



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. ° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE
SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO**



**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 pacientes con cáncer de mama metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS



ECA Ensayos clínicos aleatorizados

FDA Food & Drug Administration

HER2 Receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2

HR Hazard ratio

HR+ Receptores hormonales positivos

IC Intervalo de confianza

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

R Coeficiente de correlación

R² Coeficiente de determinación

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SLP Sobrevida libre de progresión

SG Sobrevida global

TP Tiempo hasta progresión

TFT Tiempo hasta falla al tratamiento



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGIA	8
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
B. ESTRATEGIA 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-ANÁLISIS	12
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIONES.....	19
VII. RECOMENDACIONES	20
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
IX. ANEXOS	23



I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y es el más frecuente en mujeres, por lo que se requiere contar con tratamientos eficaces y seguros para estos pacientes. Para la toma de decisiones en salud se requiere de evidencia sólida de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la supervivencia global (SG) y la calidad de vida. Sin embargo, en la actualidad la evidencia que respalda la eficacia de muchos de los medicamentos comercializados para el cáncer de mama evalúa la supervivencia 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 los desenlaces subrogados utilizados. El objetivo del presente dictamen es evaluar la evidencia científica a la fecha con respecto a la validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en cáncer de mama metastásico.



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 identificaron dos meta-análisis, de los cuales uno no cumplió con los criterios para la validación de desenlaces subrogados, y el segundo mostró una baja correlación entre la SLP y la SG tanto a nivel de pacientes como a nivel de ensayos. 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: La evidencia científica muestra que la SLP no cumple con los criterios de validación como subrogado de la SG y que aún no se ha evaluado su validez para la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama 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

Los aspectos generales del cáncer de mama metastásico se encuentran detallados en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, N. ° 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, N. ° 067-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, N. ° 081-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, N. ° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, N. ° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.

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 (HER2) 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 (“OMS | Cáncer” 2017).

El objetivo de los ECA en el campo de la oncología es proveer evidencia sólida de la eficacia y seguridad de una intervención, relativo a placebo, mejor terapia de soporte o control activo, con la finalidad de ofrecer a los pacientes un cuidado óptimo y mejorar su supervivencia (Driscoll and Rixe 2009). Por ello, los estudios que brindan información de mayor valor en el estudio del cáncer son los ECA que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la SG y la calidad de vida.

La SG se define, por lo general, como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el momento de la muerte por cualquier causa. El aumento en la SG es considerado el *gold standard* en la evaluación de respuesta al tratamiento o beneficios clínicos de nuevos fármacos contra el cáncer, sobre todo en el contexto de cánceres avanzados (Gutman et al. 2013). Esto se debe a su relevancia clínica, la objetividad en su medición, y la facilidad en su interpretación. De manera similar, la calidad de vida es considerada un desenlace de relevancia clínica debido a que permiten evaluar el efecto del medicamento desde la perspectiva del paciente. Tanto la SG como la calidad de vida son entonces los principales desenlaces de interés en el estudio del efecto de tratamientos oncológicos.

A pesar de la reconocida relevancia de los desenlaces mencionados, en la actualidad la evidencia que respalda la eficacia de muchos de los medicamentos oncológicos comercializados a nivel internacional corresponde a estudios que evalúan la SLP como desenlace principal, utilizado 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). Esto se emplea cuando no es posible evaluar un desenlace clínicamente relevante y es necesario recurrir a otros desenlaces que permitan aproximarse al estudio de dicho desenlace clínicamente relevante. Por lo general, las limitaciones para la evaluación de la SG están relacionadas al tiempo requerido para la observación de un número de muertes que permita una estimación confiable del efecto

del medicamento sobre la SG en una condición determinada. Es decir que, cuando la enfermedad tiene una progresión lenta, se requiere un tiempo de seguimiento largo para la estimación del efecto del tratamiento sobre la SG, lo cual demora la introducción del fármaco al mercado. Con la finalidad de acortar estos plazos, los investigadores utilizan la SLP como desenlace subrogado a manera de predictor del efecto del fármaco sobre la SG.

Para que un desenlace subrogado pueda ser empleado como tal, este debe ser validado de manera que se cuente con evidencia sólida de que el efecto de la intervención sobre el desenlace subrogado predice con 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 y cuyo valor predictivo sobre el desenlace clínicamente relevante es desconocido. Esto resulta un problema porque, frecuentemente, los beneficios de los medicamentos reportados en los estudios, y que son presentados como importantes progresos en el campo de la farmacología, se reportan en desenlaces subrogado no validados, por lo que se desconoce si estos se reflejan en un beneficio tangible para el 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 desde la perspectiva del paciente (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 metastásico.



III. METODOLOGIA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de sobrevida libre progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en cáncer de mama metastásico. 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 metastásico?

B. ESTRATEGIA 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 metaanálisis de ECA que evaluaran la asociación entre la SLP y la SG o la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se eligieron únicamente ECA y metaanálisis 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 principalmente 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 se cuenta con 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)

De acuerdo a los criterios de Buyse, la validación de un desenlace subrogado como tal requiere la evaluación de la asociación entre el desenlace subrogado y la variable de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente tanto a nivel de ensayos como a nivel individual. Además, estos criterios indican 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 específicos a ser utilizados en el presente dictamen corresponden a los descritos por IQWiG:

- Alta correlación: cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC) 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.

Los criterios de Buyse fueron elegidos 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 permiten 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.

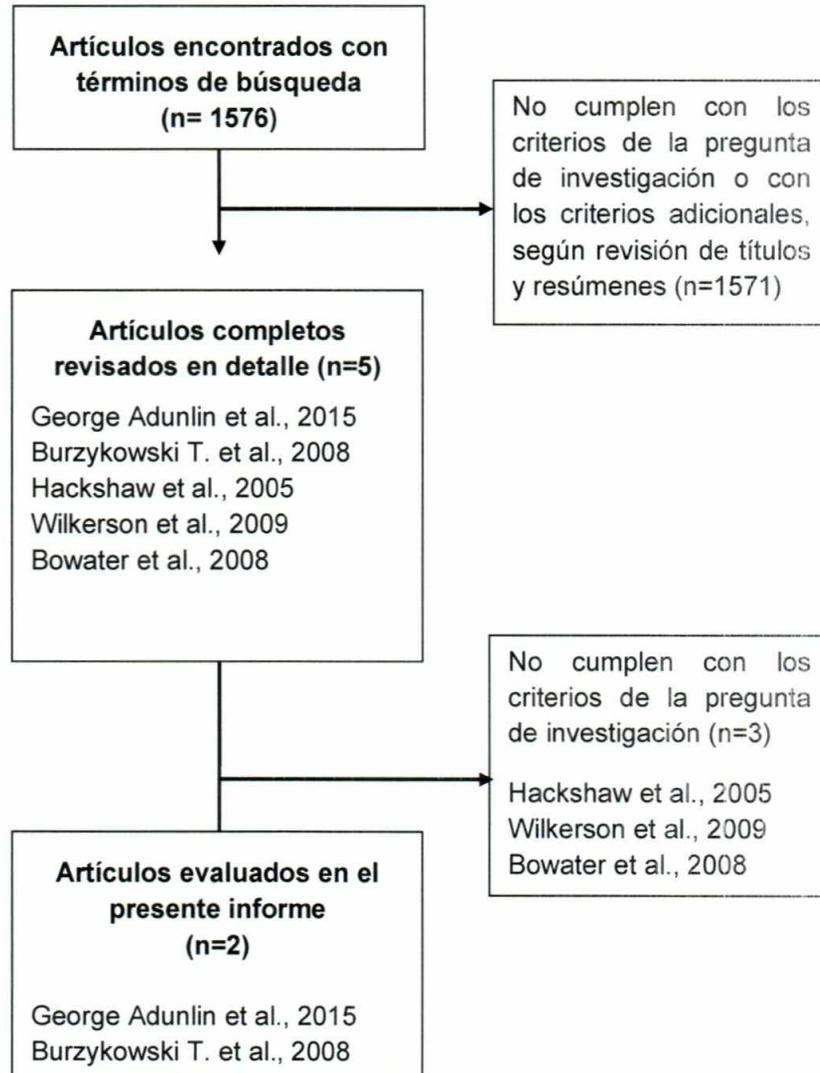
Finalmente, como parte de una valoración adicional de la evidencia se discutirá la fiabilidad de los estudios encontrados de acuerdo con los criterios de IQWiG:

- 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 SLP como subrogado de la SG y la calidad de vida.

Se incluyeron:

- George Adunlin et al., 2015 "Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis".
- Burzykowski T. et al., 2008 "Evaluation of tumor response, disease control and progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer".

No se incluyeron:

- Hackshaw et al., 2005 "Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer". No se incluyó por evaluar la validez en cáncer de mama avanzado, mas no metastásico.
- 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 se incluyó por encontrarse desactualizado, y contar con un meta-análisis actual.
- Bowater et al., 2008 "The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer". No se incluyó por no ser específico para cáncer de mama metastásico.

No se identificaron estudios que asocien la SLP con la calidad de vida.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. META-ANALISIS

George Adunlin et al 2015. "Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis". 2015 (Adunlin, Cyrus, and Dranitsaris 2015)

La revisión sistemática y análisis de correlación tuvo como objetivo evaluar la validez de la SLP como un subrogado de SG en la evaluación de respuesta al tratamiento con antraciclinas, taxanos y/o terapia dirigida en pacientes con cáncer de mama metastásico. No se incluyeron estudios que evaluaron terapias hormonales por tener un mecanismo de acción único. Se consideraron ECA controlados en la población mencionada entre 1990 y 2015. Se incluyeron 72 ECA en el análisis, con un total de 84 brazos de estudio y una media de tamaño muestral de 149 y 144 pacientes en el brazo control y el experimental, respectivamente.

Los dos desenlaces principales utilizados para evaluar la asociación entre SLP y SG fueron la correlación entre el hazard ratio (HR) de SLP (HR_{SLP}) y el HR de SG (HR_{SG}) y la correlación entre las diferencias en las medianas de SLP (ΔSLP) y en SG (ΔSG) entre los brazos de estudio de los ensayos. Para evaluar la asociación se utilizaron análisis de regresión multivariados ponderados, uno para HR y otro para diferencias en medianas. Las otras variables independientes incluidas en el modelo fueron línea de tratamiento, terapia combinada vs monoterapia, año de publicación, región en la que se llevó a cabo el estudio (E.E.U.U vs Europa vs global), desenlace principal del ensayo (SLP, tiempo hasta progresión (TP), tiempo hasta falla al tratamiento (TFT) o SG), si la definición de SLP se condice con la definición actual de la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food & Drug Administration*), si el ensayo incorporó la censura de data en el análisis, si se permitió el *coss-over* del grupo control al experimental. De estas variables, se eligieron las incluidas en el modelo final utilizando el método de eliminación "hacia atrás".

De interés para el presente dictamen, se tiene que la SLP, cuya validez como subrogado se encuentra en evaluación, puede tener diferentes definiciones o diferente nombre. En este sentido, se describe que los estudios incluidos en el análisis de correlación han utilizado SLP, TP o TFT. No se especifica las definiciones de estas variables dentro de cada estudio; sin embargo, los autores del artículo han tomado en consideración si estas variables se cifren o no a la definición actual de SLP de la FDA, la cual sigue los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, por sus siglas en inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).



Modelo utilizando HR

Las variables que quedaron en el modelo que utilizó HR fueron en la región que se llevó a cabo el ensayo y presencia de *cross-over* del grupo control al grupo experimental.

El coeficiente de determinación o R^2 de 0.31 indica tan solo el 31 % de la variabilidad observada en HR_{SG} es explicada por el modelo que incluye HR_{SLP} , región y presencia de *cross-over*. En este punto no es posible aplicar los criterios de IQWiG mencionados en la sección metodológica, debido a que no se muestra el IC del coeficiente de correlación R. Sin embargo, el coeficiente de determinación indica una correlación baja entre las variables de interés.

El coeficiente del modelo (β) que relaciona HR_{SLP} con HR_{SG} es de 0.18 ($ES=0.086$, $p=0.04$). Si bien se muestra una asociación positiva entre las variables para cualquier línea de tratamiento, donde una reducción en HR_{SLP} correlaciona con una reducción en el HR_{SG} , se puede observar que la magnitud de la asociación es bastante modesta y la significancia estadística de esta asociación es marginal. Estos resultados no permiten concluir con respecto a la SLP como subrogado de SG.

Adicionalmente, el modelo muestra que los estudios globales arrojaron HR más bajos en aproximadamente 16 %, lo cual quiere decir que los estudios globales reportaron mayores beneficios de la intervención, en comparación con los estudios llevados a cabo en Europa ($p=0.025$). En cuanto a la presencia de *cross-over* en el estudio, se observó que tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre el HR_{SG} ($\beta=0.074$, $p=0.039$), aunque la magnitud del efecto es pequeña.

Modelo utilizando diferencias en medianas

Las variables independientes incluidas en el modelo final fueron SLP, región, *cross-over* y línea de tratamiento (1ra o 2da vs ≥ 3).

El R^2 de 0.44 indica que el 44 % de la variabilidad observada en SG es explicada por las variables incluidas en el modelo. Nuevamente, en este punto no es posible aplicar los criterios de IQWiG debido a que no se muestra el intervalo de confianza del coeficiente de correlación R. Sin embargo, el coeficiente de determinación indica una correlación baja entre las variables de interés.

El coeficiente del modelo (β) para ΔSLP es de 0.79 ($ES=0.24$, $p=0.001$), lo cual indica que por cada mes adicional de SLP ganado, la ganancia en SG es de 0.79 meses, en el grupo experimental en relación al grupo control. Se tiene entonces que la ganancia en SLP no se condice con la ganancia en SG, por lo que, si se tomara la SLP como subrogado, se estaría sobreestimando el efecto del tratamiento sobre la SG.

Adicionalmente, se encontró que los ensayos que evaluaron tratamiento de tercera línea o más reportaron un beneficio menor en SG por aproximadamente 3.1 meses (ES=1.33, p=0.023), en comparación con los que evaluaron tratamientos en primera o segunda línea. Asimismo, los ensayos globales reportaron una ganancia en SG de 2.5 meses, en comparación a los ensayos europeos; y los ensayos que permitieron *cross-over* mostraron un incremento de 2.7 meses en SG, en comparación con los que no lo permitieron (ES=1.22, p=0.029).



Valoración:

En cuanto a la fuerza de la correlación entre las variables de interés, se tiene en primer lugar que no se muestran los IC de los coeficientes de correlación de los modelos. De los estimados reportados se puede concluir que los modelos muestran correlaciones bajas. Así, el R del modelo de HR es 0.55, por lo que el límite inferior de su intervalo de confianza también se encontrará por debajo de 0.85, lo cual implicaría una correlación media, y en caso se encontrará por debajo de 0.7 implicaría una correlación baja. Asimismo, el β de la asociación entre HR_{SLP} y HR_{SG} dentro del modelo fue de 0.18, lo cual muestra una correlación baja entre las variables. En cuanto al modelo de medianas, el R fue 0.66, por lo que el límite inferior de su intervalo de confianza también se encontrará por debajo de 0.85, lo cual implicaría una correlación media, y en caso se encontrará por debajo de 0.7 implicaría una correlación baja. Por otra parte, el β de la asociación entre HR_{SLP} y HR_{SG} dentro del modelo fue de 0.79, lo cual muestra una correlación media entre las variables. Finalmente, siguiendo los criterios propuestos por Burzykowski y Buyse, se tiene que el estudio evalúa la correlación entre las variables de interés únicamente a nivel de ECA y no a nivel de pacientes, por lo que con esta información únicamente no sería posible conocer si la SLP es un subrogado adecuado de la SG en cáncer de mama metastásico.



En conjunto, la ausencia de una validación a nivel individual y las correlaciones bajas indican que la validez de la SLP como un desenlace subrogado de SG es incierto. Es decir que, no existe evidencia científica que respalde el uso de SLP como desenlace subrogado de SG.

Burzykowski T. et al "Evaluation of tumor response, disease control and progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer" 2008 (Burzykowski et al. 2008)

Estudio de validación de SLP, respuesta tumoral y control de la enfermedad como desenlaces subrogado de SG. Se tomó la data individual de los pacientes incluidos en 11 ECA que compararon el uso de terapia combinada de antraciclinas con taxanos versus terapia basada en antraciclinas, o que compararon monoterapia con antraciclinas versus monoterapia con taxanos como primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico. Las variables registradas fueron:



- Centro
- Fecha de aleatorización
- Fecha de última observación (o fecha de muerte)
- Estatus de supervivencia
- Causa de muerte
- Respuesta tumoral
- Fecha de progresión
- Estatus de progresión
- Número de órganos involucrados al inicio
- Enfermedad visceral al inicio
- Status de receptores de estrógeno al inicio (positivo o negativo)

El estudio ha llevado a cabo análisis de la capacidad predictiva de SLP o TP sobre la SG, y además de control de la enfermedad y respuesta tumoral sobre la SG. Los análisis se han realizado por un lado empleando data individual por paciente para cada ECA incluido con la finalidad de evaluar la capacidad predictiva de la SLP sobre la SG (i.e. medianas); y por otro lado utilizando los estimados de los ECA (i.e. HR)

El análisis estadístico empleado para evaluar la asociación entre la SLP y la SG fue la correlación de Spearman. El análisis estadístico empleado para evaluar la asociación entre el efecto del tratamiento sobre la SLP y el efecto sobre la SG, los autores utilizaron un modelo conjunto basado en la copula de Hougaard. Para dicha evaluación, los autores podrían haber hecho una regresión con data a nivel individual de pacientes utilizando las diferencias en las medianas en un modelo ajustado por la intervención como modificador de efecto.

Asociación entre SLP y SG (*patient-level*)

El coeficiente de correlación entre SLP y SG fue 0.688 (IC 95 % = 0.686-0.690), no se reporta el valor p ni la ecuación correspondiente. La magnitud de este coeficiente de correlación es considerada como baja de acuerdo a los criterios de IQWiG.

Asociación entre el efecto del tratamiento sobre la SLP y sobre la SG (*trial-level*)

El coeficiente de correlación entre el efecto del tratamiento sobre la SLP (HR_{SLP}) y sobre la SG (HR_{SG}) fue 0.48 (IC 95 % = -0.34 a 1.30). Estos valores reflejan una correlación baja e imprecisa entre las variables, incluso se observa en el límite inferior del IC que la asociación puede tomar valores negativos.

Valoración:

En cuanto a la fuerza de la correlación entre las variables de interés, en el modelo a nivel de pacientes el límite inferior del IC del coeficiente de correlación se encuentra por debajo de 0.7, lo cual implica una correlación baja. En cuanto al modelo de HR, el límite inferior es negativo, lo cual implica una correlación baja. En cuanto a los niveles de validación necesarios, descritos por Burzykowski y Buyse, se tiene que el estudio evalúa la asociación entre las variables de interés tanto a nivel de ECA como a nivel de pacientes.

En conjunto, la presencia de una evaluación a nivel de ECA y a nivel de pacientes de una correlación baja indican que la SLG no es un desenlace subrogado válido de SG en el estudio de cáncer de mama metastásico. Es decir que, no existe evidencia científica que respalde el uso de SLP como desenlace subrogado de SG en cáncer de mama para el estudio de intervenciones con antraciclinas y taxanos.



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 metastásico. Así, se han identificado dos estudios: una RS y análisis de correlación que tuvo como objetivo evaluar la validez de la SLP como un subrogado de SG en la evaluación de respuesta al tratamiento con antraciclinas, taxanos y/o terapia dirigida en pacientes con cáncer de mama metastásico; y un meta-análisis de SLP, respuesta tumoral y control de la enfermedad como desenlaces subrogado de SG en cáncer metastásico el cual evaluó la asociación tanto a nivel de pacientes como a nivel de ECA.



La RS con análisis de correlación utilizó análisis de regresión multivariados ponderados para evaluar la asociación entre los efectos del tratamiento sobre la SLP y sobre la SG, empleando tanto HR como diferencias de medianas entre brazos de estudio (Δ). En cuanto a la fuerza de la correlación entre las variables de interés, se tiene en primer lugar que no se muestran los IC de los coeficientes de correlación de los modelos. De los estimados reportados se puede concluir que los modelos muestran correlaciones bajas o moderadas. Así, el R del modelo de HR es 0.55, por lo que el límite inferior de su IC también se encontrará por debajo de 0.85, lo cual implicaría una correlación media, y en caso se encontrará por debajo de 0.7 implicaría una correlación baja. Asimismo, el β de la asociación entre HR_{SLP} y HR_{SG} dentro del modelo fue de 0.18, lo cual muestra una correlación baja entre las variables. En cuanto al modelo de medianas, el R fue 0.66, por lo que el límite inferior de su IC también se encontrará por debajo de 0.85, lo cual implicaría una correlación media, y en caso se encontrará por debajo de 0.7 implicaría una correlación baja. Por otra parte, el β de la asociación entre HR_{SLP} y HR_{SG} dentro del modelo fue de 0.79, lo cual muestra una correlación media entre las variables. La correlación baja o media y la ausencia de una evaluación de la correlación a nivel individual indican que la validez de la SLG como un desenlace subrogado de SG es incierto. Es decir que, no existe evidencia científica que respalde el uso de SLP como desenlace subrogado de SG. Adicionalmente, la fiabilidad de la evidencia es moderada, ya que se tiene que este no cumple con la mayoría de los criterios descritos previamente definidos.



El segundo estudio identificado fue el de evaluación de la validez de SLP, respuesta tumoral y control de la enfermedad como desenlaces subrogado de sobrevida global, tanto a nivel de pacientes como a nivel de ensayos. En cuanto a la fuerza de la correlación entre las variables de interés, en el modelo a nivel de pacientes el límite inferior del IC del coeficiente de correlación se encuentra por debajo de 0.7, lo cual implica una correlación baja. En cuanto al modelo de HR, el límite inferior es negativo, lo cual implica una correlación baja. La correlación baja tanto a nivel individual como a nivel de ensayos indica que la SLG no es un desenlace subrogado válido de la SG. Es decir que, la evidencia científica no respalde el uso de SLP como desenlace

subrogado de SG. Adicionalmente, la fiabilidad de la evidencia es moderada a baja ya que se tiene que el estudio no cumple con la mayoría de los criterios descritos previamente.



En conjunto, 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 metastásico, más bien muestran que la SLP no es desenlace subrogado válido de la SG. 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, de acuerdo con RS 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 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 permiten concluir únicamente acerca de la ausencia de validación de la SLP como subrogado de la SG en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento con taxanos, antraciclinas y terapia dirigida.

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 metastásico. Así, se han identificado dos estudios: una RS y análisis de correlación que tuvo como objetivo evaluar la validez de la SLP como un subrogado de SG en la evaluación de respuesta al tratamiento con antraciclinas, taxanos y/o terapia dirigida en pacientes con cáncer de mama metastásico; y un estudio de validación de SLP, respuesta tumoral y control de la enfermedad como desenlaces subrogado de SG en cáncer metastásico el cual evaluó la asociación tanto a nivel de pacientes como a nivel de ECA.
- La evidencia muestra una correlación baja entre la SLP y la SG tanto a nivel de ensayos como a nivel de pacientes. Frente a ello, se puede concluir que la evidencia no apoya el uso de SLP como subrogado de SG en la evaluación de la eficacia a tratamiento en cáncer de mama metastásico. Cabe mencionar que los resultados del presente dictamen permiten concluir únicamente acerca de la evaluación de la SLP como subrogado de la SG en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento con taxanos, antraciclinas y terapia dirigida. Adicionalmente, los estudios identificados muestran que la confiabilidad de la evidencia que respalda el uso de SLP como subrogado de SG en pacientes con cáncer de mama metastásico es moderada o baja. 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 metastásico. Por ello, la evidencia que respalde la eficacia del uso de fármacos para el tratamiento de esta condición debe 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 metastásico.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Adunlin, George, John W. W. Cyrus, and George Dranitsaris. 2015. "Correlation between Progression-Free Survival and Overall Survival in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines, Taxanes, or Targeted Therapies: A Trial-Level Meta-Analysis." *Breast Cancer Research and Treatment* 154 (3):591–608. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3643-5>.



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. Ollansky, 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>.

"OMS | Cáncer." n.d. WHO. Accessed December 16, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.

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. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Search	PubMed	Items found
	Fecha: 30/11/2017	
#7	#3 AND #4 AND #5 AND #6	1576
#6	Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab]	145097
#5	relat*[tiab] OR predict*[tiab] OR endpoint*[tiab] OR end point*[tiab] OR surrogat*[tiab] OR validat*[tiab] OR correlat*[tiab]	6409911
#4	"Disease-Free Survival"[mesh] OR Disease Free Survival[tiab] OR Survival Disease[tiab] OR Progression Free[tiab] OR DFS[tiab] OR PFS[tiab]	10725
#3	#1 AND #2	50026
#2	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab]	394309
#1	"Breast neoplasms"[mesh]	256660

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 metastásico



	Adunlin et al 2015	Burzykowski et al 2008
Modelo estadístico	Modelos de regresión multivariados ponderados	Correlación de Spearman y modelo conjunto basado en la copula de Hougaard
Unidad de análisis	ECA	ECA e individual
Correlación a nivel de pacientes	No se presenta resultados de la correlación entre SLP y SG a nivel de pacientes.	X_1 : SLP en meses; Y_1 : SG en meses
Correlación a nivel de ensayo (Δ SLP/ HR_{SLP} y Δ SG/ HR_{SG})	X_1 : HR de SLP entre brazos de comparación (HR_{SLP}); Y_1 : HR de SG entre brazos de comparación (HR_{SG}) X_2 : Diferencia de medianas de SLP entre brazos de comparación (Δ SLP); Y_2 : Diferencia de medianas SG entre brazos de comparación (Δ SG)	X_1 : HR de SLP entre brazos de comparación (HR_{SLP}); Y_1 : HR de SG entre brazos de comparación (HR_{SG})
Tamaño de muestra o número de observaciones	72 ECA, con un total de 84 brazos de estudio y una media de tamaño muestral de 149 y 144 pacientes en el brazo control y el experimental, respectivamente.	11 ECA
Estimados de correlación a nivel de pacientes	No se evaluó la correlación entre SLP y SG a nivel de pacientes	$R=0.688$; $IC95\%=0.686-0.690$
Estimados de correlación entre efecto del tratamiento	Modelo con HR: $R^2=0.31$, $R=0.55$ Modelo corregido por región y presencia de <i>cross-over</i> No se reporta el intervalo de	$R=0.48$; $IC95\%=-0.34$ a 1.30

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2017
 VALIDEZ DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA
 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO



	Adunlin et al 2015	Burzykowski et al 2008
	<p>confianza del R</p> <p>β de la asociación $HR_{SLP}-HR_{SG}=0.18$ (ES=0.086, p=0.04)</p> <p>Modelo con medianas:</p> <p>$R^2=0.44$, $R=0.66$</p> <p>Modelo corregido por región, presencia de <i>cross-over</i> y línea de tratamiento</p> <p>No se reporta el intervalo de confianza del R</p> <p>β de la asociación $\Delta SLP-\Delta SG=0.79$ (Es=0.24, p=0.001)</p>	
Análisis de sensibilidad	No se llevó a cabo un análisis de sensibilidad	No se llevó a cabo un análisis de sensibilidad
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.	Correlación baja tanto a nivel de pacientes como a nivel de ensayo, de acuerdo a los criterios de IQWiG.

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.