



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. ° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL Y
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL
METASTÁSICO CON GEN KRAS NO MUTADO**



**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



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 sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer colorrectal con metástasis
DAD	Diferencia en las diferencias absolutas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicine Agency
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
OR	Odds ratio
R ²	Coefficiente de determinación
R	Coefficiente de la correlación de Pearson
RCE	Razón de control de enfermedad
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SPP	Sobrevida post progresión
TR	Tasa de respuesta
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TP	Tiempo a progresión



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
III.	METODOLOGÍA	8
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	8
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	8
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	8
	E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES DE RELEVANCIA CLÍNICA (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA	9
IV.	RESULTADOS	10
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
	B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	11
V.	DISCUSIÓN	15
VI.	CONCLUSIONES	17
VII.	RECOMENDACIONES	18
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
IX.	ANEXOS	21



I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna más frecuente, y la cuarta causa más importante de muerte por cáncer. En el año 2012 generó 700,000 muertes a nivel mundial. El objetivo del presente dictamen metodológico fue evaluar la validez de la tasa de respuesta objetiva (TRO) como desenlace subrogado de la supervivencia global (SG) o la calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con gen KRAS no mutado.



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



RESULTADOS: Tras la búsqueda de la literatura, se encontraron cuatro estudios que evalúan la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con CCRM con gen KRAS no mutado. Sin embargo, sólo analizan la asociación entre TRO y SG a nivel de ECA, y no a nivel individual, por lo que no cumplen con los criterios de Buyse ni de IQWiG. Además, no se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la TRO y la calidad de vida.

CONCLUSIONES: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la TRO sobre SG o de calidad de vida en pacientes con CCRM con gen KRAS no mutado. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO sea un desenlace subrogado de SG o calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia maligna más frecuente, y la cuarta causa más importante de muerte por cáncer. En el año 2012 generó 1.4 millones de casos nuevos y 700,000 muertes a nivel mundial (Arnold et al., 2017). En el Perú el cáncer de colon representó el 5,0 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 10,7 casos por 100,000 habitantes, mientras que el cáncer de recto representó el 1,7 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 3,8 casos por 100,000 habitantes (INEN, 2012).

La SG y la calidad de vida son desenlaces finales importantes debido a que son de alta relevancia clínica y evidencia directa del beneficio clínico del tratamiento oncológico que se encuentra recibiendo el paciente. Sin embargo, medir estos dos desenlaces implica el uso de recursos y de tiempo, por lo que se suele emplear desenlaces indirectos o secundarios como subrogados. 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, tal 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. La 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 pueden 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 desenlace subrogado para solicitar la aprobación de un medicamento (Rocchi et al., 2013).



De acuerdo con los criterios de Buyse, el desenlace propuesto como subrogado debe tener una asociación con el desenlace clínico de relevancia para el paciente a nivel individual y a nivel de ECA. Un desenlace subrogado sólo es considerado válido de ser usado en un ECA de fase III cuando muestra una asociación fuerte, cercano a uno, en ambos niveles, se debe tener en cuenta la calidad de la evidencia que sustente la correlación, y que la validación debe ser realizada para cada condición clínica específica (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 la calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con gen KRAS no mutado.

La pregunta de investigación fue la siguiente:

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado?



B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de ECA y RS, con o sin MA y 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.º 01.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Ver Anexo N.º 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 selección de los estudios se encuentran especificados en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.

E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES DE RELEVANCIA CLÍNICA (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA

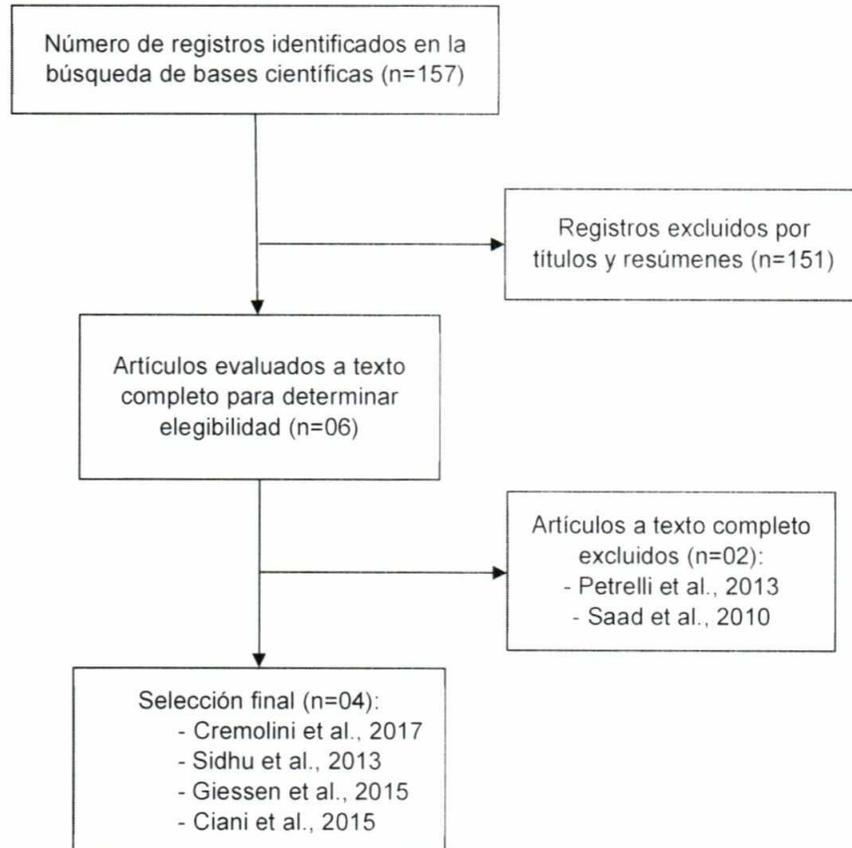


La metodología para validar a la TRO como desenlace subrogado de SG o calidad de vida se encuentra especificado en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.



IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática que sustente la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en CCRm con gen KRAS no mutado según la pregunta de investigación establecida.



Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Cremolini et al., 2017: MA que analiza la supervivencia libre de progresión (SLP) y la TRO como desenlaces subrogados de SG en terapia de segunda línea con terapia molecular dirigida en CCRm.
- Sidhu et al., 2013: estudio que analiza la relación a nivel de ECA de SLP y tasa de respuesta (TR) con SG en 24 ECA de pacientes con CCRm con tratamiento con fluoropirimidina y agentes biológicos.
- Giessen et al., 2015: MA sobre pacientes que recibieron quimioterapia de segunda línea por CCRm y con reporte de SLP, SG, tiempo de progresión (TP), TRO y razón de control de enfermedad (RCE).
- Ciani et al., 2015: MA que analiza a SLP, TRO y TP como desenlaces subrogados de SG en pacientes con CCRm.



Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Petrelli et al., 2013: MA que analiza a SLP y supervivencia post progresión (SPP) como desenlaces subrogados de SG, mas no a TRO.
- Saad et al., 2010: MA que analiza a SLP como desenlace subrogado de SG, mas no a TRO.

B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. META-ANÁLISIS

Cremolini, Ch. Antoniotti, C. Pietrantonio, F. et al - Surrogate Endpoints in Second-Line Trials of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature-Based Systematic Review and Meta-Analysis (Cremolini et al., 2017)

Este MA analizó la SLP y la TRO como desenlaces subrogados de SG en terapia de segunda línea con terapia molecular dirigida en CCRm. Este MA define TRO como el

riesgo relativo de respuesta que divide la proporción de respuesta objetiva en el brazo terapéutico y de control. Se incluyeron 7,571 sujetos de estudio de 20 ECA en las que se comparó un grupo con tratamiento habitual o control y un grupo con terapia molecular dirigida adicional. Se analizó la asociación entre TRO y SG mediante el coeficiente de la correlación de Pearson (R) y el coeficiente de determinación (R^2).



Resultados

La TRO mostró una pobre asociación a nivel de ECA con SG de $R=0.169$ ($R^2=0.029$, $p=0.476$). Se halló una asociación débil de $R=0.345$ ($R^2=0.119$, pendiente=0.071, $p=0.092$) entre TRO y la mediana de la SG entre los brazos terapéuticos.

Comentarios

Este estudio muestra niveles bajos de asociación entre TRO y SG, tanto a nivel de ECA y brazos terapéuticos; mas no realiza el análisis de la asociación a nivel individual. Por ello, no cumplen los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG. Este estudio no incluyó calidad de vida como desenlace final.



Sidhu, R. Rong, A. Dahlberg, S. - Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Survival in Chemotherapy and Targeted Agent Metastatic Colorectal Cancer Trials (Sidhu, Rong, & Dahlberg, 2013)

El presente estudio analizó la relación a nivel de ECA de SLP y tasa de respuesta (TR) con SG en 24 ECA de pacientes con CCRm con tratamiento con fluoropirimidina y agentes biológicos. En total, hubo 20,438 pacientes, en 69 brazos terapéuticos. Se analizó la asociación mediante la correlación entre el efecto del tratamiento sobre el TR y sobre SG determinado por el R^2 y se realizó una regresión lineal para confirmar los resultados

Resultados

Se obtuvo una asociación a nivel de ECA entre TR y SG de $R=0.62$ (IC 95 % 0.37 – 0.79) y $R^2=0.39$ (IC 95 % 0.13 – 0.62).

Comentarios

Se encontró una baja asociación a nivel de ECA entre TR y SG, los cuales no cumplen con los criterios de Buyse ni con los puntos de corte del IQWiG. El estudio no incluyó un análisis a nivel individual sobre la asociación entre TR y SG, ni a calidad de vida como desenlace final.

Giessen, C. Lubender, R. Ankerst, D. et al. - Surrogate endpoints in second-line treatment for mCRC: A systematic literature-based analysis from 23 randomised trials (Giessen et al., 2015)

El presente MA realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y la librería Cochrane, así como de reuniones anuales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) encontrando 23 ECA, publicados desde el año 2000 al 2013 sobre pacientes que recibieron quimioterapia de segunda línea por CCRm y con reporte de SLP, SG, TP, TRO y RCE. Se incluyeron 22 ECA de por lo menos 100 sujetos de estudio, sumando 10,509 sujetos de estudio para analizar a nivel individual la asociación entre TRO y SG.



Resultados

Se encontró una asociación a nivel de ECA entre TRO y SG de $R=0.58$ (IC 95 % 0.38-0.72, $p=0.003$).



Comentarios

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra que el análisis es a nivel de ECA y no incluye el análisis a nivel individual. El nivel de asociación encontrado a nivel de ECA no cumple los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG, y al no haberse realizado el análisis a nivel individual, no se cuenta con lo requerido para validar a TRO como desenlace subrogado de SG en pacientes con CCRm. Finalmente, el estudio no incluyó a calidad de vida como desenlace final.

Ciani, O. Buysec, M. Garside, R. et al - Meta-analyses of randomized controlled trials show suboptimal validity of surrogate outcomes for overall survival in advanced colorectal cancer (Ciani et al., 2015)

Este MA tiene el objetivo de evaluar y cuantificar el efecto del tratamiento sobre los desenlaces subrogados SLP, SPP, TP, TRO y sobre SG empleando ECA sobre CCR avanzado. Se basó en evidencia del año 2003 hasta 2013 obtenido de las bases de datos MEDLINE, EMBASE y el Registro Central de EC de Cochrane 101 ECA, con 117 brazos terapéuticos y 40,243 pacientes, empleando odds ratio (OR), hazard ratio (HR) y la mediana de las diferencias, y el modelo de efectos aleatorios para calcular el efecto del tratamiento combinado para SG y cada uno de los desenlaces subrogados (SLP, TP, TRO).

Se realizó la comparación del efecto de tratamiento sobre SG y los desenlaces subrogados a través de la ratio de los HR (RHR), OR (ROR) y la diferencia en las diferencias absolutas (DAD). Se realizó el cálculo de RHR y DAD dentro de cada ECA ya que los desenlaces finales y subrogados son independientes entre sí y obtenidos de diversos ECA, se analizaron estos resultados de manera individual en cada ECA, y

también de manera conjunta mediante un metaanálisis univariada o metaregresión logística. Asimismo, se calculó la correlación de Spearman entre el efecto del tratamiento sobre el TRO subrogado y SG en una escala logística.



Resultados

Al analizar la asociación a nivel de ECA entre TR y SG se encontró una correlación entre los efectos del tratamiento de $R=0.53$ ($p<0.01$) y $R^2=0.06$ (IC 95 % 0.01-0.29).

Comentarios

La asociación encontrada entre TR y SG a nivel de ECA se encuentra muy por debajo del nivel requerido para validar a TR como desenlace subrogado, y la asociación sólo fue medida a nivel de ECA, no individual, por lo que no cumple los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG. No se analizó calidad de vida como desenlace final.



V. DISCUSIÓN

En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la TRO y la SG o la calidad de vida en ECA que evalúan tratamientos para CCRm con gen KRAS no mutado, con la finalidad de determinar si la TRO es una variable subrogada de SG o calidad de vida. Por eso, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta diciembre 2017 basándose en ECA que reportan medidas de correlación. La validez de la TRO como desenlace subrogado se evaluó según los criterios de Buyse y los puntos de corte del IQWiG, por lo que requirió una fuerte asociación (límite inferior del IC 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 cuatro MA, ninguno de los cuales cumplió con los criterios de Buyse ni de IQWiG para validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG. Los cuatro estudios encontrados analizan la asociación entre TRO y SG a nivel de ECA, mas no a nivel individual. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la TRO y la calidad de vida. Ninguno de los estudios reportó alguna asociación fuerte que permita validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado. Los estudios reportaron las estimaciones de asociación mediante los coeficientes paramétricos (R de Pearson y el R^2) en caso los datos tengan la condición de normalidad, y los coeficientes no paramétricos (Rho de Spearman y/o Tau de Kendall) para los datos que no cumplen la normalidad. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la TRO y la calidad de vida. Asimismo, se debe tener en cuenta los estudios analizados en el presente dictamen pueden estar sujeto de sesgos propios de los ECA, como, por ejemplo, sesgos de información, sesgos de pérdida de seguimiento de pacientes o sesgos de publicación.

Como se puede apreciar en los resultados de los MA anteriormente mencionado, no existe evidencia que respalde el uso de TRO como un desenlace subrogado de la SG en pacientes con CCRm. 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, 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. Es más evidente la falta de evidencia para evaluar

la correlación entre TRO y calidad de vida. Así, se desconoce cuál va a ser el impacto de un tratamiento sobre la SG de los pacientes si los ECA se limitan a evaluar la TRO y no la SG. De este modo, nuestra evaluación reafirma lo que se ha manifestado en varias publicaciones (Davis et al., Kim et al, entre otros) que aseguran que se puede esperar un beneficio neto con un tratamiento si éste ha demostrado extender la SG y calidad de vida directamente y no a través de variables subrogadas.

Teniendo en cuenta lo encontrado en esta búsqueda de la literatura sobre el uso de la TRO como desenlace subrogado de SG o calidad de vida, los decisores sanitarios, profesionales de la salud y pacientes deben optar por el uso de medicamentos para CCRm que sean eficaces y seguras al haber demostrado que brindan beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, en términos de una mayor SG y/o calidad de vida. Es por ello que, mientras que no se disponga de estudios que permitan demostrar la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, la eficacia a clínica de las terapias para CCRm debería seguir siendo evaluada en base a los resultados de SG y calidad de vida. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de CCRm que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El CCR es la tercera neoplasia maligna más frecuente, y la cuarta causa más importante de muerte por cáncer. En el año 2012 generó 1.4 millones de casos nuevos y 700,000 muertes a nivel mundial (Arnold et al., 2017). En el Perú el cáncer de colon representó el 5,0 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 10,7 casos por 100,000 habitantes, mientras que el cáncer de recto representó el 1,7 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 3,8 casos por 100,000 habitantes (INEN, 2012).
- Al realizar la búsqueda sistemática se han encontrado cuatro estudios, de los cuales sólo uno realiza el análisis de la asociación entre TRO y SG a nivel individual, y tres estudios lo realizan a nivel de ECA. Ningún estudio mostró una asociación que cumpla los criterios Buyse ni los puntos de corte del IQWiG.
- 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 CCRm con gen KRAS no mutado. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de CCRm 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 de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación con la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la SG o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683-691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>



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>

Ciani, O., Buyse, M., Garside, R., Peters, J., Saad, E. D., Stein, K., & Taylor, R. S. (2015). Meta-analyses of randomized controlled trials show suboptimal validity of surrogate outcomes for overall survival in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(7), 833-842. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.02.016>



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>

Cremolini, C., Antoniotti, C., Pietrantonio, F., Berenato, R., Tampellini, M., Baratelli, C., ... Maio, M. D. (2017). Surrogate Endpoints in Second-Line Trials of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature-Based Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 49(3), 834-845. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.249>

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*, 359, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>

FDA. (2007). 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=0ahUKEWj9qPmxiJvYAhXG5CYKHZHSB7MQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2FGuidances%2Fucm071590.pdf&usq=AOvVaw3lSmww0wBSna1rGGUVE0Dq>

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

Foster, N. R., Qi, Y., Shi, Q., Krook, J. E., Kugler, J. W., Jett, J. R., ... Mandrekar, S. J. (2011a). 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>

Foster, N. R., Qi, Y., Shi, Q., Krook, J. E., Kugler, J. W., Jett, J. R., ... Mandrekar, S. J. (2011b). 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>

Giessen, C., Laubender, R. P., Ankerst, D. P., Stintzing, S., Modest, D. P., Schulz, C., ... Heinemann, V. (2015). Surrogate endpoints in second-line treatment for mCRC: A systematic literature-based analysis from 23 randomised trials. *Acta Oncologica*, 54(2), 187-193. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.938830>

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>

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>

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	"Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR colorectal neoplas*[Tiab] OR colorectal cancer[Tiab] OR colorectal tumor[Tiab] OR colorectal carcinoma*[Tiab]	198372
#02	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab]	393988
#03	(wild-type AND KRAS) OR KRAS gene* OR ras OR G13D OR mutation*	788067
#04	#1 AND #2 AND #3	2263
#05	(response AND (objectiv* OR complet*)) OR "ORR" OR "tumour respons*" OR "tumoral respons*"	783030
#06	correlat*[tiab] OR validat*[tiab] OR surrogat*[tiab] OR endpoint*[Tiab] OR end point*[Tiab] OR predict*[Tiab] OR relation*[Tiab]	4139131
#07	#4 AND #5 AND #6	390
#08	Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Related"[Tiab] OR "Quality of Life"[Tiab]	421037
#09	#07 AND #08	157



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 CCRm CON GEN KRAS NO MUTANTE.

Descripción	Cremolini et al., 2017	Sidhu et al., 2013	Giessen et al., 2015	Ciani et al., 2015
Modelo estadístico	Regresión lineal	Regresión lineal	Regresión Logística	Meta-regresión Logística
Unidad de análisis	ECA de fase II y III	ECA fase III	Individual	ECA
Asociación entre desenlaces (TRO y SG)	X ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para TRO) Y ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)	X ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para TRO) Y ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)		
Asociación entre el efecto del tratamiento (ΔTRO/HR para TRO y ΔSG/HR para SG)	X ₂ : Diferencia de las medianas de TRO entre brazos de comparación del ECA (ΔTRO) Y ₂ : Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)	X ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para TRO) Y ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)		X ₂ : Diferencia de las medianas de TRO entre brazos de comparación del ECA (ΔTRO) Y ₂ : Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)
Tamaño de muestra o número de observaciones	20 comparaciones en asociación entre desenlaces 25 comparaciones en asociación entre brazos terapéuticos	36 comparaciones	10.509 pacientes de 22 ECA	117 comparaciones
Estimaciones de asociación entre desenlaces	Asociación general R ² =0.029, R=0.169, p=0.0476 <u>Asociación en drogas anti-angiogénicas</u> R ² =0.131, R=0.361, p=0.0249 <u>Asociación en otras drogas</u>	<u>Asociación entre OR de TR y HR de SG</u> R=0.62 (IC95% 0.37-0.79), R ² =0.39 (IC95% 0.13-0.62) <u>Asociación entre Diferencia de TR y HR de SG</u>	R=0.58 (IC95% 0.38-0.72, p=0.003)	



Descripción	Cremolini et al., 2017	Sidhu et al., 2013	Giessen et al., 2015	Ciani et al., 2015
Estimaciones de asociación entre el efecto del tratamiento	R ² =0.195, R=0.441, p=0.274	R=0.64 (IC95% 0.39-0.79), R ² =0.41 (IC95% 0.07-0.60) <i>Asociación entre Razón de TR y HR de SG</i> R=0.52 (IC95% 0.23-0.72), R ² =0.27 (IC95% 0.05-0.52)		
Interpretación de resultados	Asociación general R ² =0.119, R=0.345, p=0.092 <i>Asociación en drogas anti-angiogénicas</i> R ² =0.272, R=0.522, p=0.068 <i>Asociación en otras drogas</i> R ² =0.399, R=0.632, p=0.068	No evalúa asociación entre TRO y SG a nivel individual. Reporta valores bajo de R ² por lo tanto, la TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.	No evalúa asociación entre TRO y SG a nivel de ECA. Si bien no reporta el R ² ni su IC, el valor bajo de R y su IC hace que no sea necesario para determinar que la asociación entre ORR y SG no cumple los criterios de Buyse et al. Y por tanto, la TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.	No evalúa asociación entre TRO y SG a nivel de individual. El valor bajo de R y su IC no cumplen los criterios de Buyse et al. Y por tanto, la TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.

