



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 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE
PÁNCREAS METASTÁSICO**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2018



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 sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicine Agency
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
PERCIST	Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
R	Correlación de Spearman
RCE	Tasa de control de enfermedad
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
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 PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG Y CALIDAD DE VIDA) EN ECA	9
IV.	RESULTADOS	11
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
	B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
V.	DISCUSIÓN	15
VI.	CONCLUSIONES	17
VII.	RECOMENDACIONES	18
VIII.	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	19
IX.	ANEXOS	21



I. RESUMEN EJECUTIVO

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

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

RESULTADOS: Tras la búsqueda de literatura, se identificaron tres estudios, ninguno de los cuales cumplió con los criterios de Buyse ni de IQWiG para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG. Además, no se encontraron estudios que evaluaran la correlación entre la SLP y la calidad de vida.

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



II. INTRODUCCIÓN

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

Debido a que tienen alta relevancia clínica y son evidencia directa del beneficio clínico del tratamiento oncológico que se encuentra recibiendo el paciente, la SG y la calidad de vida son considerados desenlaces finales importantes. Sin embargo, medir estos dos desenlaces implica el uso de recursos y de tiempo. Por este motivo se emplean desenlaces indirectos o secundarios como subrogados, ya que 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 (FDA, 2015; Foster et al., 2011).

En el caso de la SLP, mide el tiempo desde el inicio de la aleatorización en un ECA 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) y criterios de respuesta a la tomografía por emisión de positrones en tumores sólidos (PERCIST, por sus siglas en inglés), 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, por lo que, para poder definir SLP como variable subrogado de SG, se requiere validar la correlación entre ambas variables para poder demostrar el posible beneficio clínico de usar SLP como subrogado. 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 observado que los medicamentos 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 distintas opiniones de las agencias sobre un mismo desenlace subrogado, pudiendo ser aceptado por una agencia y rechazado por otra. Es ahí donde radica la importancia de validar un desenlace intermedio antes de emplearlo como desenlace subrogado para solicitar la aprobación de un medicamento (Rocchi et al., 2013).

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

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 calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. La pregunta de investigación fue la siguiente:

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



B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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



C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS


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 cáncer de ovario metastásico.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de correlación obtenidos a nivel individual y/o de ECA.


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. Asimismo, para la medición de la SLP se requiere definir el momento preciso en que

un paciente es aleatorizado en los grupos terapéuticos, el cual es definido claramente en los ECA (FDA, 2015).

E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG Y 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). Además, 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 dictamen 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 del 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 .

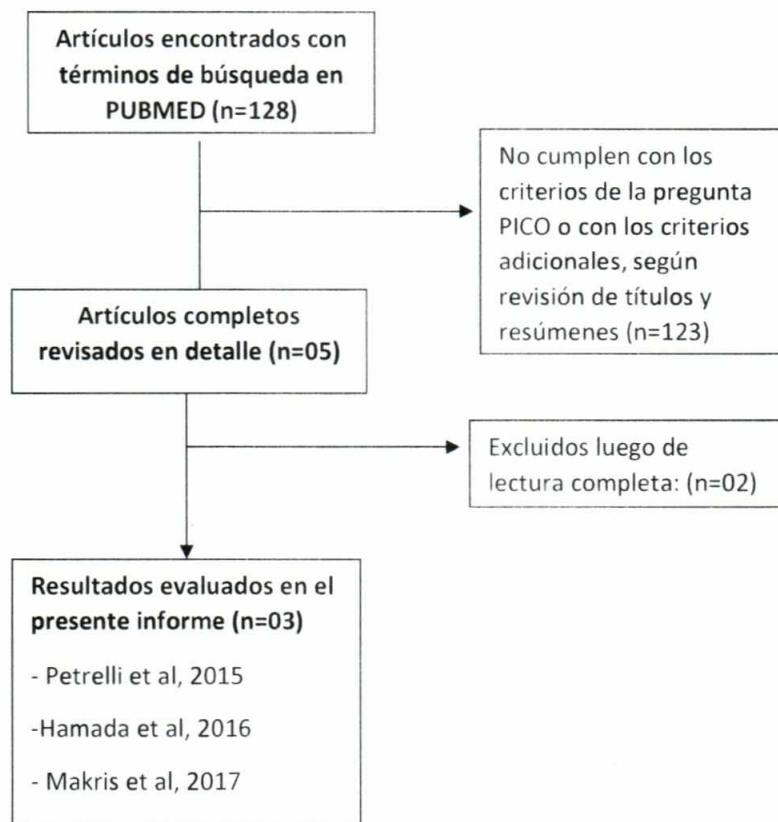


¹ Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson (R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).

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

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática que sustente la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en un adenocarcinoma de páncreas metastásico según la pregunta de investigación establecida.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- El estudio Petrelli et al., 2015 analizó a SLP como potencial desenlace subrogado de SG en cáncer pancreático avanzado al comparar la poliquimioterapia y gemcitabina sola.

- El estudio Hamada et al., 2016 evaluó la correlación entre SG y los desenlaces subrogados SLP, tiempo a progresión (TP) y tiempo a falla tratamiento (TFT) en pacientes que reciben quimioterapia de primera línea debido a cáncer pancreático avanzado.
- El estudio Makris et al., 2017 evaluó a SLP, tasa de respuesta y la tasa de control de la enfermedad (RCE) como desenlaces subrogados de SG en pacientes con cáncer de páncreas no resecables, metastásico, localmente avanzados en tratamiento con gemcitabina.



Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- El estudio Conroy et al., 2011 no fue incluido por no realizar una correlación entre SLP y SG.
- El estudio Kindler et al., 2010 no fue incluido por no realizar una correlación entre SLP y SG.



B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. METAANÁLISIS

Petrelli, F. Coinu, A. Borgonovo, K. et al - Progression-free survival as surrogate endpoint in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of 30 randomized first-line trials (Fausto Petrelli et al., 2015)

El objetivo de este estudio fue analizar si SLP como potencial desenlace subrogado de SG en cáncer pancreático avanzado al comparar la poliquimioterapia y gemcitabina sola. Este estudio incluyó cáncer avanzado y metastásico en su definición de la población. Se excluyeron ECA con terapia neoadyuvante pura, con antecedente de quimioterapia por metástasis, ECA que emplearon agentes biológicos como terapia dirigida, ECA que emplearon quimioterapia en distintos modos de infusión o radioterapia. Se incluyeron 30 estudios, sumando 8,467 sujetos de estudio y 57 brazos reportando valores de SLP/TP y SG. Se calcularon dos correlaciones entre SLP y SG mediante una regresión lineal, la primera entre la mediana de SLP y la mediana de SG en todos los brazos terapéuticos, y la segunda correlación fue a nivel de ECA y entre el efecto del tratamiento sobre SLP y el efecto del tratamiento sobre SG

Resultados

Se encontró una correlación a nivel de ECA entre los efectos del tratamiento en 21 pares de hazard ratio (HR) para SLP y SG de $R_{HR}=0.78$ (IC 95 % 0.49-0.91, $R^2=0.69$) y

una correlación entre SLP y SG en 57 brazos terapéuticos de $R=0.75$ (IC 95 % 0.62-0.85, $p<0.0001$, $R^2=0.6$, $p<0.0001$). La correlación que sólo incluyó gemcitabina como terapia fue de $R_S=0.64$ (IC 95 % 0.35-0.82, $p=0.0003$), mientras que al analizar los brazos poliquimioterapéuticos, la correlación fue $R=0.76$ (IC 95 % 0.55-0.88, $p>0.0001$). La línea de pendiente fue de 0.76 ± 0.26 , significando que una reducción del riesgo de 10 % en SLP, genera una reducción del riesgo para SG de $7.6 \% \pm 2.6\%$. Se encontró una correlación a nivel de ECA entre SLP y SG de $R=0.71$, significando que SLP define más del 50% de la variabilidad de SG ($R^2=0.57$).

Comentarios

Los autores refieren que al analizar a nivel de ECA, el efecto del tratamiento sobre SLP y SG estaba fuertemente correlacionada $R_{HR}=0.78$ (IC 95 % 0.49-0.91, $R^2=0.69$). Sin embargo, reconocen que el estudio no incluye un análisis de la correlación a nivel individual y que la SLP debe ser estudiado a mayor profundidad como un potencial desenlace subrogado de SG, es así como el presente estudio no cumple los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG para realizar la validación de SLP como desenlace subrogado de SG en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. La evidencia encontrada no incluyó calidad de vida como desenlace final.

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

El objetivo de este estudio fue evaluar la posible correlación entre SG y los siguientes desenlaces subrogados: SLP, TP y TFT en pacientes que reciben quimioterapia de primera línea debido a cáncer pancreático avanzado. Se realizó la evaluación de una correlación de Spearman (R) entre brazos terapéuticos y entre los efectos del tratamiento de los posibles subrogados y SG (HR). Se realizaron modelos de regresión lineal para estimar HR de SG en función de los desenlaces subrogados. Se incluyeron 50 ECA, significando una población de 15.906 sujetos de estudio.

Resultados

Se encontró que la correlación entre brazos terapéuticos fue de $R=0.76$ entre SLP y SG, $p<0.05$. No se observó diferencia en la correlación debido al uso de agentes biológicos o no. Al realizar la comparación de la correlación del efecto sobre el tratamiento o correlación a nivel de ECA, se observó que SLP explicaba el 84 % de la variabilidad de SG ($R=0.83$). Se obtuvo una ecuación predictiva $HR_{OS} = 0.01 + 0.77 \times \log HR_{SLP}$, lo que se traduce en que la reducción del riesgo de SG a través de un nuevo régimen de quimioterapia equivaldría al 77 % de la reducción de SLP observada.

Comentarios

Los autores refieren que SLP puede ser un desenlace final alternativo dado que presenta una fuerte correlación a nivel de brazo terapéutico y a nivel de ECA, sin embargo, no analizaron la correlación a nivel individual, por lo que no se cumplen los criterios de Buyse ni los puntos de corte del IQWiG para poder ser validado como desenlace subrogado. Esto se ve reflejado por los mismos autores que indican al análisis de correlación individual como *gold standard* para validar un desenlace subrogado. No se analizó calidad de vida como desenlace final.



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



El presente estudio tiene el objetivo de determinar si los desenlaces como SLP, TR o RCE pueden servir como desenlaces subrogados de SG. Se realizó una RS y MA de ECA de fase III por lo que se incluyeron 24 ECA sobre cáncer de páncreas no resecables, metastásico, localmente avanzados en tratamiento con gemcitabina. Se determinó un coeficiente de correlación de Pearson entre SLP y SG y se realizó un análisis de sensibilidad de los estudios con bajo o nulo entrecruzamiento de sujetos de estudio.

Resultados

Se reportó un coeficiente de correlación a nivel de ECA entre SLP y SG de $R=0.86$ (IC 95 % 0.67- 0.94; $p<0.001$). El análisis de sensibilidad de los estudios con bajo o nulo entrecruzamiento mostró un coeficiente de correlación de $R=0.91$ (IC 95 % 0.76 - 0.97; $p<0.001$).

Comentarios

El resumen muestra niveles altos de correlación a nivel de ECA entre SLP y SG. Sin embargo, los límites inferiores de los IC del 95 % de las correlaciones no cumplen los criterios de IQWiG, y el estudio sólo incluye un análisis a nivel de ECA, por lo que tampoco cumple los criterios de Buyse. Hay que tener en cuenta que se requiere demostrar una alta correlación a nivel individual y a nivel de ECA, de acuerdo a los criterios de Buyse y los puntos de corte del IQWiG, para ser un desenlace subrogado de SG en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico.

V. DISCUSIÓN

En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica disponible sobre la correlación entre la SLP y la SG o calidad de vida en ECA que evalúan tratamientos de adenocarcinoma de páncreas metastásico, con la finalidad de determinar si la SLP es una variable subrogada de SG o calidad de vida. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta diciembre 2017 basándose en ECA que reportan medidas de correlación. La validez de la SLP como desenlace subrogado se evaluó 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.

Al realizar la búsqueda sistemática de la evidencia se encontraron un total de dos MA, de los cuales sólo se pudo acceder a un artículo completo. El estudio Petrelli et al., 2015 donde se encontró una fuerte correlación a nivel de ECA entre SLP y SG en pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas avanzado, y con respecto al estudio Makris et al., 2017, se tuvo acceso al resumen, que presentó una alta correlación a nivel de ECA entre SLP y SG. Así mismo, no incluyen a calidad de vida como desenlace final.

El estudio Petrelli et al., 2015 realizó una regresión lineal para calcular la correlación entre SLP y SG, y entre el efecto del tratamiento sobre SLP y SG al comparar agentes citotóxicos con gemcitabina. Sin embargo, sólo se evaluó la correlación a nivel de ECA, y no a nivel individual, por lo que, a pesar de que se observaron resultados de una correlación robusta y significativa entre SLP y SG, no se cumplen los criterios de Buyse ni de IQWiG, y por tanto no se puede considerar a la SLP como desenlace subrogado de SG. No evaluó la correlación entre SLP y calidad de vida. Con respecto al estudio Hamada et al., 2016, igualmente se realizó una regresión lineal para calcular la correlación entre SLP y SG, y entre el efecto del tratamiento sobre SLP y SG. Este estudio encontró una fuerte correlación entre SLP y SG, sin embargo, la correlación sólo es a nivel de ECA y no a nivel individual, por lo que no cumple los criterios de Buyse ni de IQWiG.

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

y en casos en que había cierto beneficio, este no era clínicamente significativo (Davis et al., 2017).

Así, a la fecha, no se ha encontrado evidencia sólida que permita sustentar que SLP sea un desenlace subrogado de SG o de Calidad de vida de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de adenocarcinoma de páncreas metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El adenocarcinoma de páncreas es el cáncer de páncreas más común y es la cuarta causa de muerte relacionada a cáncer en los EE. UU. y Japón, teniendo en cuenta que generalmente es irreseccable al momento del diagnóstico inicial y por tanto suele tener un mal pronóstico.
- Al realizar la búsqueda sistemática sólo se encontró un estudio y un resumen, ninguno de los dos permite el análisis a nivel individual, sólo a nivel de ECA, con lo cual no se puede cumplir con los criterios de Buyse. Adicionalmente, ninguno de los estudios cumple con mostrar que los límites inferiores de los IC de la correlación entre SLP y SG sobrepasen los puntos de corte del IQWiG.
- Así, no se encontró evidencia científica que permita validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de adenocarcinoma de páncreas metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VII. RECOMENDACIONES

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



VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

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>

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>

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

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

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

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

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

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

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

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

Annals of Surgical Oncology, 24(8), 2371-2378. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5826-2>

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



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

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

Petrelli, F., Coinu, A., Borgonovo, K., Cabiddu, M., & Barni, S. (2015). Progression-free survival as surrogate endpoint in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of 30 randomized first-line trials. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT*, 14(2), 124-131.



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

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

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

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

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

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	REFERENCIAS ENCONTRADAS
#01	"Adenocarcinoma"[Mesh] OR "adenom*", malignant[Tiab] OR "malignant, adenoma*" [Tiab] OR "carcinoma*, granular cell"[Tiab] OR "granular cell carcinoma*" [Tiab] OR "adenocarcinoma, granular cell" [Tiab] OR "granular cell adenocarcinoma*" [Tiab] OR "adenocarcinoma*, tubular" [Tiab] OR "Neoplasms"[Mesh] OR cancer* [Tiab] OR neoplas* [tiab] OR malignanc* [tiab] OR tumor* [tiab]	3658907
#02	"Pancreas"[Mesh] OR pancrea* [tiab]	287003
#03	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas* [tiab]	394818
#04	#1 AND #2 AND #3	15801
#05	"Disease-Free Survival"[mesh] OR "Disease Free Survival" [Tiab] OR "Survival Disease" [Tiab] OR "Progression Free" [Tiab] OR DFS [Tiab] OR PFS [Tiab]	107291
#06	correlat* [tiab] OR validat* [tiab] OR surrogat* [tiab] OR endpoint* [Tiab] OR end point* [Tiab] OR predict* [Tiab] OR relation* [Tiab]	422404
#07	#4 AND #5 AND #06	422
#08	Overall Surviv* [tiab] OR OS [tiab] OR "Quality of Life" [Mesh] OR "Health Related" [Tiab] OR "Quality Of Life" [Tiab]	422404
#09	#07 AND #08	276



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

Descripción	Petrelli et al, 2015	Hamata et al, 2016	Makris et al, 2017 (Resumen)
Modelo estadístico	Regresión lineal	Regresión lineal	Regresión lineal
Unidad de análisis	ECA de fase II y III	ECA de fase II y III	ECA de fase III
Correlación entre desenlaces (SLP y SG)	X ₁ : Mediana de SLP por brazo Y ₁ : Mediana de SG por brazo	X ₁ : Mediana de SLP por brazo Y ₁ : Mediana de SG por brazo	
Correlación entre efecto del tratamiento (ΔSLP/HR para SLP y ΔSG/HR para SG)	X ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)	X ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y ₂ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)	X ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP) Y ₁ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)
Tamaño de muestra o número de observaciones	57 comparaciones en correlación entre desenlaces 21 comparaciones en correlación entre efecto de tratamiento	94 comparaciones en correlación entre desenlaces 36 comparaciones en correlación entre efecto de tratamiento	
Estimaciones de correlación entre desenlaces	<u>Correlación general</u> R ² =0.6, R=0.75 (IC95% 0.62-0.85, p<0.0001)	<u>Correlación entre brazos terapéuticos</u> R _S =0.76 (IC95% 0.65-0.84, p<0.001)	<u>Correlación general</u> R=0.86 (IC95% 0.67-0.94, p<0.001)
Estimaciones de correlación entre efecto del tratamiento	<u>Correlación general</u> R ₂ =0.69, R _{HR} =0.78 (IC95% 0.49-0.91) HR _{OS} = 0.2668 + 0.76 x HR _{SLP} <u>Correlación en tratamiento sólo con</u>	R ² =0.84, R _S =0.83 R _{WLS} =0.75 (0.62-0.89, p<0.0001)	



Descripción	Petrelli et al, 2015	Hamada et al, 2016	Makris et al, 2017 (Resumen)
	<p>gemcitabina</p> <p>$R_2=0.64$, $R=0.75$ (IC95% 0.35-0.82, $p=0.0003$)</p> <p><u>Correlación en poliquimioterapia</u></p> <p>$R_2=0.58$, $R=0.76$ (IC95% 0.55-0.88, $p<0.0001$)</p>		
<p>Interpretación de resultados</p>	<p>No evalúa correlación individual entre SLP y SG. No reporta el IC del R^2 para la correlación entre los efectos del tratamiento. No obstante, el valor inferior del IC de R es menor a 0.85, por lo que la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>	<p>No evalúa correlación individual entre SLP y SG. No reporta el IC del R^2 para la correlación entre los efectos del tratamiento. No obstante, el valor inferior del IC de R es menor a 0.72, por lo que la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>	<p>No evalúa correlación individual entre SLP y SG. No reporta el IC del R^2 para la correlación entre los efectos del tratamiento. No obstante, el valor inferior del IC de R es menor a 0.85, por lo que la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.</p>

