



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-2017 VALIDEZ DE LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER HEPÁTICO 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

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Francis Janice Rojas Rodriguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección 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 hepático metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Gynaecological Oncology
CHC	Carcinoma hepatocelular
BMJ	British Medical Journal
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organización Mundial de la Salud
QoL	Calidad de vida
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	6
	III. METODOLOGÍA	8
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	8
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	8
	D. VALIDACIÓN DE LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG O CALIDAD DE VIDA EN ECA	9
	IV. RESULTADOS.....	10
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	10
	V. DISCUSIÓN	11
	VI. CONCLUSIONES.....	13
	VII. RECOMENDACIONES	14
	IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
	X. ANEXO N° 01. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16

I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: El Perú es el país con la incidencia más alta de cáncer hepático de la región sudamericana. A pesar del gran impacto que esta patología tiene en el Perú, no existe sistematización de la evidencia publicada con respecto a estudios científicos que hayan evaluado si la prolongación de la sobrevida libre de progresión (SLP) se traduce en cambios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la prolongación de la sobrevida global (SG) o la mejora de la calidad de vida, en cáncer hepático metastásico.



METODLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) sin restricción de idioma hasta noviembre del 2017. La selección de los estudios se realizó en base a los criterios de Buysse y la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Eficiencia en Ciencias de la Salud (IQWiG, de sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania.

RESULTADOS: No se encontraron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que evalúe la asociación entre SLP y SG o calidad de vida.

CONCLUSIÓN: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP sobre SG o de calidad de vida en pacientes cáncer hepático metastásico. 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 hepático es la sexta neoplasia más común en el mundo y es la causa líder de muerte en pacientes cirróticos con más de medio millón de nuevos casos que se reportan anualmente (Llovet et al., 2008). La enfermedad, también es conocida como hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC). Por ser éste el subtipo de cáncer hepático más frecuente provoca en la actualidad cerca de 700,000 muertes al año según la Organización Mundial de la Salud (OMS). El número de casos de cáncer de hígado se ha duplicado en todo el mundo durante las últimas décadas debido a la progresión de los virus hepáticos, sobre todo en regiones endémicas tales como África occidental, el Sudeste asiático, y el continente Sudamericano (Institut de Recherche pour le Developpement France, 2013).

El Perú es el país con la incidencia más alta de cáncer hepático de la región sudamericana. Un estudio de cohorte retrospectivo de Bertani et al., 2013, analizó las características demográficas, los factores de riesgo y el origen de los pacientes con cáncer de hígado en el Perú. Los resultados reportaron que aproximadamente el 50 % de los pacientes afectados no corresponden en absoluto con el perfil de las personas de riesgo de contraer cáncer hepático. La población afectada es muy joven, con una edad media de 25 años, e incluso llegando a afectar a niños, quienes mayormente no presentan hepatitis virales B o C ni cirrosis. Adicionalmente, un tercio de las personas afectadas son mujeres, contrario a lo que se observa en otros lugares del mundo, y los tumores presentados presentan diámetros mayores a 10 cm. Finalmente, los jóvenes enfermos procedentes en su gran mayoría de la parte andina del país, específicamente de la región de Apurímac, al sudeste del país, que es el principal lugar de incidencia de este fenómeno, y donde la población afectada también presenta la mediana de edad más baja (Institut de Recherche pour le Developpement France, 2013).

A pesar de la importancia y el gran impacto que esta patología tiene en el mundo y en nuestro país, existen pocas intervenciones y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que se han desarrollado para evaluar nuevos tratamientos en cáncer hepático. Se ha calculado el número de ECA publicados que evalúan las terapias farmacológicas para otros tipos de neoplasias tales como pulmón, mama y cáncer colorrectal son miles en comparación con menos de 100 aproximadamente para hepatocarcinoma (Llovet, y otros, 2008). Es posible que esto se deba a que en cáncer hepático existen muchos factores, retos y limitaciones que dificultan el diseño y la ejecución de ECA. Por un lado, se presenta la falta de una clasificación estándar de la enfermedad, lo cual hace que haya una gran heterogeneidad en las clasificaciones, dificultando así la comparación, análisis e interpretación de los resultados de los estudios existentes. Asimismo, las terapias moleculares dirigidas en oncología dificultan el uso de desenlaces convencionales, (como por ejemplo la SG) en ECA de fase II y III para este tipo de cáncer. Finalmente, la estandarización de los criterios de diagnóstico, los factores de estratificación y la definición de un desenlace primario y desenlace subrogado apropiado son cruciales para el avance de la investigación clínica en esta patología, de manera



que permita obtener los beneficios clínicamente relevantes para los pacientes con las nuevas intervenciones (Llovet, y otros, 2008).

Al evaluar medicamentos oncológicos tanto en cáncer hepático como en otras patologías, los desenlaces como SG (tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa) y calidad de vida son de mayor relevancia clínica para el paciente. El mayor interés de los pacientes oncológicos, como lo son los pacientes con cáncer hepático, es alcanzar efectos beneficiosos y clínicamente relevantes en síntomas relacionados a su enfermedad y la habilidad de lograr actividades de la vida cotidiana. Sin embargo, la mayoría de los ECA en oncología en la actualidad, se enfocan en evaluar desenlaces intermedios, indirectos o subrogados de eficacia, tales como la SLP, los cuales no se traducen en un cambio en la SG ni la mejora de la calidad de vida del paciente, siendo estos últimos los objetivos principales de las terapias oncológicas. Las limitaciones de este tipo de desenlace incluyen la dificultad de medición según el contexto, el sesgo del observador al cual está sujeta la medición del desenlace y la ambigüedad en la definición entre los ensayos. Asimismo, otras limitaciones incluyen la necesidad de requerir evaluaciones radiológicas frecuentes, además de la necesidad de un tiempo de evaluación balanceado entre los grupos de intervención (Llovet, et al., 2008). Es importante comprender la fuerza de asociación entre desenlaces sustitutos o subrogados y sobrevida en oncología utilizados con frecuencia en ECA, ya que los resultados de dichos desenlaces son los que respaldan las aprobaciones comercialización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*), así como las recomendaciones de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés *National Comprehensive Cancer Network*).

Un desenlace subrogado frecuentemente usado en ECA tanto en cáncer hepático como en otras neoplasias es la SLP, que ha sido definida por el Instituto Nacional de Cáncer de los E.E.U.U. como *“la duración del tiempo durante y antes del tratamiento de una enfermedad, tal como cáncer, en la que el paciente vive con la enfermedad, pero no empeora”* (National Cancer Institute (NCI), 2016). De hecho, la naturaleza de estos desenlaces subrogados muestra la actividad biológica de una nueva droga, más no sustituyen el incremento de la SG o la mejora en calidad de vida en todos los contextos (Davis et al., 2017). En un estudio de cohorte retrospectivo de las autorizaciones realizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) se mostró que la mayoría de medicamentos ingresaron al mercado entre el 2009 y el 2013 sin evidencia de mostrar beneficios de sobrevida o calidad de vida. A los 3.3 años después del ingreso al mercado aún no se contaba con evidencia científica de calidad que mostrase que estos medicamentos extendieran o mejoran la sobrevida global para la indicación oncológica.

Dado este contexto, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la evidencia científica disponible con respecto a la capacidad predictiva de la SLP en pacientes con cáncer de hígado metastásico que permitan sustentar su validez como variable subrogada de la sobrevida global en este tipo de cáncer.



III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente reporte fue proporcionar evidencia sobre la asociación entre la SLP y la SG o calidad de vida en ECA que evalúan terapias para pacientes con cáncer de hígado metastásico.

Pregunta de investigación: ¿Es la SLP una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de hígado metastásico?



B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tanto los términos empleados para la búsqueda sistemática como la estrategia empleada en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), se encuentran detallados en el Anexo N° 01.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Con el fin de seleccionar y filtrar los estudios encontrados en la búsqueda sistemática, se establecieron los tipos de comparaciones u objetivos que cada estudio debería cumplir para ser seleccionado como un estudio que responda a nuestra pregunta de investigación. Así, los estudios filtrados a partir de la búsqueda deben evaluar y reportar lo siguiente:

- i) Evaluar la correlación entre SLP y SG o SLP y calidad de vida, con datos provenientes de ECA en pacientes con cáncer hepático metastásico.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de asociación obtenidos a nivel individual (*patient-level*) o de ECA.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores independientes en dos fases. En la primera fase se seleccionaron artículos según la lectura rápida de títulos y resúmenes. En la segunda fase se filtraron los artículos pre-seleccionados tras una lectura a texto completo.



D. VALIDACIÓN DE LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG O CALIDAD DE VIDA EN ECA

En la actualidad no existe una metodología universal de validación de desenlaces subrogados, ni puntos de corte de estimados estadísticos en general como criterios de validez. Para el presente dictamen metodológico, se considerará emplear los criterios de Buyse (Buyse et al., 2000) y la metodología descrita por el Instituto de Calidad en Ciencias de la Salud (IQWiG) de Alemania (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011) descritos a continuación:



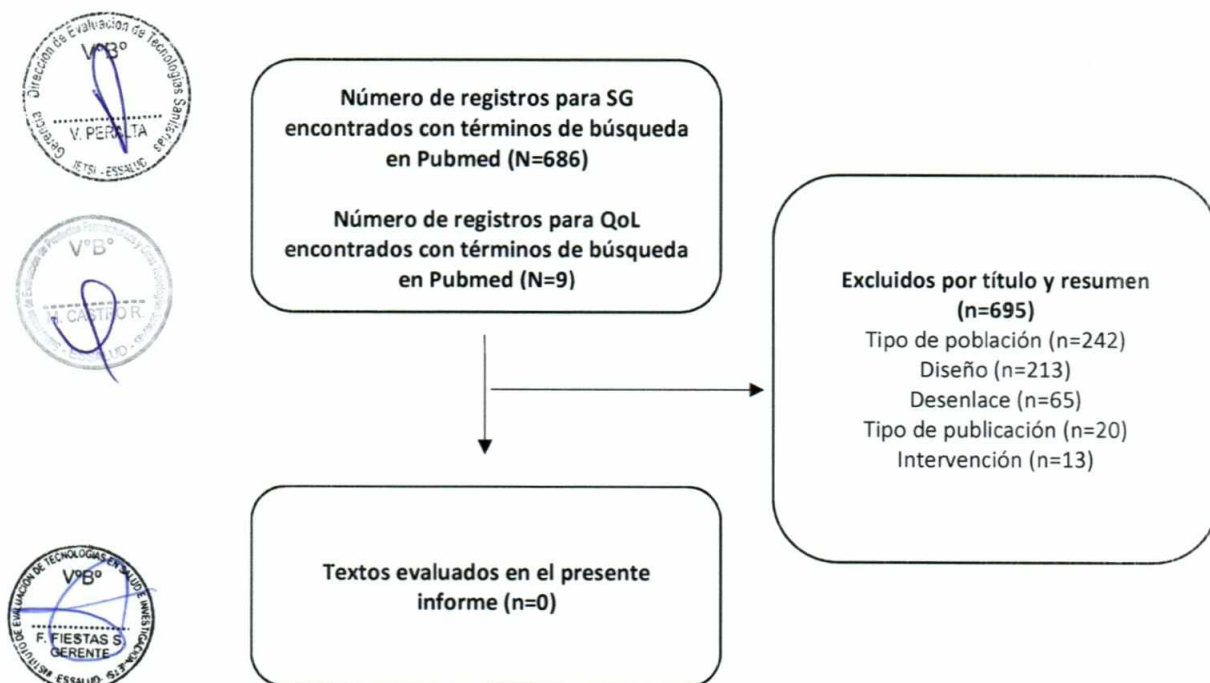
- Demostrar correlación a nivel individual: la correlación entre la SLP y la SG o calidad de vida requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ECA.
- Demostrar correlación a nivel de ECA: la correlación entre los efectos del tratamiento de la SLP y la SG o calidad de vida requiere de datos a nivel de ECA, preferiblemente obtenida a partir de un MA de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.
- Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación: coeficiente de correlación¹ (límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 %) ≥ 0.85 o coeficiente de determinación R^2 (límite inferior del IC 95 %) ≥ 0.72 en ambos niveles (nivel individual y nivel de ensayo clínico).
- Considerar como falta de validez cuando el coeficiente de correlación R (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.7 o el coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.49 .
- Considerar como validez incierta cuando la "fiabilidad" del estudio sea limitada. En este contexto, el término "fiabilidad" comprende los siguientes criterios: aplicación de modelos estadísticos reconocidos y descritos en la literatura científica, realización de análisis para evaluar la solidez y generalización de los resultados, compilación sistemática de los datos para la validación, restricción suficiente de indicaciones o grados de gravedad de la enfermedad, y restricción suficiente de las intervenciones investigadas.

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

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

IV. RESULTADOS



FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA ENCONTRADA




A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

No se encontró evidencia científica que evalúe la capacidad predictiva, la relación o asociación entre SLP y SG o SLP y calidad de vida.

V. DISCUSIÓN



Los desenlaces subrogados o sustitutos son empleados a menudo para evaluación de intervenciones en pacientes oncológicos en los ensayos clínicos. Según Knopf et al., en su publicación para el *British Medical Journal* (BMJ), estos desenlaces son frecuentemente usados para reemplazar desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e. sobrevida) con el fin de introducir nuevos medicamentos en el mercado farmacéutico. A través de los resultados de estos desenlaces subrogados es que se respaldan las muchas autorizaciones por parte de entes de autorización comercial como la FDA y EMA, así como recomendaciones de guías oncológicas de referencia a nivel internacional como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Gynaecological Oncology* (ASCO) y *European Society for Medical Oncology* (ESMO). Las autorizaciones de medicamentos basadas en resultados estadísticamente significativos de desenlaces subrogados (ej.: una sobrevida menor a seis semanas), a menudo tienen un impacto económico importante para que el paciente o el sistema de salud financiador a pesar de ser clínicamente no relevantes (Ciani, et al., 2014).



Así, es importante comprender la relación que existe entre los desenlaces subrogados y los desenlaces duros como sobrevida global en oncología a través de estudios que hayan evaluado su capacidad predictiva. Las pruebas de validación evalúan si los tratamientos que mejoran el desenlace sustituto también mejoran el desenlace duro o final y se consideran, por lo tanto, la evidencia más sólida para validar un desenlace subrogado o sustituto. Con el fin de corroborar la validez de los desenlaces subrogados, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios que hayan evaluado a través de pruebas de validación, la capacidad predictiva de la SLP frente a la SG o calidad de vida para la población de pacientes de interés (i.e. cáncer hepático metastásico).

La búsqueda sistemática en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), no identificó ningún estudio que valide la relación, asociación, o capacidad predictiva de la SLP tiene en la población de pacientes de la presente pregunta de investigación. La carencia de estudios tras la búsqueda se condice con lo investigado por tres estudios acerca de desenlaces subrogados frente a SG o calidad de vida para medicamentos en otras patologías oncológicas diferentes a las de cáncer hepático metastásico. Davis et al., 2013, en su revisión sistemática de medicamentos oncológicos autorizados por la EMA entre el 2009 y 2013, encontró que de los 68 medicamentos con indicación oncológica autorizada el 57 % (39 medicamentos) ingresaron al mercado sin evidencia de beneficios en la SG o calidad de vida. Otros dos estudios (Ciani et al., 2014 y Prasad et al., 2015) realizaron meta-análisis de pruebas de validación para desenlaces subrogados y SG o calidad de vida en diferentes tipos de cáncer, tomado de manera conjunta (pero sin incluir cáncer hepático). El estudio de Ciani et al., 2014 evaluó en un MA, los métodos estadísticos de validación de desenlaces subrogados en diversos tipos de tumores avanzados. El objetivo fue evaluar la pertinencia de emplear dos desenlaces sustitutos (SLP y tiempo hasta

progresión [TTP]) para la SG o calidad de vida, utilizando tres marcos de validación actuales: el marco de trabajo de Elston y Taylor, el marco del Instituto Alemán de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) y el Esquema de Evaluación de Biomarcador-Subrogación (BSES3). Asimismo, el estudio realizado por Prasad et al., 2015, evaluó en un MA de ECA la correlación entre desenlaces subrogados y la SG o calidad de vida en los contextos de cáncer neoadyuvante, adyuvante, localmente avanzado y metastásico. En ambos estudios, los autores, encontraron bajas correlaciones entre los desenlaces sustitutos y la SG o calidad de vida.



Así, en el presente dictamen, al no haber encontrado estudios primarios que muestren la validez o la correlación entre un desenlace subrogado como la SLP y desenlaces duros como lo son la SG o calidad de vida en la población de pacientes con cáncer hepático metastásico, no es posible validar la capacidad predictiva de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en la población de pacientes mencionada.



VI. CONCLUSIONES

- El Perú es el país con la incidencia más alta de cáncer hepático de la región sudamericana. La población afectada es muy joven, sin factores de riesgo concordantes con el perfil de riesgo estándar, y provenientes en su mayoría de la región andina del país.
- La definición de desenlaces duros apropiados para la investigación clínica en cáncer hepático tales como la SG o la calidad de vida constituyen una aproximación válida para medir los verdaderos beneficios clínicamente relevantes que las nuevas intervenciones ofrecen a los pacientes con esta patología. Tanto en cáncer hepático como en otras neoplasias, un desenlace subrogado frecuentemente usado en ECA es la SLP.
- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre SLP y SG o calidad de vida. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en cáncer hepático metastásico.



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 sobrevida global o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con cáncer hepático metastásico.



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertani, S., Pineau, P., Loli, S., Moura, J., Zimic, M., Deharo, E., y otros. (Junio de 2013). An atypical age-specific pattern of hepatocellular carcinoma in Peru: A threat for andean populations. *PLoS ONE*, 8 (6), pág. e67756.



Ciani, O., Davis, S., Tappenden, P., Garside, r., Stein, K., Cantrell, A., y otros. (Julio de 2014). Validation of surrogate endpoints in advanced solid tumors: systematic review of statistical methods, results, and implications for policy makers. *International Journal of Technology assessment in health care*, 30 (3), págs. 312-24.



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. *British Medical Journal*, 359.

Institut de Recherche pour le Developpement France. (Julio de 2013). Obtenido de Perú: un cancer de hígado muy diferente: <https://es.ird.fr/la-mEDIATECA/fichas-cientificas/435-peru-un-cancer-de-higado-muy-diferente>



Llovet, J., Di Bisceglie, A., Bruix, J., Kramer, B., Lencioni, R., Zhu, A., y otros. (21 de Mayo de 2008). Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 100 (10), págs. 698-711.

National Cancer Institute (NCI). (s.f.). *National Dictionary of Cancer Terms*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44782>

Oba, M., Hasegawa, K., Matsuyama, Y., Shindoh, J., Mise, Y., Aoki, T., y otros. (2014). Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. *Annals of surgical oncology*.

Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., & Vandross, A. (Agosto de 2015). The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Internal medicine*, 175 (8), págs. 1389-98.

X. ANEXO N° 01. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como la FDA de Estados Unidos, la EMA y la DIGEMID en el Perú.

Se empleó un motor de búsqueda para la base de datos de PubMed-Medline. La búsqueda se enfocó en estudios primarios, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

Para la búsqueda de estudios primarios, se empleó una estrategia de búsqueda con términos controlados, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, limitando cada búsqueda con los filtros propios de la base de datos.

Búsqueda	PubMed Fecha: 07/11/2017	Resultados
#12	#3 AND #4 AND #10 AND #11	686
#11	Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab]	144045
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4108429
#09	relation*[tiab] OR predict*[tiab]	2637471
#08	endpoint*[tiab] OR end point*[tiab]	131474
#07	surrogat*[tiab]	44168
#06	validation[tiab] OR validate[tiab] OR validat*[tiab]	390114
#05	correlation*[tiab] OR correlate*[tiab]	1567398
#04	"Disease-Free Survival"[mesh] OR Disease Free Survival[tiab] OR Survival Disease[tiab] OR Progression Free[tiab] OR DFS[tiab] OR PFS[tiab]	106362
#03	Search (#1 AND #2)	36530
#02	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[tiab]	392729
#01	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Liver Neoplasms"[Mesh] OR hepatoma*[tiab] OR "liver tumor"[tiab] OR "Hepatocellular Cancer"[tiab] OR "liver cancer"[tiab] OR "hepatic cancer"[tiab] OR Liver Cell Carcinoma*[tiab]	162660

Búsqueda	PubMed Fecha: 07/11/2017	Resultados
#12	#3 AND #4 AND #10 AND #11	9
#11	quality of life[MeSH Terms]	156847
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4108429

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 001-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 HEPÁTICO METASTÁSICO

#09	relation*[tiab] OR predict*[tiab]	2637471
#08	endpoint*[tiab] OR end point*[tiab]	131474
#07	surrogat*[tiab]	44168
#06	validation[tiab] OR validate[tiab] OR validat*[tiab]	390114
#05	correlation*[tiab] OR correlate*[tiab]	1567398
#04	"Disease-Free Survival"[mesh] OR Disease Free Survival[tiab] OR Survival Disease[tiab] OR Progression Free[tiab] OR DFS[tiab] OR PFS[tiab]	106362
#03	Search (#1 AND #2)	36530
#02	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[tiab]	392729
#01	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Liver Neoplasms"[Mesh] OR hepatoma*[tiab] OR "liver tumor"[tiab] OR "Hepatocellular Cancer"[tiab] OR "liver cancer"[tiab] OR "hepatic cancer"[tiab] OR Liver Cell Carcinoma*[tiab]	162660

