



**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. ° 002-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 CÁNCER DE OVARIO  
METASTÁSICO**

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

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Enero, 2018*



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

## EQUIPO REDACTOR

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



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

## LISTA DE ABREVIATURAS



ECA            Ensayo clínico aleatorizado

EMA            European Medicine Agency

FDA            Food & Drug Administration

HR             Hazard ratio

IC             Intervalo de confianza

IQWiG         Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

MA            Metaanálisis

PERCIST      Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors

R<sup>2</sup>            Coeficiente de determinación

R             Coeficiente de la correlación de Pearson

RECIST        Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RS            Revisión sistemática

SG            Sobrevida global

SLP            Sobrevida libre de progresión



## CONTENIDO

|       |   |    |
|-------|---|----|
| I.    | RESUMEN EJECUTIVO.....  | 5  |
| II.   | INTRODUCCIÓN .....  | 6  |
| III.  | METODOLOGÍA.....  | 8  |
| A.    | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....  | 8  |
| B.    | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....   | 8  |
| C.    | 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 O 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.....  | 14 |
| VI.   | CONCLUSIONES .....  | 16 |
| VII.  | RECOMENDACIONES.....  | 17 |
| VIII. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....   | 18 |
| IX.   | ANEXOS.....   | 20 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

**ANTECEDENTES:** El cáncer de ovario metastásico es la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer y ha significado, sólo en EE. UU., 22.260 fallecimientos durante el año 2017 (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, el cáncer de ovario representa el 3.9 % de las muertes por cáncer durante el periodo 2010-2012 (INEN, 2012). El objetivo del presente dictamen metodológico fue evaluar la validez de la supervivencia libre de progresión (SLP) como desenlace subrogado de la supervivencia global (SG) o la calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico.



**METODOLOGÍA:** Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre del 2017. Se propuso como criterios de evaluación los estudios de Buyse, que se basan en valorar la correlación a nivel individual y a nivel de ECA, y los puntos de corte de la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) para determinar la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG o calidad de vida.



**RESULTADOS:** Tras la búsqueda de la literatura se encontró un estudio y un resumen que evalúan, a nivel de ECA, la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida de los pacientes con cáncer de ovario metastásico. El resumen encontrado, a pesar de mostrar un supuesto alto nivel de correlación, no muestra información sobre su significancia estadística por lo que no puede ser empleado como evidencia. Ninguno de los estudios cumple con los criterios de Buyse ni de IQWiG. Asimismo, no se encontró evidencia que emplee calidad de vida como desenlace final.

**CONCLUSIONES:** Es así como se concluye que no se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP sobre SG o de calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario 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 ovario metastásico es la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer (5 % del total de fallecimientos por cáncer) y ha significado, sólo en EEUU, 43.170 nuevos casos y 22.260 fallecimientos durante el año 2017. La mayoría de casos se presentan en estadios avanzados (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, el cáncer de ovario representa el 3.5 % de casos nuevos de neoplasias malignas y causando el 3,9 % de las muertes por cáncer durante el periodo 2010-2012 (INEN, 2012).

La SG y la calidad de vida son desenlaces finales de gran importancia debido a que tienen una alta relevancia clínica y son evidencia directa del beneficio clínico del tratamiento oncológico que recibe el paciente. Sin embargo, medir estos dos desenlaces implica el uso de recursos y de tiempo. Es por ello que se suele emplear desenlaces indirectos o secundarios como subrogados. Los desenlaces subrogados son mediciones de laboratorio o signos físicos indirectos empleados para determinar cómo un paciente siente, funciona o sobrevive. Estos desenlaces subrogados son empleados en los ECA por el menor tiempo que requiere su medición, en comparación con 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, este 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 estos cambios no son 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 demostrado que los medicamentos que son 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 heterogeneidad en las opiniones de las agencias sobre un mismo desenlace subrogado, pudiendo ser aceptado por una agencia y rechazado por otra. Es por ello que se debe validar un desenlace intermedio si se pretende 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 con 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).

Es claro que 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 cáncer de ovario 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 cáncer de ovario 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.º 1.

#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

#### D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

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 debe:

- 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 cuales definido claramente en los ECA (FDA, 2015).

## E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG O 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 ECAs (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 de Alemania (IQWiG) 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:

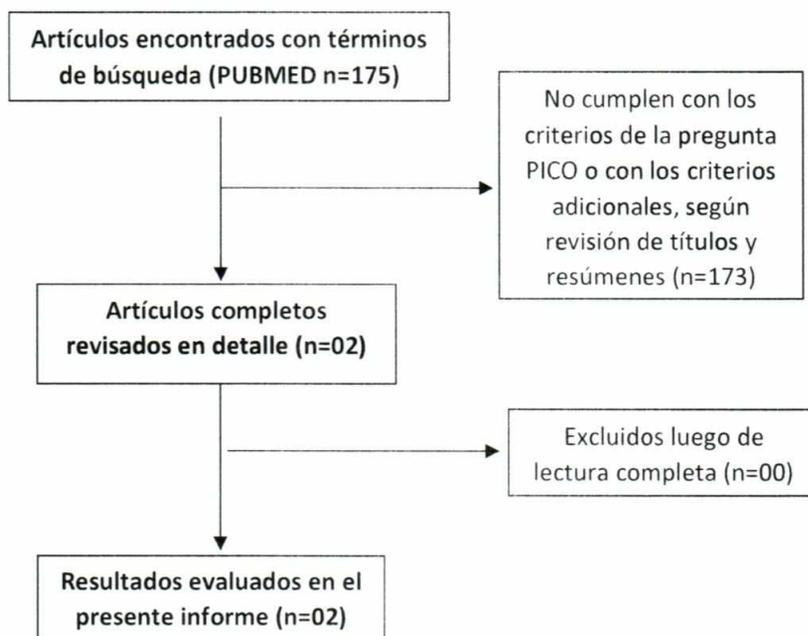
- Determinar los puntos de corte para establecer la validez de la correlación analizada:
  - Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación en ambos niveles (nivel individual y nivel de ensayo clínico): Coeficiente de correlación<sup>1</sup> (límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 %)  $\geq 0.85$  o coeficiente de determinación<sup>2</sup> (límite inferior del IC 95 %)  $\geq 0.72$ .
  - Considerar como falta de validez: Coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %)  $\leq 0.7$  o Coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %)  $\leq 0.49$ .



<sup>1</sup> Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson (R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).  
<sup>2</sup> Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R<sup>2</sup>.

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



#### A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

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

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Colloca, V. et al., 2017, que es una RS sobre SLP y TRG como desenlaces subrogados en pacientes en quimioterapia y terapia biológica debido a cáncer de ovario avanzado.
- Shimokawa, M. et al., 2015 (artículo en japonés y sólo el resumen se encuentra en inglés) que analiza la relación entre SLP y SG en ECA de fase III de quimioterapia de primera línea por cáncer de ovario epitelial avanzado.

## B. DESCRIPCIÓN Y LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. METAANÁLISIS



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

El presente estudio es una RS de ECA de fase III de pacientes en quimioterapia y terapia biológica debido a cáncer de ovario avanzado y se determinó la diferencia entre brazos terapéuticos entre SG y SLP mediante el coeficiente de correlación Spearman. Así mismo, se evaluó el efecto del tratamiento sobre SLP, SG y TRG mediante el logaritmo de sus hazard ratio (HR o RR). Se realizaron regresiones lineales evaluando la SG como función de SLP y TRG.



#### Resultados

Se encontraron 36 ECA sobre la relación entre SLP y SG encontrándose un  $R=0.551$  y una regresión lineal del HR de SLP y SG que reporta  $R^2=0.506$  ( $\beta=0.711$ ,  $p<0.001$ ). Los autores refieren que existe una diferencia en la correlación entre SLP y SG en los estudios antes del año 2003 ( $R^2=0.705$ ) y posterior al 2002 ( $R^2=0.398$ ).

#### Comentarios

Los resultados muestran que SLP presenta una correlación moderada con SG, pero al diferenciar los estudios según el año de publicación, la correlación presenta una disminución en los ECA más recientes (posteriores al año 2002), lo que es atribuido por los autores del estudio por las nuevas terapias que extienden la supervivencia post progresión, y por tanto afectan la asociación entre SLP y SG. Los resultados encontrados no presentan una correlación a nivel individual, por lo que no cumple con los criterios de Buyse, y el nivel de correlación a nivel de ECA se encuentra por debajo de lo requerido para cumplir con los puntos de corte del IQWiG, y así poder validar SLP como subrogado de SG. Finalmente, el estudio no incluyó calidad de vida como desenlace final.

**Shimokawa, M. Ohki, M. Kaku, T. - Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in phase III trials of first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (Shimokawa, Ohki, & Kaku, 2015)**

El resumen en inglés del estudio japonés refiere que los autores analizan la relación entre SLP y SG en ECA de fase III de quimioterapia de primera línea por cáncer de ovario epitelial avanzado.

## Resultados

El resumen del estudio muestra una fuerte correlación entre SLP y SG,  $R=0.83$ , mas no muestra su IC ni valor p.



## Comentarios

Este resumen del estudio muestra una correlación alta entre SLP y SG, sin embargo, no muestra el IC ni el valor p, y la correlación sólo se ha analizado a nivel de ECA. A pesar de que sólo se tiene acceso al resumen, los resultados del estudio no son suficientes para cumplir con los criterios de Buyse, y el valor puntual de la correlación no permite establecer si cumple con el límite inferior del coeficiente de correlación establecido por los puntos de corte del IQWiG. Por todo ello, basado en el resumen analizado, SLP no puede ser considerado un desenlace subrogado de SG en pacientes con cáncer de ovario avanzado. No se ha incluido calidad de vida en los resultados mostrados por el estudio.



## V. DISCUSIÓN

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta diciembre 2017, con respecto a la validez de la SLP como desenlace subrogado en cáncer de ovario metastásico con respecto a la SG y calidad de vida, la cual fue evaluada según los criterios de Buyse y los puntos de corte de la metodología 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.

Tras 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 Colloca et al., 2017 encontró una correlación moderada a nivel de ECA entre SLP y SG en pacientes adultos con cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, esta correlación disminuye si se analizan sólo los estudios publicados después del año 2002. Los autores del estudio Colloca et al., 2017 consideran que esto se debe a mejoras en el tratamiento y por tanto mayor supervivencia post progresión. Con respecto al estudio de Shimokawa et al., 2015 se tuvo acceso al resumen en inglés, que sólo presentó una correlación alta a nivel de ECA entre SLP y SG, sin embargo, no muestra los valores p, ni IC, por lo que la fiabilidad de la evidencia es baja. Así mismo, no se encontró evidencia sobre calidad de vida como desenlace final.

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

Así, a la fecha, no se ha encontrado evidencia sólida que permita sustentar que SLP sea un desenlace subrogado de SG o de Calidad de vida en pacientes adultas con cáncer de ovario metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la supervivencia global o calidad de vida en estos pacientes.

Teniendo en cuenta lo analizado en este dictamen sobre el uso de la SLP como desenlace subrogado de SG o calidad de vida, los decisores sanitarios, profesionales de la salud y pacientes deben optar por el uso de medicamentos para cáncer de ovario metastásico que sean eficaces y seguras al haber brindado beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, en términos de una mayor SG y/o calidad

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 002-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 CÁNCER DE OVARIO METASTÁSICO

de vida. Es por ello que, mientras que no se disponga de estudios que permitan demostrar a validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, la eficacia a clínica de las terapias para cáncer de ovario metastásico debería seguir siendo evaluada en base a los resultados de SG y calidad de vida. Por ello, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de cáncer de ovario metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



## VI. CONCLUSIONES



- El cáncer de ovario metastásico es la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer (5 % del total de fallecimientos por cáncer) y ha significado, sólo en EEUU, 43,170 nuevos casos y 22,260 fallecimientos durante el año 2017. La mayoría de casos se presentan en estadios avanzados (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, el cáncer de ovario representa el 3.5 % de casos nuevos de neoplasias malignas y causando el 3.9 % de las muertes por cáncer durante el periodo 2010-2012 (INEN, 2012).



- Al realizar la búsqueda sistemática sólo se encontró un estudio y un resumen, ninguno de los dos permite el análisis a nivel individual, con lo que no se puede cumplir con los criterios de Buyse (correlación a nivel individual y a nivel de efecto del tratamiento), y con respecto a los puntos de corte del IQWiG, que se están considerando para validar a SLP como desenlace subrogado de SG, ningún resultado de las correlaciones analizadas logra superar el punto de corte mínimo requerido.
- Así, no se encontró evidencia científica que permita validar la capacidad predictiva de la SLP sobre SG o de calidad de vida. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario metastásico. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ECA de cáncer de ovario metastásico que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.

## VII. RECOMENDACIONES

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



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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>

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

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

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>

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

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

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

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

Matulonis, U. A., Oza, A. M., Ho, T. W., & Ledermann, J. A. (2015). Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*, 121(11), 1737-1746. <https://doi.org/10.1002/cncr.29082>

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

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

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

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

Shimokawa, M., Ohki, M., & Kaku, T. (2015). Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in phase III trials of first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 36(4), 370-375.

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      | "Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "ovar* neoplas*"[Tiab] OR "ovar* cancer*"[Tiab] OR "ovar* tumor*"[Tiab]   | 75482                   |
| #02      | "Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab] OR advanced   | 818750                  |
| #03      | #1 AND #2  | 15786                   |
| #04      | "Disease-Free Survival"[mesh] OR "Disease Free Survival"[Tiab] OR "Survival Disease"[Tiab] OR "Progression Free"[Tiab] OR DFS[Tiab] OR PFS[Tiab] | 107409                  |
| #05      | correlat*[tiab] OR validat*[tiab] OR surrogat*[tiab] OR endpoint*[Tiab] OR end point*[Tiab] OR predict*[Tiab] OR relation*[Tiab]                 | 4150438                 |
| #06      | #3 AND #4 AND #5   | 805                     |
| #07      | Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Related"[Tiab] OR "Quality Of Life"[Tiab]                                | 422930                  |
| #08      | #06 AND #07  | 483                     |



**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 CÁNCER DE OVARIO METASTÁSICO**

| Descripción   | Colloca et al., 2017  | Shimokawa et al., 2015 (Ábtract) |
|---|---|----------------------------------|
| <b>Modelo estadístico</b>   | Regresión lineal  | No indicado en el resumen        |
| <b>Unidad de análisis</b>   | ECA de fase III   | ECA de fase III                  |
| <b>Correlación entre desenlaces (SLP y SG)</b>                                      | X <sub>1</sub> : Diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación del ECA (ΔSLP)<br>Y <sub>1</sub> : Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)                    | No indicado en el resumen        |
| <b>Correlación entre efecto del tratamiento (ΔSLP/HR para SLP y ΔSG/HR para SG)</b> | X <sub>2</sub> : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP)<br>Y <sub>2</sub> : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG) | No indicado en el resumen        |
| <b>Tamaño de muestra o número de observaciones</b>                                  | 36 comparaciones en correlación entre desenlaces  | No indicado en el resumen        |
| <b>Estimaciones de correlación entre desenlaces</b>                                 | R=0.551   | R=0.83                           |
| <b>Estimaciones de correlación entre efecto del tratamiento</b>                     | R <sup>2</sup> =0.506 (b=0.711, p<0.001)  | No indicado en el resumen        |



| <b>Descripción</b>                  | <b>Colloca et al., 2017</b>  | <b>Shimokawa et al., 2015 (Abstract)</b>   |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Interpretación de resultados</b> | No evalúa correlación entre SLP y SG a nivel individual. No reporta el intervalo de confianza del $R^2$ para la correlación entre los efectos del tratamiento, no obstante, el valor puntual de $R$ es menor de 0.85 y de $R^2$ es menor a 0.72. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG. | El valor puntual de $R$ es menor a 0.85 y el estudio sólo analiza la correlación a nivel de ECA. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG. |

