

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

KEYNOTE-716: Supervivencia Libre de recurrencia (SLr) y de metástasis (SLm) con [Pembrolizumab] frente a [Placebo] en Melanoma estadio IIB o IIC recién resecado, durante 33 a 39 meses de observación.

Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, on behalf of the KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.

Long GV, Luke JJ, Khattak MA, on behalf of the KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Nov;23(11):1378-1388.

Abreviaturas: **EA:** efecto/s adverso/s; **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.

A) INTRODUCCIÓN: Los pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC que se someten únicamente a cirugía tienen un riesgo sustancial de recurrencia de la enfermedad.

Hasta la irrupción de los inhibidores de los puntos de control inmunitario el tratamiento adyuvante estándar en este subgrupo de pacientes era la administración de interferón- α , con el que se obtenía un discreto beneficio y una elevada toxicidad, tal como se puede observar en un metaanálisis que mostró una disminución del riesgo de recaída y aumento de supervivencia global a los 5-10 años de menos del 4%¹.

Ante estos problemas se ha diseñado y llevado a cabo el ensayo KEYNOTE-716 para comprobar si, tras la cirugía, la adyuvancia con pembrolizumab ofrece una mejor perfil de beneficios y daños añadidos que Placebo en este tipo de pacientes.

B) OBJETIVO: Comparar la Supervivencia Libre de recurrencia (SLr) y de metástasis (SLm), y los efectos adversos, del tratamiento adyuvante con [Pembrolizumab] frente a [Placebo] en pacientes con Melanoma estadio IIB o IIC recién resecado, durante 39 meses de observación.

C) MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, enmascarado para pacientes y médicos investigadores asistenciales, multicéntrico, estratificado por la categoría T (T3b, T4a, o T4b).

D) RESULTADOS: En un período de observación de 33 a 39 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 487 pacientes en el Grupo de intervención A [Pembrolizumab] y 489 en el Grupo de control B [Placebo]. Para los efectos adversos se analizaron 483 y 486 respectivamente.

Los 7 factores clínicos (covariables) y 1 sociodemográfico que midieron los investigadores en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, on behalf of the International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:171-183.

Dado que la clase de verdad² de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez³ con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, 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 Libre de recurrencia (SLr) y la variable Supervivencia Libre de metástasis (SLm), cuyas 3 medidas de resultados (% de pacientes, tiempo medio y mediana de tiempo libres del evento) mostramos en las **hojas fs-1 y fs-2**.

Medidas de resultado	Supervivencia-LEv K-M	Supervivientes-LEv	Cuándo coinciden y cuándo divergen la Supervivencia-LEv K-M y los Supervivientes-LEv
% de pacientes LEv	% de pacientes libres del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M	% de los pacientes libres del evento "....." en los Supervivientes-LEv	Los % de pacientes LEv en la Supervivencia-LEv K-M y en los Supervivientes-LEv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
tiempo medio LEv	tiempo medio libre del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M	tiempo medio libre del evento "....." en los Supervivientes-LEv	Los tiempos medios LEv en la Supervivencia-LEv K-M en los Supervivientes-LEv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
mediana de tiempo LEv	mediana de tiempo libre del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M	mediana de tiempo libre del evento "....." en los Supervivientes-LEv	Las medianas de tiempo LEv en la Supervivencia-LEv K-M y en los Supervivientes-LEv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
Abreviaturas: 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").			

1º SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA (SLr) EN SUS TRES MEDIDAS DE RESULTADOS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO “RECURRENCIA O MUERTE”.

Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control B [Placebo]:

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 B de control en los cortes temporales de 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 meses (**hoja fs-1**). En el corte a los 18 meses, los % de pacientes libres del evento recurrencia o muerte en la Supervivencia-LEv K-M fue un 86% en el grupo A de intervención frente a un 78% en el grupo B de control, *HR 0,58 (0,43-0,79)*; *RAR 8,6%*; *NNT 12 (8 a 24)* en los 18 meses. Los 3 destinos del NNT = 12 se distribuyeron así: **a)** 9 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 18 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 16 meses de tiempo medio libre del evento recurrencia o muerte en ambos grupos; **b)** 1,2 meses de tiempo con el evento recurrencia o muerte, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** 0,8 meses (23 días) de Prolongación del tiempo medio libre del evento gracias a la intervención (**tabla t-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 12, encontramos que, de cada 12 pacientes: **a)** 9 no tendrán el evento recurrencia o muerte durante

² 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/>

³ 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 Categorial 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/>

los 18 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 12 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 18 meses en el grupo de Pembrolizumab, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 9 meses en el grupo de Placebo (**gráfico g-1**).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al **resultado formal (matemático) 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 85% y 76% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 33 meses de observación:

1) % de pacientes libres del evento “recurrencia o muerte”: A los 33 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento muerte fue un **75% 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 66% y un 0%** respectivamente (**hoja f-s 1.a**).

2) Tiempo medio libre del evento “recurrencia o muerte”: Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 33 meses, en el grupo de intervención **el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 28,9 meses**, mientras que durante esos mismos 33 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue **16,9 meses**. En el grupo de control ese tiempo medio fue **de 26,9 meses y de 16,5 meses** respectivamente.

Prolongación del tiempo medio libre del evento “recurrencia o muerte” con la intervención respecto al control: Durante los 33 meses fue **de $28,9 - 26,9 = 2,1$ meses en la Supervivencia-LEv K-M y de $16,9 - 16,5 = 0,4$ meses en los Supervivientes LEv** (**hoja f-s 1.b**).

3) Mediana de tiempo libre del evento “recurrencia o muerte”: En el grupo de intervención la mediana de tiempo libre del evento no se alcanzó en la **Supervivencia-LEv K-M a los 33 meses, cuando permanecían sin evento el 0% de los pacientes iniciales**, y se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los 17,5 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales. En el grupo de control, esa mediana no se alcanzó **a los 33 meses (con un 0% aún sin evento)**, y a los 16,4 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 **inevaluable en la Supervivencia-LEv K-M y de $17,5 - 16,4 = 1$ mes en los Supervivientes-LEv** (**hoja f-s 1.c**).

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

Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control B [Placebo]:

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 B de control en los cortes temporales de 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36 y 39 meses (**hoja fs-2**). En el corte a los 24 meses, los **% de pacientes libres del evento metástasis o muerte en la Supervivencia-LEv K-M** fue un **89%** en el grupo A de intervención frente a un **83%** en el grupo B de control, **HR 0,64 (0,45-0,9); RAR 5,9%; NNT 17 (11 a 64)** en los 24 meses. Los 3 destinos del NNT = 17 se distribuyeron así: **a)** 9 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 24 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** **21,9 meses de tiempo medio libre del evento metástasis o muerte** en ambos grupos; **b)** **1,1 meses de tiempo con el evento metástasis o muerte**, y por tanto sin éxito en ambos

grupos; y **c)** *1 mes (30 días) de Prolongación del tiempo medio libre del evento* gracias a la intervención (**tabla t-2**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 17, encontramos que, de cada 12 pacientes: **a)** 14 no tendrán el evento metástasis o muerte durante los 24 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 14,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de Pembrolizumab, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 9 meses en el grupo de Placebo (**gráfico g-2**).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al **resultado formal (matemático) 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 87% y 81% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 39 meses de observación:

1) % de pacientes libres del evento “metástasis o muerte”: A los 39 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento muerte fue un *80% 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 73% y un 0%* respectivamente (**hoja f-s 2.a**).

2) Tiempo medio libre del evento “metástasis o muerte”: Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 39 meses, en el grupo de intervención *el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 35,3 meses*, mientras que durante esos mismos 39 meses *el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 22,8 meses*. En el grupo de control ese tiempo medio fue *de 33,4 meses y de 22,1 meses* respectivamente.

Prolongación del tiempo medio libre del evento “metástasis o muerte” con la intervención respecto al control: Durante los 39 meses fue *de 35,3 - 33,4 = 2 meses en la Supervivencia-LEv K-M* y *de 22,8 - 22,1 = 0,7 meses en los Supervivientes LEv* (**hoja f-s 2.b**).

3) Mediana de tiempo libre del evento “metástasis o muerte”: En el grupo de intervención la mediana de tiempo libre del evento no se alcanzó en la *Supervivencia-LEv K-M a los 39 meses, cuando permanecían sin evento el 0% de los pacientes iniciales*, y se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los 23,2 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales. En el grupo de control, esa mediana no se alcanzó *a los 39 meses (con un 0% aún sin evento)*, y a los 22,8 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 *inevaluable la Supervivencia-LEv K-M* y *de 23,2 - 22,8 = 0,4 meses en los Supervivientes-LEv* (**hoja f-s 2.c**).

4º EFECTOS ADVERSOS (EA) REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.

Cohorte completa, Grupo de intervención A [Pembrolizumab] vs Grupo de control B [Placebo]:

EA de interés (inmunomediados o reacción por la infusión) más frecuentes Grados 3 y 4

1) No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** EA de interés grado 4 de cualquier tipo (0,6% vs 0%); **b)** EA de interés grado 3 de cualquier tipo (10% vs 8%); **c)** insuficiencia adrenal grado 3 (1% vs 0%); **d)** hipofisitis grado 3 (0,6% vs 0%).

2) Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en contra del Grupo de intervención A [Pembrolizumab] frente al Grupo de control [Placebo] en: **a)** reacción severa en la piel grado 3 (*2,9% vs 0,6%*); **b)** colitis grado 3 (*1,7% vs 0%*); **c)** hepatitis grado 3 (*1,9% vs 0,2%*).

La validez de la evidencia de estos EA notificados (**tabla nnt-2 EA**) la estimamos como MODERADA-BAJA (los investigadores no determinan si están o no relacionados con los fármacos de estudio).

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.a [Supervivencia Libre de Recurrencia (SLR) en % Supervivencia libre del evento "recurrencia o muerte", y los HR; A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2B, artículo original pág 1723)

SLR, Grupo de intervención: Pembrolizumab, n= 487

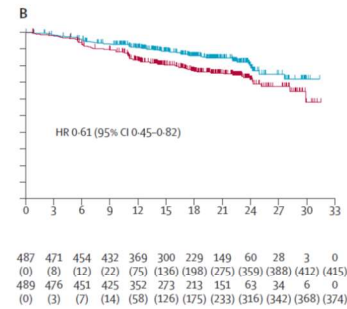
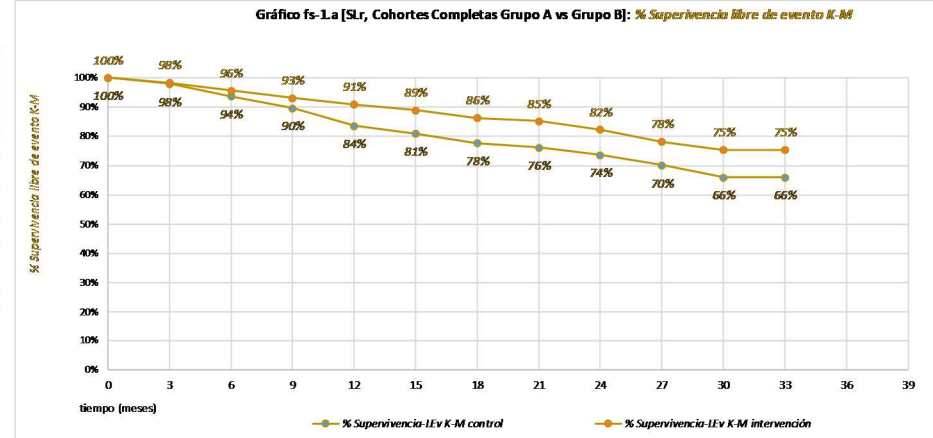
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t: tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens _i = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev: % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre: Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Lím inferior IC 95%	Lím superior IC 95%
0	0	0	0	487	0	0	487	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
8	8	0	3	487	8	8	471	1,64%	98,4%	98,4%	96%	99%
12	21	3	6	471	13	4	454	2,76%	97,2%	95,6%	93%	97%
16	33	6	9	454	12	10	432	2,64%	97,4%	93,1%	89%	96%
20	43	9	12	432	10	53	369	2,31%	97,7%	91,0%	85%	95%
24	51	12	15	369	8	61	300	2,17%	97,8%	89,0%	81%	94%
28	198	15	18	300	9	62	229	3,00%	97,0%	86,3%	76%	93%
32	275	18	21	229	3	77	149	1,31%	98,7%	85,2%	69%	93%
36	359	21	24	149	5	84	60	3,36%	96,6%	82,3%	52%	94%
40	388	24	27	60	3	29	28	5,00%	95,0%	78,2%	35%	94%
44	412	27	30	28	1	24	3	3,57%	96,4%	75,4%	0%	99%
48	415	30	33	3	0	3	0	0,00%	100,0%	75,4%	#DIV/0!	#DIV/0!

Suma: 72 415 0
15% 85% 0%
Con Evento Censurados Supervivientes
Implicaría: 1-S_i = 24,6% % Eventos

SLR, Grupo de control: Placebo, n= 489

Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t: tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens _i = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev: % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre: Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Lím inferior IC 95%	Lím superior IC 95%
0	0	0	0	489	0	0	489	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
3	10	0	3	489	10	3	476	2,04%	98,0%	98,0%	96%	99%
7	31	3	6	476	21	4	451	4,41%	95,6%	93,6%	91%	96%
11	50	6	9	451	19	7	425	4,21%	95,8%	89,7%	86%	92%
15	58	9	12	425	29	44	352	6,82%	93,2%	83,6%	78%	88%
19	126	12	15	352	11	68	273	3,13%	96,9%	81,0%	74%	86%
23	175	15	18	273	11	49	213	4,03%	96,0%	77,7%	69%	84%
27	233	18	21	213	4	58	151	1,88%	98,1%	76,2%	64%	85%
31	316	21	24	151	5	83	63	3,31%	96,7%	73,7%	52%	87%
35	342	24	27	63	3	26	34	4,76%	95,2%	70,2%	41%	87%
39	368	27	30	34	2	26	6	5,88%	94,1%	66,1%	6%	94%
43	374	30	33	6	0	6	0	0,00%	100,0%	66,1%	3%	22%

Suma: 115 374 0
24% 76% 0%
Con Evento Censurados Supervivientes
Implicaría: 1-S_i = 33,9% % Eventos



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

t: tiempo al final del intervalo (meses)	Pacientes en riesgo al comienzo del intervalo			Observados pacientes con evento al final del intervalo			Esperados pacientes con evento al final del intervalo		
	Grupos		Total	Grupos		Total	Grupos		Total
	A	B		A	B		A	B	
0									
3	487	489	976	8	10	18	9,0	9,0	18
6	471	476	947	13	21	34	16,9	17,1	34
9	454	451	905	12	19	31	15,6	15,4	31
12	432	425	857	10	29	39	19,7	19,3	39
15	369	352	721	8	11	19	9,7	9,3	19
18	300	273	573	9	11	20	10,5	9,5	20
21	229	213	442	3	4	7	3,6	3,4	7
24	149	151	300	5	5	10	5,0	5,0	10
27	60	63	123	3	3	6	2,9	3,1	6
30	28	34	62	1	2	3	1,4	1,6	3
33	3	6	9	0	0	0	0,0	0,0	0
				72	115	187	94,2	92,8	187

χ^2 cal= 5,220 \pm 5,2962 \pm 10,5167 g. l. = 1 Corresponde a p= 0,001
OR= 0,62

tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		obtenidos por fórmula: S _i = HR → Log x S _i = HR	HR _i	RAR	NNT	HR _i	LI IC = EXP(LNHR) / (1,96*EE LNHR)	LS IC = EXP(LNHR) + (1,96*EE LNHR)
	% Supervivencia-LEV K-M control	% Supervivencia-LEV K-M intervención							
0	100,0%	100,0%		1,00					
3	98,0%	98,4%		0,80	0,4%	249	0,80	0,32	2,02
6	93,6%	95,6%		0,68	2,0%	50	0,68	0,39	1,17
9	89,7%	93,1%		0,66	3,4%	29	0,66	0,43	1,01
12	83,6%	91,0%		0,53	7,4%	14	0,53	0,37	0,75
15	81,0%	89,0%		0,55	8,0%	12	0,55	0,40	0,77
18	77,7%	86,3%		0,58	8,6%	12	0,58	0,43	0,79
21	76,2%	85,2%		0,59	9,0%	11	0,59	0,44	0,80
24	73,7%	82,3%		0,64	8,6%	12	0,64	0,48	0,86
27	70,2%	78,2%		0,69	8,0%	12	0,69	0,52	0,93
30	66,1%	75,4%		0,68	9,3%	11	0,68	0,51	0,91
33	66,1%	75,4%		0,68	9,3%	11	0,68	0,51	0,91

p > 0,05 desde los cortes a los 3 a los 9 meses
p < 0,05 en los cortes 12 a 33 meses

Hoja fs-1.b [Supervivencia Libre de Recurrencia (SLr) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "recurrencia o muerte"; A vs B]: % 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, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2B, artículo original pág 1723)

Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

SLr, Grupo de intervención: Pembrolizumab, n= 487										tiempo final del intervalo (meses)		tiempo final del intervalo (meses)		tiempo final del intervalo (meses)			
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t; tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens. = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS ₁ = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS ₂ = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	tS ₁ : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS ₂ : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)		
0	0	0	0	487	0	0	487	0,00%	100,0%	100,0%							
8	8	0	3	487	8	8	471	1,64%	98,4%	98,4%	3,0	3,0	96,7%	3,0	3,0	3	0,0
12	21	3	6	471	13	4	454	2,76%	97,2%	95,6%	2,9	5,9	93,2%	2,8	5,8	6	0,0
22	33	6	9	454	12	10	432	2,64%	97,4%	93,1%	2,8	8,7	88,7%	2,7	8,5	9	0,1
75	43	9	12	432	10	53	369	2,31%	97,7%	91,0%	2,8	11,5	75,8%	2,5	11,0	12	0,3
136	51	12	15	369	8	61	300	2,17%	97,8%	89,0%	2,7	14,2	61,6%	2,1	13,1	15	0,5
198	60	15	18	300	9	62	229	3,00%	97,0%	86,3%	2,6	16,8	47,0%	1,6	14,7	18	0,8
275	63	18	21	229	3	77	149	1,31%	98,7%	85,2%	2,6	19,4	30,6%	1,2	15,9	21	1,0
359	68	21	24	149	5	84	60	3,36%	96,6%	82,3%	2,5	21,9	12,3%	0,6	16,5	24	1,3
388	71	24	27	60	3	29	28	5,00%	95,0%	78,2%	2,4	24,3	5,7%	0,3	16,8	27	1,5
412	72	27	30	28	1	24	3	3,57%	96,4%	75,4%	2,3	26,6	0,6%	0,1	16,9	30	1,8
415	72	30	33	3	0	3	0	0,00%	100,0%	75,4%	2,3	28,9	0,0%	0,0	16,9	33	2,1
Suma:				72	415	0											
				15%	85%	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)

SLr, Grupo de control: Placebo, n= 489										tiempo final del intervalo (meses)		tiempo final del intervalo (meses)		tiempo final del intervalo (meses)			
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t; tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens. = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS ₁ = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS ₂ = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	tS ₁ : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS ₂ : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)		
0	0	0	0	489	0	0	489	0,00%	100,0%	100,0%							
3	10	0	3	489	10	3	476	2,04%	98,0%	98,0%	3,0	3,0	97,3%	3,0	3,0	3	0,0
7	31	3	6	476	21	4	451	4,41%	95,6%	93,6%	2,9	5,8	92,2%	2,8	5,8	6	0,0
14	50	6	9	451	19	7	425	4,21%	95,8%	89,7%	2,7	8,6	86,9%	2,7	8,5	9	0,1
58	79	9	12	425	29	44	352	6,82%	93,2%	83,6%	2,6	11,2	72,0%	2,4	10,9	12	0,3
126	90	12	15	352	11	68	273	3,13%	96,9%	81,0%	2,5	13,7	55,8%	1,9	12,8	15	0,5
175	101	15	18	273	11	49	213	4,03%	96,0%	77,7%	2,4	16,0	43,6%	1,5	14,3	18	0,8
233	105	18	21	213	4	58	151	1,88%	98,1%	76,2%	2,3	18,3	30,9%	1,1	15,4	21	1,0
316	110	21	24	151	5	83	63	3,31%	96,7%	73,7%	2,2	20,6	12,9%	0,7	16,1	24	1,3
342	113	24	27	63	3	26	34	4,76%	95,2%	70,2%	2,2	22,8	7,0%	0,3	16,4	27	1,5
368	115	27	30	34	2	26	6	5,88%	94,1%	66,1%	2,0	24,8	1,2%	0,1	16,5	30	1,8
374	115	30	33	6	0	6	0	0,00%	100,0%	66,1%	2,0	26,8	0,0%	0,0	16,5	33	2,1
Suma:				115	374	0											
				24%	76%	0%											
				Con Evento	Censurados	Supervivientes											

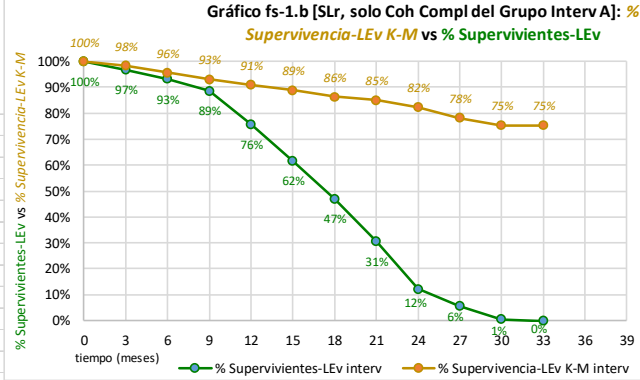
Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Hoja fs-1.c [Supervivencia Libre de Recurrencia (SLr) en mediana t Supervivencia libre del evento "recurrencia o muerte"; A vs B]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2B, artículo original pág 1723)

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%
3	96,71%	98,36%
6	93,22%	95,64%
9	88,71%	93,11%
12	75,77%	90,96%
15	61,60%	88,99%
18	47,02%	86,32%
21	30,60%	85,19%
24	12,32%	82,33%
27	5,75%	78,21%
30	0,62%	75,42%
33	0,00%	75,42%



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	No alcan	No alcan	50,0%	#####	3	t interva sup	33
nº pac sup e inf	0	0	0	3	nº pac mediana	#####	#####
% S sup e inf	47,0%	30,6%	16%	3	t interva sup	18	#####
nº pac sup e inf	229	149	80	3	nº pac mediana	244	#####
			-15	-1	Percentil mediana	50%	#####

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc
nº pac mediana	0	244
Percentil mediana	0%	50%

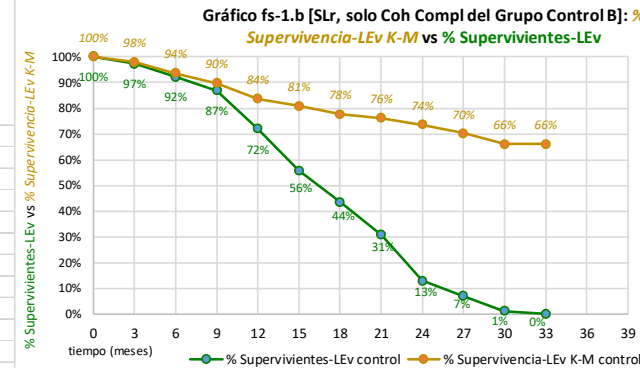
Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en la Supervivencia K-M (meses)

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

No evaluable

1,0

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
3	97,3%	98,0%
6	92,2%	93,6%
9	86,9%	89,7%
12	72,0%	83,6%
15	55,8%	81,0%
18	43,6%	77,7%
21	30,9%	76,2%
24	12,9%	73,7%
27	7,0%	70,2%
30	1,2%	66,1%
33	0,0%	66,1%



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	No alcan	No alcan	50,0%	#####	3	t interva sup	33
nº pac sup e inf	0	0	0	3	nº pac mediana	#####	#####
% S sup e inf	55,8%	43,6%	12%	3	t interva sup	15	#####
nº pac sup e inf	273	213	60	3	nº pac mediana	245	#####
			29	1	Percentil mediana	50%	#####

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo control	en los Supervivientes, grupo control
nº pac mediana	0	245
Percentil mediana	0%	50%

Gráfico g-1 (SLr en 3tB x 3dNNT, A [Pembrolizumab] vs B [Placebo]): Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Libre de recurrencia*, a los 18 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	12	2	1	9
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	7,2 meses	36 meses de los 12 del grupo Interv	7,8 meses de los 12 del grupo Contr	57
Resto de t sin éxito	1,19	14	24	-22
PTSEv por la intervención	0,77	202		-33
tSEv sin la intervención	16,04		192	9
	18,00	216	216	

20220430-ECA KN-716 M30, Mela ady [Pemb vs Pl], +SLr. Luke

Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, on behalf of the KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in comp

NOTA:

puede representarse llegando los 12 pacientes, a los 18 meses

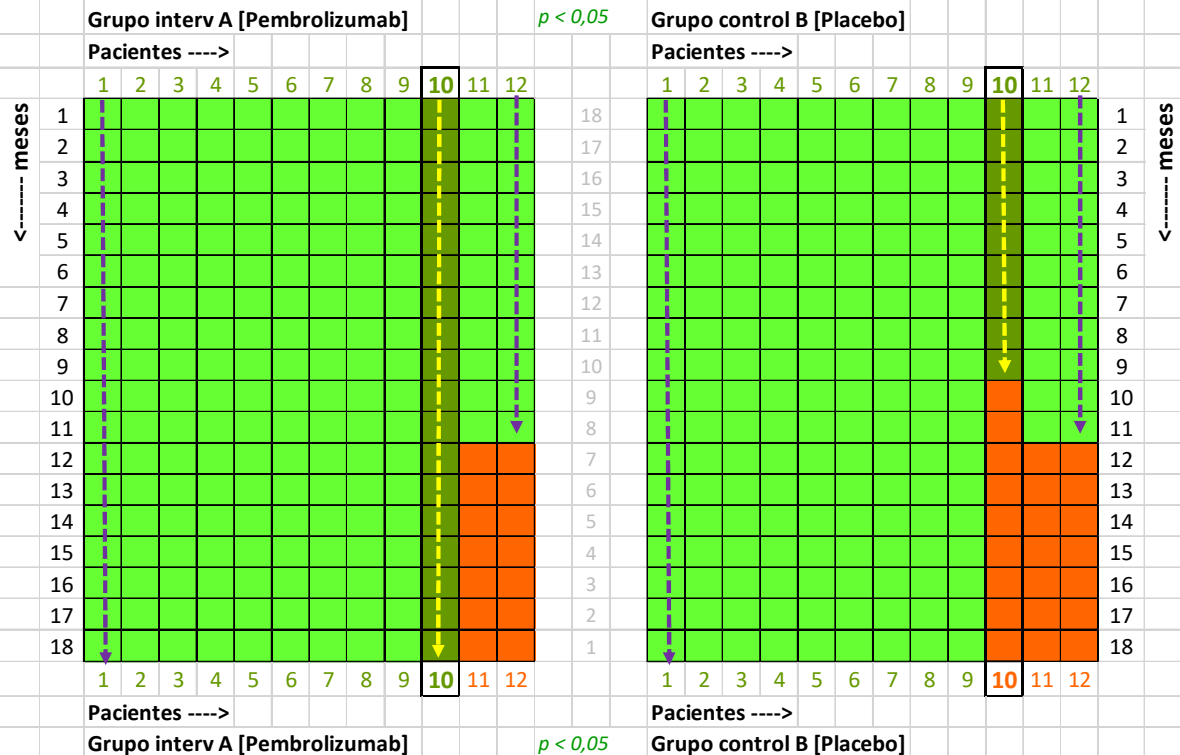
Supervivencia Libre de recurrencia (SLr)

Grupo interv A [Pembrolizumab]; n= 487

Grupo control B [Placebo]; n= 489

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

RA interv	RA contr	RAR	NNT
13,68%	22%	9%	11,6
Los 3 destinos NNT	1,6	1,0	9,01
77,7%	86,3%		<i>p < 0,05</i>

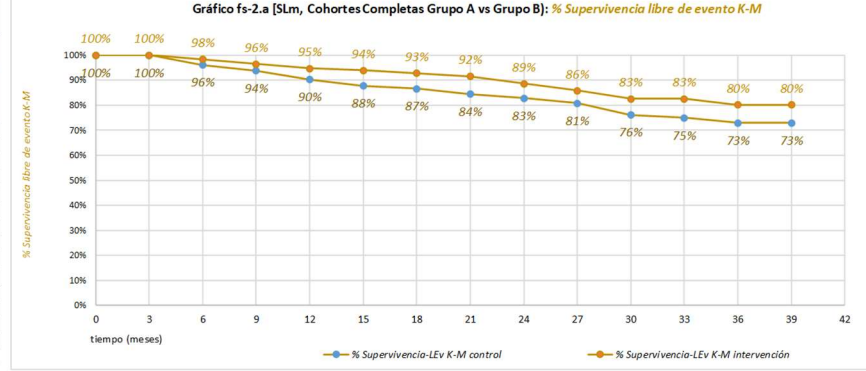


Hoja fs-2.a [Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en % Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte", y los HR; A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2, artículo original pág 1384)

SLm, Grupo de intervención: Pembrolizumab, n= 487

Cens., Acum al final intervala	Ev., Acum final intervala	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t ₂ tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%
0	0	0	0	487	0	0	487	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
7	0	0	3	487	0	7	480	0,00%	100,0%	100,0%	#/DIV/O!	#/DIV/O!
10	8	3	6	480	8	3	469	1,67%	98,3%	98,3%	95%	99%
14	17	6	9	469	9	4	456	1,92%	98,1%	96,4%	93%	98%
19	25	9	12	456	8	5	443	1,75%	98,2%	94,8%	91%	97%
37	29	12	15	443	4	18	421	0,90%	99,1%	93,9%	90%	96%
78	34	15	18	421	5	41	375	1,19%	98,8%	92,8%	87%	96%
130	39	18	21	375	5	52	318	1,33%	98,7%	91,5%	83%	96%
221	49	21	24	318	10	91	217	3,14%	96,9%	88,7%	76%	95%
274	56	24	27	217	7	53	157	3,23%	96,8%	85,8%	70%	94%
346	62	27	30	157	6	72	79	3,82%	96,2%	82,5%	58%	94%
390	62	30	33	79	0	44	35	0,00%	100,0%	82,5%	36%	96%
419	63	33	36	35	1	29	5	2,86%	97,1%	80,2%	0%	100%
424	63	36	39	5	0	5	0	0,00%	100,0%	80,2%	#/DIV/O!	#/DIV/O!
Suma:				63	424	0				19,8%		

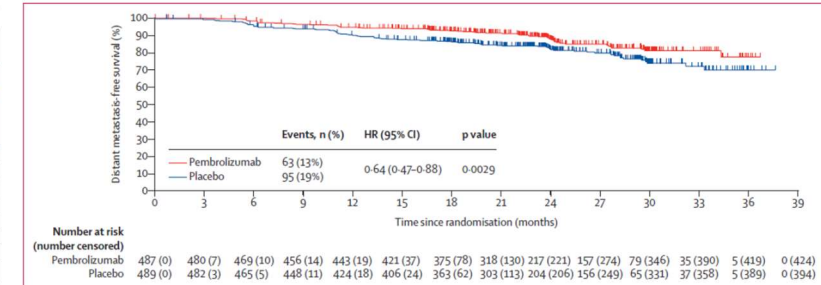
Implicar: 1-S₁ = 19,8% % Eventos
Con Evento: 13% Censurados: 87% Supervivientes: 0%



SLm, Grupo de control: Placebo, n= 489

Cens., Acum al final intervala	Ev., Acum final intervala	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t ₂ tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%
0	0	0	0	489	0	0	489	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
3	4	0	3	489	4	3	482	0,82%	99,2%	99,2%	99%	99%
5	19	3	6	482	15	2	465	3,11%	96,9%	96,1%	94%	98%
11	30	6	9	465	11	6	448	2,37%	97,6%	93,8%	91%	96%
18	47	9	12	448	17	7	424	3,79%	96,2%	90,3%	87%	93%
24	59	12	15	424	12	6	406	2,83%	97,2%	87,7%	84%	91%
62	64	15	18	406	5	38	363	1,23%	98,8%	86,6%	81%	91%
113	73	18	21	363	9	51	303	2,48%	97,5%	84,5%	78%	89%
206	79	21	24	303	6	93	204	1,98%	98,0%	82,8%	72%	90%
249	84	24	27	204	5	43	156	2,45%	97,5%	80,8%	68%	89%
331	93	27	30	156	9	82	65	5,77%	94,2%	76,1%	53%	89%
358	94	30	33	65	1	27	37	1,54%	98,5%	74,9%	43%	91%
389	95	33	36	37	1	31	5	2,70%	97,3%	72,9%	1%	98%
394	95	36	39	5	0	5	0	0,00%	100,0%	72,9%	#/DIV/O!	#/DIV/O!
Suma:				19%	394	0				27,1%		

Implicar: 1-S₁ = 27,1% % Eventos
Con Evento: 19% Censurados: 81% Supervivientes: 0%



Number at risk (number censored)	Pembrolizumab	Placebo
0	487 (0)	489 (0)
3	480 (7)	482 (3)
6	469 (10)	465 (5)
9	456 (14)	448 (11)
12	443 (19)	424 (18)
15	421 (37)	406 (24)
18	375 (78)	363 (62)
21	318 (130)	303 (113)
24	217 (221)	204 (206)
27	157 (274)	156 (249)
30	79 (346)	65 (331)
33	35 (390)	37 (358)
36	5 (419)	5 (389)
39	0 (424)	0 (394)

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

t ₂ : tiempo al final del intervalo (meses)	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	
0	487	489	976	0	4	2,0	2,0	4	
3	480	482	962	8	15	23	11,5	11,5	23
6	469	465	934	9	11	20	10,0	10,0	20
9	456	448	904	8	17	25	12,6	12,4	25
12	443	424	867	4	12	16	8,2	7,8	16
15	421	406	827	5	5	10	5,1	4,9	10
18	375	363	738	5	9	14	7,1	6,9	14
21	318	303	621	10	6	16	8,2	7,8	16
24	217	204	421	7	5	12	6,2	5,8	12
27	157	156	313	6	9	15	7,5	7,5	15
30	79	65	144	0	1	1	0,5	0,5	1
33	35	37	72	1	1	2	1,0	1,0	2
36	5	5	10	0	0	0	0,0	0,0	0
39	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0
	63	95	158	63	158	79,9	78,1	158	

χ² cal= 3,585 + 3,6707 = 7,2561 g. l. = 1 Corresponde a p = 0,007
p > 0,05 en el corte temporal a los 9 meses

tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		obtenidos por fórmula: S _t = S ₀ * exp(-HR * t)	HR _t	RAR	NNT	SE logRR = Rob (1/tx expA - 1/tx expB)	HR _t	LI IC = exp(Lower - 1,96*SE logRR)	LS IC = exp(Upper + 1,96*SE logRR)
	% Supervivencia-LEv K-M control	% Supervivencia-LEv K-M intervención								
0	100,0%	100,0%		1,00						
3	100,0%	100,0%		0,00	0,0%	10000		1,00	0,00	#/NUM!
6	96,1%	98,3%		0,42	2,2%	45		0,38	0,42	0,20
9	93,8%	96,4%		0,57	2,6%	38		0,29	0,57	0,32
12	90,3%	94,8%		0,53	4,5%	22		0,24	0,53	0,33
15	87,7%	93,9%		0,48	6,2%	16		0,21	0,48	0,32
18	86,6%	92,8%		0,52	6,2%	16		0,20	0,52	0,35
21	84,5%	91,5%		0,52	7,1%	14		0,19	0,52	0,36
24	82,8%	88,7%		0,64	5,9%	17		0,18	0,64	0,45
27	80,8%	85,8%		0,72	5,0%	20		0,17	0,72	0,51
30	76,1%	82,5%		0,70	6,4%	16		0,16	0,70	0,51
33	74,9%	82,5%		0,67	7,6%	13		0,16	0,67	0,49
36	72,9%	80,2%		0,70	7,2%	14		0,16	0,70	0,51
39	72,9%	80,2%		0,70	7,2%	14		0,16	0,70	0,51

Hoja fs-2.b [Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte"; A vs B]: % 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, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2, artículo original pág 1384)

Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

SLm, Grupo de intervención: Pembrolizumab, n= 487										tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t / n° pac inicio del estudio	tiempo libre de evento de los Supervivientes, por ABC	tiempo final del intervalo (meses)	PTS _i : prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS _i acumulado intervenc y control] (meses)	PTS _i : prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS _i acumulado intervenc y control] (meses)					
Cens. Acum al final interva	Ev _i Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo							% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t / n° pac inicio del estudio	tS _i : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)
0	0	0	0	487	0	0	487	0,00%	100,0%	100,0%										
7	0	0	3	487	0	7	480	0,00%	100,0%	100,0%										
10	8	3	6	480	8	3	469	1,67%	98,3%	98,3%	3,0	3,0	6	96,3%	2,9	5,9	6	0,0	0,0	*
14	17	6	9	469	9	4	456	1,92%	98,1%	96,4%	2,9	8,9	9	93,6%	2,8	8,8	9	0,1	0,1	*
19	25	9	12	456	8	5	443	1,75%	98,2%	94,8%	2,9	11,8	12	91,0%	2,8	11,5	12	0,2	0,2	*
37	29	12	15	443	4	18	421	0,90%	99,1%	93,9%	2,8	14,6	15	86,4%	2,7	14,2	15	0,4	0,3	*
78	34	15	18	421	5	41	375	1,19%	98,8%	92,8%	2,8	17,4	18	77,0%	2,5	16,6	18	0,6	0,4	*
130	39	18	21	375	5	52	318	1,33%	98,7%	91,5%	2,8	20,2	21	65,3%	2,1	18,8	21	0,8	0,5	*
221	49	21	24	318	10	91	217	3,14%	96,9%	88,7%	2,7	22,9	24	44,6%	1,6	20,4	24	1,0	0,6	*
274	56	24	27	217	7	53	157	3,23%	96,8%	85,8%	2,6	25,5	27	32,2%	1,2	21,6	27	1,1	0,6	*
346	62	27	30	157	6	72	79	3,82%	96,2%	82,5%	2,5	28,0	30	16,2%	0,7	22,3	30	1,3	0,6	*
390	62	30	33	79	0	44	35	0,00%	100,0%	82,5%	2,5	30,5	33	7,2%	0,4	22,6	33	1,5	0,7	*
419	63	33	36	35	1	29	5	2,86%	97,1%	80,2%	2,4	32,9	36	1,0%	0,1	22,8	36	1,7	0,7	*
424	63	36	39	5	0	5	0	0,00%	100,0%	80,2%	2,4	35,3	39	0,0%	0,0	22,8	39	2,0	0,7	*

Suma:	63	424	0
Con Evento	13%	87%	0%
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)

SLm, Grupo de control: Placebo, n= 489										tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t / n° pac inicio del estudio	tiempo libre de evento de los Supervivientes, por ABC	tiempo final del intervalo (meses)	PTS _i : prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS _i acumulado intervenc y control] (meses)	PTS _i : prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS _i acumulado intervenc y control] (meses)					
Cens. Acum al final interva	Ev _i Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo							% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t / n° pac inicio del estudio	tS _i : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)
0	0	0	0	489	0	0	489	0,00%	100,0%	100,0%										
3	4	0	3	489	4	3	482	0,82%	99,2%	99,2%	3,0	3,0	3	98,6%	3,0	3,0	3			
5	19	3	6	482	15	2	465	3,11%	96,9%	96,1%	2,9	5,9	6	95,1%	2,9	5,9	6			
11	30	6	9	465	11	6	448	2,37%	97,6%	93,8%	2,8	8,8	9	91,6%	2,8	8,7	9			
18	47	9	12	448	17	7	424	3,79%	96,2%	90,3%	2,8	11,5	12	86,7%	2,7	11,4	12			
24	59	12	15	424	12	6	406	2,83%	97,2%	87,7%	2,7	14,2	15	83,0%	2,5	13,9	15			
62	64	15	18	406	5	38	363	1,23%	98,8%	86,6%	2,6	16,8	18	74,2%	2,4	16,3	18			
113	73	18	21	363	9	51	303	2,48%	97,5%	84,5%	2,6	19,4	21	62,0%	2,0	18,3	21			
206	79	21	24	303	6	93	204	1,98%	98,0%	82,8%	2,5	21,9	24	41,7%	1,6	19,9	24			
249	84	24	27	204	5	43	156	2,45%	97,5%	80,8%	2,5	24,3	27	31,9%	1,1	21,0	27			
331	93	27	30	156	9	82	65	5,77%	94,2%	76,1%	2,4	26,7	30	13,3%	0,7	21,6	30			
358	94	30	33	65	1	27	37	1,54%	98,5%	74,9%	2,3	29,0	33	7,6%	0,3	22,0	33			
389	95	33	36	37	1	31	5	2,70%	97,3%	72,9%	2,2	31,2	36	1,0%	0,1	22,1	36			
394	95	36	39	5	0	5	0	0,00%	100,0%	72,9%	2,2	33,4	39	0,0%	0,0	22,1	39			

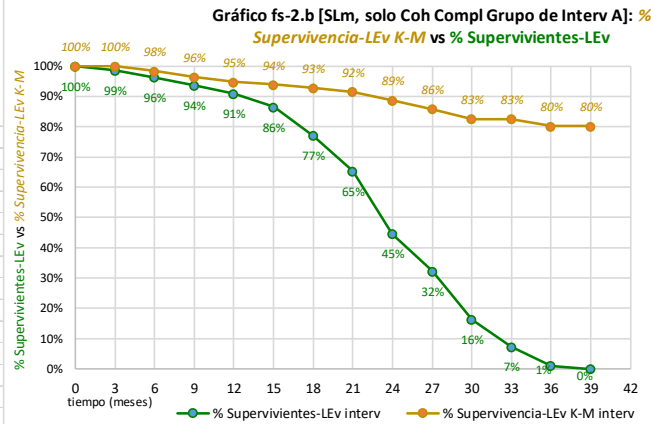
Suma:	95	394	0
Con Evento	19%	81%	0%
Censurados			
Supervivientes			

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)

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Hoja fs-2.c [Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en mediana t Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte"; A vs B]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, Grupo A [Pembrolizumab] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2, artículo original pág 1384)

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv interv	% Supervivencia-LEv K-M interv
0	100,00%	100,00%
3	98,56%	100,00%
6	96,30%	98,33%
9	93,63%	96,45%
12	90,97%	94,75%
15	86,45%	93,90%
18	77,00%	92,78%
21	65,30%	91,55%
24	44,56%	88,67%
27	32,24%	85,81%
30	16,22%	82,53%
33	7,19%	82,53%
36	1,03%	80,17%
39	0,00%	80,17%



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**

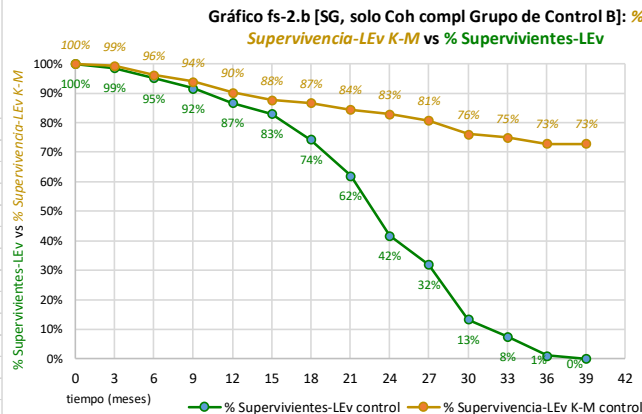
% S sup e inf	No alcan	No alcan	50,0%	#####	#####	3	t interva sup	39	mediana t (meses)	No alc a 39 m
nº pac sup e inf	0	0	0	3	nº pac mediana	#####	mediana t	#####	nº pac mediana	0
% S sup e inf	65,3%	44,6%	21%	3	Percentil mediana	#####	t interva sup	21	Percentil mediana	0%
nº pac sup e inf	318	217	101	3	nº pac mediana	244	mediana t	23,2	nº pac mediana	244
			75	2	Percentil mediana	50%				

en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc
No alc a 39 m	23,2
0	244
0%	50%

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)
No evaluable	0,4

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
3	98,6%	99,2%
6	95,1%	96,1%
9	91,6%	93,8%
12	86,7%	90,3%
15	83,0%	87,7%
18	74,2%	86,6%
21	62,0%	84,5%
24	41,7%	82,8%
27	31,9%	80,8%
30	13,3%	76,1%
33	7,6%	74,9%
36	1,0%	72,9%
39	0,0%	72,9%



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	No alcan	No alcan	50,0%	#####	#####	3	t interva sup	39	mediana t (meses)	No alc a 39 m
nº pac sup e inf	0	0	0	3	nº pac mediana	#####	mediana t	#####	nº pac mediana	0
% S sup e inf	62,0%	41,7%	20%	3	Percentil mediana	#####	t interva sup	21	Percentil mediana	0%
nº pac sup e inf	303	204	99	3	nº pac mediana	245	mediana t	22,8	nº pac mediana	245
			59	2	Percentil mediana	50%				

en la Supervivencia K-M, grupo control	en los Supervivientes, grupo control
No alc a 39 m	22,8
0	245
0%	50%

Gráfico g-2 (SLm en 3tB x 3dNNT, A [Pembrolizumab] vs B [Placebo]): Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Libre de metastasis*, a los 24 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	17	2	1	14
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 17 del grupo Interv	meses de los 17 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,14	19	36	
PTSLEV por la intervención	0,98	389	372	
tSLEv sin la intervención	21,89		372	
	24,00	408	408	

20221101-ECA KN-716 m39, Mela ady [Pembr vs Pl], +SLm. Long

Long GV, Luke JJ, Khattak MA, on behalf of the KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): dista

NOTA:
 puede representarse llegando los 17 pacientes, a los 24 meses

Supervivencia Libre de metástasis (SLm)

Grupo interv A [Pembrolizumab]; n= 487
 Grupo control B [Placebo]; n= 489

En 30 meses, calculado con la Función de Supervivencia K-M			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
11,33%	17%	6%	17,1
Los 3 destinos NNT	1,9	1,0	14,13
	82,8%	88,7%	$p < 0,05$

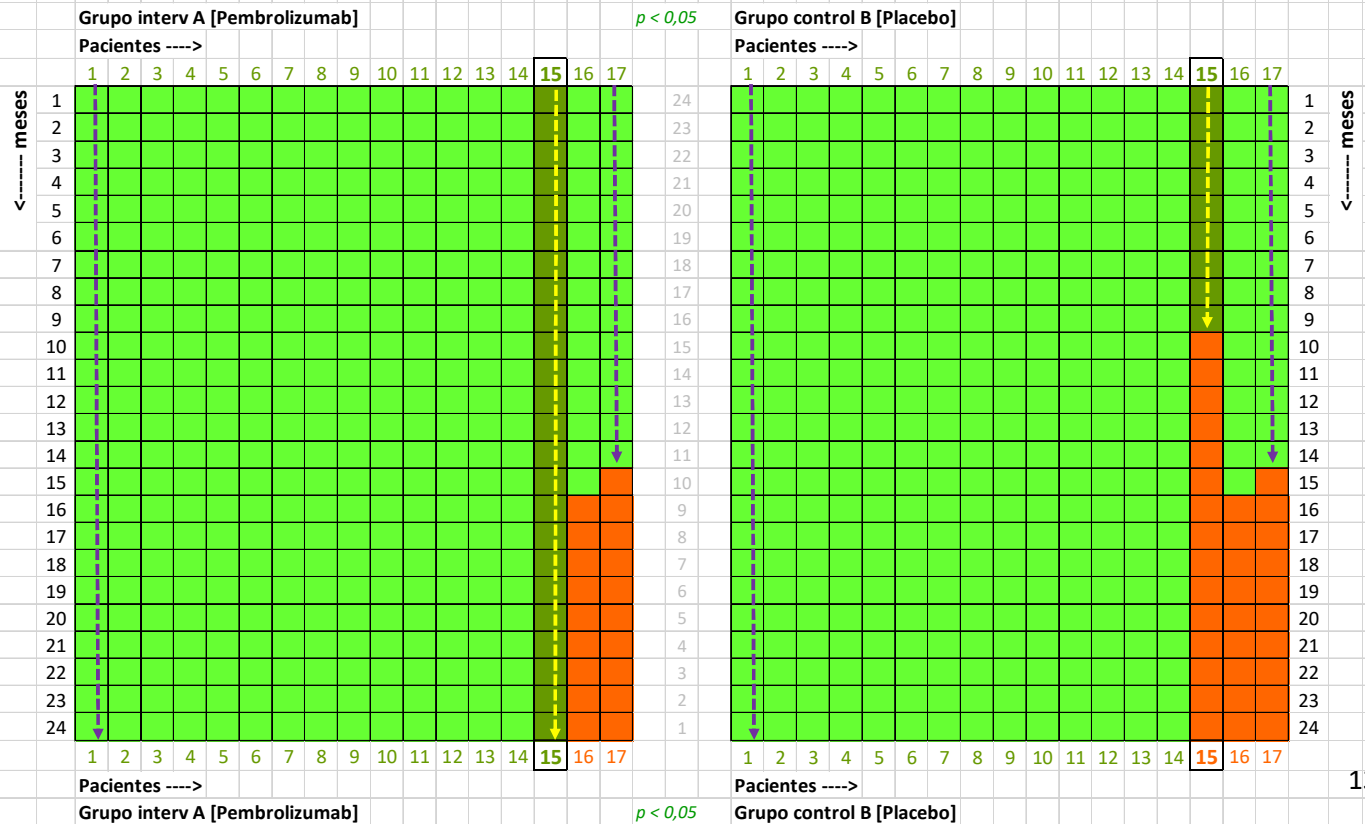


Tabla nnt-1 (Supervivencia-LEv K-M): Pacientes de 60 años [IQR, 51 a 69] con con Melanoma en estadio IIB o IIC recién reseado.

ECA KEYNOTE-716, en 33 a 39 meses de observación	Grupo A [Pembrolizumab]; n= 487	Grupo B [Placebo]; n= 489	Medidas del efecto, calculadas mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso en las hojas fs-1 y fs-2		
	% Supervivencia-LEv K-M	% Supervivencia-LEv K-M	HR (IC 95%)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT

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

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 487	Grupo B [Placebo]; n= 489
---------------------------------	---------------------------

ts_t = tiempo de Supervivencia libre del evento K-M, por Áreas Bajo la Curva ABC acumuladas (meses)

Grupo A [Pembrolizumab]; n= 487	Grupo B [Placebo]; n= 489	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)

Supervivencia Libre de recurrencia (SLr) en % de Supervivencia libre del evento "recurrencia o muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-1; Cohortes completas)

En	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
A los 3 meses	98%	98%	0,8 (0,32-2,02)	0,4%	249						
A los 6 meses	96%	94%	0,68 (0,39-1,17)	2,0%	50						
A los 9 meses	93%	90%	0,66 (0,43-1,01)	3,4%	29						
A los 12 meses	91%	84%	0,53 (0,37-0,75)	7,4%	14 (10 a 26)	77% / 76% / 15%	16% / 72% / 12%				
A los 15 meses	89%	81%	0,55 (0,4-0,77)	8,0%	12 (9 a 25)	10% / 62% / 28%	18% / 56% / 26%				
A los 18 meses	86%	78%	0,58 (0,43-0,79)	8,6%	12 (8 a 24)	12% / 47% / 41%	21% / 44% / 36%				
A los 21 meses	85%	76%	0,59 (0,44-0,8)	9,0%	11 (8 a 23)	13% / 31% / 56%	21% / 31% / 48%				
A los 24 meses	82%	74%	0,64 (0,48-0,86)	8,6%	12 (8 a 30)	14% / 12% / 74%	22% / 13% / 65%				
A los 27 meses	78%	70%	0,69 (0,52-0,93)	8,0%	12 (8 a 55)	15% / 6% / 80%	23% / 7% / 70%				
A los 30 meses	75%	66%	0,68 (0,51-0,91)	9,3%	11 (7 a 38)	15% / 1% / 85%	24% / 1% / 75%				
A los 33 meses	75%	66%	0,68 (0,51-0,91)	9,3%	11 (7 a 38)	15% / 0% / 85%	24% / 0% / 76%				

SLr en tsLEv K-M

tiempo al final del intervalo (meses)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
	3,0	3,0	0,0	*							
	5,9	5,8	0,0	*							
	8,7	8,6	0,1	*							
	11,5	11,2	0,3	*							
	14,2	13,7	0,5	*							
	16,8	16,0	0,8	*							
	19,4	18,3	1,0	*							
	21,9	20,6	1,3	*							
	24,3	22,8	1,5	*							
	26,6	24,8	1,8	*							
	28,9	26,8	2,1	*							

Supervivencia Libre de metástasis (SLm) en % de Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-2; Cohortes completas)

En	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
A los 6 meses	98%	96%	0,42 (0,2-0,9)	2,2%	45							
A los 9 meses	96%	94%	0,57 (0,32-1,01)	2,6%	38							
A los 12 meses	95%	90%	0,53 (0,33-0,83)	4,5%	22 (16 a 65)	5% / 91% / 4%	10% / 87% / 4%					
A los 15 meses	94%	88%	0,48 (0,32-0,73)	6,2%	16 (12 a 32)	6% / 86% / 8%	12% / 83% / 8%					
A los 18 meses	93%	87%	0,52 (0,35-0,78)	6,2%	16 (12 a 35)	7% / 77% / 16%	13% / 74% / 13%					
A los 21 meses	92%	84%	0,52 (0,36-0,76)	7,1%	14 (10 a 28)	8% / 65% / 27%	15% / 62% / 23%					
A los 24 meses	89%	83%	0,64 (0,45-0,9)	5,9%	17 (11 a 64)	10% / 45% / 45%	16% / 42% / 42%					
A los 27 meses	86%	81%	0,72 (0,51-1)	5,0%	20 (11 a 4333)	11% / 32% / 56%	17% / 32% / 51%					
A los 30 meses	83%	76%	0,7 (0,51-0,96)	6,4%	16 (9 a 133)	13% / 16% / 71%	19% / 13% / 68%					
A los 33 meses	83%	75%	0,67 (0,49-0,91)	7,6%	13 (8 a 52)	13% / 7% / 80%	19% / 8% / 73%					
A los 36 meses	80%	73%	0,7 (0,51-0,96)	7,3%	14 (8 a 98)	13% / 1% / 86%	19% / 1% / 80%					
A los 39 meses	80%	73%	0,7 (0,51-0,96)	7,3%	14 (8 a 98)	13% / 0% / 87%	19% / 0% / 81%					

SLm en tsLEv K-M

tiempo al final del intervalo (meses)	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
	6,0	5,9	0,1	*								
	8,9	8,8	0,1	*								
	11,8	11,5	0,2	*								
	14,6	14,2	0,4	*								
	17,4	16,8	0,6	*								
	20,2	19,4	0,8	*								
	22,9	21,9	1,0	*								
	25,5	24,3	1,1	*								
	28,0	26,7	1,3	*								
	30,5	29,0	1,5	*								
	32,9	31,2	1,7	*								
	35,3	33,4	2,0	*								

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; SLm: supervivencia libre de metástasis; SLr: supervivencia libre de recurrencia; tsLEv: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; QMT: quimioterapia.

Tabla nnt-2 EA: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores de Grado 1, 2, 3 y 4 (tomados de Tabla 2, pág 1385)						
ECA KEYNOTE-716, en 39 meses de observación	Grupo A [Pembrolizumab]; n= 483	Grupo B [Placebo]; n= 486	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Grupo A [Pembrolizumab]	Grupo B [Placebo]

EA de interés (inmunomediados o reacción por la infusión), sin investigar cuales de éstos están potencialmente relacionados con los fármacos de estudio

EA de interés Grado 4 (*) de cualquier tipo	3/483 (0,6%)	0/486 (0%)	-----	-0,62% (-1,51% a 0,57%)	-161 (176 a -66)	41,3%
EA de interés Grado 3 (*) de cualquier tipo	48/483 (9,9%)	39/486 (8%)	1,24 (0,83-1,85)	-1,91% (-5,54% a 1,74%)	-52 (57 a -18)	17,92%
reacción severa en la piel grado 3	14/483 (2,9%)	3/486 (0,6%)	4,7 (1,36-16,24)	-2,28% (-3,94% a -0,33%)	-44 (-302 a -25)	77,17%
colitis grado 3	8/483 (1,7%)	0/486 (0%)	-----	-1,66% (-2,79% a -0,08%)	-60 (-1271 a -36)	181,30%
hepatitis grado 3	9/483 (1,9%)	1/486 (0,2%)	9,06 (1,15-71,2)	-1,66% (-2,95% a -0,01%)	-60 (-10859 a -34)	72,34%
insuficiencia adrenal grado 3	5/483 (1%)	0/486 (0%)	-----	-1,04% (-2,02% a 0,33%)	-97 (303 a -50)	61,37%
hipofisitis grado 3	3/483 (0,6%)	0/486 (0%)	#¡DIV/0!	-0,62% (-1,51% a 0,57%)	-161 (176 a -66)	41,3%
EA de interés Grado 1 ó 2 (*) de cualquier tipo	131/483 (27,1%)	39/486 (8%)	3,38 (2,42-4,72)	-19,1% (-23,77% a -14,46%)	-5 (-7 a -4)	100%
hipotiroidismo grado 1 ó 2	83/483 (17,2%)	18/486 (3,7%)	4,64 (2,83-7,6)	-13,48% (-17,21% a -9,62%)	-7 (-10 a -6)	100%
hipertiroidismo grado 1 ó 2	49/483 (10,1%)	3/486 (0,6%)	16,43 (5,16-52,37)	-9,53% (-12,19% a -6,49%)	-10 (-15 a -8)	100%
insuficiencia adrenal grado 1 ó 2	8/483 (1,7%)	0/486 (0%)	-----	-1,66% (-2,79% a -0,08%)	-60 (-1271 a -36)	81%
hipofisitis grado 1 ó 2	9/483 (1,9%)	0/486 (0%)	-----	-1,86% (-3,04% a -0,22%)	-54 (-447 a -33)	85,62%
colitis grado 1 ó 2	11/483 (2,3%)	5/486 (1%)	2,21 (0,77-6,32)	-1,25% (-2,93% a 0,6%)	-80 (166 a -34)	33,18%
neumonitis grado 1 ó 2	11/483 (2,3%)	4/486 (0,8%)	2,77 (0,89-8,63)	-1,45% (-3,07% a 0,37%)	-69 (270 a -33)	44,97%

0,6	0
10	8
3	1
2	0
2	0
1	0
0,6	0
27	8
17	4
10	1
2	0
2	0
2	1
2	1

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).

(*) **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.