

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**INVICTUS: Supervivencia Global y Libre de Progresión con [Ripretinib] frente a [Placebo] en pacientes con Tumor de Estroma Gastrointestinal avanzado, tras haber progresado, o no tolerar el tratamiento, con imatinib, sunitinib y/o regorafenib, durante 16 meses de observación.**

Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):923-934. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341.

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 Tumores del Estroma Gastrointestinal albergan con mayor frecuencia mutaciones oncogénicas en: 1) uno o varios subdominios intracelulares de la proteína transmembrana dimérica denominada *receptor con actividad de tirosina quinasa* (KIT) en las células intersticiales de Cajal; ó 2) en la proteína dimérica transmembrana llamada *receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas* (PDGFRA), también proteína con actividad tirosina quinasa.

A los receptores del dominio extracelular de la proteína KIT se une un ligando, que es un factor de crecimiento, que en este caso es el factor de crecimiento de células madre (SCF), que funciona como primer mensajero. En el momento de la unión, los dos dímeros se aproximan y se unen (dimerización). Esto provoca un cambio en la conformación de toda la proteína KIT también en el interior de la célula, en el subdominio tirosina quinasa, auto-fosforilándose, y comenzando, a través del segundo mensajero, la señalización para la cadena de reacciones que acaban atravesando la membrana nuclear y actuando sobre el genoma para la síntesis de proteínas.

La proteína KIT tiene 21 exones, y la mutación se produce principalmente en el exón 11, pudiendo verse afectados otros exones, como el exón 9, el exón 13 y el exón 17. Estas mutaciones originan que la proteína KIT mutada se vuelve independiente de la activación por el ligando SCF en el receptor de superficie, volviéndose autónomas y pudiendo reproducirse por sí solas y permitir su supervivencia.

Así mismo en los Tumores de Estroma Gastrointestinal se puede dar una mutación en la proteína-receptor alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA), que también es del tipo proteína dimérica transmembrana tirosina quinasa, cuyo ligando es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que es la Hormona de crecimiento de un péptido mitogénico portado en los gránulos alfa de las plaquetas. Se libera cuando las plaquetas se adhieren a tejidos traumatizados. Las células del tejido conectivo cercanas a la región traumatizada responden iniciando el proceso de replicación.

A día de hoy se sabe que ambos tipos de mutaciones (en KIT y en PDGFRA) son mutuamente excluyentes.

Hay otros tipos de Tumores de Estroma Gastrointestinal, denominados tipo salvaje, que se desarrollan en ausencia de estas mutaciones en los dominios de sendas proteínas transmembrana diméricas, KIT y PDGFRA.

Pues bien, cuando nos encontramos en los Tumores de Estroma Gastrointestinal con mutaciones en KIT y PDGFRA, tales mutaciones escapan progresivamente de imatinib en primera línea, sunitinib en segunda línea, y regorafenib en tercera línea.

El INVICTUS se ha diseñado e implementado para averiguar si la inhibición con Ripretinib de varios de los dominios en KIT y en PDGFRA que escapan a imatinib, sunitinib y regorafenib se traducen en un mejor balance de beneficios y daños que placebo en este tipo de pacientes.

**B) OBJETIVO:** Comparar la Supervivencia Global y Libre de Progresión con [Ripretinib] frente a [Placebo] en pacientes con Tumor de Estroma Gastrointestinal avanzado, tras haber progresado, o no tolerar el tratamiento, con imatinib, sunitinib y/o regorafenib, durante 16 meses de observación.

**C) MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado, con asignación 2:1, controlado, doble ciego, multicéntrico, estratificado por dos criterios: a) el número de terapias previas (3 vs  $\geq 4$ ); y b) y el estatus funcional ECOG (0 vs 1 ó 2).

**D) RESULTADOS:** En un período de observación de 16 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 85 pacientes al Grupo de intervención A [Ripretinib] y 44 en el Grupo de control B [Placebo]. Éstos constituyeron la población de eficacia. La población de seguridad se analizó con 85 y 43 respectivamente.

De los 7 factores clínicos (covariables) que midieron los investigadores en el inicio (línea basal) estaban equilibrados con este tamaño de muestra (muy impreciso por ser pocos pacientes, 85 frente a 44), salvo en la edad  $\geq 75$  años (9,4% vs 22,7%;  $p=0,039$ ). Los 2 factores sociodemográficos de los que informan los investigadores no son explicativos del resultado. Lo mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad<sup>1</sup> de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez<sup>2</sup> 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” de las variables “Supervivencia Global (SG)” y “Supervivencia Libre de Progresión (SLP)”, para las cuales hemos obtenido las tres medidas de resultado (% pacientes, tiempo medio, mediana de tiempo libres de evento) de la **Supervivencia-LEv K-M** y de los **Supervivientes-LEv**, porque el verdadero resultado clínico promedio está entre la **Supervivencia-LEv K-M** y los **Supervivientes-LEv**<sup>3</sup>. Estos resultados los mostramos en las **hojas fs-1 y fs-2**.

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>	Medidas del efecto cuando se compara un grupo de intervención frente a un grupo de control
<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>	Los % de pacientes LEv 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.	1) Diferencia entre los % de pacientes LEv de <b>Supervivencia/Supervivientes</b> = Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), cuyo inverso es el NNT. 2) Cocientes entre esos mismos porcentajes, expresados en Hazard Ratio (HR), o en Riesgo Relativo (RR).
<b>tiempo medio LEv</b>	tiempo medio libre del evento "...." en la <b>Supervivencia-LEv K-M</b>	tiempo medio libre del evento "...." en los <b>Supervivientes-LEv</b>	Los tiempos medios LEv 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.	Diferencia entre los tiempos medios LEv de <b>Supervivencia/Supervivientes</b> = Prolongación del tiempo medio de <b>Supervivencia/Supervivientes</b> Libres del Evento (PISLEv).
<b>mediana de tiempo LEv</b>	mediana de tiempo libre del evento "...." en la <b>Supervivencia-LEv K-M</b>	mediana de tiempo libre del evento "...." en los <b>Supervivientes-LEv</b>	Las medianas de tiempo LEv 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.	Diferencia entre las medianas de tiempo LEv de <b>Supervivencia/Supervivientes</b> = Prolongación de la mediana de <b>Supervivencia/Supervivientes</b> Libres del Evento.

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").

<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 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/>

<sup>3</sup> 13.5 El verdadero resultado clínico promedio está entre la Supervivencia-LEv K-M y los Supervivientes-LEv: Este es el apartado 13.5 del Capítulo 13 de la categoría CALCULAR, titulado “13-La Supervivencia libre de evento condicionada a las censuras, de Kaplan-Meier, y los Supervivientes libres de evento”. A todos los contenidos del Capítulo 13 puede accederse desde: <http://evalmed.es/2020/04/16/13-curvas-de-supervivencia-kaplan-meier/>

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

**Cohortes completas, Grupo de intervención A [Ripretinib] 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 bimestrales de 2 a 14 meses (**hoja fs-1.a**).

En el corte a los 10 meses, los % de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M fue un 70% en el grupo A de intervención frente a un 41% en el grupo B de control, HR 0,4 (0,21-0,74); RAR 29%; NNT 3 (2 a 10) en los 10 meses. Los 3 destinos del NNT = 3 se distribuyeron así: **a)** 1 libre de evento en ambos grupos; **b)** 1 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 10 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 6,4 meses de tiempo medio libre de evento en ambos grupos; **b)** 1,3 meses de tiempo con el evento muerte, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** 2,3 meses (70 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento gracias a la intervención (**tabla t-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 3, encontramos que, de cada 3 pacientes: **a)** 1 no tiene el evento muerte durante los 10 meses en ambos grupos; **b)** 1 tienen el evento muerte tras 6 meses con la intervención y con el control; y **c)** 1 evita el evento muerte durante los 10 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento muerte tras 3 meses en el grupo de control (**gráfico g-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 69% y 41% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 16 meses de observación:

**1) % de pacientes libres del evento “muerte”:** A los 16 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento muerte fue un 30% 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 36% y un 0% respectivamente (**hoja f-s 1.a**).

**2) Tiempo medio libre del evento “muerte”:** Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 16 meses, en el grupo de intervención el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 12,2 meses, mientras que durante esos mismos 16 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 8,1 meses. En el grupo de control ese tiempo medio fue de 8,6 meses y de 6,0 meses respectivamente.

**Prolongación del tiempo medio libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control:** Durante los 16 meses fue de  $12,2 - 8,6 = 3,5$  meses en la Supervivencia-LEv K-M y de  $8,1 - 6,0 = 2,1$  meses en los Supervivientes LEv (**hoja f-s 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 14,7 meses, cuando permanecían sin evento el 2% de los pacientes iniciales, y se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los 8 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 7,1 meses (con un 43% aún sin evento), y a los 6,4 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 de  $14,7 - 7,1 = 7,6$  meses en la Supervivencia-LEv K-M y de  $8 - 6,4 = 1,6$  meses en los Supervivientes-LEv (**hoja f-s 1.c**).

## 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”.

**Cohortes completas, Grupo de intervención A [Ripretinib] 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 bimestrales de 2 a 14 meses (**hoja fs-2.a**).

En el corte a los 10 meses, los % de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M fue un 36% en el grupo A de intervención frente a un 4% en el grupo B de control, HR 0,32 (0,19-0,54); RAR 32%; NNT 3 (2 a 7) en los 10 meses. Los 3 destinos del NNT = 3 se distribuyeron así: **a)** 2 con evento en ambos grupos; y **b)** 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 10 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 2,1 meses de tiempo medio libre de evento en ambos grupos; **b)** 3,8 meses de tiempo con el evento progresión o muerte, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** 4 meses (120 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento gracias a la intervención (**tabla t-2**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 3, encontramos que, de cada 3 pacientes: **a)** 2 tienen el evento tras 4,5 meses en el grupo de intervención y tras 2 meses en el grupo de control; y **b)** 1 evita el evento progresión o muerte durante los 10 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufre el evento progresión o muerte tras 2 meses en el grupo de control (**gráfico g-2**).

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 40% y 16% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 14 meses de observación:

**1) % de pacientes libres del evento “progresión o muerte”:** A los 14 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento progresión o muerte fue un 27% 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 4% y un 0% respectivamente (**hoja f-s 2.a**).

**2) Tiempo medio libre del evento “progresión o muerte”:** Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 14 meses, en el grupo de intervención el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 7,4 meses, mientras que durante esos mismos 14 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 5,3 meses. En el grupo de control ese tiempo medio fue de 2,3 meses y de 1,6 meses respectivamente.

**Prolongación del tiempo medio libre del evento “progresión o muerte” con la intervención respecto al control:** Durante los 14 meses fue de  $7,4 - 2,3 = 5,1$  meses en la Supervivencia-LEv K-M y de  $5,3 - 1,6 = 3,7$  meses en los Supervivientes LEv (**hoja f-s 2.b**).

**3) Mediana de tiempo libre del evento “progresión o muerte”:** En el grupo de intervención la mediana de tiempo libre del evento muerte se alcanzó en la Supervivencia-LEv K-M a los 6,3 meses, cuando permanecían sin evento el 40% de los pacientes iniciales, y se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los 5,3 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 1,4 meses (con un 40% aún sin evento), y a los 1,2 meses (con un 50% aún sin evento), respectivamente.

**Prolongación de la mediana de tiempo libre del evento “progresión o muerte” con la intervención respecto al control:** Fue de  $6,3 - 1,4 = 4,9$  meses en la Supervivencia-LEv K-M y de  $5,3 - 1,2 = 4,1$  meses en los Supervivientes-LEv (hoja f-s 2.c).

### 3º TASAS DE RESPUESTAS COMPLETA Y PARCIAL.

#### Cohortes completas, Grupo de intervención A [Ripretinib] vs Grupo de control B [Placebo]:

**1) Respuesta completa:** No hubo ninguna en el grupo de intervención A [Ripretinib] ni en el grupo de control B [Placebo].

**2) Respuesta parcial:** Se obtienen diferencias entre las 8/85 (9,4%) del grupo de intervención A [Ripretinib] frente a las 0/44 (0%) del grupo de control B [Placebo];  $p < 0,036$  (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.

#### Cohortes completas, Grupo de intervención A [Ripretinib] vs Grupo de control B [Placebo]:

##### EA graves “serious” relacionados con el tratamiento de estudio

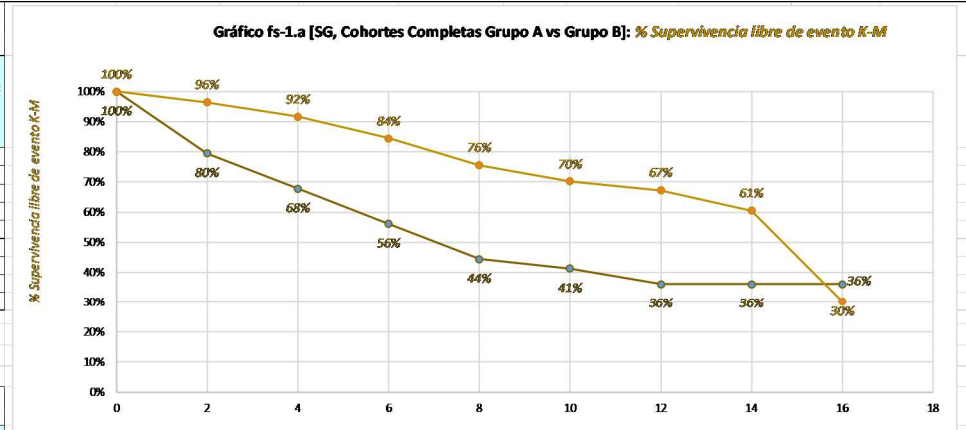
No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en: **a)** EA de cualquier grado de gravedad (31% vs 44%); **b)** Dolor abdominal (5% vs 5%); **c)** Anemia (3% vs 2%); **d)** Muerte (3% vs 9%); **e)** Náuseas (2% vs 0%); **f)** Vómitos (2% vs 0%); **g)** Enfermedad renal aguda (1% vs 2%); **h)** Sepsis (1% vs 2%); **j)** Astenia (0% vs 2%).

La validez de la evidencia de estos EA notificados por los investigadores (tabla nnt-4 EA) la estimamos como MODERADA.

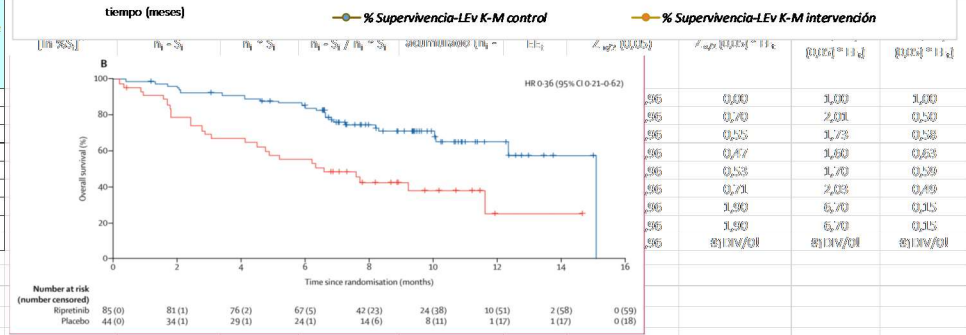
**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Hoja fs-1.a [Supervivencia Global (SG) en % Supervivencia libre del evento "muerte", y los HR; CohCompl A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, Grupo A [Ripretinib] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2.B, pág 19 del artículo original, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>)

Grupo de intervención A [Ripretinib], n= 85										Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%	
Cens. Acum al final intervalo	Ev. Acum final intervalo	tiempo al inicio del intervalo (meses)	tj: tiempo al final del intervalo (meses)	ni = nº pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Evj = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Censaj = nº Censurados (al final de cada intervalo)	Sj = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Evj: % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% Sj = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% Sj = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	$LI/IC\ 95\% = S_j^{EXP(1.96 \cdot \sqrt{SE})}$	$LI/IC\ 95\% = S_j^{EXP(-1.96 \cdot \sqrt{SE})}$
0	0	0	0	85	0	0	85	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
1	3	0	2	85	3	1	81	3,53%	96,5%	96,5%	87%	99%
2	7	2	4	81	4	1	76	4,94%	95,1%	91,7%	82%	96%
5	13	4	6	76	6	3	67	7,89%	92,1%	84,5%	72%	92%
23	20	6	8	67	7	18	42	10,45%	89,6%	75,6%	55%	88%
38	23	8	10	42	3	15	24	7,14%	92,9%	70,2%	40%	87%
51	24	10	12	24	1	13	10	4,17%	95,8%	67,3%	18%	91%
58	25	12	14	10	1	7	2	10,00%	90,0%	60,6%	0%	97%
59	26	14	16	2	1	1	0	50,00%	50,0%	30,3%	#1 DNV/OI	#1 DNV/OI
Suma:				26	59	0			Implicaría: 1-Sj =	69,7%	% Eventos	
				31%	69%	0%			Con Evento	Censurados	Supervivientes	



Grupo de control B [Placebo], n= 45										Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%	
Cens. Acum al final intervalo	Ev. Acum final intervalo	tiempo al inicio del intervalo (meses)	tj: tiempo al final del intervalo (meses)	ni = nº pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Evj = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Censaj = nº Censurados (al final de cada intervalo)	Sj = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Evj: % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% Sj = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% Sj = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	$LI/IC\ 95\% = S_j^{EXP(1.96 \cdot \sqrt{SE})}$	$LI/IC\ 95\% = S_j^{EXP(-1.96 \cdot \sqrt{SE})}$
0	0	0	0	44	0	0	44	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
1	9	0	2	44	9	1	34	20,45%	79,5%	79,5%	63%	89%
1	14	2	4	34	5	0	29	14,71%	85,3%	67,8%	51%	80%
1	19	4	6	29	5	0	24	17,24%	82,8%	56,1%	40%	70%
6	24	6	8	24	5	5	14	20,83%	79,2%	44,5%	25%	62%
11	25	8	10	14	1	5	8	7,14%	92,9%	41,3%	17%	65%
17	26	10	12	8	1	6	1	12,50%	87,5%	36,1%	0%	86%
17	26	12	14	1	0	0	1	0,00%	100,0%	36,1%	0%	86%
18	26	14	16	1	0	1	0	0,00%	100,0%	36,1%	#1 DNV/OI	#1 DNV/OI
Suma:				26	18	0			Implicaría: 1-Sj =	63,9%	% Eventos	
				59%	41%	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			
	Grupos			Grupos			Grupos			
	A	B	Total	A	B	Total	A	B	Total	
*	2	85	44	129	3	9	12	7,9	4,1	12
*	4	81	34	115	4	5	9	6,3	2,7	9
*	6	76	29	105	6	5	11	8,0	3,0	11
*	8	67	24	91	7	5	12	8,8	3,2	12
*	10	42	14	56	3	1	4	3,0	1,0	4
*	12	24	8	32	1	1	2	1,5	0,5	2
*	14	10	1	11	1	0	1	0,9	0,1	1
*	16	2	1	3	1	0	1	0,7	0,3	1
				26	26	52	37,1	14,9	52	

tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en Función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		obtenidos por fórmula: Sj = S <sub>IR</sub> => Log Sj = HR	IC del HR	HRj	U/IC = EXP(LHRj ± 1,96*EE LHRj)	LS/IC = EXP(LHRj ± 1,96*EE LHRj)			
	% Supervivencia-LEV K-M control	% Supervivencia-LEV K-M intervención								
0	100,0%	100,0%	0	1,00						
2	79,5%	96,5%	2	0,16	16,9%	6	0,61	0,16	0,05	0,52
4	67,8%	91,7%	4	0,22	23,9%	4	0,47	0,22	0,09	0,56
6	56,1%	84,5%	6	0,29	28,3%	4	0,38	0,29	0,14	0,62
8	44,5%	75,6%	8	0,34	31,2%	3	0,33	0,34	0,18	0,66
10	41,3%	70,2%	10	0,40	29,0%	3	0,32	0,40	0,21	0,74
12	36,1%	67,3%	12	0,39	31,2%	3	0,31	0,39	0,21	0,72
14	36,1%	60,6%	14	0,49	24,5%	4	0,31	0,49	0,27	0,90
16	36,1%	30,3%	16	1,17	-5,8%	-17	0,31	1,17	0,64	2,14

$\chi^2$  cal= 3,331  $\oplus$  8,3079  $\ominus$  11,6386 g. l. = 1 Corresponde a p= 0,001

OR= 0,40  $\ominus$

p < 0,05 en los cortes temporales de 2 a 16 meses

Hoja fs-1.b [Supervivencia Global (SG) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "muerte"; CohCompl 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 [Ripretinib] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2.B, pág 19 del artículo original, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>)

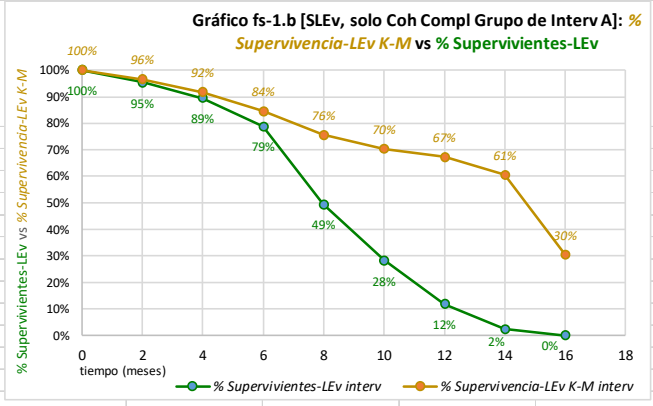
Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

Grupo de intervención A [Ripretinib], n= 85										tiempo de Supervivencia libre de evento K-M, por ABC		% Supervivientes libres de evento	tiempo libre de evento de los Supervivientes, por ABC		tiempo final del intervalo (meses)	PtS <sub>t</sub> = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS <sub>t</sub> acumulada intervenc y control] (meses)	PtS <sub>c</sub> = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS <sub>c</sub> acumulado intervenc y control] (meses)				
Cens <sub>t</sub> Acum al final interva	Ev <sub>t</sub> Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>t</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>t</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>t</sub> = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>t</sub> = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>t</sub> = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>t</sub> : % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S <sub>t</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>t</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulada anterior	tS <sub>t</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS <sub>c</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S <sub>t</sub> : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ n° pac inicio del estudio	tS <sub>t</sub> : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)				tS <sub>c</sub> : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)			
0	0	0	0	85	0	0	85	0,00%	100,0%	100,0%			100,0%								
1	3	0	2	85	3	1	81	3,53%	96,5%	96,5%	2,0	2,0	95,3%	2,0	2,0	2	0,2	0,2	*		
2	7	2	4	81	4	1	76	4,94%	95,1%	91,7%	1,9	3,8	89,4%	1,8	3,8	4	0,6	0,6	*		
5	13	4	6	76	6	3	67	7,89%	92,1%	84,5%	1,8	5,6	78,8%	1,7	5,5	6	1,1	1,1	*		
23	20	6	8	67	7	18	42	10,45%	89,6%	75,6%	1,6	7,2	49,4%	1,3	6,8	8	1,7	1,5	*		
38	23	8	10	42	3	15	24	7,14%	92,9%	70,2%	1,5	8,7	28,2%	0,8	7,5	10	2,3	1,8	*		
51	24	10	12	24	1	13	10	4,17%	95,8%	67,3%	1,4	10,0	11,8%	0,4	7,9	12	2,9	2,0	*		
58	25	12	14	10	1	7	2	10,00%	90,0%	60,6%	1,3	11,3	2,4%	0,1	8,1	14	3,5	2,1	*		
59	26	14	16	2	1	1	0	50,00%	50,0%	30,3%	0,9	12,2	0,0%	0,0	8,1	16	3,6	2,1	*		
				Suma:	26	59	0														
					31%	69%	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)					
Grupo de control B [Placebo], n= 45										tiempo de Supervivencia libre de evento K-M, por ABC		% Supervivientes libres de evento	tiempo libre de evento de los Supervivientes, por ABC		tiempo final del intervalo (meses)						
Cens <sub>t</sub> Acum al final interva	Ev <sub>t</sub> Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t <sub>t</sub> : tiempo al final del intervalo (meses)	n <sub>t</sub> = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev <sub>t</sub> = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>t</sub> = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>t</sub> = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>t</sub> : % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S <sub>t</sub> = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S <sub>t</sub> = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulada anterior	tS <sub>t</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS <sub>c</sub> = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	%S <sub>t</sub> : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ n° pac inicio del estudio	tS <sub>t</sub> : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)				tS <sub>c</sub> : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)			
0	0	0	0	44	0	0	44	0,00%	100,0%	100,0%			100,0%								
1	9	0	2	44	9	1	34	20,45%	79,5%	79,5%	1,8	1,8	77,3%	1,8	1,8	2					
1	14	2	4	34	5	0	29	14,71%	85,3%	67,8%	1,5	3,3	65,9%	1,4	3,2	4					
1	19	4	6	29	5	0	24	17,24%	82,8%	56,1%	1,2	4,5	54,5%	1,2	4,4	6					
6	24	6	8	24	5	5	14	20,83%	79,2%	44,5%	1,0	5,5	31,8%	0,9	5,3	8					
11	25	8	10	14	1	5	8	7,14%	92,9%	41,3%	0,9	6,4	18,2%	0,5	5,8	10					
17	26	10	12	8	1	6	1	12,50%	87,5%	36,1%	0,8	7,1	2,3%	0,2	6,0	12					
17	26	12	14	1	0	0	1	0,00%	100,0%	36,1%	0,7	7,9	2,3%	0,0	6,0	14					
18	26	14	16	1	0	1	0	0,00%	100,0%	36,1%	0,7	8,6	0,0%	0,0	6,0	16					
				Suma:	26	18	0														
					59%	41%	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.c [Supervivencia Global (SG) en mediana t Supervivencia libre del evento "muerte"; Coh Compl 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 [Ripretinib] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2.B, pág 19 del artículo original, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>)**

**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%
2	95,29%	96,47%
4	89,41%	91,71%
6	78,82%	84,47%
8	49,41%	75,64%
10	28,24%	70,24%
12	11,76%	67,31%
14	2,35%	60,58%
16	0,00%	30,29%



**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	60,6%	30,3%	30%	2	t interva sup	14
	60,6%	50,0%	10,6%	0,7	mediana t	14,7
nº pac sup e inf	2	0	2	2	nº pac mediana	1
			1	1	Percentil mediana	2%
% S sup e inf	78,8%	49,4%	29%	2	t interva sup	6
	78,8%	50,0%	28,8%	2,0	mediana t	8,0
nº pac sup e inf	67	42	25	2	nº pac mediana	43
			25	2	Percentil mediana	50%

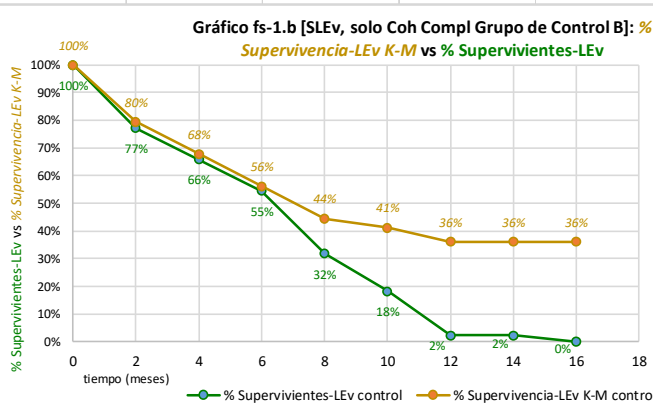
mediana t (meses)	14,7	8,0
nº pac mediana	1	43
Percentil mediana	2%	50%

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)

	7,6	1,6
--	-----	-----

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
2	77,3%	79,5%
4	65,9%	67,8%
6	54,5%	56,1%
8	31,8%	44,5%
10	18,2%	41,3%
12	2,3%	36,1%
14	2,3%	36,1%
16	0,0%	36,1%



**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	56,1%	44,5%	12%	2	t interva sup	6
	56,1%	50,0%	6,1%	1,1	mediana t	7,1
nº pac sup e inf	24	14	10	2	nº pac mediana	19
			5	1	Percentil mediana	43%
% S sup e inf	54,5%	31,8%	23%	2	t interva sup	6
	54,5%	50,0%	4,5%	0,4	mediana t	6,4
nº pac sup e inf	24	14	10	2	nº pac mediana	22
			2	0	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	7,1	6,4
nº pac mediana	19	22
Percentil mediana	43%	50%

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en el grupo control

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

	7,1	6,4
--	-----	-----

**Gráfico g-1 (SG en 3tB x 3dNNT, A [Ripretinib] vs B [Placebo]): Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Global*, Cohortes Completas A vs B, a los 10 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	3	1	1	1
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 3 del grupo Interv	meses de los 3 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,33	4	11	-1
tSLEv por la intervención	2,30	26		-5
tSLEv sin la intervención	6,37		19	7
	10,00	30	30	

20200605-ECA INV m16, TumEstrGI-av 4L[Ripret vs Pl], +SG SLP. Blay  
 Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointest

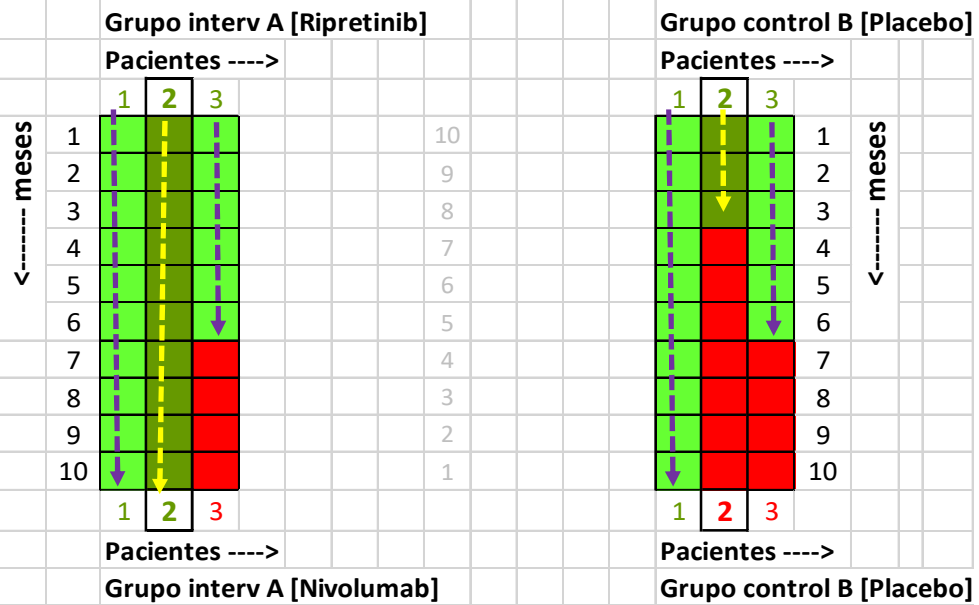
NOTA:  
 puede representarse llegando los 3 pacientes, a los 10 meses

**Supervivencia Global (SG)**

Grupo interv A [Ripretinib]; n= 88  
 Grupo control B [Placebo]; n= 44

En 10 meses, calculado con la Función de Supervivencia K-M

RA interv	RA contr	RAR	NNT
29,76%	59%	29%	3,5
Los 3 destinos NNT	1,0	1,0	1,43
41,3%	70,2%		<i>p &lt; 0,05</i>



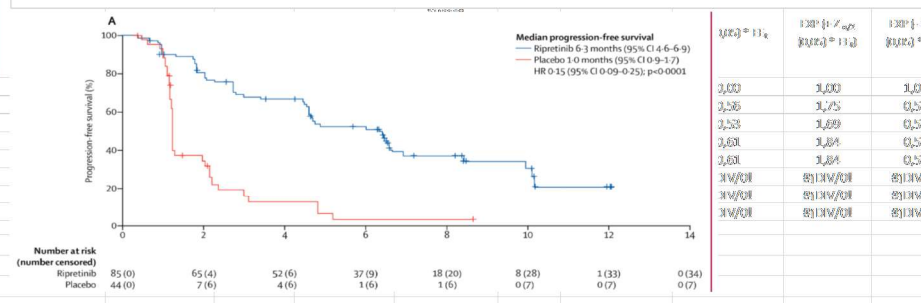
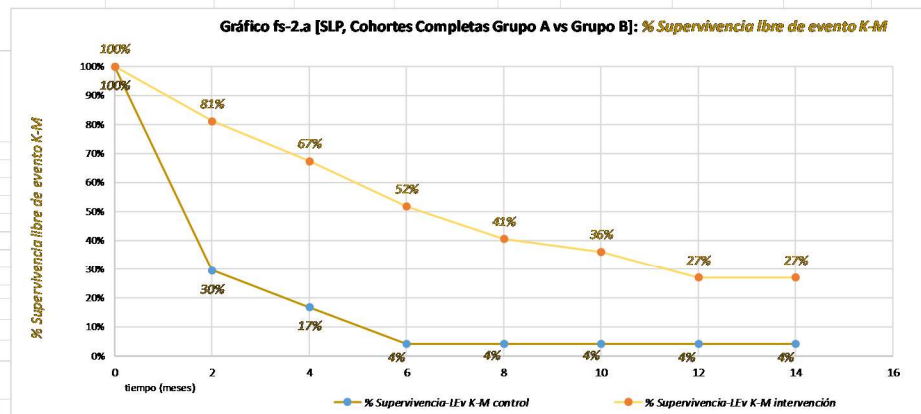
**Hoja fs-2.a [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % Supervivencia libre del evento "progresión o muerte", y los HR; CohCompl A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y las HR, Grupo A [Ripretinib] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2.A, pág 19 del artículo original, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>)**

Grupo de intervención A [Ripretinib], n= 85							% Supervivencia libre de evento K-M condicionada a las censuras			Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%	
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> = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> = % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre Ev en k <sub>i</sub> 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	LI IC 95% = S <sub>i</sub> <sup>EXP(-1)</sup> / (2*(2 + EE))	LS IC 95% = S <sub>i</sub> <sup>EXP(+1)</sup> / (2*(2 + EE))
0	0	0	0	85	0	0	85	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
4	16	0	2	85	16	4	65	18,82%	83,2%	83,2%	69%	89%
6	27	2	4	65	11	2	52	16,92%	83,1%	67,4%	55%	77%
9	39	4	6	52	12	3	37	23,08%	76,9%	51,9%	39%	64%
20	47	6	8	37	8	11	18	21,62%	78,4%	40,7%	24%	57%
28	49	8	10	18	2	8	8	11,11%	88,9%	36,1%	14%	59%
33	51	10	12	8	2	5	1	25,00%	75,0%	27,1%	0%	75%
34	51	12	14	1	0	1	0	0,00%	100,0%	27,1%	#1DIV/OI	#1DIV/OI

Suma: 51 34 0  
 Con Evento 60% Censurados 40% Supervivientes 0%  
 Implicaría: 1-S<sub>i</sub> = 72,9% % Eventos

Grupo de control B [Placebo], n= 45							% Supervivencia libre de evento K-M condicionada a las censuras			Lim inferior IC 95%	Lim superior IC 95%	
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> = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> = % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S <sub>i</sub> = % libre Ev en k <sub>i</sub> 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	LI IC 95% = S <sub>i</sub> <sup>EXP(-1)</sup> / (2*(2 + EE))	LS IC 95% = S <sub>i</sub> <sup>EXP(+1)</sup> / (2*(2 + EE))
0	0	0	0	44	0	0	44	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
6	31	0	2	44	31	6	7	70,45%	29,5%	29,5%	12%	50%
6	34	2	4	7	3	0	4	42,86%	57,1%	16,9%	5%	35%
6	37	4	6	4	3	0	1	75,00%	25,0%	4,2%	0%	18%
6	37	6	8	1	0	0	1	0,00%	100,0%	4,2%	0%	18%
7	37	8	10	1	0	1	0	0,00%	100,0%	4,2%	#1DIV/OI	#1DIV/OI
7	37	10	12	0	0	0	0	#1DIV/OI	#1DIV/OI	4,2%	#1DIV/OI	#1DIV/OI
7	37	12	14	0	0	0	0	#1DIV/OI	#1DIV/OI	4,2%	#1DIV/OI	#1DIV/OI

Suma: 37 7 0  
 Con Evento 84% Censurados 16% Supervivientes 0%  
 Implicaría: 1-S<sub>i</sub> = 95,8% % Eventos



valor p	Test de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar la probabilidad de supervivencia entre grupos.									
	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	
*	2	85	44	129	16	31	47	31,0	16,0	47
*	4	65	7	72	11	3	14	12,6	1,4	14
*	6	52	4	56	12	3	15	13,9	1,1	15
*	8	37	1	38	8	0	8	7,8	0,2	8
*	10	18	1	19	2	0	2	1,9	0,1	2
*	12	8	0	8	2	0	2	2,0	0,0	2
*	14	1	0	1	0	0	0	0,0	0,0	0
					51	37	88	69,2	18,8	88

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</sub> <sup>HR</sup> => Log s <sub>i</sub> = HR			IC del HR	HR <sub>i</sub>	RAR	NNT	HR <sub>i</sub>	LI IC = EXP(LNHR - (LNSEEE LNHR))	LS IC = EXP(LNHR + (LNSEEE LNHR))
	% Supervivencia-Lev K-M control	% Supervivencia-Lev K-M intervención	HR <sub>i</sub>	RAR	NNT							
0	100,0%	100,0%	0	1,00								
2	29,5%	81,2%	2	0,17	51,6%	2	*	0,31	0,17	0,09	0,31	
4	16,9%	67,4%	4	0,22	50,6%	2	*	0,28	0,22	0,13	0,39	
6	4,2%	51,9%	6	0,21	47,7%	2	*	0,27	0,21	0,12	0,35	
8	4,2%	40,7%	8	0,28	36,4%	3	*	0,26	0,28	0,17	0,48	
10	4,2%	36,1%	10	0,32	31,9%	3	*	0,26	0,32	0,19	0,54	
12	4,2%	27,1%	12	0,41	22,9%	4	*	0,26	0,41	0,25	0,69	
14	4,2%	27,1%	14	0,41	22,9%	4	*	0,26	0,41	0,25	0,69	

χ² cal= 4,796 + 17,6786 = 22,4748 g. l. = 1 Corresponde a p = 0,000  
 OR= 0,37

p < 0,05 en los cortes temporales de 2 a 14 meses

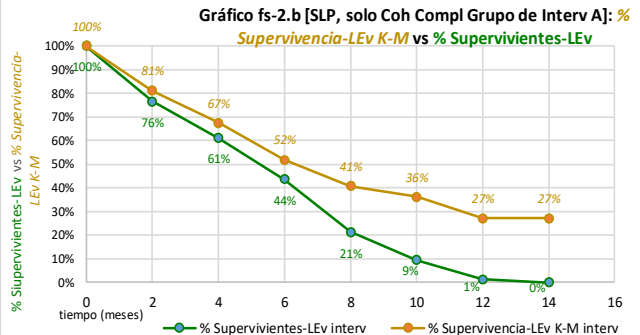
Hoja fs-2.b [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "progresión o muerte"; CohCompl A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M y tiempo medio de Supervivencia libre de evento K-M y % de Supervivientes libres de evento y tiempo medio que permanecen libres de evento, Grupo A [Ripretinib] vs Grupo B [Placebo]; (Figura 2.A, pág 19 del artículo original, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>)

Grupo de intervención A [Ripretinib], n= 85											Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos								
Cens. Acum al final intervala	Ev <sub>i</sub> Acum final intervala	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> = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / n° 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, condicionada 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/ n° 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	85	0	0	85	0,00%	100,0%	100,0%				100,0%					
4	16	0	2	85	16	4	65	18,82%	81,2%	81,2%	1,8	1,8	2	76,5%	1,8	1,8	2	0,5	0,6
6	27	2	4	65	11	2	52	16,92%	83,1%	67,4%	1,5	3,3	4	61,2%	1,4	3,1	4	1,5	1,7
9	39	4	6	52	12	3	37	23,08%	76,9%	51,9%	1,2	4,5	6	43,5%	1,0	4,2	6	2,5	2,7
20	47	6	8	37	8	11	18	21,62%	78,4%	40,7%	0,9	5,4	8	21,2%	0,6	4,8	8	3,4	3,3
28	49	8	10	18	2	8	8	11,11%	88,9%	36,1%	0,8	6,2	10	9,4%	0,3	5,1	10	4,0	3,6
33	51	10	12	8	2	5	1	25,00%	75,0%	27,1%	0,6	6,8	12	1,2%	0,1	5,2	12	4,6	3,7
34	51	12	14	1	0	1	0	0,00%	100,0%	27,1%	0,5	7,4	14	0,0%	0,0	5,3	14	5,1	3,7
Suma:				51	34	0								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)					
				60%	40%	0%													
				Con Evento	Censurados	Supervivientes													
Grupo de control B [Placebo], n= 45																			
Cens. Acum al final intervala	Ev <sub>i</sub> Acum final intervala	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> = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens <sub>i</sub> = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S <sub>i</sub> = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev <sub>i</sub> : % eventos de cada intervalo / n° 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, condicionada 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/ n° 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)		
0	0	0	0	44	0	0	44	0,00%	100,0%	100,0%				100,0%					
6	31	0	2	44	31	6	7	70,45%	29,5%	29,5%	1,3	1,3	2	15,9%	1,2	1,2	2		
6	34	2	4	7	3	0	4	42,86%	57,1%	16,9%	0,5	1,8	4	9,1%	0,3	1,4	4		
6	37	4	6	4	3	0	1	75,00%	25,0%	4,2%	0,2	2,0	6	2,3%	0,1	1,5	6		
6	37	6	8	1	0	0	1	0,00%	100,0%	4,2%	0,1	2,1	8	2,3%	0,0	1,6	8		
7	37	8	10	1	0	1	0	0,00%	100,0%	4,2%	0,1	2,1	10	0,0%	0,0	1,6	10		
7	37	10	12	0	0	0	0	#i DIV/0!	#i DIV/0!	4,2%	0,1	2,2	12	0,0%	0,0	1,6	12		
7	37	12	14	0	0	0	0	#i DIV/0!	#i DIV/0!	4,2%	0,1	2,3	14	0,0%	0,0	1,6	14		
Suma:				37	7	0								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)					
				84%	16%	0%													
				Con Evento	Censurados	Supervivientes													

Hoja fs-2.c [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en mediana t Supervivencia libre del evento "progresión o muerte"; Coh Compl 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 [Ripretinib] vs Grupo B [Placebo];** (Figura 2.A, pág 19 del artículo original, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>)

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%
2	76,47%	81,18%
4	61,18%	67,44%
6	43,53%	51,88%
8	21,18%	40,66%
10	9,41%	36,14%
12	1,18%	27,11%
14	0,00%	27,11%



**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**

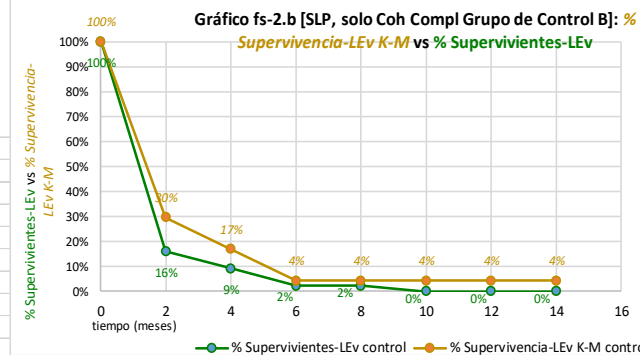
% S sup e inf	51,9%	40,7%	11%	2	t interva sup	6
	51,9%	50,0%	1,9%	0,3	mediana t	6,3
nº pac sup e inf	37	18	19	2	nº pac mediana	34
			3	0	Percentil mediana	40%
% S sup e inf	61,2%	43,5%	18%	2	t interva sup	4
	61,2%	50,0%	11,2%	1,3	mediana t	5,3
nº pac sup e inf	52	37	15	2	nº pac mediana	43
			10	1	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc
	6,3	5,3
nº pac mediana	34	43
Percentil mediana	40%	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%
2	15,9%	29,5%
4	9,1%	16,9%
6	2,3%	4,2%
8	2,3%	4,2%
10	0,0%	4,2%
12	0,0%	4,2%
14	0,0%	4,2%



**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	100%	29,5%	70%	2	t interva sup	0
	100,0%	50,0%	50,0%	1,4	mediana t	1,4
nº pac sup e inf	44	7	37	2	nº pac mediana	18
			26	1	Percentil mediana	40%
% S sup e inf	100%	15,9%	84%	2	t interva sup	0
	100,0%	50,0%	50,0%	1,2	mediana t	1,2
nº pac sup e inf	44	7	37	2	nº pac mediana	22
			22	1	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo control	en los Supervivientes, grupo control
	1,4	1,2
nº pac mediana	18	22
Percentil mediana	40%	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 (SLP en 3tB x 3dNNT, A [Ripretinib] vs B [Placebo]): Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Libre de Progresión*, Cohortes Completas A vs B, a los 10 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	3	2	1	0
	5,7	10	7,9	24
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 3 del grupo Interv	meses de los 3 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	3,82	11	24	1
PTSLV por la intervención	4,04	19		0
tSLV sin la intervención	2,14		6	12
	10,00	30	30	

20200605-ECA INV m16, TumEstrGI-av 4L[Ripret vs Pl], +SG SLP. Blay

Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-bl

NOTA:

puede representarse llegando los 3 pacientes, a los 10 meses

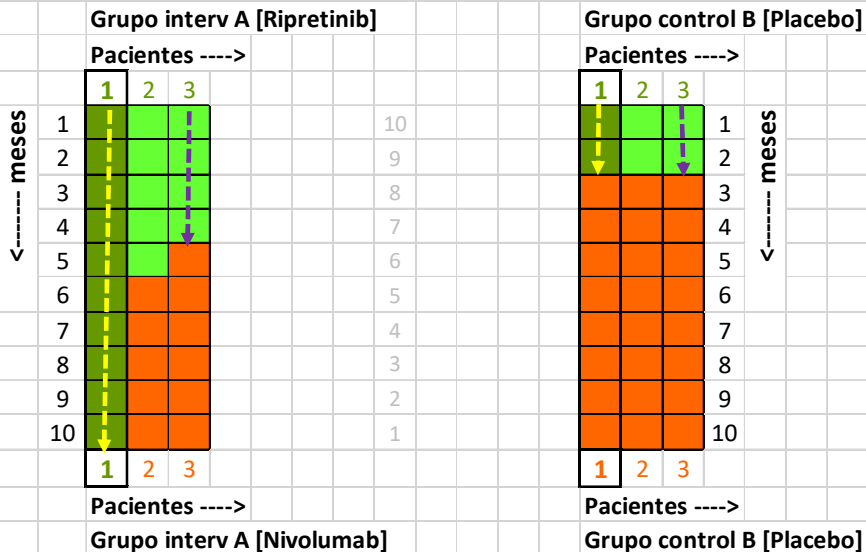
**Supervivencia Libre de Progresión (SLP)**

Grupo interv A [Ripretinib]; n= 88

Grupo control B [Placebo]; n= 44

En 10 meses, calculado con la Función de Supervivencia K-M

RA interv	RA contr	RAR	NNT
63,86%	96%	32%	3,1
Los 3 destinos NNT	2,0	1,0	0,13
4,2%	36,1%		$p < 0,05$



**Tablas nnt-1 y 2 (Supervivencia-LEv K-M): Pacientes de 33 a 83 años con Tumor del Estroma Gastrointestinal avanzado, tras haber progresado, o no tolerar el tratamiento, con imatinib, sunitinib y/o regorafenib.**

ECA INVICTUS, en 16 meses de observación	Grupo de intervención A: Ripretinib, n= 85	Grupo de control B: Placebo, n= 44	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 de intervención A: Ripretinib, n= 85	Grupo de control B: Placebo, n= 44
--	------------------------------------

**tS<sub>t</sub> = tiempo de Supervivencia libre del evento K-M, por Áreas Bajo la Curva ABC acumuladas (meses)**

Grupo de intervención A: Ripretinib, n= 85	Grupo de control B: Placebo, n= 44	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)

Diferencia
PTSLEv en la Supervivientes-LEv (meses)

**nnt-1. Supervivencia Global (SG), Cohortes Completas, en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-1)**

A los 2 meses	96%	80%	0,16 (0,05-0,52)	17%	6 (5 a 11)	4% / 95% / 1%	20% / 77% / 2%
A los 4 meses	92%	68%	0,22 (0,09-0,56)	24%	4 (3 a 8)	8% / 89% / 2%	32% / 66% / 2%
A los 6 meses	84%	56%	0,29 (0,14-0,62)	28%	4 (3 a 7)	15% / 79% / 6%	43% / 55% / 2%
A los 8 meses	76%	44%	0,34 (0,18-0,66)	31%	3 (2 a 7)	24% / 49% / 27%	55% / 32% / 14%
A los 10 meses	70%	41%	0,4 (0,21-0,74)	29%	3 (2 a 10)	27% / 28% / 45%	57% / 18% / 25%
A los 12 meses	67%	36%	0,39 (0,21-0,72)	31%	3 (2 a 8)	28% / 12% / 60%	59% / 2% / 39%
A los 14 meses	61%	36%	0,49 (0,27-0,9)	24%	4 (3 a 27)	29% / 2% / 68%	59% / 2% / 39%
A los 16 meses	30%	36%	1,17 (0,64-2,14)	-6%	-17 (6 a -4)	31% / 0% / 69%	59% / 0% / 41%

**SG, CohCompl, en tSLEv K-M**

2	2,0	1,8	0,2	*	0,2
4	3,8	3,3	0,6	*	0,6
6	5,6	4,5	1,1	*	1,1
8	7,2	5,5	1,7	*	1,5
10	8,7	6,4	2,3	*	1,8
12	10,0	7,1	2,9	*	2,0
14	11,3	7,9	3,5	*	2,1
16	12,2	8,6	3,6	*	2,1

**nnt-2. Supervivencia Libre de Progresión (SLP), Cohortes Completas, en % de Supervivencia libre del evento "progresión o muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-2)**

A los 2 meses	81%	30%	0,17 (0,09-0,31)	52%	2 (2 a 3)	19% / 76% / 5%	70% / 16% / 14%
A los 4 meses	67%	17%	0,22 (0,13-0,39)	51%	2 (2 a 3)	32% / 61% / 7%	77% / 9% / 14%
A los 6 meses	52%	4%	0,21 (0,12-0,35)	48%	2 (2 a 3)	46% / 44% / 11%	84% / 2% / 14%
A los 8 meses	41%	4%	0,28 (0,17-0,48)	36%	3 (2 a 6)	55% / 21% / 24%	84% / 2% / 14%
A los 10 meses	36%	4%	0,32 (0,19-0,54)	32%	3 (2 a 7)	58% / 9% / 33%	84% / 0% / 16%
A los 12 meses	27%	4%	0,41 (0,25-0,69)	23%	4 (2 a 14)	60% / 1% / 39%	84% / 0% / 16%
A los 14 meses	27%	4%	0,41 (0,25-0,69)	23%	4 (2 a 14)	60% / 0% / 40%	84% / 0% / 16%

**SLP, CohCompl, en tSLEv K-M**

2	1,8	1,3	0,5	*	0,6
4	3,3	1,8	1,5	*	1,7
6	4,5	2,0	2,5	*	2,7
8	5,4	2,1	3,4	*	3,3
10	6,2	2,1	4,0	*	3,6
12	6,8	2,2	4,6	*	3,7
14	7,4	2,3	5,1	*	3,7

**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; SLP: supervivencia libre de progresión; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo.

**Tabla nnt-3: Pacientes de 33 a 83 años con Tumor del Estroma Gastrointestinal avanzado, tras haber progresado, o no tolerar el tratamiento, con imatinib, sunitinib y/o regorafenib.**

ECA INVICTUS, en 16 meses de observación	Grupo de intervención A: Ripretinib, n= 85	Grupo de control B: Placebo, n= 44	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas.			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Respuesta global (completa + parcial)	8/85 (9,4%)	0/44 (0%)	-----	-9,41% (-18,65% a -1,34%)	-11 (-75 a -5)	55,62%
<i>Respuesta completa</i>	0/85 (0%)	0/44 (0%)	-----	0% (-8,03% a 4,32%)	-----	-----
<i>Respuesta parcial</i>	8/85 (9,4%)	0/44 (0%)	-----	-9,41% (-18,65% a -1,34%)	-11 (-75 a -5)	55,62%

**Tiempo desde el inicio hasta que alcanzaron la respuesta, entre los que tuvieron respuesta (medido con un escalímetro)**

Media de tiempo hasta alcanzar la respuesta completa o parcial entre los que tuvieron respuesta	2,16 meses entre los 8 con respuesta	-----
---	--------------------------------------	-------

**Tiempo de duración de la respuesta, entre los que tuvieron respuesta (medido con escalímetro)**

Media de tiempo que permanecen en respuesta completa o parcial entre los que tuvieron respuesta	5,99 meses entre los 8 con respuesta	-----
---	--------------------------------------	-------

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas).

**Hoja información al usuario (FACT BOX)**

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Grupo de intervención A: <b>Ripretinib</b>	Grupo de control B: <b>Placebo</b>
<b>9</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>0</b>
<b>9</b>	<b>0</b>

**Tabla nnt-4: Efectos adversos (EA) que registran los investigadores y que dicen que están relacionados con el tratamiento de estudio (tomados del EPAR, pág 109)**

ECA INVICTUS, en 16 meses de observación	Grupo de intervención A: Ripretinib, n= 83	Grupo de control B: Placebo, n= 43	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 de intervención A: <b>Ripretinib</b>	Grupo de control B: <b>Placebo</b>

**EA graves "serious" (\*) relacionados con el tratamiento de estudio**

EA de cualquier grado de gravedad	26/83 (31,3%)	19/43 (44,2%)	0,71 (0,45-1,13)	12,9% (-4,4% a 30,2%)	8 (3 a -23)	29,75%
Dolor abdominal	4/83 (4,8%)	2/43 (4,7%)	1,04 (0,2-5,43)	-0,2% (-11,4% a 7,5%)	-595 (13 a -9)	2,76%
Anemia	3/83 (3,6%)	1/43 (2,3%)	1,55 (0,17-14,5)	-1,3% (-11,3% a 5,5%)	-78 (18 a -9)	5,84%
Muerte	3/83 (3,6%)	4/43 (9,3%)	0,39 (0,09-1,66)	5,7% (-6,8% a 14,3%)	18 (7 a -15)	26,16%
Náuseas	2/83 (2,4%)	0/43 (0%)	#iDIV/0!	-2,4% (-10,8% a 3,5%)	-42 (28 a -9)	17,52%
Vómitos	2/83 (2,4%)	0/43 (0%)	#iDIV/0!	-2,4% (-10,8% a 3,5%)	-42 (28 a -9)	17,52%
Enfermedad renal aguda	1/83 (1,2%)	2/43 (4,7%)	0,26 (0,02-2,78)	3,4% (-7,4% a 9,7%)	29 (10 a -14)	22,46%
Sepsis	1/83 (1,2%)	2/43 (4,7%)	0,26 (0,02-2,78)	3,4% (-7,4% a 9,7%)	29 (10 a -14)	22,46%
Astenia	0/83 (0%)	2/43 (4,7%)	#iNUM!	4,7% (-6,2% a 10,2%)	22 (10 a -16)	50,82%

<b>31</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>0</b>
<b>2</b>	<b>0</b>
<b>1</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>2</b>
<b>0</b>	<b>2</b>

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

(\*\*) **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.

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