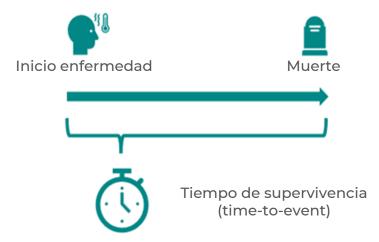
#### **CURSO OMOP**

# **Cohort Survival**



Variable de estudio es el <u>tiempo hasta que se produce un acontecimiento.</u>

Tiene un <u>tiempo de inicio</u> y, cuando se produce un acontecimiento concreto, un <u>tiempo final</u> (días, semanas, meses).



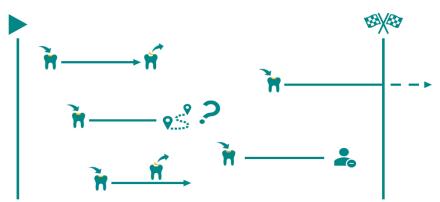
Variable de estudio es el <u>tiempo hasta que se produce un acontecimiento.</u>

Tiene un <u>tiempo de inicio</u> y, cuando se produce un acontecimiento concreto, un <u>tiempo final</u> (días, semanas, meses).



En el análisis de supervivencia, estudiamos la duración desde que un participante entra en un estudio (baseline), hasta que:

- > Se produce el evento de interés
- > Finaliza el estudio y el evento no ha ocurrido (aún)
- > Se pierde el seguimiento del participante
- El participante abandona el estudio
- Desconocemos el momento exacto del acontecimiento



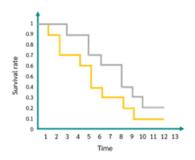
Censoring

En el análisis de supervivencia, estudiamos la duración desde que un participante entra en un estudio (baseline), hasta que:

- > Se produce el evento de interés
- > Finaliza el estudio y el evento no ha ocurrido (aún)
- > Se pierde el seguimiento del participante
- El participante abandona el estudio
- Desconocemos el momento exacto del acontecimiento
- El participante experimenta un evento diferente que hace imposible un seguimiento posterior\*

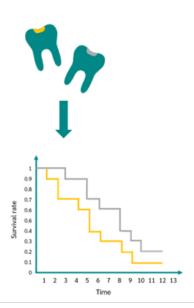
\*Competing risk: un acontecimiento la ocurrencia del cual impide que se produzca el acontecimiento principal de interés.

#### Kaplan Meier Curve



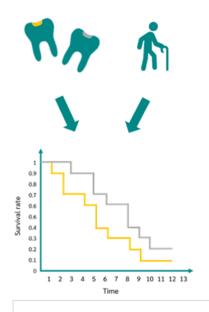
Representación gráfica de la tasa de supervivencia o función de supervivencia. No hacemos asunciones

#### Log Rank Test



Compara la distribución del tiempo hasta que se produce un acontecimiento de dos o más muestras independientes

#### **Cox Regression**



Comprueba si hay otros parámetros que influyen en la curva

#### Instalación

```
install.packages("CohortSurvival")*
install.packages("devtools")
install_github("darwin-eu/CohortSurvival")*
```

Está diseñado para trabajar con datos en formato OMOP CDM, por lo tanto necesitaremos lo CDMConnector para conectarnos en la base de datos.

#### Librerias

```
library(CDMConnector)
library(CohortSurvival)
library(dplyr)
library(ggplot2)
library (gt)
```

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
 strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
                                                                   Objeto CDM
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
 strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
  targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Tabla que contiene la cohorte objetivo para el análisis de supervivencia

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
  outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Tabla que contiene la cohorte de resultados o acontecimientos de interés para los cuales se quieren calcular las estimaciones de supervivencia

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
  outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Identificación de las cohortes de acontecimientos a incluir. Solo se puede considerar un resultado (y, por lo tanto, una identificación)

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Variable que contiene la fecha del acontecimiento final

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

#### TRUE or FALSE

Si es TRUE, el seguimiento de un individuo se censurará en la salida de su cohorte

Si es FALSE, los participantes continuan siguiendose incluso despúes de salir de la cohorte, hasta que ocurra el evento de interés o hasta el final del periodo de seguimiento

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
  followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Si no es "NULL", el seguimiento de un individuo será censurado a la fecha indicada

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
  followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

1 (Límite inferior) o Inf (Límite superior)

Duración de seguimiento de los individuos en el análisis

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
                                                                     Estratificar
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Cuenta el número de eventos de supervivencia que ocurren dentro de un período de tiempo específico, agrupando los eventos cada 30 días.

Reportará los eventos ocurridos entre los días 0-30, 31-60, 61-90, etc.

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
 estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Días entre puntos temporales para los que se informan estimaciones de supervivencia. El primer día será el día cero, con estimaciones de riesgo proporcionadas para tiempos hasta el final del seguimiento, con un intervalo en días equivalente a eventGap.

Si estimateGap = c(1, 7, 30, 365), quiere decir que queremos saber la supervivencia el día 1, el día 7, el día 30 y el día 365

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Número de días de seguimiento a tener en cuenta al calcular la media restringida para todas las cohortes.

#### Single Event Survival

Estimar la supervivencia para un acontecimiento de interés determinado mediante cohortes del modelo de datos comunes OMOP

```
estimateSingleEventSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
 outcomeDateVariable = "cohort start date",
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1,
  restrictedMeanFollowUp = NULL,
 minimumSurvivalDays = 1
```

Número mínimo de días requeridos para que la cohorte principal haya sobrevivido

#### Ejemplo MGUS

El dataset MGUS2 contiene 1341 pacientes secuenciales con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

```
cdm <- CohortSurvival::mockMGUS2cdm()</pre>
```

contiene: <u>person</u>, <u>observation\_period</u>, visit\_occurrence, <u>mgus\_diagnosis</u>, <u>progression</u>, <u>death cohort</u>

#### Ejemplo MGUS

Esta referencia de cdm contiene tres tablas de cohortes de interés:

1) Cohorte de diagnóstico MGUS

```
cdm$mgus diagnosis %>%
glimpse()
Rows: ??
Columns: 10
Database: DuckDB v0.9.1 [ilopez@Windows 10 x64:R 4.3.2/:memory:]
$ subject id
           <dbl> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,...
$ cohort start date <date> 1981-01-01, 1968-01-01, 1980-01-01, 1977-01-0...
$ cohort end date
                   <date> 1981-01-01, 1968-01-01, 1980-01-01, 1977-01-0...
$ age
                    <dbl> 88, 78, 94, 68, 90, 90, 89, 87, 86, 79, 86, 89...
$ sex
                    <fct> F, F, M, M, F, M, F, F, F, F, M, F, M, F, M, F...
                    <dbl> 13.1, 11.5, 10.5, 15.2, 10.7, 12.9, 10.5, 12.3...
$ hgb
                    <dbl> 1.30, 1.20, 1.50, 1.20, 0.80, 1.00, 0.90, 1.20...
$ creat
$ mspike
                    <dbl> 0.5, 2.0, 2.6, 1.2, 1.0, 0.5, 1.3, 1.6, 2.4, 2...
$ age group
                    <chr> ">=70", ">=70", "<70", ">=70", ">=70", ...
```

#### Ejemplo MGUS

Esta referencia de cdm contiene tres tablas de cohortes de interés:

2) Cohorte de progresión MGUS

#### Ejemplo MGUS

Esta referencia de cdm contiene tres tablas de cohortes de interés:

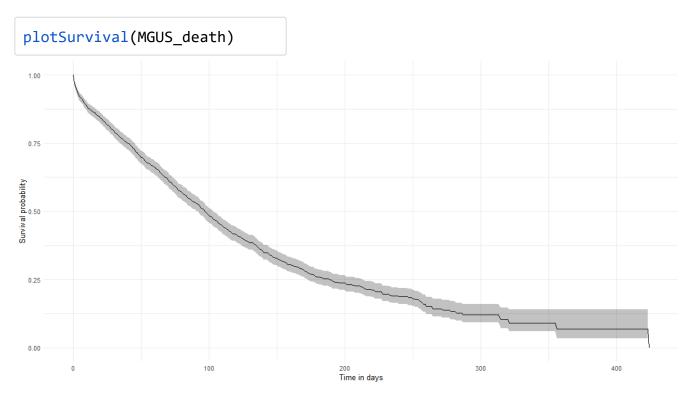
3) Cohorte de muerte

#### Ejemplo MGUS - Single Event Survival

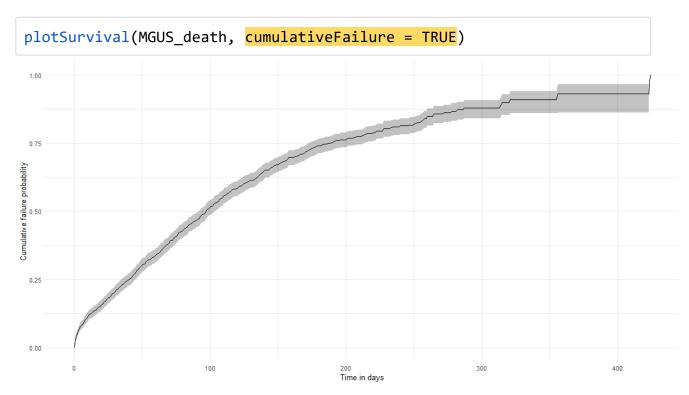


En este ejemplo, podemos obtener estimaciones de supervivencia para la muerte después de un diagnóstico de MGUS

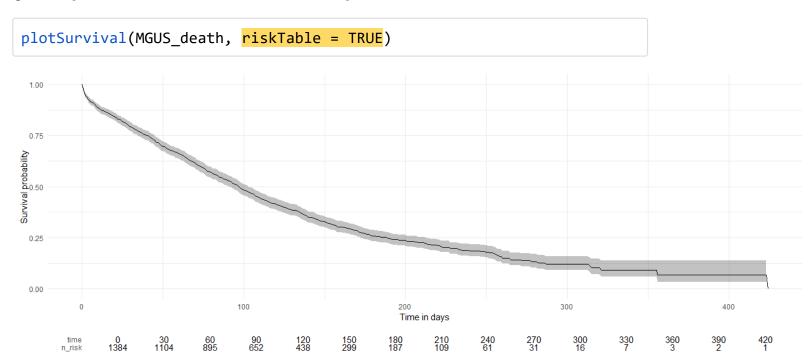
### Ejemplo MGUS - Survival plot



### Ejemplo MGUS - Survival plot

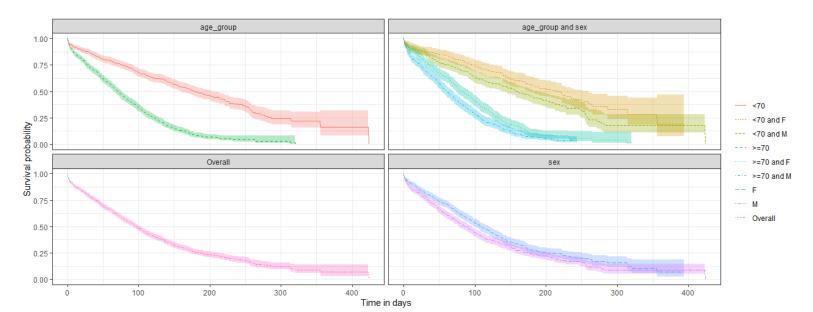


#### Ejemplo MGUS - Survival plot



#### Ejemplo MGUS - Stratified results

### Ejemplo MGUS - Stratified Survival plot



#### Ejemplo MGUS – Summarize results

Resumen de las estimaciones de supervivencia

tableSurvival(MGUS\_death)

CDM name	Target cohort	Age group	Sex	Outcome name	Number records	Number events	Median survival (95% CI)	Restricted mean survival (SE)
mock	mgus_diagnosis	overall	overall	death_cohort	1,384	963	98.00 (92.00, 103.00)	133.00 (4.00)
		<70	overall	death_cohort	574	293	180.00 (158.00, 206.00)	197.00 (8.00)
		>=70	overall	death_cohort	810	670	71.00 (66.00, 77.00)	86.00 (3.00)
		overall	F	death_cohort	631	423	108.00 (100.00, 121.00)	143.00 (6.00)
			M	death_cohort	753	540	88.00 (79.00, 97.00)	125.00 (6.00)
		<70	F	death_cohort	240	109	215.00 (179.00, 260.00)	220.00 (13.00)
			M	death_cohort	334	184	158.00 (139.00, 189.00)	183.00 (10.00)
		>=70	F	death_cohort	391	314	82.00 (75.00, 94.00)	96.00 (4.00)
			М	death_cohort	419	356	61.00 (54.00, 70.00)	80.00 (5.00)

#### Ejemplo MGUS – Summarize results

Resumen de las estimaciones de supervivencia

tableSurvival(MGUS\_death, times = c(1, 7, 30, 365)

CDM name	Target cohort	Age group	Sex	Outcome name	Estimate name								
					Number records	Number events	Median survival (95% CI)	Restricted mean survival (SE)	1 days survival estimate	7 days survival estimate	30 days survival estimate	365 days survival estimate	
mock	mgus_diagnosis	overall	overall	death_cohort	1,384	963	98.00 (92.00, 103.00)	133.00 (4.00)	96.97 (96.07, 97.87)	90.89 (89.39, 92.42)	79.39 (77.28, 81.55)	6.84 (3.36, 13.92)	
		<70	overall	death_cohort	574	293	180.00 (158.00, 206.00)	197.00 (8.00)	96.86 (95.45, 98.30)	93.55 (91.57, 95.58)	87.45 (84.78, 90.20)	16.38 (8.43, 31.81)	
		>=70	overall	death_cohort	810	670	71.00 (66.00, 77.00)	86.00 (3.00)	97.04 (95.88, 98.21)	89.00 (86.87, 91.18)	73.67 (70.70, 76.77)	-	
		overall	F	death_cohort	631	423	108.00 (100.00, 121.00)	143.00 (6.00)	96.83 (95.47, 98.21)	92.70 (90.70, 94.76)	81.89 (78.94, 84.96)	6.90 (2.57, 18.58)	
			М	death_cohort	753	540	88.00 (79.00, 97.00)	125.00 (6.00)	97.08 (95.88, 98.29)	89.38 (87.20, 91.60)	77.29 (74.35, 80.34)	8.94 (5.53, 14.44)	

#### Competing risk

Estimar la supervivència per a un esdeveniment determinat i el risc competitiu mitjançant cohorts en el model de dades comuns OMOP

```
estimateCompetingRiskSurvival(
  cdm,
 targetCohortTable,
 targetCohortId = NULL,
 outcomeCohortTable,
 outcomeCohortId = NULL,
  outcomeDateVariable = "cohort_start_date",
  competingOutcomeCohortTable,
  competingOutcomeCohortId = NULL,
  competingOutcomeDateVariable = "cohort start date",
  competingOutcomeWashout = Inf,
  censorOnCohortExit = FALSE,
  censorOnDate = NULL,
 followUpDays = Inf,
  strata = NULL,
  eventGap = 30,
  estimateGap =1, restrictedMeanFollowUp = NULL, minimumSurvivalDays = 1)
```

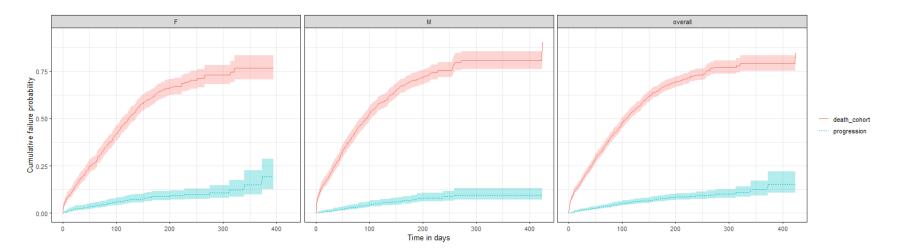
### Ejemplo MGUS - Competing risk



El paquete también permite estimar la supervivencia de un riesgo competitivo.

#### Ejemplo MGUS - Cumulative Failure plot

Probabilidad de experimentar un acontecimiento específico en un momento dado, teniendo en cuenta la presencia de acontecimientos de riesgo competitivo



#### Funciones extras:

#### <u>Crear Cohorte de Muerte</u>

Crea una cohorte de muerte en el objeto cdm

```
generateDeathCohortSet(
   cdm,
   name,
   cohortTable = NULL,
   cohortId = NULL
)
Name of the cohort table to create a
   death cohort for
```

#### Funciones extras: addCohortSurvival()

Añade información sobre supervivencia a una cohorte ya existente

```
addCohortSurvival(
    x,
    cdm,
    outcomeCohortTable,
    outcomeCohortId = 1,
    outcomeDateVariable = "cohort_start_date",
    outcomeWashout = Inf,
    censorOnCohortExit = FALSE,
    censorOnDate = NULL,
    followUpDays = Inf)
```

Tabla con la cohorte a la que queremos añadir información sobre supervivencia

Se añaden <u>2 nuevas columnas</u> a la tabla x. Una columna llamada "<u>time</u>" con el numero de dias censurados. La columna "<u>status</u>" indica si el paciente ha tenido el **evento (1) o no (0).** 

#### Funciones extras: addCompetingRiskCohortSurvival()

Añade información de supervivencia de riesgo competitiva a una cohorte ya existente

```
addCompetingRiskCohortSurvival(
  х,
  cdm,
                                                       Se añaden 2 nuevas columnas a la
  outcomeCohortTable,
  outcomeCohortId = 1,
                                                      tabla x. Una columna llamada "time"
  outcomeDateVariable = "cohort start date",
  outcomeWashout = Inf,
                                                       con el numero de dias censurados.
  outcomeCensorOnCohortExit = FALSE,
                                                        La columna "status" indica si el
  outcomeCensorOnDate = NULL,
  outcomeFollowUpDays = Inf,
                                                      paciente ha tenido el evento (1) o el
  competingOutcomeCohortTable,
  competingOutcomeCohortId = 1,
                                                       evento competente (2) o no tubo
  competingOutcomeDateVariable = "cohort start date",
                                                          evento o fue censurado (0).
  competingOutcomeWashout = Inf,
  competingOutcomeCensorOnCohortExit = FALSE,
  competingOutcomeCensorOnDate = NULL.
  competingOutcomeFollowUpDays = Inf )
```

#### Cohort Survival package

Resumen de funciones que ofrece el paquete:

- Estimación de supervivencia (un solo acontecimiento): estimateSingleEventSurvival()
- Resumen de estimaciones: tableSurvival()
- Graficar la supervivencia: plotSurvival()
- Estimación del riesgo competitivo: estimateCompetingRiskSurvival()
- Crear una cohorte de muerte: generateDeathCohortSet()
- Añadir información sobre supervivencia a una cohorte: addCohortSurvival() & addCompetingRiskCohortSurvival

Con el output también se pueden utilizar otros paquetes.