



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. ° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL O
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
METASTÁSICO**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food & Drug Administration
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
MA	Metaanálisis
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
III.	METODO	6
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	7
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	7
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	7
	E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVOS (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA.....	7
IV.	RESULTADOS	8
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	8
	B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	9
V.	DISCUSIÓN	10
VI.	CONCLUSIONES	12
VII.	RECOMENDACIONES	13
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14
IX.	ANEXOS	16



I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: El cáncer de ovario metastásico es la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer y ha significado, sólo en EE. UU. 22,260 fallecimientos durante el año 2017 (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, el cáncer de ovario representa el 3.9 % de las muertes por cáncer durante el periodo 2010-2012 (INEN, 2012). El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de la tasa de respuesta objetiva (TRO) como desenlace subrogado de la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico.



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



RESULTADOS: Tras la búsqueda de literatura, se identificó un estudio que no cumplió con los criterios de Buyse ni de IQWiG para validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG a nivel de ECA. Además, no se encontraron estudios que evaluaran la correlación 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 cáncer de ovario metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario metastásico es la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer (5 % del total de fallecimientos por cáncer) y ha significado, sólo en EEUU, 43,170 nuevos casos y 22,260 fallecimientos durante el año 2017. La mayoría de casos se presentan en estadios avanzados (Siegel et al., 2017). En el Perú, el cáncer de ovario representa el 3.5 % de casos nuevos de neoplasias malignas y causando el 3,9% de las muertes por cáncer durante el periodo 2010-2012 (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, tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, para poder utilizar dichos desenlaces subrogados, se debe validar si realmente predicen a los desenlaces clínicos finales como SG o calidad de vida. La TRO es definida por la FDA como la proporción de pacientes con reducción tumoral de un tamaño predeterminado por un tiempo mínimo. TRO es una medida directa de un actividad antitumoral (Cour, Brok, & Gøtzsche, 2010; FDA, 2007, 2015; Foster et al., 2015; 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 de reguladoras de medicamentos 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. 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 (Rocchi, Khoudigian, Hopkins, & Goeree, 2013).

Se debe tener claro que no basta que el desenlace subrogado y el desenlace clínico tengan una correlación, y que la validación de un desenlace subrogado es específica para cada droga o condición clínica, y debe demostrar que el efecto del tratamiento sobre el desenlace subrogado predice el efecto del tratamiento sobre el desenlace clínico. (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 TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico. La pregunta de investigación fue la siguiente:

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

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática empleando los términos de búsqueda mostrados en el Anexo N.º 1 y los filtros correspondientes a MA, RS y ECA, en línea con los criterios de elegibilidad.

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

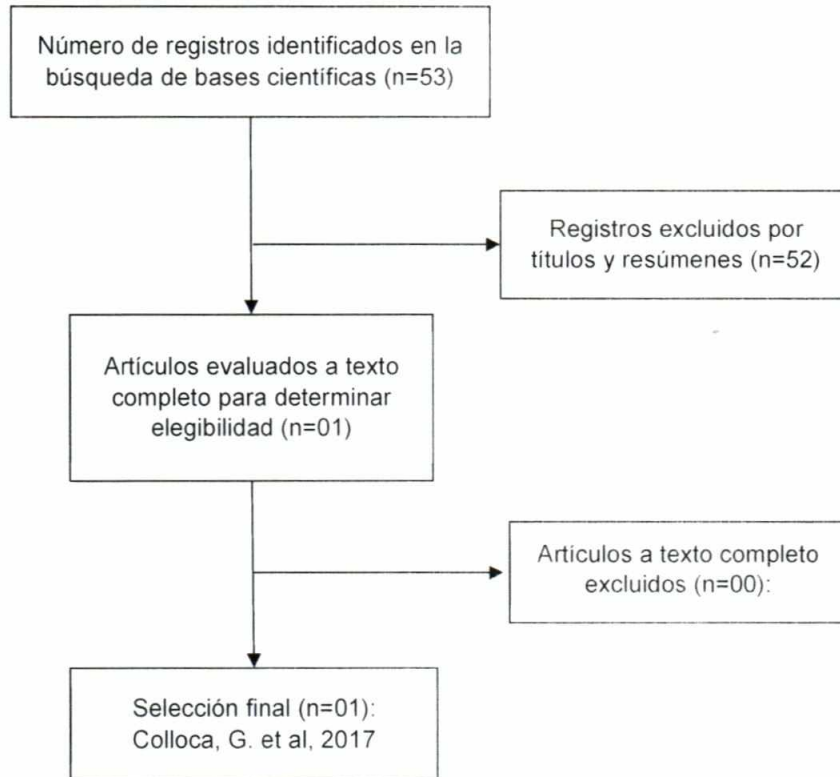
Los criterios de elegibilidad y de selección de estudios se encuentran especificados en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

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

La metodología para validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico se encuentra especificada en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

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

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Colloca, G. Venturino, A. et al., 2017: RS de ECA de fase III sobre quimioterapia basado en platino y terapia biológica en cáncer de ovario metastásico.

B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. METAANÁLISIS

Colloca, G. Venturino, A. - Trial-level analysis of progression-free survival and response rate as end points of trials of first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer (Colloca & Venturino, 2017)

El presente estudio es una RS de ECA de fase III de pacientes en quimioterapia y terapia biológica debido a cáncer de ovario avanzado. Se analizaron los desenlaces mediante una correlación de Spearman entre supervivencia libre de progresión (SLP), TRO y SG (correlación entre brazos terapéuticos). Se realizaron modelos de regresión lineal para estimar el HR de SG según TRO o RR de TRO.

Resultados

Se incluyeron 27 ECA sobre la relación entre TRO y SG encontrándose un $R=0.407$, mientras que con respecto al efecto del tratamiento se encontró una regresión lineal entre el logaritmo del RR de TRO (RR_{TRO}) y el logaritmo de HR de SG (HR_{SG}) que reporta $R^2=0.123$ ($\beta=-0.350$, $p=0.073$). Al clasificar los resultados, se observó una diferencia en la correlación entre TRO y SG en los estudios antes del año 2003 ($R^2=0.145$, $\beta=-0.381$, $p=0.199$) y posterior al 2002 ($R^2=0.344$, $\beta=-0.587$, $p=0.027$).

Comentarios

Los niveles de correlación encontrados entre TRO y SG son bajos. La diferencia observada según el año de publicación puede deberse al incremento en la eficacia del tratamiento, intervenciones quirúrgicas y a la prolongación de la supervivencia post progresión. Sin embargo, a pesar de este incremento en la correlación entre TRO y SG, no se cumplen los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG. El estudio no analizó a la calidad de vida como desenlace final.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la TRO y la SG o la calidad de vida en ECA que evalúan tratamientos para Cáncer de ovario metastásico, con el objetivo 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 con respecto a la validez de la TRO como desenlace subrogado en Cáncer de Ovario Metastásico con respecto a la SG y Calidad de vida, la cual fue evaluada según los criterios de Buyse y los puntos de corte del IQWiG, la cual exige una fuerte correlación (límite inferior del IC del 95% del $R \geq 0.85$ o $R^2 \geq 0.72$) tanto a nivel individual como de ECA.

La búsqueda sistemática de la literatura se realizó en la base de datos de U.S. National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE), a través de PubMed, y el único estudio recopilado, Colloca et al., muestra evidencia sobre la pobre correlación que presenta TRO con SG en pacientes con cáncer de ovario metastásico. El estudio analizó los desenlaces mediante una correlación de Spearman entre TRO y SG (correlación entre brazos terapéuticos) y se realizaron modelos de regresión lineal para estimar el HR de SG según TRO o RR de TRO. Los valores de los coeficientes de correlación mostraron niveles bajos, especialmente en los estudios publicados después del año 2002 por lo que la TRO no puede ser empleado como un desenlace subrogado de SG.

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

Así, a la fecha, no se ha encontrado evidencia sólida que muestre la validez de la TRO como desenlace subrogado de SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la tasa de respuesta objetiva sea un desenlace subrogado de la supervivencia global o calidad de vida en estos pacientes.

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

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO METASTÁSICO

cáncer de ovario metastásico que sean eficaces y seguras, habiendo demostrado que brindan beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, en términos de una mayor SG y/o calidad de vida. Mientras no se dispongan de estudios que permitan demostrar a validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, la eficacia a clínica de las terapias para el cáncer de ovario metastásico debería seguir siendo evaluada en base a los resultados de SG y calidad de vida. Finalmente, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de cáncer de ovario metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El cáncer de ovario metastásico es la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer, y ha significado, sólo en EEUU, 22,260 fallecimientos durante el año 2017. La mayoría de casos se presentan en estadios avanzados (Siegel et al., 2017). En el Perú, el cáncer de ovario representa el 3.5 % de casos nuevos de neoplasias malignas y causando el 3.9 % de las muertes por cáncer durante el periodo 2010-2012 (INEN, 2012).
- Al realizar la búsqueda sistemática, el único estudio recopilado, Colloca et al., muestra evidencia sobre la pobre correlación que presenta TRO con SG en pacientes con cáncer de ovario metastásico.
- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la TRO sobre SG o de calidad de vida. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico. Finalmente, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de cáncer de ovario metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VII. RECOMENDACIONES

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



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Buyse, M. (2003). Surrogates for Clinical Endpoints, 149-168.

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>

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>

Colloca, G., & Venturino, A. (2017). Trial-level analysis of progression-free survival and response rate as end points of trials of first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 34(5), 87. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0939-9>

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>

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=0ahUKEwj9qPmXrJvYAhXG5CYKHZHSB7MQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2FGuidances%2Fucm071590.pdf&usq=AOvVaw3ISmw0wBSna1rGGUVE0Dq>

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

Foster, N. R., Renfro, L. A., Schild, S. E., Redman, M. W., Wang, X. F., Dahlberg, S. E., ... Mandrekar, S. J. (2015). Multitrial Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 10(7), 1099-106. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000548>

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>

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

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

ANEXO N° 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 CÁNCER DE OVARIO METASTÁSICO



Descripción	Collaca et al., 2017
Modelo estadístico	Regresión lineal
Unidad de análisis	ECA de fase III
Correlación entre desenlaces (TRO y SG)	X ₁ : Mediana de TRO por brazo Y ₁ : Mediana de SG por brazo
Correlación entre efecto del tratamiento (ΔTRO/HR para TRO y ΔSG/HR para SG)	X ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (RR para TRO); Y ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)
Tamaño de muestra o número de observaciones	27 comparaciones de correlación entre desenlaces
Estimaciones de correlación entre desenlaces	R= 0.407, p=0.035, R ² =0.123 (b= -0.350, p=0.073)
Estimaciones de correlación entre efecto del tratamiento	
Interpretación de resultados	Limitada fiabilidad del estudio. No evalúa correlación entre TRO y SG a nivel individual. No reporta el intervalo de confianza del R ² para la correlación entre los efectos del tratamiento, no obstante, el valor puntual del R y R ² son menores a 0.85 y 0.72 respectivamente. Por lo tanto, la TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.