



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. ° 004-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 DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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. Matilde Noemí Corante Zambrano- 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 sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 004–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS



ECA Ensayo clínico aleatorizado
FDA Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
HER2 Receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2



HR+ Receptores hormonales positivos
HR Hazard ratio (HR)
IQWiG Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud



MA Metaanálisis
R² Coeficiente de determinación
R Coeficiente de correlación
SLP Sobrevida libre de progresión
SG Sobrevida global

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	8
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
B. ESTRATEGIA Y TERMINOS DE BÚSQUEDA	8
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	8
D. METODOLOGIA DE VALIDACION.....	8
IV. RESULTADOS.....	10
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
i. META-ANALISIS.....	12
V. DISCUSIÓN	15
VI. CONCLUSIONES.....	17
VII. RECOMENDACIONES	18
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	19
IX. ANEXOS	21



I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: El cáncer de mama es uno de los cánceres más comunes en el mundo y es el más común en las mujeres. Por ello, se requiere contar con tratamientos eficaces y seguros para dicha condición. Así, para la toma de decisiones en el tratamiento de cáncer de mama es necesario contar con evidencia sólida de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que muestren resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica para esta condición como los son la sobrevida global (SG) y la calidad de vida. Sin embargo, en la actualidad la evidencia que respalda la eficacia de la mayoría de los medicamentos comercializados para el cáncer de mama evalúa la sobrevida libre de progresión (SLP) como desenlace principal, utilizada como un subrogado de SG o calidad de vida. Frente a ello, se requiere evaluar la validez de este desenlace subrogado.

METODOLOGÍA: Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) hasta noviembre del 2017. La valoración de la evidencia se realizó considerando los criterios descritos por Buyse et al., en conjunto con la metodología empleada por el Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania.

RESULTADOS: Se identificó un metaanálisis, el cual no cumplió con los criterios para la validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado. Con respecto a la calidad de vida, no se encontró evidencia que evalúe la capacidad predictiva de la SLP sobre dicha variable para la condición mencionada.

CONCLUSIÓN: No se encontró evidencia científica que valide la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado. 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

Los aspectos generales del cáncer de mama localmente avanzado se encuentran detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Brevemente, el cáncer de mama se origina en los tejidos de los ductos o lóbulos mamarios. La mayoría de los casos de cáncer de mama se clasifican como receptores hormonales positivos (HR+), receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2 (HER) negativos. Por ello, la hormonoterapia y la quimioterapia son la base del tratamiento sistémico para estos pacientes. El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y es el más frecuente en mujeres.

La finalidad de los estudios en el campo de la oncología es de ofrecer a los pacientes un cuidado óptimo y mejorar su supervivencia. Por ello, los ensayos clínicos se enfocan en proveer evidencia sólida de la eficacia y seguridad de una intervención, relativo a placebo, mejor terapia de soporte o control activo (Driscoll and Rixe 2009). En este sentido, la información de mayor valor en el estudio del cáncer surge de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la SG y la calidad de vida.

Por lo general, la SG se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el momento de la muerte por cualquier causa. Esta variable es considerada el *gold standard* en la evaluación de respuesta al tratamiento contra el cáncer, sobre todo en el contexto de cánceres avanzados que pueden llevar rápidamente a la muerte (Gutman et al., 2013), por su relevancia clínica, la facilidad en su interpretación, y la objetividad en su medición. Asimismo, la calidad de vida es considerada un desenlace de relevancia clínica ya que permite evaluar el efecto del medicamento desde la perspectiva del paciente. Entonces, tanto la SG como la calidad de vida son los principales desenlaces clínicamente relevantes en el estudio del efecto de tratamientos oncológicos.

A pesar de la importancia del estudio de los desenlaces clínicamente relevantes, en la actualidad la evidencia que respalda la eficacia de la mayoría de los medicamentos oncológicos comercializados a nivel internacional corresponde a estudios que evalúan la supervivencia libre de progresión (SLP) como desenlace principal del estudio, utilizada como un subrogado de SG o calidad de vida. Un desenlace subrogado se define como una evaluación indirecta que pretende sustituir o reemplazar a un desenlace de relevancia clínica (Biomarkers Definitions Working Group. 2001). El uso de los desenlaces subrogados es útil cuando no es posible evaluar un desenlace clínicamente relevante y es necesario recurrir a otros desenlaces que permitan aproximarse al estudio de dicho desenlace importante. Las limitaciones para la evaluación de la SG están relacionadas principalmente al tiempo que se necesita para la observación de un número de muertes que permita una estimación confiable del efecto del medicamento sobre esta variable en una condición determinada. Para las



enfermedades de progresión lenta, se requiere un tiempo de seguimiento largo para la estimación del efecto del tratamiento sobre la SG, lo cual retrasa la introducción del fármaco al mercado. Con la finalidad de acortar estos plazos, los investigadores recurren a desenlaces subrogados como la SLP.

Para la validación de un desenlace subrogado, se debe contar con evidencia sólida de que existe una correlación entre dicho desenlace y la variable clínicamente relevante, y de que el efecto de la intervención sobre el desenlace subrogado predice con certeza y confiabilidad el efecto de la intervención sobre el desenlace clínicamente relevante, en el marco de una condición determinada. Sin embargo, muchas veces se emplean desenlaces subrogado que no se encuentran validados o cuyo valor predictivo no ha sido estudiado. Esto es un problema debido a que, frecuentemente, los beneficios de los medicamentos reportados en los estudios se reportan en desenlaces subrogado no validados, por lo que se desconoce si estos se reflejan en un beneficio sobre los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente. Esto es particularmente grave en los casos de medicamentos de alto costo, donde la inversión de los recursos no se vería justificado en los beneficios netos del medicamento sobre las variables de relevancia clínica (Davis et al., 2017).

Dada la importancia de contar con la información adecuada con respecto a la validez de los desenlaces subrogado para la toma de decisiones por parte del sistema de salud, el presente dictamen expone la evidencia relacionada a la validación de la SLP como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado.



III. METODOLOGÍA



A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado. La pregunta de investigación fue la siguiente:



Pregunta de investigación: ¿Es la sobrevida libre de progresión una variable subrogada válida de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado?



B. ESTRATEGIA Y TERMINOS DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), de acuerdo a la estrategia de búsqueda presentada en la Anexo N° 1 en línea con la pregunta de investigación. Se priorizaron resultados de metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se tomaron en cuenta ECA o meta-análisis de ECA que evaluaran la asociación entre la SLP y la SG o la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Se eligieron únicamente ECA y meta-análisis de ECA debido a que únicamente en el contexto de ensayos es posible conocer con exactitud y certeza la fecha de inicio del periodo a ser considerado en la evaluación de los desenlaces de SLP y SG. Por el contrario, en estudios de cohorte o estudios observacionales, la evaluación de estas variables puede verse afectada por inexactitudes en el registro de las fechas de inicio de tratamiento y seguimientos. Adicionalmente, es mediante la presencia de grupos asignados aleatoriamente que se evita la introducción de otros potenciales sesgos.

D. METODOLOGIA DE VALIDACION

En la actualidad, no existe una metodología universal de validación de desenlaces subrogados, ni puntos de corte de estimados estadísticos aceptados en general como criterios de validez. Para la toma de decisiones en EsSalud, se han considerado los criterios descritos por Buyse et al. (M. Buyse et al. 2000) en conjunto con los puntos de corte definidos por IQWiG de Alemania ("Validity of Surrogate Endpoints in Oncology Executive Summary of Rapid Report A10-05, Version 1.1" 2005).

Los criterios de Buyse indican que para la validación de un desenlace subrogado como tal se quiere que se evalúe la asociación entre el desenlace subrogado y la variable de relevancia clínica tanto a nivel de ensayos como a nivel de pacientes. Además, mencionan que la correlación observada entre el desenlace subrogado y el desenlace clínicamente relevante debe ser cercana a 1, aunque no especifica un punto de corte específico. Los puntos de corte a ser utilizados en el presente dictamen corresponden a los descritos por IQWiG:



- Alta correlación: cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) para $R \geq 0.85$.
- Baja correlación: cuando el límite superior del IC 95 % para $R \leq 0.7$.
- Correlación media: cuando no se cumplen los criterios de correlación alta ni baja.

Se optó por los criterios de Buyse debido a que son ampliamente utilizados en la validación de desenlaces subrogados en el campo de la oncología (Marc Buyse et al. 2007; Miksad et al. 2008; Imai et al. 2015; Burzykowski et al. 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al. 2014; Zer et al. 2016), y porque incluyen la evaluación de la capacidad predictiva del desenlace subrogado tanto a nivel de ensayos como a nivel individual. Esto último es particularmente relevante ya que una correlación entre el desenlace subrogado y el desenlace clínicamente relevante a nivel individual no necesariamente supone una correlación entre el efecto del tratamiento sobre el desenlace subrogado y el efecto sobre el desenlace clínicamente relevante, por lo que puede ser poco confiable al ser evaluada por sí sola (Fleming and DeMets 1996). Como complemento a los criterios de Buyse, en ausencia de puntos de corte específicos para la valoración de la magnitud de la correlación entre los desenlaces de interés, se emplean los puntos de corte desarrollados por IQWiG, los cuales surgieron de una revisión sistemática de la literatura.

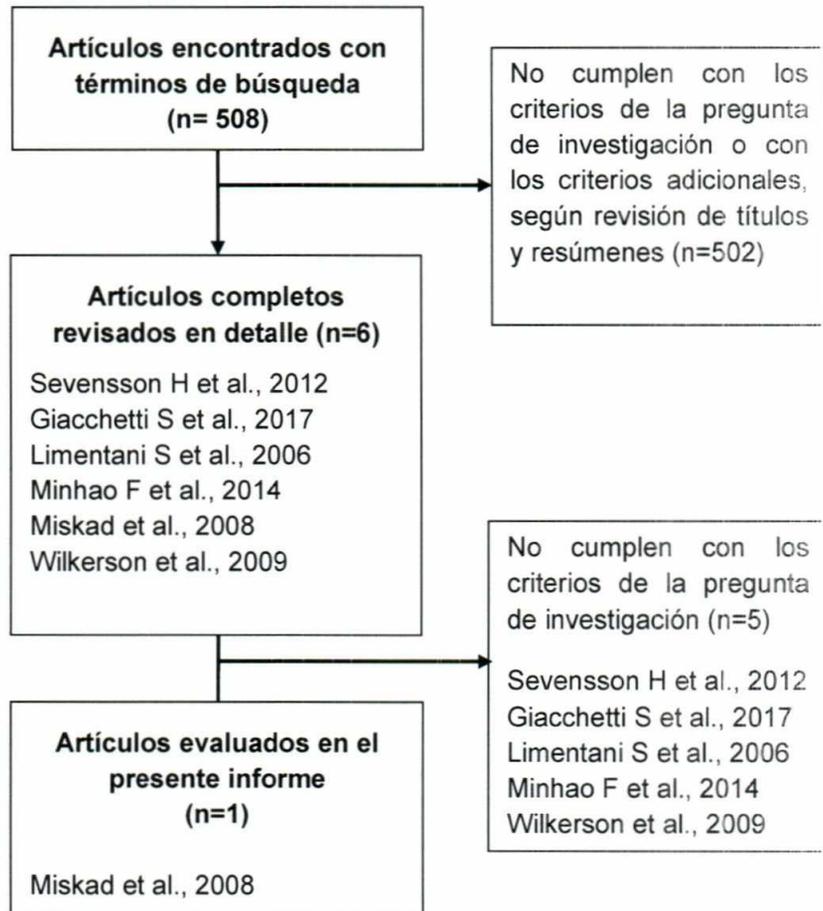


Finalmente, como parte de una valoración adicional de la evidencia se discutirá la fiabilidad de los estudios encontrados de acuerdo con los criterios de IQWiG:

- Aplicación de modelos estadísticos reconocidos y descritos en la literatura científica.
- Evaluación de la robustez y generalizabilidad de los resultados a través de análisis estadísticos.
- Compilación sistemática de los datos para la validación.
- Restricción suficiente de indicaciones o grados de severidad de la enfermedad.
- Restricción suficiente de las intervenciones investigadas.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta de investigación, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la validación de la sobrevida libre de progresión como subrogado de la sobrevida global o la calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado.



Metaanálisis:

Se incluyó:

- Miksad R et al., 2008 "Progression free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer".

No se incluyeron por referirse a otra población, no evaluar los desenlaces de interés:

- Sevansson H et al., 2012 "Health-related quality of life as prognostic factor for response, progression-free survival, and survival in women with metastatic breast cancer". Evalúa la calidad de vida en la medición basal como factor pronóstico.
- Giacchetti S et al., 2017 "Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status". No evalúa la asociación entre las variables de interés y es de fase II.
- Limentani S et al., 2006 "Phase II study of neoadjuvant docetaxel/ vinorelbine followed by surgery and adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide in women with stage II/III breast cancer". No evalúa la asociación entre las variables de interés y es de fase II.
- Wilkerson et al., 2009 "Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival". No evalúa la asociación entre las variables de interés.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. METAANÁLISIS



Miksad R et al "Progression free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer" 2008 (Miksad et al. 2008)



Meta-análisis que tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la dirección y la magnitud del efecto del tratamiento sobre la SLP, en comparación con el efecto del tratamiento en la supervivencia global, para los tratamientos con antraciclinas y taxanos en pacientes con cáncer de mama avanzado. La aproximación del estudio es meta-analítica utilizando datos a nivel de ensayos. En este punto cabe mencionar que para la validación de un desenlace como subrogado es importante contar también con un análisis a nivel de pacientes.



Para el análisis estadístico se utilizaron modelos de regresión lineal de efectos fijos ponderados para el tratamiento con antraciclinas y taxanos de manera independiente: $\log_{10}(\text{hazard ratio (HR) de la SG}) = \alpha + \beta * \log_{10}(\text{HR}_{\text{SLP}})$. Se calculó también el coeficiente de determinación (R^2) para cada modelo con la finalidad de estimar la proporción de la variabilidad en HR_{SG} que es explicada por la variabilidad en HR_{SLP} . La validez de los modelos de regresión se evaluó utilizando el método "leave-one-out", donde el modelo fue re-ajustado retirando el enésimo brazo de estudio. Adicionalmente, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad y por sub-grupos para evaluar la robustez de los modelos.

Resultados

Los resultados del modelo de regresión de efectos fijos para el tratamiento con antraciclinas muestran que el HR_{SLP} es un predictor estadísticamente significativo del HR_{SG} ($p=0.0019$). Adicionalmente, el modelo explica un 49 % de la variabilidad observada en HR_{SG} ($R^2=0.49$).

De manera similar, el modelo de regresión de efectos fijos para el tratamiento con taxanos muestran que el HR_{SLP} es un predictor estadísticamente significativo del HR_{SG} ($p=0.012$). Adicionalmente, el modelo explica un 35 % de la variabilidad observada en HR_{SG} ($R^2=0.35$).

Finalmente, el análisis de sensibilidad muestra que la correlación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantiene estadísticamente significativa en la mayoría de los casos tanto en el modelo de ensayos con antraciclinas, como en el de taxanos. Sin embargo, se observa que los coeficientes de determinación varían de acuerdo a:

- En el análisis de estudios de antraciclina:
 - Al usar los HR calculados en lugar de los publicados por los ensayos, el coeficiente de determinación (R^2) aumentó de 0.49 a 0.56. La significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo ($p=0.0005$).
 - Al excluir los ensayos que no presentaron definiciones de SLP o utilizaron alguna que no se ajusta a la definición de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), el R^2 disminuyó de 0.49 a 0.46. La significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo ($p=0.032$).
 - No se encontró una interacción estadísticamente significativa entre la línea de tratamiento y HR_{SLP} ($p=0.44$). Sin embargo, en el subgrupo de estudios que reclutaron pacientes luego de 1990 (como proxy de líneas de tratamiento posteriores a la recibida durante el ensayo), el R^2 disminuyó de 0.49 a 0.34. La significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} no se mantuvo ($p=0.13$). Por el contrario, en el subgrupo de estudios que reclutaron pacientes antes de 1990, el R^2 fue similar del modelo primario (0.51), y la significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo ($p=0.03$).
- En el análisis de estudios de taxanos:
 - Al usar los HR calculados en lugar de los publicados por los ensayos, el R^2 disminuyó de 0.35 a 0.25. La significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo ($p=0.040$).
 - Al excluir los ensayos que no presentaron definiciones de SLP o utilizaron alguna que no se ajusta a la definición de la FDA, el R^2 aumentó de 0.35 a 0.59. La significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo ($p=0.036$).
 - No se encontró una interacción estadísticamente significativa entre la línea de tratamiento y HR_{SLP} ($p=0.60$). En el subgrupo de estudios que evaluaron primera línea de tratamiento, el R^2 aumentó de 0.35 a 0.61. La significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo (0.022). De manera similar, En el subgrupo de estudios que evaluaron dos o más líneas de tratamiento, el R^2 aumentó de 0.35 a 0.48, y la significancia estadística de la relación entre HR_{SLP} y HR_{SG} se mantuvo ($p=0.038$).



Valoración

Con respecto a la fuerza de la correlación entre las variables de interés, se observa que el estudio no reporta el intervalo de confianza del coeficiente de correlación (R) para la correlación entre los efectos del tratamiento en ningún modelo. Considerando el valor reportado para el modelo primario, se tiene que el R estimado es de 0.7, por lo

que el límite inferior de su intervalo de confianza también se encontrará por debajo de 0.85, lo cual implica una correlación media. Esto se cumple para los modelos evaluados en el análisis de sensibilidad, donde el máximo estimado de correlación es 0.78. Además, el estudio no cumple con los criterios de Buyse et al., al no evaluar la asociación a nivel de pacientes solo a nivel de ensayos. Finalmente, la fiabilidad de la evidencia es limitada.

En conjunto la ausencia de un análisis a nivel de pacientes, la correlación media encontrada y la fiabilidad limitada indican que la validez de la SLG como un desenlace subrogado de SG es incierto. Es decir que, este estudio no proporciona evidencia científica que respalde el uso de SLP como desenlace subrogado de SG. Adicionalmente, no se evaluó la asociación con la calidad de vida.



V. DISCUSIÓN



El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la validación de la SLP como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado. Así, se ha identificado un estudio por Miskad et al., 2008 de la validación de SLP como subrogado de SG en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.



El meta-análisis identificado tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la dirección y la magnitud del efecto del tratamiento sobre la SLP, en comparación con el efecto del tratamiento en la SG, para los tratamientos con antraciclinas y taxanos en pacientes con cáncer de mama avanzado. La aproximación del estudio es meta-analítica utilizando data a nivel de ensayos. Con respecto a la fuerza de la correlación entre las variables de interés, se observa que el estudio no reporta el intervalo de confianza del R para la correlación entre los efectos del tratamiento en ningún modelo. Considerando el valor reportado para el modelo primario, se tiene que el R estimado es de 0.7, por lo que el límite inferior de su intervalo de confianza también se encontrará por debajo de 0.85, lo cual implica una correlación media. Esto se cumple para los modelos evaluados en el análisis de sensibilidad, donde el máximo estimado de correlación es 0.78. Con respecto a los criterios de Buyse et al., se tiene que el estudio evalúa la asociación entre la SLP y la SG únicamente a nivel de ensayos, y no incluye una evaluación a nivel de pacientes. Finalmente, la fiabilidad de la evidencia encontrada se tiene que el estudio por Miksad et al., cumple con la mayoría de los criterios mencionados en la sección metodológica, pero no todos, por lo que se podría considerar de fiabilidad limitada. En conclusión, la correlación moderada y la ausencia de una evaluación a nivel de pacientes indican que la validez de la SLG como un desenlace subrogado de SG es incierta.



Así, los resultados de la evidencia identificada y analizada en el presente dictamen muestran que no existen argumentos técnicos que apoyen el uso de la SLP como un desenlace subrogado de SG en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado. Con respecto a la calidad de vida, no se encontró evidencia que evalúe la capacidad predictiva de la SLP sobre dicha variable. Por ello, la evidencia que respalde la eficacia del uso de fármacos para el tratamiento de esta condición debe mostrar beneficios sobre la SG y la calidad de vida. Estos resultados concuerdan con lo reportado previamente por Davis et al. (Davis et al. 2017) y Kim et al. (Kim and Prasad 2015), los cuales muestran que, luego de varios años de seguimiento, la mayoría de medicamentos oncológicos aprobados y comercializados en la actualidad no muestran beneficios sobre la SG o sus efectos sobre esta variable son inciertos.

Finalmente, cabe mencionar que, de acuerdo con revisiones sistemáticas sobre metodologías de validación de desenlaces subrogados en oncología ("Validity of Surrogate Endpoints in Oncology Executive Summary of Rapid Report A10-05, Version 1.1" 2005), la validez de un desenlace subrogado específica para una condición y para

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 004-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 DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

una intervención no es necesariamente extrapolable a otras intervenciones o condiciones. Por ello, las conclusiones de cada validación son específicas, y la extensión de su extrapolación a otros contextos debe ser evaluada y justificada, y de igual manera para la ausencia de validación. En este sentido, los resultados del presente dictamen concluyen únicamente acerca de la ausencia de validación de la SLP como subrogado de la SG en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en tratamiento con taxanos y antraciclinas.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la validación de la SLP como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado. Así, se ha identificado un estudio por Miskad et al., 2008 de la validación de SLP como subrogado de SG en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.
- En conjunto los resultados del estudio identificado muestran que, dada la correlación moderada, la ausencia de una evaluación a nivel de pacientes y la fiabilidad, la validez de la SLG como un desenlace subrogado de SG es incierto. Así, los resultados de la evidencia identificada y analizada en el presente dictamen muestran que no existen argumentos técnicos que apoyen el uso de la SLP como un desenlace subrogado de SG en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado con antraciclinas y taxanos. Con respecto a la calidad de vida, no se encontró evidencia que evalúe la capacidad predictiva de la SLP sobre dicha variable.
- A la fecha, la literatura científica encontrada y valorada en la presente evaluación es clara en mostrar que no hay evidencia empírica que sustente la validez de la SLP como subrogado de los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado. Por ello, la evidencia que respalde la eficacia del uso de medicamentos oncológicos, específicamente en este caso taxanos y antraciclinas, en la población mencionada deben mostrar beneficios sobre la SG o la calidad de vida.



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 de mama localmente avanzado.



VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Biomarkers Definitions Working Group. 2001. "Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69 (3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.

Burzykowski, Tomasz, Marc Buyse, Martine J. Piccart-Gebhart, George Sledge, James Carmichael, Hans-Joachim Lück, John R. Mackey, et al. 2008. "Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression as Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (12):1987–92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.8407>.

Buyse, M., G. Molenberghs, T. Burzykowski, D. Renard, and H. Geys. 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, Marc, Tomasz Burzykowski, Kevin Carroll, Stefan Michiels, Daniel J. Sargent, Langdon L. Miller, Gary L. Elfring, Jean-Pierre Pignon, and Pascal Piedbois. 2007. "Progression-Free Survival Is a Surrogate for Survival in Advanced Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (33):5218–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8836>.

Cortazar, Patricia, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P. Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, et al. 2014. "Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis." *Lancet (London, England)* 384 (9938):164–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, and Ajay Aggarwal. 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 (Clinical Research Ed.)* 359 (October):j4530.

Driscoll, James J., and Oliver Rixe. 2009. "Overall Survival: Still the Gold Standard: Why Overall Survival Remains the Definitive End Point in Cancer Clinical Trials." *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 15 (5):401–5. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0>.

Fleming, T. R., and D. L. DeMets. 1996. "Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled?" *Annals of Internal Medicine* 125 (7):605–13.

Gutman, Steven I., Margaret Piper, Mark D. Grant, Ethan Basch, Denise M. Oliansky, and Naomi Aronson. 2013. *Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life?* AHRQ Methods for Effective Health Care. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137759/>.

Imai, Hisao, Keita Mori, Kazushige Wakuda, Akira Ono, Hiroaki Akamatsu, Takehito Shukuya, Tetsuhiko Taira, et al. 2015. "Progression-Free Survival, Post-Progression Survival, and Tumor Response as Surrogate Markers for Overall Survival in Patients



with Extensive Small Cell Lung Cancer.” *Annals of Thoracic Medicine* 10 (1):61–66. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.146885>.

Kim, Chul, and Vinay Prasad. 2015. “Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals.” *JAMA Internal Medicine* 175 (12):1992–94. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.

Miksad, Rebecca A., Vera Zietemann, Raffaella Gothe, Ruth Schwarzer, Annette Conrads-Frank, Petra Schnell-Inderst, Björn Stollenwerk, and Uwe Siebert. 2008. “Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint in Advanced Breast Cancer.” *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 24 (4):371–83. <https://doi.org/10.1017/S0266462308080495>.

Petrelli, Fausto, and Sandro Barni. 2014. “Surrogate Endpoints in Metastatic Breast Cancer Treated with Targeted Therapies: An Analysis of the First-Line Phase III Trials.” *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 31 (1):776. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0776-4>.

“Validity of Surrogate Endpoints in Oncology Executive Summary of Rapid Report A10-05, Version 1.1.” 2005. In *Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries*. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK198799/>.

Zer, Alona, Rebecca M. Prince, Eitan Amir, and Albiruni Abdul Razak. 2016. “Evolution of Randomized Trials in Advanced/Metastatic Soft Tissue Sarcoma: End Point Selection, Surrogacy, and Quality of Reporting.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (13):1469–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3437>.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. Términos de búsqueda

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#7	Add	Search (((#3) AND #4) AND #5) AND #6	<u>504</u>	16:03:51
#6	Add	Search (Overall Surviv'[Title/Abstract]) OR OS[Title/Abstract]	<u>145957</u>	16:02:07
#5	Add	Search (((((relat'[Title/Abstract]) OR predict'[Title/Abstract]) OR endpoint'[Title/Abstract]) OR end point'[Title/Abstract]) OR surrogat'[Title/Abstract]) OR validat'[Title/Abstract]) OR correlat'[Title/Abstract]	<u>6427865</u>	16:01:37
#4	Add	Search (((("Disease-Free Survival"[MeSH Terms]) OR Disease Free Survival[Title/Abstract]) OR Survival Disease[Title/Abstract]) OR Progression Free[Title/Abstract]) OR DFS[Title/Abstract]) OR PFS[Title/Abstract]	<u>107588</u>	15:58:25
#3	Add	Search (#1) AND #2	<u>13889</u>	15:46:37
#2	Add	Search advanced[Title/Abstract]	<u>347027</u>	15:46:21
#1	Add	Search "Breast neoplasms"[MeSH Terms]	<u>257465</u>	15:45:41



ANEXO N° 2. Estudios de evaluación de la asociación entre la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado.



	Miksad et al. 2008
Modelo estadístico	Modelo de regresión lineal de efectos fijos ponderados $\text{Log}_{10}\text{HR}_{\text{SG}} = \alpha + \beta \cdot \text{log}_{10}\text{HR}_{\text{SLP}}$
Unidad de análisis	Individual y ECA
Correlación a nivel de pacientes	No se presenta resultados de la correlación entre SLP y SG a nivel de pacientes, la data individual se emplea únicamente para calcular los HR en los casos donde el ensayo no los reportó.
Correlación a nivel de ensayo ($\Delta\text{SLP}/\text{HR}_{\text{SLP}}$ y $\Delta\text{SG}/\text{HR}_{\text{SG}}$)	X_i : HR de SLP entre brazos de comparación (HR_{SLP}); Y_i : HR de SG entre brazos de comparación (HR_{SG})
Tamaño de muestra o número de observaciones	Tratamiento con antraciclinas: 16 ensayos, 17 pares de brazos de estudio y un total de 4323 pacientes. Tratamiento con taxanos: 15 ensayos, 17 pares de brazos de estudio y un total de 5893 pacientes
Estimaciones de correlación a nivel de pacientes	No se evaluó la correlación entre SLP y SG a nivel de pacientes
Estimaciones de correlación entre efecto del tratamiento	Tratamiento con antraciclinas: $R^2=0.49, R=0.70$ No se reporta el intervalo de confianza del R No se reporta el β de la asociación $\text{HR}_{\text{SLP}}-\text{HR}_{\text{SG}}$, solo el valor p ($p=0.0019$) Tratamiento con taxanos: $R^2=0.35, R=0.59$ No se reporta el intervalo de confianza del R No se reporta el β de la asociación $\text{HR}_{\text{SLP}}-\text{HR}_{\text{SG}}$, solo el valor p ($p=0.0012$)
Análisis de sensibilidad	Tratamiento con antraciclinas: -Sustituyendo HR publicados por calculados: $R^2=0.56, R=0.74$ No se reporta el intervalo de confianza del R No se reporta el β de la asociación $\text{HR}_{\text{SLP}}-\text{HR}_{\text{SG}}$, solo el valor p ($p=0.0005$) -Excluyendo ensayos con definiciones imprecisas de SLP: $R^2=0.46, R=0.67$ No se reporta el intervalo de confianza del R No se reporta el β de la asociación $\text{HR}_{\text{SLP}}-\text{HR}_{\text{SG}}$, solo el valor p



Miksad et al. 2008	
	<p>(p=0.0005)</p> <p>-Subgrupo de ensayos que reclutaron después de 1990:</p> <p>R²=0.34, R=0.58</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>No se reporta el β de la asociación HR_{SLP}- HR_{SG}, solo el valor p (p=0.13)</p> <p>-Subgrupo de ensayos que reclutaron antes de 1990:</p> <p>R²=0.51, R=0.73</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>No se reporta el β de la asociación HR_{SLP}- HR_{SG}, solo el valor p (p=0.03)</p> <p>Tratamiento con taxanos:</p> <p>-Sustituyendo HR publicados por calculados:</p> <p>R²=0.25, R=0.5</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>No se reporta el β de la asociación HR_{SLP}- HR_{SG}, solo el valor p (p=0.04)</p> <p>-Excluyendo ensayos con definiciones imprecisas de SLP:</p> <p>R²=0.59, R=0.76</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>No se reporta el β de la asociación HR_{SLP}- HR_{SG}, solo el valor p (p=0.036)</p> <p>-Subgrupo de ensayos que evaluaron 1ra línea de tratamiento:</p> <p>R²=0.61, R=0.78</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>No se reporta el β de la asociación HR_{SLP}- HR_{SG}, solo el valor p (p=0.022)</p> <p>-Subgrupo de ensayos que evaluaron 1ra línea de tratamiento:</p> <p>R²=0.48, R=0.69</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>No se reporta el β de la asociación HR_{SLP}- HR_{SG}, solo el valor p (p=0.038)</p>
Interpretación de resultados¹	No evalúa correlación entre SLP y SG con data a nivel de individual. No reporta el intervalo de confianza del R para la correlación entre los efectos del tratamiento. Finalmente, el R estimado es menor a 0.85. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.

ECA= ensayo clínico aleatorizado; SLP= sobrevida libre de progresión; SG= sobrevida global

¹ Según metodología para la validación de desenlaces subrogados en oncología descrita en la sección metodológica del presente dictamen.