



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE
PÁNCREAS METASTÁSICO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la supervivencia global o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EMA | European Medicine Agency |
| FDA | Food & Drug Administration |
| HR | Hazard ratio |
| IC | Intervalo de confianza |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MA | Metaanálisis |
| OR | Odds ratio |
| RS | Revisión sistemática |
| SG | Sobrevida global |
| SLP | Sobrevida libre de progresión |
| TCE | Tasa de control de enfermedad |
| TRO | Tasa de respuesta objetiva |
| TFT | Tiempo a falla al tratamiento |



CONTENIDO

| | | |
|-------|---|----|
| I. | RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. | INTRODUCCIÓN | 6 |
| III. | METODO | 7 |
| | A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 8 |
| | B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 8 |
| | C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA | 8 |
| | D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS..... | 8 |
| | E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG Y CALIDAD DE VIDA) EN ECA | 8 |
| IV. | RESULTADOS | 9 |
| | A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA..... | 9 |
| | B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 10 |
| V. | DISCUSIÓN | 12 |
| VI. | CONCLUSIONES | 12 |
| VII. | RECOMENDACIONES..... | 14 |
| VIII. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 15 |
| IX. | ANEXOS..... | 17 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionado a cáncer en los EE. UU. y Japón. Alrededor del 95 % de los cánceres de células exocrinas son adenocarcinomas. En el Perú, el cáncer de páncreas generó el 4.3 % de las muertes por cáncer en varones, y 3.8 % en mujeres durante los años 2010 y 2012. El objetivo del presente dictamen metodológico fue evaluar la validez de la tasa de respuesta objetiva (TRO) como desenlace subrogado de la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico.



METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática en U.S. National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE), y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre 2017. La validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida se evaluó según los criterios de Buyse y los puntos de corte de la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán), la cual requirió una fuerte correlación a nivel individual y a nivel de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).



RESULTADOS: Tras la búsqueda de la literatura se encontró un estudio y un resumen que evalúan la validez, a nivel de ECA, de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida de los pacientes con cáncer de ovario metastásico. Ninguno de los estudios cumplió con los criterios de Buyse ni de IQWiG. Asimismo, no se encontró evidencia que emplee calidad de vida como desenlace final.

CONCLUSIONES: No se encontró evidencia científica que valide a la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionado a cáncer en EEUU y Japón, teniendo en cuenta que generalmente es irreseccable al momento del diagnóstico inicial, y suele tener un mal pronóstico. Durante el año 2017, en EEUU se han presentado 53,670 nuevos casos y 43,090 fallecimientos. El cáncer de páncreas más común que se produce en las células exocrinas, es el adenocarcinoma. Así, alrededor del 95 % de los cánceres de células exocrinas son adenocarcinomas (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, el cáncer de páncreas generó el 4.3 % de las muertes por cáncer en varones, y 3.8 % en mujeres durante los años 2010 y 2012 (INEN, 2012).



La SG y la calidad de vida son desenlaces finales importantes por su alta relevancia clínica y evidencia directa del beneficio clínico del tratamiento oncológico que se encuentra recibiendo el paciente. Sin embargo, se suele emplear desenlaces indirectos o secundarios como subrogados, ya que medir los dos desenlaces finales implica un elevado uso de recursos y de tiempo. Los desenlaces subrogados son mediciones de laboratorio o signos físicos indirectos empleados para determinar cómo un paciente siente, funciona o sobrevive; son usados en los ECA ya que pueden ser medidos de manera precoz y permiten la aprobación de manera acelerada de los medicamentos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos, tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, para poder utilizar dichos desenlaces subrogados, se debe validar si realmente predicen a los desenlaces clínicos finales como SG o calidad de vida.



En el caso de la TRO, esta es definida por la FDA como la proporción de pacientes con reducción tumoral de un tamaño predeterminado por un tiempo mínimo. TRO es una medida directa de una actividad antitumoral (Cour, Brok, & Gøtzsche, 2010; FDA, 2007, 2015; Foster et al., 2011b; Kim & Prasad, 2016; Mathoulin-Pelissier, Gourgou-Bourgade, Bonnetain, & Kramar, 2008; NCI, 2017; Rocchi, Khoudigian, Hopkins, & Goeree, 2013).

Se ha demostrado que los medicamentos que son presentados para su aprobación a las agencias reguladoras usando evidencia enfocada en desenlaces subrogados tienen mayor probabilidad de recibir una recomendación positiva por parte de estas agencias con respecto a los que presentan evidencia enfocada en desenlaces finales como la SG. Sin embargo, son pocos los medicamentos que puede demostrar un beneficio clínico claro (incremento de la SG o mejora de la calidad de vida). Por otro lado, puede existir heterogeneidad en las opiniones de las agencias sobre un mismo desenlace subrogado, pudiendo ser aceptado por una agencia y rechazado por otra. Es por ello que se debe validar un desenlace intermedio si se pretende emplearlo como desenlaces subrogado para solicitar la aprobación de un medicamento (Rocchi et al., 2013).

Para realizar la validación de un desenlace subrogado no es suficiente que tenga una correlación alta con el desenlace final, sino que también se debe tener en cuenta la calidad de la evidencia, y que la validación debe ser realizada para cada condición clínica específica. De acuerdo a los criterios de Buyse, el desenlace propuesto como subrogado debe tener una asociación con el desenlace clínico a nivel individual y a nivel de ECA. Es así que un desenlace subrogado es considerado válido de ser usado en un ECA de fase III cuando muestra una asociación fuerte, cercano a uno, en ambos niveles (Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000a).



III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. La pregunta de investigación fue la siguiente:

Pregunta de investigación: ¿Es la TRO una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico?

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de ECA y RS con o sin MA en en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre del 2017 empleando los términos de búsqueda mostrados en el Anexo N° 1.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Ver Anexo N°1 (No se incluyeron los términos de SG ni de calidad de vida para incrementar la sensibilidad de la búsqueda sistemática).

D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los criterios de elegibilidad y de selección de estudios se encuentran especificados en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

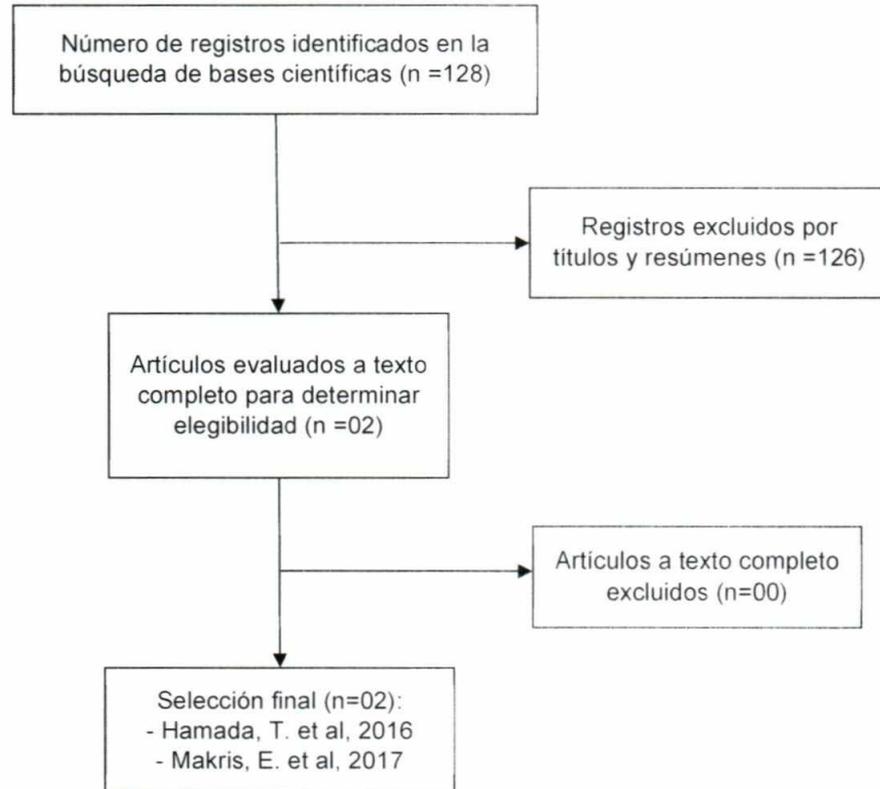
E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG Y CALIDAD DE VIDA) EN ECA

La metodología para validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico se encuentra especificada en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.



IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática que sustente la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico según la pregunta de investigación establecida.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Hamada et al., 2016 - Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: MA que analiza la asociación entre SG y los siguientes desenlaces subrogados: supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo a falla al tratamiento (TFT), TRO (referida como tasa de respuesta (TR)) y tasa de control de enfermedad (TCE).

- Makris et al., 2017 - Surrogate End Points for Overall Survival in Metastatic, Locally Advanced, or Unresectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24 Randomized Controlled Trials: MA que analiza si los desenlaces como SLP, TR o TRO, y TCE pueden servir como desenlaces subrogados de SG.

B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. METAANÁLISIS

Hamada, T. Nakai, Y. Isayama, H. - Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer (Hamada et al., 2016)

El objetivo de este estudio fue evaluar la posible asociación entre SG y los siguientes desenlaces subrogados: SLP, TFT, TRO y TCE. Se analizó la asociación mediante una correlación de Spearman entre posibles subrogados y SG, analizando la correlación entre brazos terapéuticos y mediante modelos de regresión lineal para estimar el efecto del tratamiento sobre el hazard ratio (HR) de la SLP, odds ratio (OR) de la TRO y OR de la TCE. Los resultados fueron convertidos en su forma logarítmica. Se incluyeron 50 ECA, significando una población de 15,906 sujetos de estudio.

Resultados

La asociación entre TRO y SG entre brazos terapéuticos fue de $R=0.39$ (IC 95 % 0.20 – 0.55, $p<0.001$). Mientras que a nivel de ECA, la asociación entre TRO y SG, al realizar la regresión lineal fue de $R_{WLS}=-0.16$ (IC 95 % -0.27 - -0.05, $p=0.007$) y un coeficiente de determinación ajustado de $R^2=0.30$.

Comentarios

La correlación observada entre TRO y SG no tiene la fuerza necesaria para poder usar TRO como desenlace subrogado de SG de acuerdo a los criterios de Buyse y de IQWiG, además el estudio no incluye el análisis a nivel individual; Asimismo, no se incluyó calidad de vida como desenlace final. Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, se puede concluir que es un estudio de baja calidad, y el estudio muestra una baja asociación entre TRO y SG, además de ser un estudio de baja calidad.

Makris, E. MacBarb, R. Harvey, D. - Surrogate End Points for Overall Survival in Metastatic, Locally Advanced, or Unresectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24 Randomized Controlled Trials (Makris, MacBarb, Harvey, & Poultsides, 2017)



El presente estudio tiene el objetivo de determinar si los desenlaces como SLP, TRO, y TCE pueden servir como desenlaces subrogados de SG. Se realizó una RS y MA de ECA de fase III por lo que se incluyeron 24 ECA sobre cáncer de páncreas no resecables, metastásico, localmente avanzados en tratamiento con gemcitabina.

Resultados



Se encontró un coeficiente de correlación de Pearson entre TRO y SG de $R=0.45$ (IC 95 % 0.07- 0.72; $p=0.02$). Al ser un resumen no se muestra más resultados.

Comentarios

A pesar de no tener acceso al estudio de manera completa, los resultados muestran que TRO no presenta una correlación significativa con SG, por lo que no puede ser empleado como desenlace subrogado, además el estudio no realiza un análisis de la correlación a nivel individual, por lo que se concluye que no cumple con los criterios de Buyse ni con los puntos de corte del IQWiG. Finalmente, no analiza a calidad de vida como desenlace final.

V. DISCUSIÓN

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta diciembre 2017, con respecto a la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en adenocarcinoma de páncreas metastásico, con la finalidad de determinar si la TRO es una variable subrogada de SG o calidad de vida, siendo evaluada según los criterios de Buyse y los puntos de corte del IQWiG, que exigen una fuerte correlación (límite inferior del IC del 95 % del $R \geq 0.85$ o $R^2 \geq 0.72$) tanto a nivel individual como de ECA.



Tras la búsqueda sistemática de la evidencia se encontraron un total de dos MA, de los cuales sólo se pudo acceder a un artículo completo. El estudio Hamada et al., 2016 y el estudio Makris et al., 2017 muestran una correlación baja a nivel de ECA y datos insuficientes para realizar la validación de TRO como desenlace subrogado de SG al no incluir el análisis a nivel individual. Tampoco incluye a calidad de vida como desenlace final. El estudio Hamada et al., 2016, realizó una regresión lineal para determinar la correlación entre TRO y SG, y entre el efecto del tratamiento sobre TRO y SG. Este estudio encontró una baja correlación entre TRO y SG, y la correlación sólo es a nivel de ECA y no a nivel individual, por lo que no cumple los criterios de Buyse ni de IQWiG. Este estudio no analizó la correlación entre TRO y calidad de vida.



No existe evidencia que respalde el uso de TRO como un desenlace subrogado de la SG en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. Este hecho se ve reflejado en los estudios que recogen información sobre los efectos a largo plazo de los medicamentos y en la fase de comercialización. Es así como el estudio de Davis et al., 2017 demostró que sólo en el 35 % de los medicamentos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la FDA para su comercialización habían probado una prolongación significativa en la SG, y sólo el 10 % mostró una mejora en la calidad de vida. Concluyen que la mayoría de los medicamentos autorizados por la EMA y la FDA del año 2009 al 2013 fueron aprobados sin tener evidencia clara sobre un beneficio sobre la calidad de vida o SG, y en casos en que había cierto beneficio, este no era clínicamente significativo (Davis et al., 2017).

Así, el presente dictamen no ha encontrado evidencia en forma de estudios primarios que muestren la validez o la asociación entre el supuesto desenlace subrogado TRO y desenlaces duros como SG o Calidad de Vida en la población de pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. Debido a la carencia de evidencia, no es posible establecer el tipo de relación que existe entre la TRO y la SG o calidad de vida. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de adenocarcinoma de páncreas metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.

VI. CONCLUSIONES

- El Adenocarcinoma de Páncreas es el cáncer de páncreas más común y es la cuarta causa de muerte relacionada a cáncer en los EEUU y Japón, teniendo en cuenta que generalmente es irresecable al momento del diagnóstico inicial y por tanto suele tener un mal pronóstico.
- Al realizar la búsqueda sistemática sólo se encontró un estudio y un resumen acerca de la capacidad predictiva de TRO sobre SG o calidad de vida, ninguno de los cuales realizan los análisis requeridos para poder cumplir con los criterios de Buyse (correlación a nivel individual y a nivel de efecto del tratamiento) y la evidencia sobre el análisis de la correlación a nivel de ECA no llega a cumplir los puntos de corte del IQWiG, que se están considerando para validar a TRO como desenlace subrogado de SG.
- Así, a la fecha, en la presente evaluación no se ha encontrado evidencia científica sólida y consistente que permita sustentar que la TRO sea un desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida en pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de adenocarcinoma de páncreas metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen en caso se encuentre nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la SG o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H. (2000). The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics (Oxford, England)*, 1(1), 49-67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>

Cour, J. L. la, Brok, J., & Gøtzsche, P. C. (2010). Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ*, 341, c3653. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3653>

FDA. (2015). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non- Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry.

FDA. (s. f.). Guidance for industry. Recuperado 21 de diciembre de 2017, a partir de <https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEWj9qPmXrJvYAhXG5CYKHZHSB7MQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2FGuidances%2Fucm071590.pdf&usg=AOvVaw3ISmwv0wBSna1rGGUVE0Dq>

Foster, N. R., Qi, Y., Shi, Q., Krook, J. E., Kugler, J. W., Jett, J. R., ... Mandrekar, S. J. (2011). Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*, 117(6), 1262-1271. <https://doi.org/10.1002/cncr.25526>

Hamada, T., Nakai, Y., Isayama, H., Yasunaga, H., Matsui, H., Takahara, N., ... Koike, K. (2016). Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*, 65(Supplement C), 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.016>

INEN. (2012). » Registro de Cáncer en Lima Metropolitana Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Recuperado 10 de noviembre de 2017, a partir de <http://portal.inen.sld.pe/registro-de-cancer-en-lima-metropolitana/>

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2011). *Validity of surrogate endpoints in oncology. Executive summary of rapid report A10-05. Version 1.1*. Cologne, Germany.

Kim, C., & Prasad, V. (2016). Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration's Approval of Oncology Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.012>

Makris, E. A., MacBarb, R., Harvey, D. J., & Poultsides, G. A. (2017). Surrogate End Points for Overall Survival in Metastatic, Locally Advanced, or Unresectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24 Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgical Oncology*, 24(8), 2371-2378. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5826-2>

Mathoulin-Pelissier, S., Gourgou-Bourgade, S., Bonnetain, F., & Kramar, A. (2008). Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(22), 3721-3726. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1192>

NCI. (2017). NCI Dictionary of Cancer Terms [nciAppModulePage]. Recuperado 6 de noviembre de 2017, a partir de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

Petrelli, F., & Barni, S. (2013). Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 24(1), 186-192. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds289>

Rocchi, A., Khoudigian, S., Hopkins, R., & Goeree, R. (2013). Surrogate outcomes: experiences at the Common Drug Review. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*, 11, 31. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-11-31>

Shi, Q., de Gramont, A., Grothey, A., Zalcborg, J., Chibaudel, B., Schmoll, H.-J., ... Sargent, D. J. (2015). Individual Patient Data Analysis of Progression-Free Survival Versus Overall Survival As a First-Line End Point for Metastatic Colorectal Cancer in Modern Randomized Trials: Findings From the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System Database. *Journal of Clinical Oncology*, 33(1), 22-28. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5887>

Sidhu, R., Rong, A., & Dahlberg, S. (2013). Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Survival in Chemotherapy and Targeted Agent Metastatic Colorectal Cancer Trials. *Clinical Cancer Research*, 19(5), 969-976. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2502>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>

Zhao, F. (2016). Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 34(13), 1436-1437. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4581>



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

| BÚSQUEDA | TÉRMINOS DE BÚSQUEDA | REFERENCIAS ENCONTRADAS |
|----------|--|-------------------------|
| #01 | "Adenocarcinoma"[Mesh] OR "adenom*, malignant[Tiab]" OR "malignant, adenoma*"[Tiab] OR "carcinoma*, granular cell"[Tiab] OR "granular cell carcinoma*"[Tiab] OR "adenocarcinoma, granular cell"[Tiab] OR "granular cell adenocarcinoma*"[Tiab] OR "adenocarcinoma*, tubular"[Tiab] | 334774 |
| #02 | "Pancreas"[Mesh] OR pancrea*[tiab] | 286952 |
| #03 | "Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab] | 394710 |
| #04 | #1 AND #2 AND #3 | 5786 |
| #05 | (response AND (objectiv* OR complet*)) OR "ORR" OR "tumour respons*" OR "tumoral respons*" | 785231 |
| #06 | correlat*[tiab] OR validat*[tiab] OR surrogat*[tiab] OR endpoint*[Tiab] OR end point*[Tiab] OR predict*[Tiab] OR relation*[Tiab] | 4145992 |
| #07 | #4 AND #5 AND #06 | 192 |
| #08 | Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Related"[Tiab] OR "Quality Of Life"[Tiab] | 422234 |
| #09 | #07 AND #08 | 76 |

ANEXO N.º 2. CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA TRO Y LA SG O LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS METASTÁSICO

| Descripción | Hamada et al. 2016 | Makris et al. 2017 |
|---|--|--|
| Modelo estadístico | Regresión lineal | Regresión lineal |
| Unidad de análisis | ECA de fase II y III | ECA de fase III |
| Correlación entre desenlaces (TRO y SG) | X ₁ : Tasa de TRO por brazo / Y ₁ : Tasa de SG por brazo | |
| Correlación entre efecto del tratamiento (ΔTRO/HR para TRO y ΔSG/HR para SG) | X ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (OR para TRO) / Y ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (OR para SG) | X ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (OR para TRO) / Y ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (OR para SG) |
| Tamaño de muestra o número de observaciones | 94 comparaciones en correlación entre desenlaces y 36 comparaciones en correlación entre efecto de tratamiento | |
| Estimaciones de correlación entre desenlaces | Correlación entre brazos terapéuticos: R _S =0.39 (IC95% 0.20-0.55, p<0.001) | Correlación general: R=0.45 (IC95% 0.07-0.72, p<0.02) |
| Estimaciones de correlación entre efecto del tratamiento | R ² =0.30, (OR) R _{WLS} = -0.16 (IC95% -0.27 a -0.05, 0.007) | |
| Interpretación de resultados | No evalúa correlación a nivel individual. El valor de R _S es menor de 0.85, el valor de R ² es menor a 0.72. El desenlace TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG. | No evalúa correlación a nivel individual. El valor de R _S es menor de 0.85. El desenlace TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG. |

