



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.º 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O
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

Diciembre, 2017



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. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - 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 sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la 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.º 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

CCR	Cáncer Colorrectal
CCRm	Cáncer Colorrectal con Metástasis
DAD	Diferencias en las diferencias absolutas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal)
EMA	European Medicine Agency (Agencia Europea de Medicina)
FDA	Food & Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
PERCIST	Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RHR	Ratio de Hazard Ratio
ROR	Ratio de Odds Ratio
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
STE	Surrogate Treshold Effect (Efecto surrogado mínimo)
TRO	Tasa de Respuesta Objetiva
TFT	Tiempo a Falla de Tratamiento
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 Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	8
E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA	9
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	12
B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	12
i. META-ANÁLISIS	
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES.....	20
VII. RECOMENDACIONES	21
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
IX. ANEXOS	24

I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: 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. El objetivo del presente dictamen metodológico fue evaluar la validez de la sobrevida libre de progresión (SLP) como desenlace subrogado de la sobrevida 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 de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS), con o sin meta-análisis (MA) en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre del 2017. Se propuso como criterios de evaluación los estudios de Buyse et al., 2000, que se basan en valorar la correlación a nivel individual y a nivel de un ECA, y los puntos de corte de la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania para determinar la validez de la SLP como un desenlace subrogado de la SG y calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado.



RESULTADOS: Tras la búsqueda de la literatura, se encontraron cinco estudios que evalúan la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado. Sólo un estudio realizó el análisis de la correlación a nivel individual y a nivel de ECA, requerido para poder cumplir con los criterios de Buyse, encontrando un nivel de correlación moderado. Otro estudio encontró una correlación fuerte a nivel de ECA, mas no analizó a nivel individual. Los tres estudios restantes sólo mostraron correlaciones bajas a moderadas a nivel de ECA entre SLP y SG.

CONCLUSIONES: No se encontró evidencia científica que valide la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de SG o calidad 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, en el año 2012, 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. Los desenlaces subrogados son empleados en los ECA debido a su medición en un menor plazo que SG o calidad de vida y así permitir la aprobación de manera acelerada de los medicamentos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos, tal como la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food & Drugs Administration*) de los Estados Unidos. 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 (FDA, 2015; Foster et al., 2011).



En el caso de la SLP, este mide el tiempo desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión inicial o la muerte por cualquier causa, incluyendo el incremento del tumor o desarrollo de nuevos tumores de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta a los tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*) y criterios de respuesta a la tomografía por emisión de positrones en tumores sólidos (PERCIST, por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors*), que analizan el tamaño del tumor, el número de lesiones, metástasis y la presencia de ganglios linfáticos. Sin embargo, generalmente son cambios no percibidos por el paciente, sus definiciones dependen de la interpretación del lector de una prueba, del error de medición, del sesgo de evaluación o no necesariamente son indicadores certeros del buen funcionamiento de la terapia oncológica o se encuentran relacionados con la SG, quedando en duda el beneficio clínico. A pesar de esto, sigue siendo la metodología más empleada por su sencillez, rapidez y fiabilidad para valorar el tamaño tumoral (Abreu et al., 2013; Cervera Deval, 2012; Cour, Brok, & Gøtzsche, 2010; 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 a 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).



Es claro que para usar SLP como una variable subrogada de la SG o de la calidad de vida, se debe contar con evidencia sólida de que realmente es una variable válida para cumplir esta función predictiva. Esto es especialmente cierto ante evidencia actual que sugeriría que la SG puede verse incrementada a pesar de la progresión de la enfermedad, y que incluso puede ser independiente a ésta, que la SLP puede verse incrementada sin que esto signifique un aumento en la SG, o que la relación entre ambas variables puede estar sujeta al efecto modificador de las líneas y tipos de tratamiento (Cour et al., 2010; Petrelli & Barni, 2013; Shi et al., 2015; Zhao, 2016).



III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN



El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado.

La pregunta de investigación fue la siguiente:



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

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática de ECA y RS, con o sin MA en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre de 2017, empleando los términos de búsqueda mostrados en el Anexo N° 01.

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

En la selección de los estudios se priorizaron los MA, RS y ECA de fase III de acuerdo con la pregunta de investigación.

Para ser elegible, un estudio tenía que:

- i) Evaluar la correlación entre la SLP y la SG o la calidad de vida con datos provenientes de ECA en pacientes con CCRm.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de correlación obtenidos a nivel individual y/o de ensayo clínico.

La elección de ECA como fuente de información se debe a que la FDA ha definido como desenlace subrogado a todo signo físico o medida de laboratorio empleado en un ECA como sustituto de un desenlace clínico relevante de lo que el paciente siente, funciona o sobrevive, y que pueda predecir el efecto de una terapia. Esto requiere analizar la asociación del desenlace subrogado y el desenlace final a nivel individual y a nivel de ECA, como requieren los criterios de Buyse y los puntos de corte del IQWiG. Así mismo, para la medición de la SLP se requiere definir el momento preciso en que un paciente es aleatorizado en los grupos terapéuticos, el cual definido claramente en los ECA (FDA, 2015).



E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA

El equipo técnico del IETSI tomó la decisión de emplear como metodología de validación a los criterios de Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard & Geys, 2000, debido a que es una aproximación ampliamente utilizada en la validación de los desenlaces sustitutos en oncología (Marc Buyse et al., 2007; Miksad et al., 2008; Imai et al., 2017; Burzykowski et al., 2008; Marc Buyse et al., 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al., 2014; Zer et al., 2016). Además, a diferencia de otras metodologías de validación, esta tiene la ventaja de realizar un análisis a nivel de ECA, y así evaluar la capacidad predictiva del efecto del tratamiento en el desenlace subrogado sobre el efecto del tratamiento en el desenlace clínico, que resulta ser un motivo fundamental para el uso de desenlaces subrogados en ECA (M Buyse et al., 2000). Con respecto al análisis a nivel individual, no necesariamente supone una asociación predictiva entre el efecto de un tratamiento en un desenlace subrogado y un desenlace clínico, siendo poco confiable al ser evaluada por sí sola (Fleming 1996). Asimismo, la metodología de Buyse puede ser utilizada con desenlaces categóricos, continuos y longitudinales, a diferencia de los criterios de Prentice que sólo es apropiado para desenlaces binarios (M Buyse et al. 2000; Marc Buyse 2003).



Además, se usó la metodología del Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud (IQWiG) de Alemania ya que brinda puntos de corte para definir la validez de un desenlace subrogado según el nivel de correlación (alto, medio o bajo), lo que no estaba estipulado en los criterios de Buyse. Por tanto, la metodología empleada en el presente documento se encuentra basada en determinar a nivel individual y a nivel de ECA un coeficiente de correlación o determinación elevado, como refieren los criterios de Buyse, y que sobrepase los puntos de corte de la metodología IQWiG para validar a un desenlace como subrogado (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011, Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000b).

Para valorar estos requisitos en la evidencia se debe cumplir con los siguientes pasos:

Criterios de Buyse:

- Demostrar correlación a nivel individual: la correlación entre la SLP y la SG requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ECA.
- Demostrar correlación a nivel de ECA: la correlación entre los efectos del tratamiento de la SLP y la SG requiere de datos a nivel de ECA, preferiblemente obtenida a partir de un MA de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.



Metodología de IQWiG:

- Determinar los puntos de corte para establecer la validez de la correlación analizada:
 - Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación en ambos niveles (nivel individual y nivel de ensayo clínico): coeficiente de correlación¹ (límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 %) ≥ 0.85 o coeficiente de determinación² (límite inferior del IC 95 %) ≥ 0.72 .
 - Considerar como falta de validez: coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.7 o coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.4 .

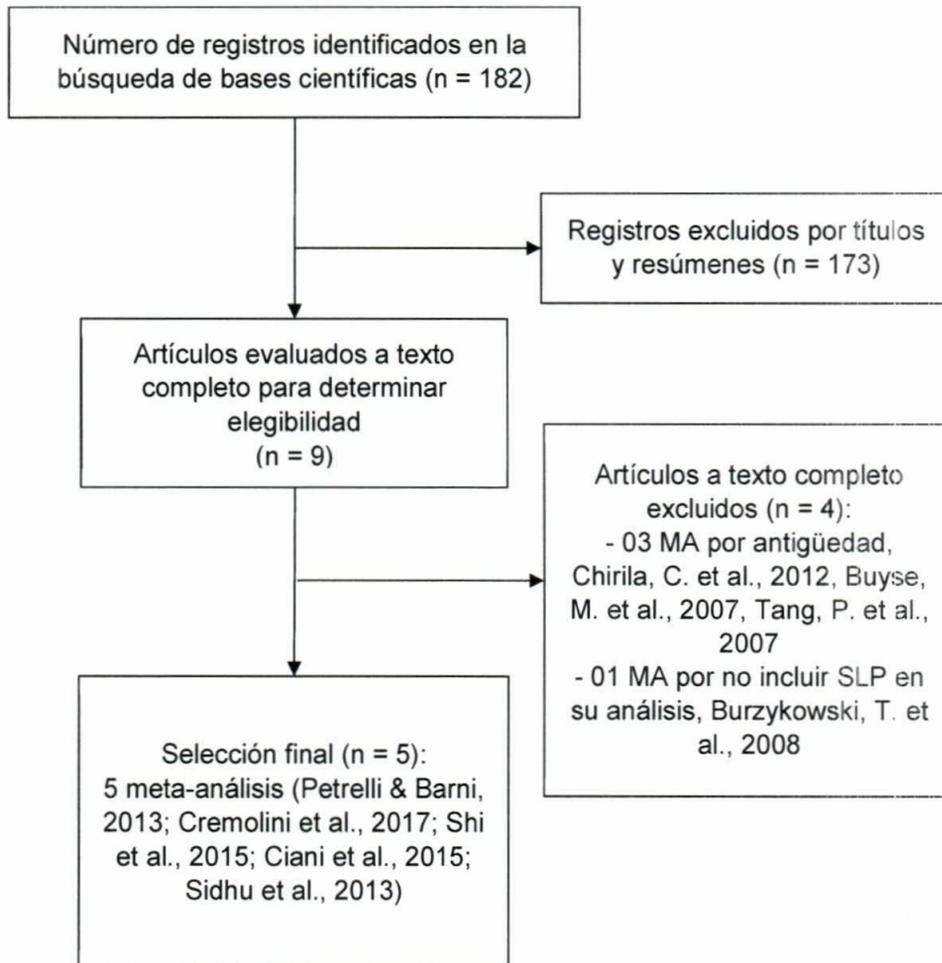


¹ Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson (R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).

² Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R².

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática que sustente la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en CCRm con gen KRAS no mutado. Sin embargo, no se encontró evidencia con respecto al análisis de la correlación a nivel individual ni a nivel de ECA entre SLP y SG en pacientes CCRm con gen KRAS no mutado.



Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- El estudio Petrelli & Barni, 2013 evaluó si SLP y sobrevida post progresión (SPP) pueden ser definidos como desenlaces subrogados de SG en CCRm o avanzado al recibir quimioterapia sola o en combinación con agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab o panitumumab).
- El estudio Cremolini et al., 2017 analizó SLP y ORR como desenlaces subrogados de SG en terapia de segunda línea con terapia molecular dirigida en CCRm.
- El estudio Shi et al., 2015 analizó la relación entre SLP y SG como desenlace primario en el tratamiento de primera línea de CCRm a partir de información individual.
- El estudio Ciani et al., 2015 evaluó y cuantificó el efecto del tratamiento sobre los desenlaces subrogados SLP, SPP, TP (tiempo a progresión), TRO (tasa de respuesta objetiva) y sobre SG empleando ECA sobre CCR avanzado.
- El estudio Sidhu et al., 2013 analizó la relación a nivel de ECA de SLP y tasa de respuesta (RR) con SG en pacientes con CCRm con tratamiento con fluoropirimidina y agentes biológicos.



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Los estudios Chirila, C. et al., 2012, Buyse, M. et al., 2007, Tang, P. et al., 2007 y Burzykowski, T. et al., 2008 no fueron incluidos por ser estudios que tienen más de cinco años de antigüedad y haber estudios tipo MA recientes.

B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. META-ANÁLISIS

Petrelli, F. Barni, S. - Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer (Petrelli & Barni, 2013)

En este MA se evaluó si SLP y sobrevida post progresión (SPP) pueden ser definidos como desenlaces subrogados de SG en CCRm o avanzado al recibir quimioterapia sola o en combinación con agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab o panitumumab). Se incluyó dentro de la definición operacional de SLP a tiempo a falla de tratamiento (TFT)

y tiempo a progresión tumoral (TPT). Se evaluó la correlación a nivel de ECA entre la mediana de SLP y de SG de 34 ECA de fase III a través de una correlación lineal, incluyendo 16,408 sujetos de estudio. Se calculó la correlación entre la diferencia de medianas entre brazos terapéuticos (R_s) de SLP y SG.



Resultados

Se encontró una correlación moderada a nivel de ECA entre SLP y SG de $R=0.64$ ($R^2=0.43$, $p<0.0001$), lo que implica que el 43 % de la variación en la mediana de la SG puede deberse a la SLP. Así, los que recibieron quimioterapia y agentes biológicos presentaron una correlación entre SLP y SG de $R=0.59$, y los que sólo recibieron quimioterapia presentaron una correlación de $R=0.48$ ($p<0.0001$). Al analizar la correlación entre las diferencias de la SLP y SG entre los ECA los autores refieren haber encontrado una buena asociación en 28 estudios $R=0.59$ (IC 95 % 0.28-0.78, $p=0.0007$), y refieren que un mes de diferencia en la SLP se encuentra asociada con aproximadamente 1.3 meses de diferencia en la SG (pendiente 1.345; IC 95 % [0.87-1.8], $p=0.000003$).



Comentarios

El análisis de este MA fue basado sólo en la data a nivel de ECA, por lo que, pudieran existir variables confusoras debido a la heterogeneidad en los criterios de inclusión, líneas de tratamiento y posibles errores de medición y sesgos entre los ECA. A pesar de ello, el estudio concluye que SLP puede ser empleado como un desenlace subrogado dada la buena asociación entre la mejora en SLP y SG, y que puede ser empleado para explorar los beneficios de los agentes de primera línea. Lo que se debe tener en cuenta es que el estudio no cumple con los criterios de Buyse ya que no evalúa la correlación a nivel individual, ni sobrepasa los puntos de corte establecidos por la metodología del IQWiG. Por lo tanto, la evidencia mostrada en este estudio no permite validar SLP como desenlace subrogado de SG y no incluyó calidad de vida en su 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 SLP y ORR como desenlaces subrogados de SG en terapia de segunda línea con terapia molecular dirigida en CCRm. Se incluyeron 7,571 sujetos de estudio de 21 ECA en las que se compararon un grupo con tratamiento habitual o control y un grupo con terapia molecular dirigida adicional. Los autores del MA realizaron un doble análisis de regresión para determinar la correlación entre los HR de SLP y SG, y la correlación entre las diferencias de las medianas entre SLP y SG en ambos grupos de estudio.

Resultados

Se encontró una correlación moderada, a nivel de ECA, entre los HR de SG y SLP de $R=0.734$ ($p<0.001$) y una pendiente de 0.739, implicando que el incremento de 0.1 en el HR de SLP significa un incremento de 0.071 del HR de SG. Esta correlación se confirma al analizar la correlación entre las diferencias de las medianas de cada grupo del estudio de $R=0.632$ ($R^2=0.399$ $p<0.001$) y una pendiente de 1.065, esto significa que el incremento en la diferencia de la mediana de un mes de SLP, la mediana de SG aumenta en 1.06 mes.



Comentarios

Los autores refieren que la American Society of Gynaecological Oncology (ASCO) define como un beneficio significativo el incremento de la mediana de SG o SLP en al menos tres meses. Teniendo en cuenta esto, el incremento en la diferencia de la mediana encontrado por Cremolini et al., no cumple el criterio para ser considerado significativo. Además, el estudio no cumple con los criterios de Buyse ya que no evalúa la correlación a nivel individual, y al emplear los puntos de corte del IQWiG se observa que a pesar de no mostrar el límite inferior del IC del coeficiente de correlación, el valor puntual mostrado no llega al nivel requerido del límite inferior de la correlación por la metodología del IQWiG.

El presente estudio concluye que la SG debe ser el desenlace primario de los ECA de fase III de terapia de segunda línea en CCRm, mientras que SLP puede ser empleado en las etapas iniciales del desarrollo de medicamentos por el menor tiempo que requiere su estudio. Sin embargo, se debe tener en cuenta que emplear medianas para realizar el análisis de subrogado implica limitaciones en el análisis de los resultados y por tanto imprecisiones. Por lo tanto, este estudio muestra evidencia insuficiente y sus hallazgos no llegan a cumplir los criterios de Buyse ni logran superar los puntos de corte de la metodología del IQWiG, y así validar SLP como desenlace subrogado de SG y no ha incluido a calidad de vida en su análisis.

Shi, Q. de Gramont, A. Grothey, A. et al - 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 (Shi et al., 2015)

Este MA analiza la relación entre SLP y SG como desenlace primario en el tratamiento de primera línea de CCRm, a partir de información individual, esto con la intención de reevaluar la existencia de la correlación entre SLP y SG, teniendo en cuenta los avances en la terapéutica oncológica.



Se incluyeron 16,762 sujetos en el estudio de 22 ECA de 1997 a 2006, y se dividieron en dos grupos, uno recibió sólo agentes no biológicos y el otro grupo recibió agentes biológicos. La SLP fue definida como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la presentación de cualquiera de los siguientes eventos: la primera progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Se evaluó la validez de SLP como desenlace subrogado de SG a nivel de paciente y a nivel de ECA. La correlación a nivel de paciente entre SLP y SG se evaluó a los seis meses y al año mediante una regresión lineal (R^2_{WLS}), y se evaluó la correlación entre el efecto del tratamiento entre el HR_{SLP} y el HR_{SG} a nivel de ECA obtenidos mediante una regresión de Cox.



Resultados a nivel de paciente

Respecto a la información que es de interés para responder la pregunta de la presente evaluación, Shi et al., observó un coeficiente de correlación moderada $R=0.51$ (IC 95 % 0.50-0.52) entre SLP y SG durante los 12 meses de seguimiento del tratamiento de primera línea de CCRm.



Comentarios

Al observar el nivel de la correlación a nivel individual entre SLP y SG, este no cumple los criterios de Buyse ni sobrepasa los puntos de corte del IQWiG. Adicionalmente a ello, se debe tener en cuenta que si se observa una correlación baja o moderada a nivel individual, no se espera que exista una correlación significativa a nivel de ECA (Buyse et al., 2000b).



Resultados a nivel de brazos de estudio

La correlación entre SLP y OS de los que recibieron agentes biológicos fue relativamente fuerte ($R^2=0.69$, IC 95 % 0.58-0.79) al año de SG. La correlación disminuye a moderada ($R^2=0.51$, IC 95 % 0.35-0.67) a los 18 meses de SG, periodo en que se alcanza la mediana del tiempo de seguimiento. Así, al año de seguimiento, la correlación es más fuerte en el brazo con agentes biológicos ($R^2=0.70$) que en el brazo sin agentes biológicos ($R^2=0.59$). Mientras que, a los 18 meses de seguimiento, esta diferencia se ve disminuida ($R^2=0.42$ con agentes biológicos VS $R^2=0.41$ sin agentes biológicos).

Comentarios

Con respecto a la correlación a nivel de brazos, los coeficientes de determinación no logran el objetivo mínimo para poder ser considerados una correlación fuerte de acuerdo a los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG. Se observa que el brazo terapéutico afecta la correlación a los 12 meses de seguimiento, mas no a los 18 meses de seguimiento.

Resultados a nivel de ECA

La correlación entre SLP y SG es de rango moderado ($R^2=0.54$, IC95% 0.33-0.75), sin embargo, al comparar por terapia oncológica con agentes biológicos, el grado de asociación varía según la medida de análisis empleada (correlación de mínimos cuadrados o R_{WLS} , y correlación de copula o R_{COPULA}). Con la primera medida (R_{WLS}), la correlación entre SLP y SG el grupo de pacientes que recibió agentes biológicos mostró mayor correlación, mientras que con la otra medida de análisis (R_{COPULA}) es al revés, y sólo en ocho de 20 ECAs se encontró a SLP significativamente correlacionada con SG.



Comentarios

La correlación obtenida a nivel de ECA es de nivel moderado, el cual presenta valores variables según la metodología de análisis de la correlación, por lo que los resultados no son fiables y no cumplen los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG.

Comentarios finales del estudio

El presente estudio sólo analizó SG como desenlace final, no incluyó a calidad de vida. Encontró una correlación de nivel moderado, tanto a nivel individual como a nivel de ECA entre SLP y SG. A pesar de ser el único estudio que presenta resultados en los dos niveles requeridos por los criterios de Buyse, el nivel de las correlaciones obtenidas no permite realizar la validación de SLP como desenlace subrogado de SG al no sobrepasar los puntos de corte del IQWiG.



Ciani, O. Buyse, 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 ECAs sobre CCR avanzado. Se basó en evidencia de los años 2003 hasta 2013 obtenido de las bases de datos MEDLINE, EMBASE y el Registro Central de EC de Cochrane 101 ECAs, con 117 brazos terapéuticos y 40,243 pacientes, empleando OR, 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 ECAs, se analizaron estos resultados de manera individual en cada ECA, y también de manera conjunta mediante un meta-análisis univariada o meta-regresión

logística. Asimismo, se calculó la correlación de Spearman entre el efecto del tratamiento sobre el SLP subrogado y SG en una escala logística.

Resultados

Se observó que los resultados de los HR y diferencias de las medianas del tiempo de supervivencia, los tamaños del efecto del tratamiento fueron mayores para el desenlace subrogado (SLP) que para el desenlace final (SG). Con respecto a la correlación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se obtuvo una $p=0.75$, $R^2=0.34$ (0.10-0.59) y un efecto mínimo sobre el subrogado para generar un efecto distinto a cero en el desenlace final (STE, del inglés: Surrogate Treshold Effect) de 0.8.

Comentarios

El nivel de correlación observada en este estudio es menor a estudios anteriores debido a que se incluyeron ECA con distintos tratamientos, dado que enfocar un MA en una sola terapia tiende a sobreestimar la correlación de los desenlaces subrogados con SG. Se ha visto que el efecto del tratamiento siempre fue mayor sobre SLP que sobre la SG, lo que significa que el efecto del tratamiento sobre SLP se ve sobreestimado con respecto al efecto del tratamiento sobre SG, esto puede llevar a confusión e incluso permitir la aprobación de un medicamento que a largo plazo no conlleve beneficios clínicos netos para el paciente, como refiere Davis et al. Acerca de los niveles de correlación observados, estos no cumplen los criterios de Buyse, y el nivel de correlación no sobrepasa el valor mínimo requerido por los puntos de corte del IQWiG. Finalmente, con respecto a la calidad de vida, no ha sido analizado en este estudio, a pesar de ser un desenlace de relevancia clínica.

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 objetiva (TRO) 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 evaluó la correlación entre el efecto del tratamiento entre SLP y SG a nivel de ECA de manera global, en terapia de primera línea, terapia biológica, y en terapia anti Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés).

Resultados

Con respecto a la correlación entre el efecto de los tratamientos, en 24 ECA (36 pares de HR de SLP y SG) se encontró un coeficiente de correlación entre el efecto del



tratamiento sobre SLP y SG de $R=0.86$ (IC 95 %, 0.73-0.92), y un coeficiente de determinación de $R^2=0.73$ (IC 95 %, 0.53-0.85). Mientras que en 18 ECA de fase III con terapia de primera línea (28 brazos terapéuticos) se encontró un coeficiente de correlación entre los efectos del tratamiento sobre SLP y SG de $R=0.90$ (IC 95 %, 0.78–0.95) y un coeficiente de determinación de $R^2=0.80$ (IC 95 %, 0.60–0.90). Se encontró un coeficiente de correlación entre los efectos del tratamiento sobre SLP y SG de $R=0.83$ (IC 95 %, 0.56-0.93), y un coeficiente de determinación de $R^2=0.68$ (IC 95 %, 0.32-0.87) en nueve ECA con agentes anti-EGFR. Mientras que en 12 ECA en fase III con terapia dirigida el coeficiente de correlación entre los efectos del tratamiento sobre SLP y SG fue de $R=0.89$ (IC 95 %, 0.74-0.95), y el coeficiente de determinación fue de $R^2=0.80$ (IC 95 %, 0.55-0.91). Finalmente, en ocho ECA de fase III con terapia dirigida de primera línea, el coeficiente de correlación entre los efectos del tratamiento sobre SLP y SG fue de $R=0.95$ (IC 95 %, 0.86-0.98), y el coeficiente de determinación de $R^2=0.91$ (IC 95 %, 0.73-0.96).



Comentarios

El estudio demuestra que existe una fuerte correlación entre los efectos del tratamiento sobre SLP y SG a nivel de comparación entre ECA, mas no a nivel individual, por lo que no cumple con los criterios de Buyse. Adicionalmente a ello, el estudio presenta un nivel de correlación que no sobrepasa el valor mínimo requerido por los puntos de corte del IQWiG, dado que refiere como limitación el riesgo al sesgo de publicación de los ECA analizados, presencia de datos faltantes, mediciones de tiempos inexactos y la falta de poder en algunos ECA. Asimismo, no ha incluido calidad de vida como desenlace clínico en su análisis.



V. DISCUSIÓN



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta diciembre 2017, con respecto a la validez de la SLP como desenlace subrogado en cáncer CCRm con gen KRAS no mutado con respecto a la SG o calidad de vida, la cual fue evaluada según los criterios de Buyse y los puntos de corte establecidos en la metodología del IQWiG, la cual requirió una fuerte correlación entre SLP y SG (límite inferior del IC del 95 % del $R \geq 0.85$ o $R^2 \geq 0.72$) tanto a nivel individual como de ECA (Buyse et al., 2000b; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011).



Una RS 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 *European Medicines Agency*) 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. Concluyendo que la mayoría de los medicamentos autorizados por la EMA 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).



Tras la búsqueda sistemática de la evidencia se encontró un total de cinco MA (Petrelli & Barni, 2013; Cremolini et al., 2017; Shi et al., 2015; Ciani et al., 2015; Sidhu et al., 2013), ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG. Asimismo, no se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la SLP y la calidad de vida. Todos los estudios utilizaron el modelo de regresión lineal y determinaron la correlación entre la SLP y la SG. El único estudio que analizó la correlación a nivel individual y de ECA fue el estudio de Shi et al., 2015, el resto de MA analizaron sólo la correlación a nivel de ECA. Ninguno de los estudios reportó correlaciones fuertes que permitan validar a la SLP como desenlace subrogado o predictivo de la SG en pacientes con CCRm, a excepción del estudio de Sidhu et al., 2013, que encontró una correlación significativa a nivel de ECA en pacientes que recibían terapia biológica. Sin embargo, la muestra era de ocho ECA por lo que los resultados pierden potencia; además, de no haber analizado la correlación a nivel individual, por lo que no cumple con ambos criterios de Buyse. Se debe tener en cuenta que el uso de SLP como desenlace subrogado de SG debe ser validado para cada condición clínica e incluso cada terapia, sin embargo en el caso de CCRm se ha visto que el uso de distintos medicamentos no afecta la correlación entre SLP y SG (Cour et al., 2010; Petrelli & Barni, 2013; Shi et al., 2015; Zhao, 2016).

Los estudios encontrados no permiten realizar la validación de SLP como desenlace subrogado de SG, y no se ha encontrado evidencia sobre la correlación entre SLP y calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado.

VI. CONCLUSIONES

- 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).
- Al realizar la búsqueda sistemática se han encontrado cinco estudios que analizan la correlación entre SLP y SG en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado, dentro de los cuales, hay un estudio que realiza los análisis requeridos para poder cumplir con los criterios de Buyse (correlación a nivel individual y a nivel de efecto del tratamiento). Sin embargo, las correlaciones observadas en el estudio no cumplen con los niveles requeridos por los puntos de corte del IQWiG. Con respecto a los demás estudios encontrados, sólo analizan la correlación entre SLP y SG a nivel de ECA y dentro de estos estudios, sólo el estudio Sidhu et al., manifiesta un nivel de correlación cercano a uno, sin embargo, el límite inferior del IC de la correlación no sobrepasa el punto de corte del IQWiG.
- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP sobre SG, o de calidad de vida en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de SG o calidad vida en estos pacientes.



VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse 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 CCRm con gen KRAS no mutado.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Abreu, C., Magro, F., Santos-Antunes, J., Pilao, A., Rodrigues-Pinto, E., Bernardes, J., ... Sarmiento, A. (2013). Tuberculosis in anti-TNF-alpha treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(10), e486-492. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.004>



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. (2000a). 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>

Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H. (2000b). 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>



Cervera Deval, J. (2012). RECIST y el radiólogo. *Radiología*, 193-205. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2012.03.010>

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. (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. (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>

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., Zalberg, 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.º 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]	198955
#02	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab]	395230
#03	(wild-type AND KRAS) OR KRAS gene* OR ras OR G13D OR mutation*	790433
#04	#1 AND #2 AND #3	2283
#05	"Disease-Free Survival"[mesh] OR Disease Free Survival[Tiab] OR Survival Disease[Tiab] OR Progression Free[Tiab] OR DFS[Tiab] OR PFS[Tiab]	107466
#06	correlat*[tiab] OR validat*[tiab] OR surrogat*[tiab] OR endpoint*[Tiab] OR end point*[Tiab] OR predict*[Tiab] OR relation*[Tiab]	4151682
#07	#04 AND #05 AND #06	268
#08	Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Related"[Tiab] OR "Quality Of Life"[Tiab]	423131
#09	#07 OR #08	182



ANEXO Nº 2. CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON GEN KRAS NO MUTADO (CCRM).

Modelo estadístico	Cremolini et al., 2017	Shi et al., 2015	Ciani et al., 2015	Petrelli & Barni, 2013	Sidhu et al., 2013
Unidad de análisis	Regresión Lineal	Regresión Lineal	Regresión Lineal	Regresión Lineal	Regresión Lineal
Correlación entre desenlaces (SLP y SG)	ECA de fase II y III	Individual y ECA	ECA	ECA fase III	ECA fase III
Correlación entre efecto del tratamiento (ΔSLP/HR para SLP y ΔSG/HR para SG)	X1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG) X2: Diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación del ECA (ΔSLP) Y2: Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)	X1: Tasa de SLP a los 6 meses por brazo Y1: Tasa de SG a los 12 meses por brazo Y2: Tasa de SG a los 18 meses por brazo	X1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG) X2: Diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación del ECA (ΔSLP) Y2: Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)	X1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG) X2: Diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación del ECA (ΔSLP) Y2: Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)	X1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y1: Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)
Tamaño de muestra o número de observaciones	21 comparaciones en correlación entre desenlaces	43 comparaciones	117 comparaciones	29 comparaciones en correlación entre desenlaces	36 comparaciones



<p>Estimaciones de correlación entre desenlaces</p>	<p>25 comparaciones en correlación entre efecto del tratamiento</p> <p><u>Correlación general</u> R²=0.539, R=0.734, p<0.001</p> <p>Pendiente 0.739: mejora de 0.1 en HR de SLP, corresponde a mejor de 0.074 en HR de SG</p> <p><u>Correlación en drogas antiangiogénicas</u> R²=0.429, R=0.655, p=0.015</p> <p><u>Correlación en otras drogas</u> R²=0.734, R=0.857, p=0.007</p>	<p><u>Correlación a nivel de paciente</u> R=0.514, (IC95%, 0.505 - 0.523)</p>	<p><u>Correlación X₁ e Y₁:</u> R=0.59 (IC95% 0.28-0.78, p=0.0007)</p> <p>1 mes de diferencia en SLP sugiere aprox. 1.3 meses de diferencia en SG (pendiente= 1.345, IC95% 0.87-1.8, p=0.000003)</p> <p><u>Diferencia de medianas</u> <u>Todos los estudios</u> R²=0.43, R=0.64, p<0.0001</p> <p><u>Estudios previos al 2005</u> R²=0.41, R=0.61, p<0.0001</p> <p><u>Estudios desde el 2005</u> R²=0.52, R=0.54, p<0.0001</p>	
<p>Estimaciones de correlación entre efecto del tratamiento</p>	<p><u>Correlación general</u> R²=0.399, R=0.632, p<0.001</p> <p>Pendiente 1.065: el incremento de 1 mes en la diferencia de la mediana de SLP, corresponde al</p>	<p>R²WLS 0.54 (IC95%, 0.33-0.75)</p> <p>R²WLS 0.51 (IC95%, 0.35-0.67) a los 18 meses de terapia.</p>	<p>R² IC95%=0.34 (0.10-0.59)</p> <p>R=0.75</p> <p>STE=0.8</p>	<p><u>Correlación X₂ e Y₂:</u> R²=0.80 (IC95% 0.60-0.90) R=0.90 (IC95% 0.78-0.95)</p>





<p>Interpretación de resultados³</p>	<p>incremento de 1.06 meses de la mediana de SG <u>Correlación en drogas anti-angiogénicas</u> $R^2=0.423$, $R=0.651$, $p=0.006$ <u>Correlación en otras drogas</u> $R^2=0.525$, $R=0.724$, $p=0.042$</p>	<p>El valor puntual del R^2 es menor a 0.72. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>	<p>El valor puntual del R^2 es menor a 0.72. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>	<p>No evalúa correlación entre SLP y SG a nivel individual, ni la correlación entre los efectos del tratamiento. Los valores obtenidos de R^2 en la correlación entre desenlaces SLP y SG son menores a 0.72. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>	<p>Refiere una correlación alta a nivel de ECA entre SLP y SG, mas no evalúa correlación entre SLP y SG a nivel individual. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>
--	---	---	---	--	---