RESPUESTAS COMPLETA Y PARCIAL.

**Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control C1 [Cetuximab + QMT]:**

**1) Respuesta completa:** No se obtienen diferencias entre las 14/301 (4,6%) del grupo de intervención A [Pembrolizumab] frente a las 8/300 (2,6%) del grupo de control C1 [Cetuximab + QMT];  $p = 0,195$ .

**2) Respuesta parcial:** Se obtienen diferencias entre las 37/301 (12,3%) del grupo de intervención A [Pembrolizumab] frente a las 100/300 (33,3%) del grupo de control C1 [Cetuximab + QMT];  $p < 0,001$  (tabla nnt-3 Resp).

#### Cohorte completa, Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] vs Grupo de control C2 [Cetuximab + QMT]:

**1) Respuesta completa:** No se obtienen diferencias entre las 17/281 (6,0%) del grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] frente a las 8/278 (2,8%) del grupo de control C2 [Cetuximab + QMT];  $p = 0,07$ .

**2) Respuesta parcial:** No se obtienen diferencias entre las 83/281 (29,5%) del grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] frente a las 93/278 (33,45%) del grupo de control C2 [Cetuximab + QMT];  $p = 0,319$  (tabla nnt-3 Resp).

La validez de la evidencia de las tasas de respuesta completa o parcial la estimamos como MODERADA.

#### 4º EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.

##### EA Grados 3, 4 ó 5

#### Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control C [Cetuximab + QMT]:

**1)** No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en: **a)** Infecciones a infestaciones (16% vs 18%); **b)** Trastornos renales y urinarios (2%); **c)** Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (11% vs 7%); **d)** Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (6% vs 4,2%); **e)** EA que conducen a la muerte (8,3% vs 9,8%); **f)** EA que conducen a la muerte y relacionados con los fármacos de estudio (1% vs 2,8%).

**2)** Se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del Grupo de intervención A [Pembrolizumab] frente al Grupo de control [Cetuximab + QMT] en: **a)** EA Grado 3, 4 ó 5 de cualquier tipo (55% vs 83%); **b)** Trastornos de la sangre y órganos linfáticos (7% vs 39%); **c)** Trastornos gastrointestinales (8% vs 19%); **d)** Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración (7% vs 14%); **e)** Trastornos del metabolismo y nutrición (14% vs 25%); **f)** Trastornos del sistema nervioso (3% vs 8%); **g)** Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (3% vs 10%).

#### Cohorte completa, Grupo de intervención B [Pembrolizumab + QMT] vs Grupo de control C [Cetuximab + QMT]:

**1)** No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en: **a)** EA Grado 3, 4 ó 5 de cualquier tipo (85% vs 83%); **b)** Trastornos gastrointestinales (24% vs 19%); **c)** Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (3,6% vs 4,2%); **d)** Trastornos del sistema nervioso (8% en ambos); **e)** Trastornos renales y urinarios (3% vs 2%); **f)** Trastornos vasculares (8% vs 5%); **g)** Infecciones a infestaciones (22% vs 18%); **h)** Trastornos del metabolismo y nutrición (27% vs 25%); **i)** EA que conducen a la muerte (11,6% vs 9,8%); **j)** EA que conducen a la muerte y relacionados con los fármacos de estudio (4% vs 2,8%).

**2)** Se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del Grupo de intervención A [Pembrolizumab + QMT] frente al Grupo de control [Cetuximab + QMT] en: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (3% vs 10%).

**3)** Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en contra del Grupo de intervención A [Pembrolizumab + QMT] frente al Grupo de control [Cetuximab + QMT] en: **a)**

Trastornos de la sangre y órganos linfáticos (47% vs 39%); **b)** Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración (22% vs 14%); **c)** Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (13% vs 7%)

La validez de la evidencia de estos EA notificados (**tabla nnt-4 EA**) la estimamos como MODERADA-BAJA.

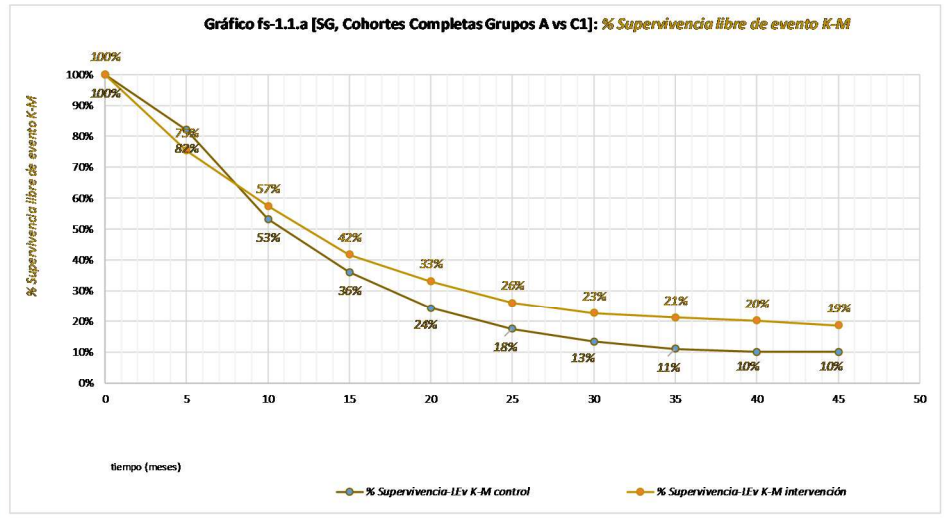
**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

**Hoja fs-1.1.a [% SLEv, y los HR; % Supervivencia libre del evento "muerte", y los HR; A vs C1, Coh Compl]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, SG, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo C1 [CTX+QMT], en la cohorte completa (Fig 2D, artículo original, pág 1922)**

**SG, Cohorte completa, del Grupo interv A [Pembrolizumab], n= 301**

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t: tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	%S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior
0	0	0	0	301	0	0	301	0,00%	100,0%	100,0%
1	74	0	5	301	74	1	226	24,58%	75,4%	75,4%
1	128	5	10	226	54	0	172	23,89%	76,1%	57,4%
1	175	10	15	172	47	0	125	27,33%	72,7%	41,7%
1	201	15	20	125	26	0	99	20,80%	79,2%	33,0%
4	222	20	25	99	21	3	75	21,21%	78,8%	26,0%
23	232	25	30	75	10	19	46	13,33%	86,7%	22,6%
44	235	30	35	46	3	21	22	6,52%	93,5%	21,1%
52	236	35	40	22	1	8	13	4,55%	95,5%	20,1%
63	237	40	45	13	1	11	1	7,69%	92,3%	18,6%
64	237	45	50	1	0	1	0	0,00%	100,0%	18,6%
Suma:				237	64	0				Implicaria: 1-S <sub>1</sub> = 81,4%
				79%	21%	0%	Con Evento Censurados Supervivientes			

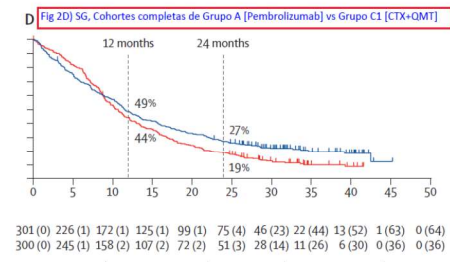
Lím inferior IC 95%	Lím superior IC 95%
100%	100%
70%	80%
52%	63%
36%	47%
28%	38%
21%	31%
17%	29%
13%	30%
11%	32%
0%	50%
#1DIV/01	#1DIV/01



**SG, Cohorte completa, del Grupo control C1 [CTX+QMT], n= 300**

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t: tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	%S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior
0	0	0	0	300	0	0	300	0,00%	100,0%	100,0%
1	54	0	5	300	54	1	245	18,00%	82,0%	82,0%
2	140	5	10	245	86	1	158	35,10%	64,9%	53,2%
2	191	10	15	158	51	0	107	32,28%	67,7%	36,0%
2	226	15	20	107	35	0	72	32,71%	67,3%	24,3%
3	246	20	25	72	20	1	51	27,78%	72,2%	17,5%
14	258	25	30	51	12	11	28	23,53%	76,5%	13,4%
26	263	30	35	28	5	12	11	17,86%	82,1%	11,0%
30	264	35	40	11	1	4	6	9,09%	90,9%	10,0%
36	264	40	45	6	0	6	0	0,00%	100,0%	10,0%
36	264	45	50	0	0	0	0	#1DIV/01	#1DIV/01	10,0%
Suma:				264	36	0				Implicaria: 1-S <sub>1</sub> = 90,0%
				88%	12%	0%	Con Evento Censurados Supervivientes			

Lím inferior IC 95%	Lím superior IC 95%
100%	100%
77%	86%
47%	59%
31%	42%
20%	29%
13%	22%
9%	19%
6%	18%
4%	20%
#1DIV/01	#1DIV/01
#1DIV/01	#1DIV/01



Test de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar la probabilidad de supervivencia entre grupos.																				
valor p	Pacientes en riesgo al comienzo intervalo			Observados pacientes con evento al final intervalo			Esperados pacientes con evento al final intervalo			tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		tiempo final del intervalo (meses)	obtenidos por fórmula: S <sub>i</sub> = S <sub>i-1</sub> * HR > Log x S <sub>i</sub> = HR			K del HR	HR <sub>i</sub>	L <sub>IC</sub> = Exp[-(1,96)*EE(LHR)]	L <sub>SC</sub> = Exp[(1,96)*EE(LHR)]
	Grupos		Total	Grupos		Total	Grupos		Total		% Supervivencia-LEv K-M control	% Supervivencia-LEv K-M intervención		HR <sub>i</sub>	RAR	NNT				
	A	B		A	B		A	B												
5	301	300	601	74	54	128	64,1	63,9	128	0	1,00	1,00	0	1,42	-6,6%	-15	0,3,0,8	1,42	1,01	2,01
10	226	245	471	54	86	140	67,2	72,8	140	5	0,88	4,2%	10	0,88	4,2%	24	0,3,1,2	0,88	0,69	1,12
15	172	158	330	47	51	98	51,1	46,9	98	10	0,86	5,7%	15	0,86	5,7%	18	0,3,1,0	0,86	0,70	1,05
20	125	107	232	26	35	61	32,9	28,1	61	15	0,78	8,8%	20	0,78	8,8%	11	0,3,1,0	0,78	0,65	0,95
25	99	72	171	21	20	41	23,7	17,3	41	20	0,77	8,5%	25	0,77	8,5%	12	0,3,0,9	0,77	0,64	0,93
30	75	51	126	10	12	22	13,1	8,9	22	25	0,74	9,2%	30	0,74	9,2%	11	0,3,0,9	0,74	0,62	0,88
35	46	28	74	3	5	8	5,0	3,0	8	35	0,71	10,1%	40	0,71	10,1%	10	0,3,0,9	0,71	0,59	0,84
40	22	11	33	1	1	2	1,3	0,7	2	40	0,70	10,1%	45	0,70	10,1%	10	0,3,0,9	0,70	0,58	0,83
45	13	6	19	1	0	1	0,7	0,3	1	45	0,73	8,6%	45	0,73	8,6%	12	0,3,0,9	0,73	0,61	0,87
χ² cal=				1,877	+	2,0096	+	3,8866	+	g. l. = 1	Corresponde a p=			0,049						
										OR=		0,84								

p > 0,05 desde los 5 hasta los 30 meses  
p < 0,05 desde los 35 a los 45 meses

**Hoja fs-1.1.b [% y t SLEv; % y t medio de Supervivencia libre del evento "muerte"; A vs C1, Coh Compl: % de Supervivencia libre de evento K-M y tiempo medio de Supervivencia libre de evento K-M y % de Supervivientes libres de evento y tiempo medio que permanecen libres de evento, SG, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo C1 [CTX+QMT], en la cohorte completa (Fig 2D, artículo original, pág 1922)**

SG, Cohorte completa, del Grupo interv A [Pembrolizumab], n= 301													Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos								
Cens <sub>i</sub> Acum al final interva	Ev <sub>i</sub> Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>i</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS <sub>i</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS <sub>i</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S <sub>i</sub> : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	tS <sub>i</sub> : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS <sub>i</sub> : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PTS <sub>i</sub> = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS <sub>i</sub> acumulado intervenc y control] (meses)	PTS <sub>i</sub> = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS <sub>i</sub> acumulado intervenc y control] (meses)		
0	0	0	0	301	0	0	301	0,00%	100,0%	100,0%											
1	74	0	5	301	74	1	226	24,58%	75,4%	75,4%	4,4	4,4	5	75,1%	4,4	4,4	5	-0,2	-0,2	*	
1	128	5	10	226	54	0	172	23,89%	76,1%	57,4%	3,3	7,7	10	57,1%	3,3	7,7	10	-0,2	-0,2	*	
1	175	10	15	172	47	0	125	27,33%	72,7%	41,7%	2,5	10,2	15	41,5%	2,5	10,1	15	0,0	0,0	*	
1	201	15	20	125	26	0	99	20,80%	79,2%	33,0%	1,9	12,1	20	32,9%	1,9	12,0	20	0,4	0,4	*	
4	222	20	25	99	21	3	75	21,21%	78,8%	26,0%	1,5	13,5	25	24,9%	1,4	13,5	25	0,8	0,8	*	
23	232	25	30	75	10	19	46	13,33%	86,7%	22,6%	1,2	14,7	30	15,3%	1,0	14,5	30	1,3	1,2	*	
44	235	30	35	46	3	21	22	6,52%	93,5%	21,1%	1,1	15,8	35	7,3%	0,6	15,0	35	1,7	1,4	*	
52	236	35	40	22	1	8	13	4,55%	95,5%	20,1%	1,0	16,9	40	4,3%	0,3	15,3	40	2,2	1,6	*	
63	237	40	45	13	1	11	1	7,69%	92,3%	18,6%	1,0	17,8	45	0,3%	0,1	15,4	45	2,7	1,6	*	
64	237	45	50	1	0	1	0	0,00%	100,0%	18,6%	0,9	18,8	50	0,0%	0,0	15,4	50	3,1	1,6	*	
				Suma:	237	64	0														
					79%	21%	0%														
					Con Evento	Censurados	Supervivientes														

Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

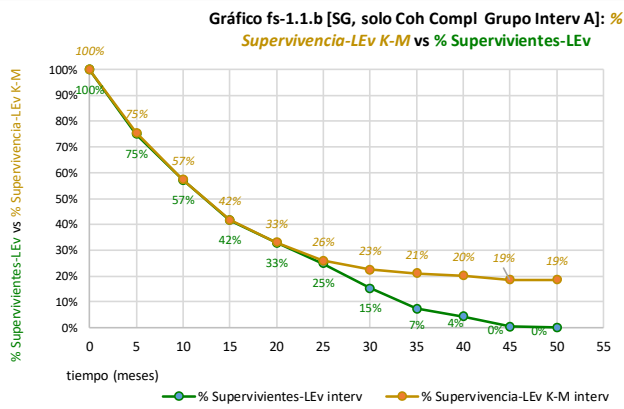
SG, Cohorte completa, del Grupo control C1 [CTX+QMT], n= 300													Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos								
Cens <sub>i</sub> Acum al final interva	Ev <sub>i</sub> Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>i</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS <sub>i</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS <sub>i</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S <sub>i</sub> : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	tS <sub>i</sub> : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS <sub>i</sub> : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PTS <sub>i</sub> = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS <sub>i</sub> acumulado intervenc y control] (meses)	PTS <sub>i</sub> = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS <sub>i</sub> acumulado intervenc y control] (meses)		
0	0	0	0	300	0	0	300	0,00%	100,0%	100,0%											
1	54	0	5	300	54	1	245	18,00%	82,0%	82,0%	4,6	4,6	5	81,7%	4,5	4,5	5				
2	140	5	10	245	86	1	158	35,10%	64,9%	53,2%	3,4	7,9	10	52,7%	3,4	7,9	10				
2	191	10	15	158	51	0	107	32,28%	67,7%	36,0%	2,2	10,2	15	35,7%	2,2	10,1	15				
2	226	15	20	107	35	0	72	32,71%	67,3%	24,3%	1,5	11,7	20	24,0%	1,5	11,6	20				
3	246	20	25	72	20	1	51	27,78%	72,2%	17,5%	1,0	12,7	25	17,0%	1,0	12,6	25				
14	258	25	30	51	12	11	28	23,53%	76,5%	13,4%	0,8	13,5	30	9,3%	0,7	13,3	30				
26	263	30	35	28	5	12	11	17,86%	82,1%	11,0%	0,6	14,1	35	3,7%	0,3	13,6	35				
30	264	35	40	11	1	4	6	9,09%	90,9%	10,0%	0,5	14,6	40	2,0%	0,1	13,8	40				
36	264	40	45	6	0	6	0	0,00%	100,0%	10,0%	0,5	15,1	45	0,0%	0,1	13,8	45				
36	264	45	50	0	0	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!	10,0%	0,5	15,6	50	0,0%	0,0	13,8	50				
				Suma:	264	36	0														
					88%	12%	0%														
					Con Evento	Censurados	Supervivientes														

Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

**Hoja fs-1.1.c [mediana t SLEv; mediana t Supervivencia libre del evento "muerte"; A vs C1, Coh Compl]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, SG, Pembrolizumab vs CTX+QMT, en la cohorte completa (Fig 2D, artículo original, pág 1922)**

Diferencias entre los grupos en las medianas de tiempo libres de eventos	
Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en la Supervivencia K-M (meses)	Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en los Supervivientes (meses)
1,4	1,5

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv interv	% Supervivencia-LEv K-M interv
0	100,00%	100,00%
5	75,08%	75,42%
10	57,14%	57,40%
15	41,53%	41,71%
20	32,89%	33,04%
25	24,92%	26,03%
30	15,28%	22,56%
35	7,31%	21,09%
40	4,32%	20,13%
45	0,33%	18,58%
50	0,00%	18,58%

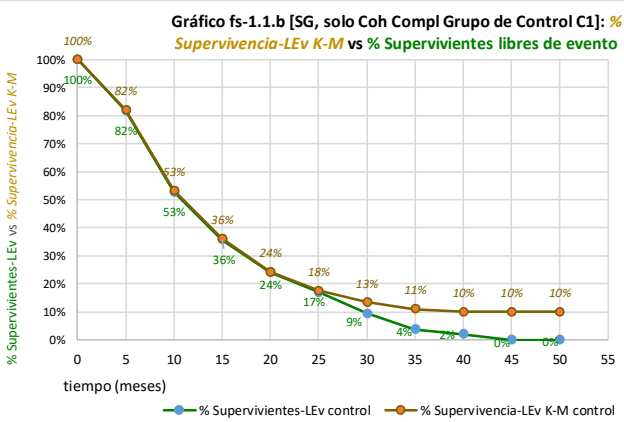


**Cálculo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen**

% S sup e inf	57,4%	41,7%	16%	5	t interva sup	10
	57,4%	50,0%	7,4%	2,4	mediana t	12,4
nº pac sup e inf	172	125	47	5	nº pac mediana	150
			22	2	Percentil mediana	50%
% S sup e inf	57,1%	41,5%	16%	5	t interva sup	10
	57,1%	50,0%	7,1%	2,3	mediana t	12,3
nº pac sup e inf	172	125	47	5	nº pac mediana	151
			22	2	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc
	12,4	12,3
nº pac mediana	150	151
Percentil mediana	50%	50%

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
5	81,7%	82,0%
10	52,7%	53,2%
15	35,7%	36,0%
20	24,0%	24,3%
25	17,0%	17,5%
30	9,3%	13,4%
35	3,7%	11,0%
40	2,0%	10,0%
45	0,0%	10,0%
50	0,0%	10,0%



**Cálculo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen**

% S sup e inf	53,2%	36,0%	17%	5	t interva sup	10
	53,2%	50,0%	3,2%	0,9	mediana t	10,9
nº pac sup e inf	158	107	51	5	nº pac mediana	148
			10	1	Percentil mediana	49%
% S sup e inf	52,7%	35,7%	17%	5	t interva sup	10
	52,7%	50,0%	2,7%	0,8	mediana t	10,8
nº pac sup e inf	158	107	51	5	nº pac mediana	150
			8	1	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo control	en los Supervivientes, grupo control
	10,9	10,8
nº pac mediana	148	150
Percentil mediana	49%	50%

**Gráfico g-1.1 (SG en 3tB x 3dNNT, A [Pembrolizumab] vs C1 [Cetuximab + QMT]): Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Global*, a los 30 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	11	9	1	1	
	18,6	162	18,2	190	
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 11 del grupo Interv	meses de los 11 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	15,26	168	182	6	
tSLEv por la intervención	1,26			-8	
tSLEv sin la intervención	13,49	162	148	14	
	30,00	330	330		
		60	30		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	102,2	118,3			

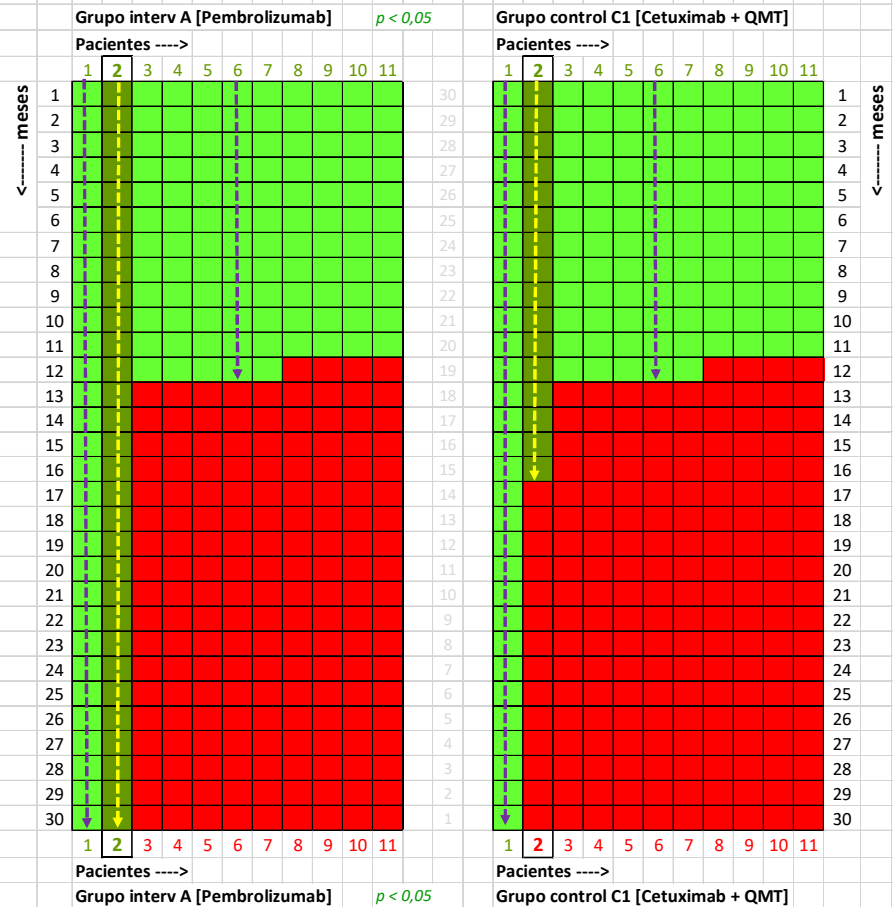
20191123-ECA KN-48, m45, CáCabCuCE-m, Pembr+QMT vs CTX+QMT. Burtness  
 Burtness B, Harrington KJ, Greil R, on behalf of the KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy ve

NOTA: puede representarse llegando los 11 pacientes, a los 30 meses

**Supervivencia Global**  
 Grupo interv A [Pembrolizumab]; n= 301  
 Grupo control C1 [Cetuximab + QMT]; n= 300

En 30 meses, calculado con la Función de Supervivencia K-M

	RA interv	RA contr	RAR	NNT
	77,44%	87%	9%	10,9
Los 3 destinos NNT	8,5	1,0	1,46	
	13,4%	22,6%		$p < 0,05$



Hoja fs-2.1.a [% SLEv, y los HR; % Supervivencia libre del evento "muerte", y los HR; B vs C2, Coh Compl]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, SG, Grupo B (Pembrolizumab+QMT) vs Grupo C2 (CTX+QMT), Cohortes Completas (Fig S3 C, apéndice, pág 12)

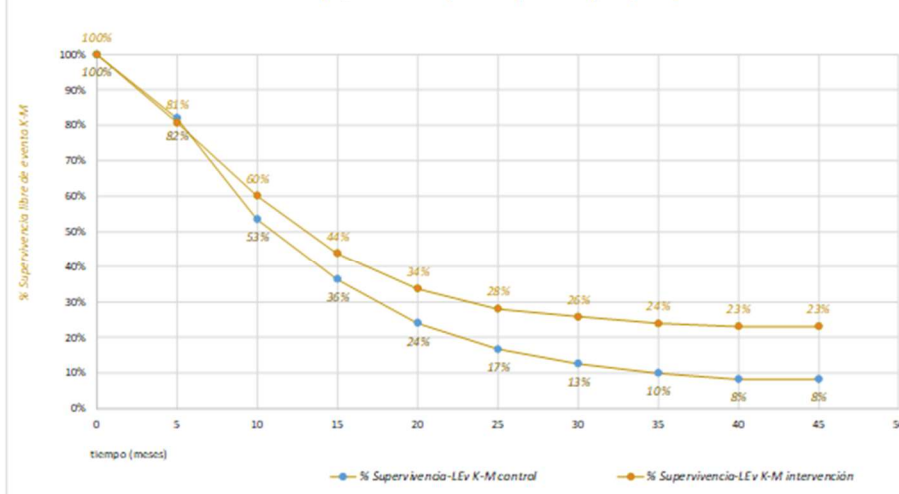
SG, Cohorte completa, del Grupo interv B (Pembrolizumab+QMT), n= 281

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	t <sub>0</sub> : tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>1</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev. = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens. = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev: % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%
0	0	0	0	281	0	0	281	0.00%	100.0%	100.0%	100%	100%
0	54	0	5	281	54	0	227	19.22%	80.8%	80.8%	70%	85%
0	112	5	10	227	58	0	169	25.55%	74.4%	60.1%	54%	66%
1	158	10	15	169	46	1	122	27.22%	77.8%	43.8%	43%	50%
1	186	15	20	122	28	0	94	22.95%	77.0%	33.7%	28%	39%
2	202	20	25	94	16	1	77	17.02%	83.0%	28.0%	23%	33%
18	208	25	30	77	6	16	55	7.79%	92.2%	25.8%	20%	32%
40	212	30	35	55	4	22	29	7.27%	92.7%	23.9%	16%	33%
63	213	35	40	29	1	23	5	3.45%	96.6%	23.1%	7%	44%
68	213	40	45	5	0	5	0	0.00%	100.0%	23.1%	#(0)/0!	#(0)/0!
Suma:				213	68	0			Implicaría: 1-S =	76,9%	% Eventos	
				76%	24%	0%						
				Con Evento	Censurados	Supervivientes						

SG, Cohorte completa, del Grupo control C2 (CTX+QMT), n= 278

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	t <sub>0</sub> : tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>1</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev. = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens. = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev: % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%
0	0	0	0	278	0	0	278	0.00%	100.0%	100.0%	100%	100%
1	50	0	5	278	50	1	227	17.99%	82.0%	82.0%	82%	82%
2	129	5	10	227	79	1	147	34.80%	65.2%	53.5%	47%	59%
2	176	10	15	147	47	0	100	31.97%	68.0%	36.4%	31%	42%
2	210	15	20	100	34	0	66	34.00%	66.0%	24.0%	19%	29%
3	230	20	25	66	20	1	45	30.30%	69.7%	16.7%	13%	21%
14	241	25	30	45	11	11	23	24.44%	75.6%	12.6%	8%	18%
26	246	30	35	23	5	12	6	21.74%	78.3%	9.9%	4%	19%
30	247	35	40	6	1	4	1	16.67%	83.3%	8.2%	0%	32%
31	247	40	45	1	0	1	0	0.00%	100.0%	8.2%	#(0)/0!	#(0)/0!
Suma:				247	31	0			Implicaría: 1-S =	91,8%	% Eventos	
				89%	11%	0%						
				Con Evento	Censurados	Supervivientes						

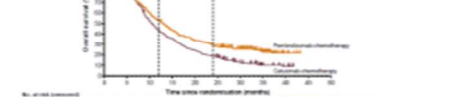
Gráfico fs-2.1.a [SG, Cohortes Completas Grupo B vs Grupo C2]: % Supervivencia libre de evento K-M



(C) Pembrolizumab+Chemotherapy vs Cetuximab+Chemotherapy. Total Population: HR = 0.72 (95% CI 0.60-0.87);

subgrupos: 13 @ mes (0.59-0.84, 71 vs 107, 7 meses [0.3-1.1 %])

#(0)/0! SG, Cohortes completas de Grupo B (Pembrolizumab+QMT) vs Grupo C2 (CTX+QMT)



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

valor p	Pacientes en riesgo al comienzo intervalo			Observados pacientes con evento al final intervalo			Esperados pacientes con evento al final intervalo			
	Grupos		Total	Grupos		Total	Grupos		Total	
	A	B		A	B		A	B		
*	5	281	278	559	54	50	104	52.3	51.7	104
*	10	227	227	454	58	79	137	68.5	68.5	137
*	15	169	147	316	46	47	93	49.7	43.3	93
*	20	122	100	222	28	34	62	34.1	27.9	62
*	25	94	66	160	16	20	36	21.2	14.9	36
*	30	77	45	122	6	11	17	10.7	6.3	17
*	35	55	23	78	4	5	9	6.3	2.7	9
*	40	29	6	35	1	1	2	1.7	0.3	2
*	45	5	1	6	0	0	0	0.0	0.0	0
				213	247	460	244.5	215.5	460	

tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en Función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		tiempo final del intervalo (meses)	subgrupos por fórmula: S <sub>i</sub> = S <sub>i</sub> <sup>obs</sup> * Log(S <sub>i</sub> <sup>exp</sup> ) = HR			IC del HR	HR <sub>i</sub>	RAR	NNT	HR <sub>i</sub>	U IC - (95% conf) (1.0000 control)	LS IC - (95% conf) (1.0000 control)
	% Supervivencia LEv K-M control	% Supervivencia LEv K-M intervención		HR <sub>i</sub>	RAR	NNT							
0	100.0%	100.0%	0	1.00	-	-							
5	82.0%	80.8%	5	1.08	-1.2%	-81	*	0.20	1.08	0.73	1.58		
10	53.5%	60.1%	10	0.81	6.7%	15	*	0.13	0.81	0.63	1.05		
15	36.4%	43.8%	15	0.82	7.4%	14	*	0.11	0.82	0.66	1.01		
20	24.0%	33.7%	20	0.76	9.7%	10	*	0.10	0.76	0.63	0.93		
25	16.7%	28.0%	25	0.71	11.3%	9	*	0.10	0.71	0.59	0.86		
30	12.6%	25.8%	30	0.65	13.2%	8	*	0.09	0.65	0.54	0.79		
35	9.9%	23.9%	35	0.62	14.0%	7	*	0.09	0.62	0.51	0.74		
40	8.2%	23.1%	40	0.59	14.9%	7	*	0.09	0.59	0.49	0.71		
45	8.2%	23.1%	45	0.59	14.9%	7	*	0.09	0.59	0.49	0.71		

χ² = 4.051, OR = 0.76, p = 0.003, g.l. = 1, Corresponde a p = 0.003

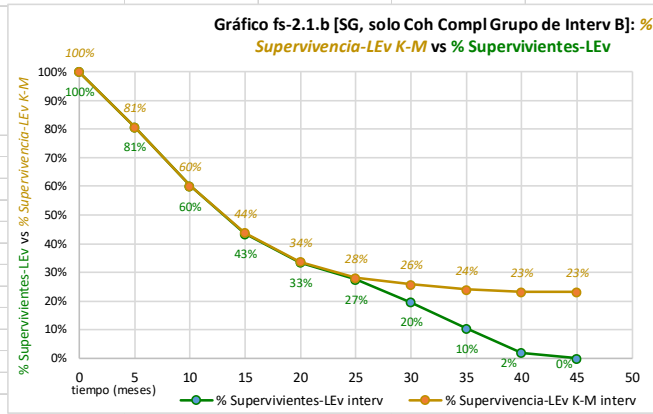
p > 0.05 desde los 5 hasta los 20 meses  
 p < 0.05 desde los 25 a los 45 meses

Hoja fs-2.1.b [% y t SLEv; % y t medio de Supervivencia libre del evento "muerte"; B vs C2, Coh Compl: % de Supervivencia libre de evento K-M y tiempo medio de Supervivencia libre de evento K-M y % de Supervivientes libres de evento y tiempo medio que permanecen libres de evento, SG, Grupo B [Pembrolizumab+QMT] vs Grupo C2 [CTX+QMT], Cohortes Completas (Fig S3 C, apéndice, pág 12)											Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos										
SG, Cohorte completa, del Grupo interv B [Pembrolizumab+QMT], n= 281											tiempo final del intervalo (meses)	PT <sub>S</sub> : = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre t <sub>S</sub> , acumulado intervenc y control] (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PT <sub>S</sub> : = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia t <sub>S</sub> , acumulado intervenc y control] (meses)							
Cens <sub>i</sub> , Acum al final interva	Ev <sub>i</sub> , Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>i</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior					t <sub>S</sub> : tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	t <sub>S</sub> : tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S <sub>i</sub> : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	t <sub>S</sub> : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	t <sub>S</sub> : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)		
0	0	0	0	281	0	0	281	0,00%	100,0%	100,0%			100,0%								
0	54	0	5	281	54	0	227	19,22%	80,8%	80,8%	4,5	4,5	5	80,8%	4,5	5	0,0	0,0	*		
0	112	5	10	227	58	0	169	25,55%	74,4%	60,1%	3,5	8,0	10	60,1%	3,5	8,0	10	0,1	0,1	*	
1	158	10	15	169	46	1	122	27,22%	72,8%	43,8%	2,6	10,6	15	43,4%	2,6	10,6	15	0,5	0,5	*	
1	186	15	20	122	28	0	94	22,95%	77,0%	33,7%	1,9	12,6	20	33,5%	1,9	12,6	20	0,9	0,9	*	
2	202	20	25	94	16	1	77	17,02%	83,0%	28,0%	1,5	14,1	25	27,4%	1,5	14,1	25	1,4	1,5	*	
18	208	25	30	77	6	16	55	7,79%	92,2%	25,8%	1,3	15,5	30	19,6%	1,2	15,2	30	2,0	2,0	*	
40	212	30	35	55	4	22	29	7,27%	92,7%	23,9%	1,2	16,7	35	10,3%	0,7	16,0	35	2,7	2,5	*	
63	213	35	40	29	1	23	5	3,45%	96,6%	23,1%	1,2	17,9	40	1,8%	0,3	16,3	40	3,4	2,7	*	
68	213	40	45	5	0	5	0	0,00%	100,0%	23,1%	1,2	19,0	45	0,0%	0,0	16,3	45	4,2	2,8	*	
				Suma:	213	68	0														
					76%	24%	0%														
					Con Evento	Censurados	Supervivientes														
											Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)										
SG, Cohorte completa, del Grupo control C2 [CTX+QMT], n= 278											tiempo final del intervalo (meses)	PT <sub>S</sub> : = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre t <sub>S</sub> , acumulado intervenc y control] (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PT <sub>S</sub> : = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia t <sub>S</sub> , acumulado intervenc y control] (meses)							
Cens <sub>i</sub> , Acum al final interva	Ev <sub>i</sub> , Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>i</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior					t <sub>S</sub> : tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	t <sub>S</sub> : tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S <sub>i</sub> : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	t <sub>S</sub> : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	t <sub>S</sub> : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)		
0	0	0	0	278	0	0	278	0,00%	100,0%	100,0%			100,0%								
1	50	0	5	278	50	1	227	17,99%	82,0%	82,0%	4,6	4,6	5	81,7%	4,5	4,5					
2	129	5	10	227	79	1	147	34,80%	65,2%	53,5%	3,4	7,9	10	52,9%	3,4	7,9					
2	176	10	15	147	47	0	100	31,97%	68,0%	36,4%	2,2	10,2	15	36,0%	2,2	10,1					
2	210	15	20	100	34	0	66	34,00%	66,0%	24,0%	1,5	11,7	20	23,7%	1,5	11,6					
3	230	20	25	66	20	1	45	30,30%	69,7%	16,7%	1,0	12,7	25	16,2%	1,0	12,6					
14	241	25	30	45	11	11	23	24,44%	75,6%	12,6%	0,7	13,4	30	8,3%	0,6	13,2					
26	246	30	35	23	5	12	6	21,74%	78,3%	9,9%	0,6	14,0	35	2,2%	0,3	13,5					
30	247	35	40	6	1	4	1	16,67%	83,3%	8,2%	0,5	14,5	40	0,4%	0,1	13,6					
31	247	40	45	1	0	1	0	0,00%	100,0%	8,2%	0,4	14,9	45	0,0%	0,0	13,6					
				Suma:	247	31	0														
					89%	11%	0%														
					Con Evento	Censurados	Supervivientes														
											Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)										

**Hoja fs-2.1.c [mediana t SLEv; mediana t Supervivencia libre de evento "muerte"; B vs C2, Coh Compl]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, SG, Grupo B [Pembrolizumab+QMT] vs Grupo C2 [CTX+QMT], Cohortes Completas (Fig S3 C, apéndice, pág 12)**

Diferencias entre los grupos en las medianas de tiempo libres de eventos

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv interv	% Supervivencia-LEv K-M interv
0	100,00%	100,00%
5	80,78%	80,78%
10	60,14%	60,14%
15	43,42%	43,77%
20	33,45%	33,73%
25	27,40%	27,99%
30	19,57%	25,80%
35	10,32%	23,93%
40	1,78%	23,10%
45	0,00%	23,10%



Cálculo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

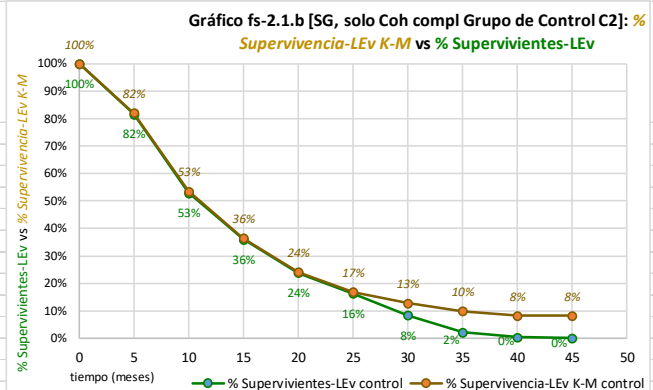
% S sup e inf	60,1%	43,8%	16%	5	t interva sup	10
	60,1%	50,0%	10,1%	3,1	mediana t	13,1
nº pac sup e inf	169	122	47	5	nº pac mediana	140
			29	3	Percentil mediana	50%
% S sup e inf	60,1%	43,4%	17%	5	t interva sup	10
	60,1%	50,0%	10,1%	3,0	mediana t	13,0
nº pac sup e inf	169	122	47	5	nº pac mediana	141
			29	3	Percentil mediana	50%

en la Supervivencia a K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc	
mediana t (meses)	13,1	13,0
nº pac mediana	140	141
Percentil mediana	50%	50%

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en la Supervivencia K-M (meses)

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en los Supervivientes (meses)

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
5	81,7%	82,0%
10	52,9%	53,5%
15	36,0%	36,4%
20	23,7%	24,0%
25	16,2%	16,7%
30	8,3%	12,6%
35	2,2%	9,9%
40	0,4%	8,2%
45	0,0%	8,2%



Cálculo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

% S sup e inf	53,5%	36,4%	17%	5	t interva sup	10
	53,5%	50,0%	3,5%	1,0	mediana t	11,0
nº pac sup e inf	147	100	47	5	nº pac mediana	137
			10	1	Percentil mediana	49%
% S sup e inf	52,9%	36,0%	17%	5	t interva sup	10
	52,9%	50,0%	2,9%	0,9	mediana t	10,9
nº pac sup e inf	147	100	47	5	nº pac mediana	139
			8	1	Percentil mediana	50%

en la Supervivencia a K-M, grupo control	en los Supervivientes, grupo control	
mediana t (meses)	11,0	10,9
nº pac mediana	137	139
Percentil mediana	49%	50%

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en la Supervivencia K-M (meses)

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en los Supervivientes (meses)

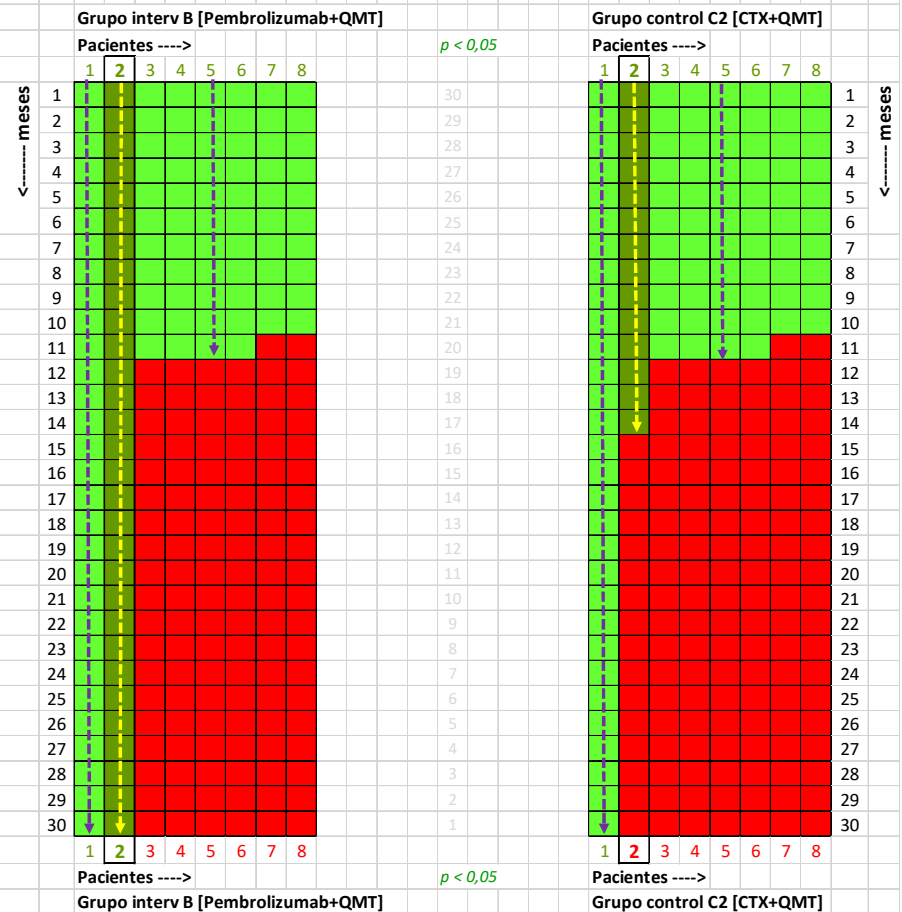
**Gráfico g-2.1 (SG en 3tB x 3dNNT, B [Pembrolizumab + QMT] vs C2 [Cetuximab + QMT]): Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Global*, a los 30 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	8	6	1	1	20191123-ECA KN-48, m45, CáCabCuCE-m, Pembr+-QMT vs CTX+QMT. Burtness
	19,4	114	18,9	133	Burtness B, Harrington KJ, Greil R, on behalf of the KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 8 del grupo Interv	meses de los 8 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	14,53	116	132	2	
PSLEV por la intervención	2,02			-1	
tSLEv sin la intervención	13,45	124	108	16	
	30,00	240	240		
		60	30		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento		63,7	77,6		NOTA: puede representarse llegando los 8 pacientes, a los 30 meses

**Supervivencia Global**

Grupo interv B [Pembrolizumab+QMT], n= 281  
 Grupo control C2 [CTX+QMT], n= 278

En 30 meses, calculado con la Función de Supervivencia K-M			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
74,20%	87%	13%	7,6
Los 3 destinos NNT	5,6	1,0	0,96
12,6%	25,8%		$p < 0,05$



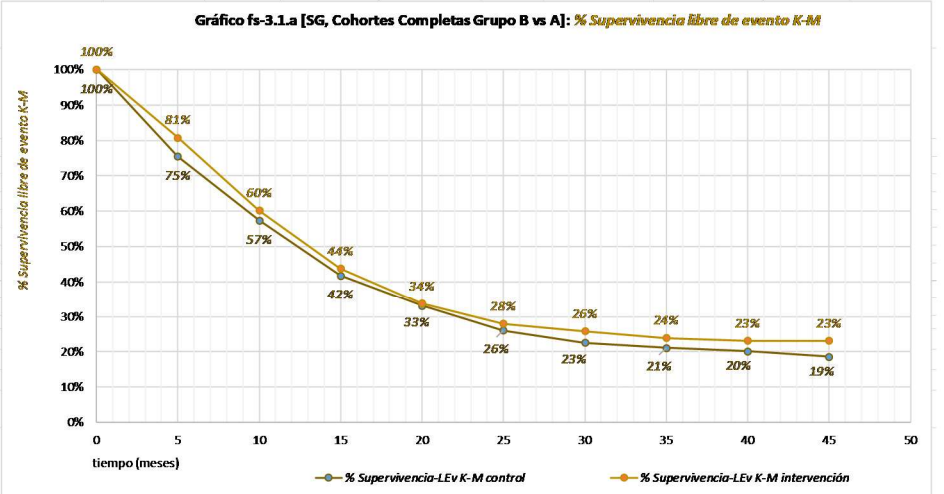
**Hoja fs-3.1.a [% SLEv, y los HR; % Supervivencia libre del evento "muerte", y los HR; B vs A, Coh Compl]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, SG, Grupo B [Pembrolizumab+QMT] vs Grupo A [Pembrolizumab], en la Cohorte completa (Fig 2C, apéndice, pág 12) y (Fig 2D, artículo original, pág 1922)**

**SG, Cohorte completa, del Grupo interv B [Pembrolizumab+QMT], n= 281**

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	tj: tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%E <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	%S <sub>i</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	LíC inferior IC 95%	LíC superior IC 95%
0	0	0	0	281	0	0	281	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
0	54	0	5	281	54	0	227	19,22%	80,8%	80,8%	76%	85%
0	112	5	10	227	58	0	169	25,55%	74,4%	60,1%	54%	66%
1	158	10	15	169	46	1	122	27,22%	77,8%	43,8%	38%	50%
1	186	15	20	122	28	0	94	22,95%	77,0%	33,7%	28%	39%
2	202	20	25	94	16	1	77	17,02%	83,0%	28,0%	23%	33%
18	208	25	30	77	6	16	55	7,79%	92,2%	25,8%	20%	32%
40	212	30	35	55	4	22	29	7,27%	92,7%	23,9%	16%	33%
63	213	35	40	29	1	23	5	3,45%	96,6%	23,1%	7%	44%
68	213	40	45	5	0	5	0	0,00%	100,0%	23,1%	#(DIV)/0!	#(DIV)/0!
Suma:				213	68	0				76,9%		
				76%	24%	0%						

Implicaría: 1-S<sub>t</sub> = 76,9% % Eventos

Con Evento Censurados Supervivientes

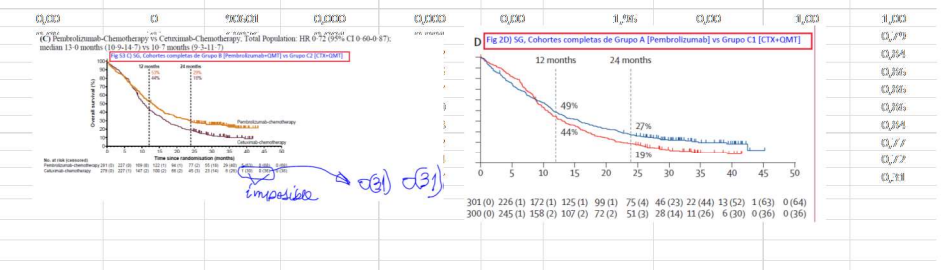


**SG, Cohorte completa, del Grupo interv A [Pembrolizumab], n= 301**

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	tj: tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%E <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	%S <sub>i</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	LíC inferior IC 95%	LíC superior IC 95%
0	0	0	0	301	0	0	301	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
1	74	0	5	301	74	1	226	24,58%	75,4%	75,4%	70%	80%
1	128	5	10	226	54	0	172	23,89%	76,1%	57,4%	52%	63%
1	175	10	15	172	47	0	125	27,33%	72,7%	41,7%	36%	47%
1	201	15	20	125	26	0	99	20,80%	79,2%	33,0%	28%	38%
4	222	20	25	99	21	3	75	21,21%	78,8%	26,0%	21%	31%
23	232	25	30	75	10	19	46	13,33%	86,7%	22,6%	17%	29%
44	235	30	35	46	3	21	22	6,52%	93,5%	21,1%	13%	30%
52	236	35	40	22	1	8	13	4,55%	95,5%	20,1%	11%	32%
63	237	40	45	13	1	11	1	7,69%	92,3%	18,6%	0%	59%
Suma:				237	63	1				81,4%		
				79%	21%	0%						

Implicaría: 1-S<sub>t</sub> = 81,4% % Eventos

Con Evento Censurados Supervivientes



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

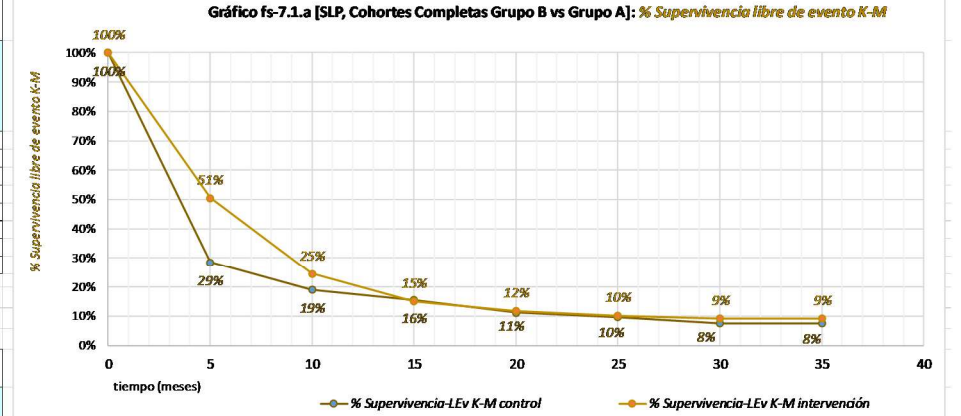
valor p	Pacientes en riesgo al comienzo intervalo		Observados pacientes con evento al final intervalo		Esperados pacientes con evento al final intervalo		tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		obtenidos por fórmula: S <sub>t</sub> = S <sub>t-1</sub> <sup>HR</sup> => Log S <sub>t</sub> = HR	tiempo final del intervalo (meses)	HR del HR = HR (1,867E+00) / 2,307E+00	HR <sub>t</sub>	RAR	NNT	LíC = EXP(LN(HR) * (1,96 * E(LN(HR))))	LS IC = EXP(LN(HR) * (-1,96 * E(LN(HR))))		
	Grupos		Grupos		Grupos			% Supervivencia-Lev K-M control	% Supervivencia-Lev K-M intervención										
	A	B	Total	A	B	Total		A	B									Total	
0							0	100,0%	100,0%	0	1,00								
5	281	301	582	54	74	128	5	75,4%	80,8%	5	0,76	5,4%	19						
10	227	226	453	58	54	112	10	57,4%	60,1%	10	0,92	2,7%	36						
15	169	172	341	46	47	93	15	41,7%	43,8%	15	0,94	2,1%	49						
20	122	125	247	28	26	54	20	33,0%	33,7%	20	0,98	0,7%	145						
25	94	99	193	16	21	37	25	26,0%	28,0%	25	0,95	2,0%	51						
30	77	75	152	6	10	16	30	22,6%	25,8%	30	0,91	3,2%	31						
35	55	46	101	4	3	7	35	21,1%	23,9%	35	0,92	2,8%	35						
40	29	22	51	1	1	2	40	20,1%	23,1%	40	0,91	3,0%	34						
45	5	13	18	0	1	1	45	18,6%	23,1%	45	0,87	4,5%	22						
				213			237			450			222,0			228,0			
χ <sup>2</sup> cal=		0,368	+	0,3585	+	0,7266	g. l. = 1		Corresponde a p=		0,394								
						OR=		0,92											

p > 0,05 desde los 5 hasta los 45 meses

**Hoja fs-7.1.a [% SLEv, y los HR; % Supervivencia libre del evento "progresión o muerte", y los HR; B vs A, Coh Compl]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, SLP, Grupo B [Pembrolizumab+QMT] vs Grupo A [Pembrolizumab], en la cohorte completa (Fig 3F y 3C, artículo original, pág 1924)**

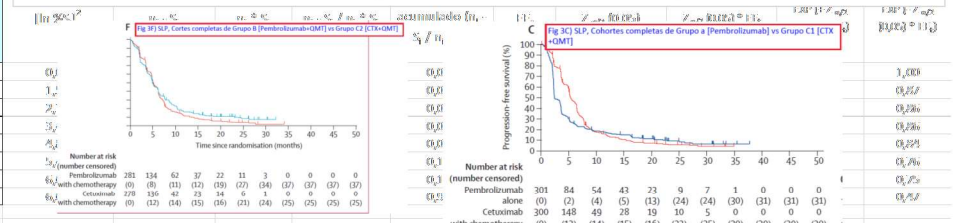
SLP, Cohorte completa, del Grupo interv B [Pembrolizumab+QMT], n= 281

Cens. Acum al final intervalo	Ev. Acum al final intervalo	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>f</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
0	0	0	0	281	0	0	281	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
8	139	0	5	281	139	8	134	49,47%	50,5%	50,5%	44%	57%
11	208	5	10	134	69	3	131	51,49%	48,5%	24,5%	19%	30%
12	232	10	15	62	24	1	61	38,71%	61,3%	15,0%	11%	20%
19	240	15	20	37	8	7	30	21,62%	78,4%	11,8%	8%	17%
27	243	20	25	22	3	8	11	13,64%	86,4%	10,2%	5%	17%
34	244	25	30	11	1	7	3	9,09%	90,9%	9,2%	2%	23%
37	244	30	35	3	0	3	0	0,00%	100,0%	9,2%	#1 DNV/01	#1 DNV/01
Suma:				244	37	0				Implicaría: 1-S <sub>i</sub> = 90,8%	% Eventos	
				87%	13%	0%						
				Con Evento	Censurados	Supervivientes						



SLP, Cohorte completa, del Grupo interv A [Pembrolizumab], n= 301

Cens. Acum al final intervalo	Ev. Acum al final intervalo	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>f</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>i</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>i</sub> = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>i</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
0	0	0	0	301	0	0	301	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
2	215	0	5	301	215	2	84	71,43%	28,6%	28,6%	24%	34%
4	243	5	10	84	28	2	82	33,33%	66,7%	19,0%	15%	24%
5	253	10	15	54	10	1	43	18,52%	81,5%	15,5%	12%	20%
13	265	15	20	43	12	8	23	27,91%	72,1%	11,2%	7%	16%
24	268	20	25	23	3	11	9	13,04%	87,0%	9,7%	5%	17%
24	270	25	30	9	2	0	7	22,22%	77,8%	7,6%	3%	14%
30	270	30	35	7	0	6	1	0,00%	100,0%	7,6%	0%	30%
Suma:				270	30	1				Implicaría: 1-S <sub>i</sub> = 92,4%	% Eventos	
				90%	10%	0%						
				Con Evento	Censurados	Supervivientes						



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

valor p	Pacientes en riesgo al comienzo intervalo			Observados pacientes con evento al final intervalo			Esperados pacientes con evento al final intervalo			tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		obtenidos por fórmula: S <sub>i</sub> = S <sub>i-1</sub> * HR <sub>i</sub> => Log <sub>e</sub> S <sub>i</sub> = HR	IC del HR	HR <sub>i</sub>	RAR	NNT	HR <sub>i</sub>	LI IC = EXP(LNHR - 1,96*TE(LNHR))	LS IC = EXP(LNHR + 1,96*TE(LNHR))			
	Grupos		Total	Grupos		Total	Grupos		Total		% Supervivencia-LEv K-M control	% Supervivencia-LEv K-M intervención									HR <sub>i</sub>	RAR	NNT
	A	B		A	B		A	B															
*	5	281	301	582	139	215	354	170,9	183,1	354	0	100,0%	100,0%	0	1,00								
*	10	134	84	218	69	28	97	59,6	37,4	97	5	28,6%	50,5%	5	0,54	22,0%	5	*	0,11	0,54	0,44	0,67	
*	15	62	54	116	24	10	34	18,2	15,8	34	10	19,0%	24,5%	10	0,85	5,5%	18	*	0,093	0,85	0,70	1,02	
*	20	37	43	80	8	12	20	9,3	10,8	20	15	15,5%	15,0%	15	1,02	-0,5%	-201	*	0,093	1,02	0,85	1,22	
*	25	22	23	45	3	3	6	2,9	3,1	6	20	11,2%	11,8%	20	0,98	0,6%	171	*	0,093	0,98	0,82	1,16	
*	30	11	9	20	1	2	3	1,7	1,4	3	25	9,7%	10,2%	25	0,98	0,4%	227	*	0,093	0,98	0,82	1,17	
*	35	3	7	10	0	0	0	0,0	0,0	0	30	7,6%	9,2%	30	0,92	1,7%	60	*	0,093	0,92	0,78	1,10	
*					0	0	0	0,0	0,0	0	35	7,6%	9,2%	35	0,92	1,7%	60	*	0,093	0,92	0,78	1,10	
	χ <sup>2</sup> ca=		1,310	+	1,3680	=	2,6783	g. l. = 1	Corresponde a p =			0,102											
	OR=		0,87																				

p > 0,05 desde los 15 hasta los 35 meses  
 p < 0,05 desde los 5 hasta los 10 meses

**Tabla nnt-1 SG (Supervivencia-LEV K-M):** Pacientes de 62 años [IQR, 55 a 68] con con Cáncer de cabeza-cuello de celulas escamosas y metastático.

ECA KEYNOTE-048, en 45 meses de observación	Grupo de intervención	Grupo de control	Medidas del efecto, calculadas mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso en las hojas fs-1.1, fs-2.1 y fs-3.1		
	% Supervivencia-LEV K-M	% Supervivencia-LEV K-M	HR (IC 95%)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301	Grupo C1 [Cetuximab + QMT]; n= 300
---------------------------------	------------------------------------

% de pacientes MATERIALMENTE tocables "Con el evento", "Supervivientes libres del evento" y "Censurados", tratados con:

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301	Grupo C1 [Cetuximab + QMT]; n= 300
---------------------------------	------------------------------------

**Supervivencia Global (SG) en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-1.1; Cohortes completas)**

Intervalo	Grupo A	Grupo C1	HR (IC 95%)	RAR	NNT
A los 5 meses	75%	82%	1,42 (1,01-2,01)	-6,6%	-15
A los 10 meses	57%	53%	0,81 (0,63-1,05)	4,2%	24
A los 15 meses	42%	36%	0,86 (0,7-1,05)	5,7%	18
A los 20 meses	33%	24%	0,78 (0,65-0,95)	8,8%	11 (6 a 51)
A los 25 meses	26%	18%	0,77 (0,64-0,93)	8,5%	12 (7 a 42)
A los 30 meses	23%	13%	0,74 (0,62-0,88)	9,2%	11 (7 a 28)
A los 35 meses	21%	11%	0,71 (0,59-0,84)	10,1%	10 (6 a 22)
A los 40 meses	20%	10%	0,7 (0,58-0,83)	10,1%	10 (6 a 21)
A los 45 meses	19%	10%	0,73 (0,61-0,87)	8,6%	12 (7 a 29)

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278
---------------------------------------	------------------------------------

**Supervivencia Global (SG) en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-2.1; Cohortes completas)**

Intervalo	Grupo B	Grupo C2	HR (IC 95%)	RAR	NNT
A los 5 meses	81%	82%	1,08 (0,73-1,58)	-1,2%	-81
A los 10 meses	60%	53%	0,81 (0,63-1,05)	6,7%	15
A los 15 meses	44%	36%	0,82 (0,66-1,01)	7,4%	14
A los 20 meses	34%	24%	0,76 (0,63-0,93)	9,7%	10 (6 a 38)
A los 25 meses	28%	17%	0,71 (0,59-0,86)	11,3%	9 (6 a 21)
A los 30 meses	26%	13%	0,65 (0,54-0,79)	13,2%	8 (5 a 14)
A los 35 meses	24%	10%	0,62 (0,51-0,74)	14,0%	7 (5 a 12)
A los 40 meses	23%	8%	0,59 (0,49-0,71)	14,9%	7 (5 a 11)
A los 45 meses	23%	8%	0,59 (0,49-0,71)	14,9%	7 (5 a 11)

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281	Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301
---------------------------------------	---------------------------------

**Supervivencia Global (SG) en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-3.1; Cohortes completas)**

Intervalo	Grupo B	Grupo A	HR (IC 95%)	RAR	NNT
A los 5 meses	81%	75%	0,76 (0,53-1,07)	5,4%	19
A los 10 meses	60%	57%	0,92 (0,71-1,18)	2,7%	36
A los 15 meses	44%	42%	0,94 (0,76-1,17)	2,1%	49
A los 20 meses	34%	33%	0,98 (0,80-1,20)	0,7%	145
A los 25 meses	28%	26%	0,95 (0,78-1,14)	2,0%	51
A los 30 meses	26%	23%	0,91 (0,75-1,1)	3,2%	31
A los 35 meses	24%	21%	0,92 (0,76-1,11)	2,8%	35
A los 40 meses	23%	20%	0,91 (0,76-1,10)	3,0%	34
A los 45 meses	23%	19%	0,87 (0,72-1,05)	4,5%	22

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278
---------------------------------------	------------------------------------

77% / 15% / 8%	86% / 9% / 15%
----------------	----------------

Grupo interv B [Pembrolizumab + QMT], n= 281	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278
--	------------------------------------

74% / 20% / 6%	77% / 15% / 8%
76% / 0% / 24%	79% / 0% / 21%

tiempo al final del intervalo (meses)

Grupo de intervención	Grupo de control	Diferencia
tSLev en la Supervivencia-LEV K-M (meses)	tSLev en la Supervivencia-LEV K-M (meses)	PTSLev en la Supervivencia-LEV K-M (meses)

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301	Grupo C1 [Cetuximab + QMT]; n= 300
---------------------------------	------------------------------------

**SG en tSLev K-M**

Intervalo	Grupo A	Grupo C1	Diferencia
5	4,4	4,6	-0,2 *
10	7,7	7,9	-0,2 *
15	10,2	10,2	0,0 *
20	12,1	11,7	0,4 *
25	13,5	12,7	0,8 *
30	14,7	13,5	1,3 *
35	15,8	14,1	1,7 *
40	16,9	14,6	2,2 *
45	17,8	15,1	2,7 *

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278
---------------------------------------	------------------------------------

**SG en tSLev K-M**

Intervalo	Grupo B	Grupo C2	Diferencia
5	4,5	4,6	0,0 *
10	8,0	7,9	0,1 *
15	10,6	10,2	0,5 *
20	12,6	11,7	0,9 *
25	14,1	12,7	1,4 *
30	15,5	13,4	2,0 *
35	16,7	14,0	2,7 *
40	17,9	14,5	3,4 *
45	19,0	14,9	4,2 *

Grupo interv B [Pembrolizumab + QMT], n= 281	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278
--	------------------------------------

**SG en tSLev K-M**

Intervalo	Grupo interv B	Grupo C2	Diferencia
5	4,5	4,4	0,1 *
10	8,0	7,7	0,3 *
15	10,6	10,2	0,5 *
20	12,6	12,1	0,5 *
25	14,1	13,5	0,6 *
30	15,5	14,7	0,7 *
35	16,7	15,8	0,9 *
40	17,9	16,9	1,0 *
45	19,0	17,8	1,2 *

Abreviaturas: ABC: área/s bajo la/s curva/s; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: según la función Kaplan y Meier, condicionada a las censuras; LEV: libre de evento que se está midiendo; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; PTSLev: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; RAR: reducción absoluta del riesgo; SG: supervivencia global; tSLev: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; QMT: quimioterapia.

**Tabla nnt-2 SLP (Supervivencia-LEv K-M):** Pacientes de 62 años [IQR, 55 a 68] con con Cáncer de cabeza-cuello de celulas escamosas y mestastásico.

ECA KEYNOTE-048, en 45 meses de observación	Grupo de intervención	Grupo de control	Medidas del efecto, calculadas mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso en las hojas fs-7.1		
	% Supervivencia-LEv K-M	% Supervivencia-LEv K-M	HR (IC 95%)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281

Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278

% de pacientes MATERIALMENTE tocables "Con el evento", "Supervivientes libres del evento" y "Censurados", tratados con:

Grupo de intervención

Grupo de control

**Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-7.1; Cohortes completas)**

A los 5 meses	51%	53%	1,08 (0,85-1,37)	-2,7%		
A los 10 meses	25%	17%	0,80 (0,66-0,97)	7,3%	14 (7 a 93)	
A los 15 meses	15%	10%	0,82 (0,68-0,98)	5,2%	19 (9 a 206)	
A los 20 meses	12%	6%	0,78 (0,65-0,93)	5,4%	19 (10 a 74)	
A los 25 meses	10%	5%	0,77 (0,64-0,91)	5,1%	20 (10 a 67)	
A los 30 meses	9%	3%	0,70 (0,59-0,84)	5,9%	17 (10 a 40)	87% / 1% / 12% 91% / 0% / 9%

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301

**Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-7.1; Cohortes completas)**

A los 5 meses	51%	29%	0,54 (0,44-0,67)	22,0%	5 (3 a 7)	
A los 10 meses	25%	19%	0,85 (0,7-1,02)	5,5%	18	
A los 15 meses	15%	16%	1,02 (0,85-1,22)	-0,5%	-201	
A los 20 meses	12%	11%	0,98 (0,82-1,16)	0,6%	171	
A los 25 meses	10%	10%	0,98 (0,82-1,17)	0,4%	227	
A los 30 meses	9%	8%	0,92 (0,78-1,1)	1,7%	60	
A los 35 meses	9%	8%	0,92 (0,78-1,1)	1,7%	60	87% / 0% / 13% 90% / 0% / 10%

**Abreviaturas:** ABC: área/s bajo la/s curva/s; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: según la función Kaplan y Meier, condicionada a las censuras; LEv: libre de evento que se está midiendo; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; RAR: reducción absoluta del riesgo; SG: supervivencia global; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; QMT: quimioterapia.

tiempo al final del intervalo (meses)

tS <sub>t</sub> = tiempo de Supervivencia libre del evento K-M, por Áreas Bajo la Curva ABC acumuladas (meses)		
Grupo de intervención	Grupo de control	Diferencia
tSLEv en la Supervivencia-LEv K-M (meses)	tSLEv en la Supervivencia-LEv K-M (meses)	PtSLEv en la Supervivencia-LEv K-M (meses)

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301

**SLP en tSLEv K-M**

5	3,8	3,8	0	*	p > 0,05
10	5,6	5,6	0,0	*	p > 0,05
15	6,6	6,3	0,4	*	p > 0,05
20	7,3	6,7	0,6	*	p > 0,05
25	7,8	7,0	0,9	*	p > 0,05
30	8,3	7,2	1,2	*	p > 0,05

Grupo B [Pembrolizumab + QMT], n= 281

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301

**SLP en tSLEv K-M**

5	3,8	3,2	0,5	*	
10	5,6	4,4	1,2	*	
15	6,6	5,3	1,4	*	
20	7,3	5,9	1,4	*	
25	7,8	6,5	1,4	*	
30	8,3	6,9	1,4	*	
35	8,8	7,3	1,5	*	

En 35 meses

<b>Tabla nnt-3 Resp: Tasa de respuesta (*) de pacientes de 62 años [IQR, 55 a 68] con con Cáncer de cabeza-cuello de celulas escamosas y mestastásico.</b>						
ECA KEYNOTE-048, en 45 meses de observación	Grupo de intervención	Grupo de control	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
	Grupo A [Pembrolizumab]; n= 301	Grupo C1 [Cetuximab + QMT]; n= 300				
Respuesta global (completa + parcial)	51/301 (16,94%)	108/300 (36%)	0,47 (0,35-0,63)	19,06% (12,3% a 26,05%)	5 (4 a 8)	99,96%
<i>Respuesta completa</i>	14/301 (4,65%)	8/300 (2,67%)	1,74 (0,74-4,1)	-1,98% (-5,11% a 1,29%)	-50 (77 a -20)	25,31%
<i>Respuesta parcial</i>	37/301 (12,29%)	100/300 (33,33%)	0,37 (0,26-0,52)	21,04% (14,64% a 27,64%)	5 (4 a 7)	100%
	Grupo B [Pembrolizumab + QMT]; n= 281	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]; n= 278				
Respuesta global (completa + parcial)	100/281 (35,59%)	101/278 (36,33%)	0,98 (0,79-1,22)	0,74% (-7,16% a 8,66%)	134 (12 a -14)	3,78%
<i>Respuesta completa</i>	17/281 (6,05%)	8/278 (2,88%)	2,1 (0,92-4,79)	-3,17% (-6,68% a 0,53%)	-32 (188 a -15)	44,21%
<i>Respuesta parcial</i>	83/281 (29,54%)	93/278 (33,45%)	0,88 (0,69-1,13)	3,92% (-3,71% a 11,6%)	26 (9 a -27)	16,77%

<b>Hoja información al usuario (FACT BOX)</b>	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Intervención	Control
Grupo A [Pembrolizumab]	Grupo C1 [Cetuximab + QMT]
<b>17</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>3</b>
<b>12</b>	<b>33</b>
Grupo B [Pembrolizumab + QMT]	Grupo C2 [Cetuximab + QMT]
<b>36</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>3</b>
<b>30</b>	<b>33</b>

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas); QMT: quimioterapia.

(\*) Datos tomados de tablas S5 y S6 del apéndice, pág 25 y 26

**Tabla nnt-4 EA: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores de Grado 3, 4 ó 5 (tomados de Tabla S7, apéndice, pág 27)**

ECA KEYNOTE-048, en 45 meses de observación	Grupo de intervención	Grupo de control	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
<b>EA Grado 3, 4 ó 5 (*)</b>	Grupo A [Pembrolizumab]; n= 300	Grupo C [Cetuximab + QMT]; n= 287				
Infecciones o infestaciones	48/300 (16%)	52/287 (18,1%)	0,88 (0,62-1,26)	2,12% (-4% a 8,21%)	47 (12 a -25)	10%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	18/300 (6%)	12/287 (4,2%)	1,44 (0,7-2,93)	-1,82% (-5,51% a 1,91%)	-55 (52 a -18)	17%
Trastornos renales y urinarios	6/300 (2%)	5/287 (1,7%)	1,15 (0,35-3,72)	-0,26% (-2,77% a 2,24%)	-388 (45 a -36)	4,18%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	34/300 (11,3%)	20/287 (7%)	1,63 (0,96-2,76)	-4,36% (-9,08% a 0,38%)	-23 (263 a -11)	45%
EA Grado 3, 4 ó 5 de cualquier tipo	164/300 (54,7%)	239/287 (83,3%)	0,66 (0,58-0,74)	28,61% (21,75% a 35,91%)	3 (3 a 5)	100%
Trastornos de la sangre y órganos linfáticos	20/300 (6,7%)	113/287 (39,4%)	0,17 (0,11-0,26)	32,71% (26,5% a 39,16%)	3 (3 a 4)	100%
Trastornos gastrointestinales	23/300 (7,7%)	55/287 (19,2%)	0,4 (0,25-0,63)	11,5% (5,95% a 16,96%)	9 (6 a 17)	98%
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	22/300 (7,3%)	40/287 (13,9%)	0,53 (0,32-0,86)	6,6% (1,5% a 11,59%)	15 (9 a 67)	74%
Trastornos del metabolismo y nutrición	43/300 (14,3%)	71/287 (24,7%)	0,58 (0,41-0,82)	10,41% (4,04% a 16,81%)	10 (6 a 25)	89%
Trastornos del sistema nervioso	10/300 (3,3%)	23/287 (8%)	0,42 (0,2-0,86)	4,68% (0,66% a 8,43%)	21 (12 a 151)	69,18%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)	0,34 (0,17-0,69)	6,42% (2,16% a 10,39%)	16 (10 a 46)	89%

<b>EA que conducen a la muerte</b>						
Todos	25/300 (8,3%)	28/287 (9,8%)	0,85 (0,51-1,43)	1,42% (-3,35% a 6,12%)	70 (16 a -30)	8,71%
Relacionados con el tratamiento	3/300 (1%)	8/287 (2,8%)	0,36 (0,1-1,34)	1,79% (-0,91% a 4,13%)	56 (24 a -110)	35,81%

EA Grado 3, 4 ó 5 (*)	Grupo B [Pembrolizumab + QMT]; n= 276	Grupo C [Cetuximab + QMT]; n= 287				
	EA Grado 3, 4 ó 5 de cualquier tipo	235/276 (85,1%)	239/287 (83,3%)	1,02 (0,95-1,1)	-1,87% (-7,94% a 4,16%)	-53 (24 a -13)
Trastornos gastrointestinales	68/276 (24,6%)	55/287 (19,2%)	1,29 (0,94-1,76)	-5,47% (-12,31% a 1,33%)	-18 (75 a -8)	35%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	10/276 (3,6%)	12/287 (4,2%)	0,87 (0,38-1,97)	0,56% (-2,85% a 3,97%)	179 (25 a -35)	5%
Trastornos del sistema nervioso	23/276 (8,3%)	23/287 (8%)	1,04 (0,6-1,81)	-0,32% (-4,93% a 4,34%)	-313 (23 a -20)	3%
Trastornos renales y urinarios	9/276 (3,3%)	5/287 (1,7%)	1,87 (0,64-5,52)	-1,52% (-4,26% a 1,47%)	-66 (68 a -23)	21%
Trastornos vasculares	23/276 (8,3%)	15/287 (5,2%)	1,59 (0,85-2,99)	-3,11% (-7,32% a 1,26%)	-32 (80 a -14)	31%
Infecciones o infestaciones	63/276 (22,8%)	52/287 (18,1%)	1,26 (0,91-1,75)	-4,71% (-11,38% a 1,95%)	-21 (51 a -9)	28%
Trastornos del metabolismo y nutrición	74/276 (26,8%)	71/287 (24,7%)	1,08 (0,82-1,43)	-2,07% (-9,28% a 5,13%)	-48 (19 a -11)	8%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)	0,26 (0,12-0,59)	7,22% (3,03% a 11,13%)	14 (9 a 33)	94%
Trastornos de la sangre y órganos linfáticos	131/276 (47,5%)	113/287 (39,4%)	1,21 (1-1,46)	-8,09% (-16,27% a -0,05%)	-12 (-1937 a -6)	49%
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	62/276 (22,5%)	40/287 (13,9%)	1,61 (1,12-2,31)	-8,53% (-14,9% a -2,17%)	-12 (-46 a -7)	75%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	37/276 (13,4%)	20/287 (7%)	1,92 (1,15-3,23)	-6,44% (-11,44% a -1,31%)	-16 (-76 a -9)	72%

<b>EA que conducen a la muerte</b>						
Todos	32/276 (11,6%)	28/287 (9,8%)	1,19 (0,74-1,92)	-1,84% (-6,99% a 3,37%)	-54 (30 a -14)	10,5%
Relacionados con el tratamiento	11/276 (4%)	8/287 (2,8%)	1,43 (0,58-3,5)	-1,2% (-4,34% a 2,11%)	-83 (47 a -23)	12,04%

<b>Hoja información al usuario (FACT BOX)</b>	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Intervención	Control
Grupo A [Pembrolizumab]	Grupo C [Cetuximab + QMT]
16	18
6	4
2	2
11	7
55	83
7	39
8	19
7	14
14	25
3	8
3	10

8	9
1	3

Grupo B [Pembrolizumab + QMT]	Grupo C [Cetuximab + QMT]
81	83
25	19
4	4
8	8
3	2
8	5
23	18
27	25
3	10
47	39
22	14
13	7

12	10
4	3

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas); QMT: quimioterapia.

(\*) **Grado 1:** Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2:** Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.