



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. ° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
VALIDEZ DE TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO DESENLACE  
SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA 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 tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

## LISTA DE ABREVIATURAS



ECA            Ensayos clínicos aleatorizados

HER2            Receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2



HR            Hazard ratio

IC 95 %            Intervalo de confianza al 95 %

IQWiG            Instituto de Calidad y Eficiencia en Ciencias la Salud

MA            Metaanálisis



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

SLP            Sobrevida libre de progresión

SG            Sobrevida global

TR            Tasa de respuesta



TRO            Tasa de respuesta objetiva

## CONTENIDO


<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>III. METODOLOGIA .....</b>	<b>8</b>
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	8
B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	8
D. METODOLOGIA DE VALIDACION.....	8
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	11
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	12
i. META-ANALISIS .....	12
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>18</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>19</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>20</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO



**ANTECEDENTES:** El cáncer de mama es cáncer más frecuente en mujeres, y el segundo cáncer más común en el mundo, por lo que se requiere contar con medicamentos eficaces y seguros para el tratamiento de esta condición. Para la toma de decisiones en el tratamiento de cáncer de mama se requiere evidencia sólida de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la sobrevida 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 tasa de respuesta objetiva (TRO) 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 respecto a la validación de la TRO 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 identificó un metaanálisis (MA) que no cumplió con los criterios de validación ya que no evaluó la correlación entre TRO y SG a nivel de pacientes, y la correlación que reporta a nivel de ensayos es baja. Con respecto a la calidad de vida, no se encontró evidencia que evalúe la capacidad predictiva de la TRO sobre dicha variable.

**CONCLUSIÓN:** La evidencia científica muestra que la TRO 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 TRO es un desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en estos pacientes.

## II. INTRODUCCIÓN

Los aspectos generales del cáncer de mama metastásico se encuentran detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.

Brevemente, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres y el segundo más común en el mundo. Entre 15 % y 20 % de los cánceres de mama presentan receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2 (HER2) negativos, y se encuentran asociados a pobre pronóstico.

La finalidad de los ensayos clínicos aleatorizados (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, para así ofrecer a los pacientes un cuidado óptimo y mejorar su supervivencia (Driscoll and Rixe 2009). Por ello, las investigaciones necesarias y que brindan información de mayor valor en el estudio del cáncer son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la supervivencia global (SG) y la calidad de vida.

Por lo general, la definición de SG es el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Este desenlace es considerado el *gold standard* en la evaluación de respuesta al tratamiento a medicamentos contra el cáncer, sobre todo en el contexto de cánceres avanzados, dada la objetividad en su medición, la facilidad en su interpretación, y su relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. Tanto la SG como la calidad de vida son desenlaces de relevancia clínica debido a que permiten evaluar el efecto del medicamento desde la perspectiva del paciente.

En la actualidad, a pesar de la reconocida relevancia de la SG y la calidad de vida, la evidencia que respalda la eficacia de muchos de los medicamentos oncológicos comercializados a nivel internacional corresponde a estudios que evalúan la tasa de respuesta objetiva (TRO) como un subrogado de los desenlaces de relevancia mencionados. La definición de desenlace subrogado es una variable indirecta que pretende sustituir o reemplazar a un desenlace de relevancia clínica (Biomarkers Definitions Working Group. 2001). El uso de los desenlaces subrogados cobra importancia cuando no es posible evaluar un desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente y es necesario recurrir a otros desenlaces que permitan aproximarse al estudio de dicho desenlace de relevancia clínica. Las limitaciones para la evaluación de la SG están relacionadas principalmente 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. Por ejemplo, cuando la enfermedad tiene una progresión lenta y se requiere un tiempo de seguimiento largo para la observación de eventos de muerte. Esto es relevante principalmente para las



compañías desarrolladoras de medicamentos, ya que conlleva a una demora la introducción del fármaco al mercado.

Para que un desenlace subrogado pueda ser empleado como tal, es necesario contar con evidencia sólida de su validez tanto a nivel individual como a nivel de ensayos. Es decir que, se requiere conocer con certeza y confiabilidad su capacidad predictiva sobre el desenlace clínicamente relevante (i.e. SG o calidad de vida), 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 es problemático 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 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 relevancia de contar con la información adecuada con respecto a la validez de los desenlaces subrogados para la toma de decisiones por parte del sistema de salud, el presente dictamen preliminar expone la evidencia relacionada a la validación de la TRO como desenlace subrogado de la SG o 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 tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado. La pregunta de investigación fue la siguiente:



**Pregunta de investigación:** ¿Es la tasa de respuesta objetiva 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 MA y ECA.

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se tomaron en cuenta ECA o metaanálisis de ECA que evaluaran la asociación entre la tasa de respuesta 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 un ECA es posible conocer con exactitud y certeza la fecha de inicio del periodo a ser considerado en la evaluación de los desenlaces de TR 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

A la fecha, no existe un consenso universal con respecto a la metodología 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. (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.

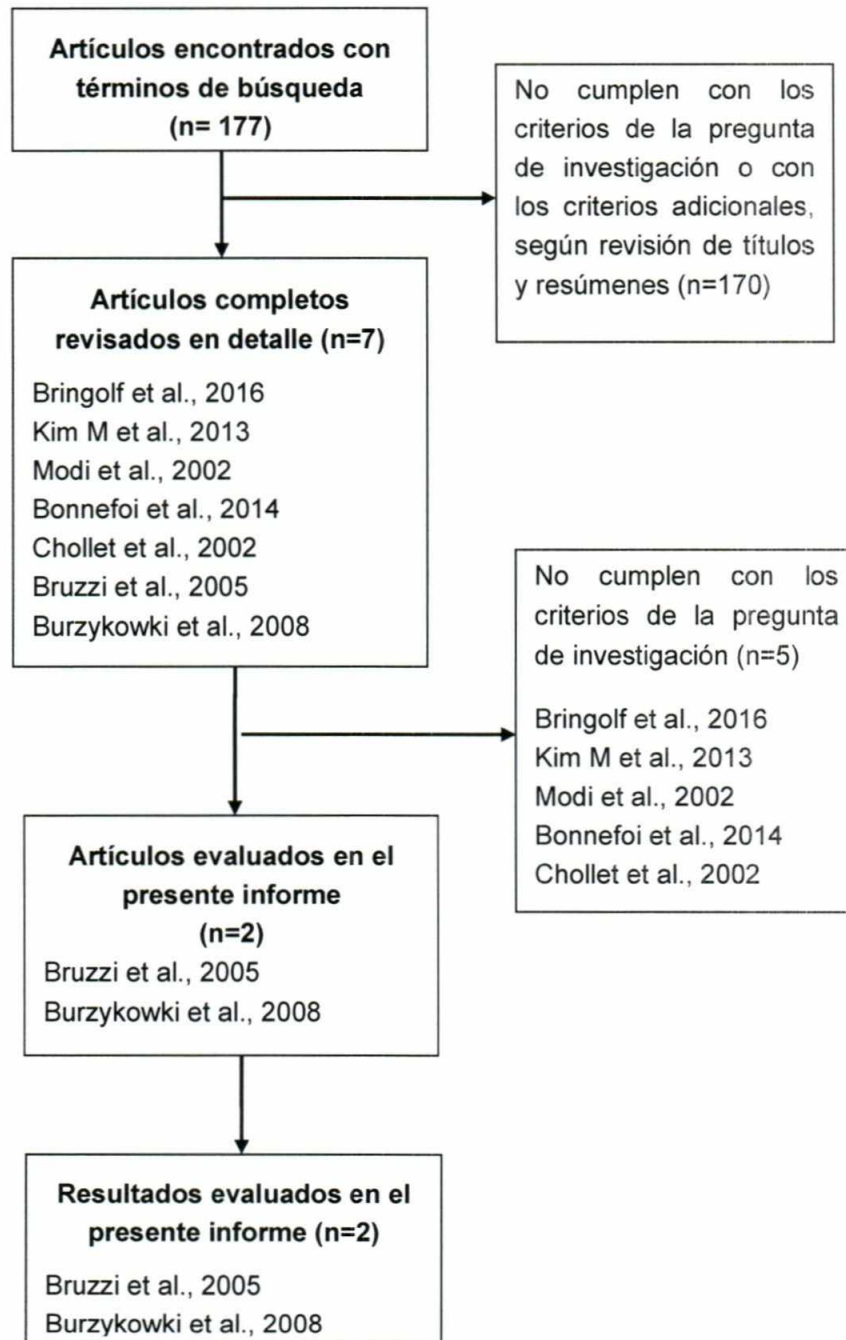
Los criterios de Buyse fueron elegidos debido a que son ampliamente utilizados en la validación de desenlaces subrogados en el campo de la oncología (Marc Buyse et al. 2007; Miksad et al. 2008; Imai et al. 2015; Burzykowski et al. 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al. 2014; Zer et al. 2016), 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 TRO como subrogado de la SG y la calidad de vida.

### Incluidos

- Bruzzi et al., 2005 "Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients".

### No incluidos:

- 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". Evalúa la asociación entre tasa de respuesta y SLP, más no con SG.
- Bringolf L.G. et al., 2016. "Exploring prognostic factors for HER2-positive metastatic breast cancer: a retrospective cohort study in a major Swiss hospital" (Bringolf et al., 2017). Estudio de cohorte, no es ensayo clínico aleatorizado.
- Kim M et al., 2013 "Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer" (Kim et al., 2013). La población del estudio excluye a las pacientes con cáncer metastásico.
- Modi et al., 2002 "prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer" (Modi et al., 2002). No es un ensayo clínico aleatorizado.
- Bonnefoi et al., 2014 "Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIH 1-00 phase III trial". Evalúa la asociación entre la tasa de respuesta y la SLP, lo cual no responde a la pregunta de investigación del dictamen.
- Chollet et al., 2002 "Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer". No es un ensayo clínico aleatorizado.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. METAANÁLISIS



#### **Bruzzi et al “Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients” 2005 (Bruzzi et al 2005)**

Estudio de validación meta-analítico de la TRO como desenlace subrogado de sobrevida global en cáncer metastásico. Para ello, se realizó una búsqueda de la literatura disponible en MEDLINE de ECA que comparen tratamiento estándar con epirubicina vs tratamiento intensificado con epirubicina. Se identificaron diez ECA a ser incluidos en el análisis, para el cual se obtuvo la data individual de todos los pacientes.

Para la validación los autores consideraron necesario demostrar cuatro puntos: 1) el tratamiento experimental prolonga la sobrevida; 2) el tratamiento experimental se asocia con un aumento en las tasas de respuesta; 3) los respondedores viven más que los no-respondedores; y 4) el efecto del tratamiento sobre la sobrevida desaparece cuando se ajusta por la tasa de respuesta. Con respecto a esto, cabe mencionar que no se ha referenciado el origen de estos criterios de validación por lo que se asume que se trata de criterios considerados por los autores, mas no criterios estándar.

En línea con lo mencionado en el párrafo anterior, el análisis estadístico propuesto por los autores del estudio de meta-análisis sobre la validación de la TRO como desenlace subrogado de la SG evalúa los cuatro puntos descritos. En primer lugar, se cuantifica el efecto del tratamiento sobre la tasa de respuesta (i.e. OR) a través de pruebas de Mantel-Haenszel. Luego se cuantifica el efecto del tratamiento sobre la sobrevida a través de la comparación de las curvas de sobrevida entre los grupos de tratamiento utilizando pruebas de log-rank. Posteriormente, se evaluó la capacidad pronostica de la TRO sobre la sobrevida, a través de un modelo de Cox que incluyó a la respuesta como una covariable dependiente del tiempo con la finalidad de controlar por el sesgo relacionado al hecho de que los pacientes que mueren temprano “no tienen tiempo de responder”. Luego, se utilizó una regresión de Cox para evaluar el efecto del tratamiento sobre la SG, ajustando por la TRO. Esta regresión es comparada con la regresión de Cox de la SG en respuesta al tratamiento sin el ajuste. De acuerdo con el criterio número cuatro especificado por los autores, la observación de que, al ajustar la TRO, el efecto del tratamiento sobre la SG desaparece, en otras palabras, el riesgo instantáneo de muerte es el mismo entre los que recibieron el tratamiento y los que no, es un indicador de que no existe efecto residual del tratamiento y por lo tanto el efecto del tratamiento sobre la SG estaría mediado por la TRO. Como se mencionó anteriormente, este tipo de análisis no es el más apropiado para la validación de un desenlace subrogado, y los criterios utilizados han sido elegidos bajo criterio de los

investigadores, sin ninguna referencia a un análisis sistemático de la literatura. Finalmente, con la data a nivel de pacientes con la que contaron, los autores han podido optar por una regresión que permita estimar la asociación entre los desenlaces de interés tanto a nivel de pacientes como a nivel de ECA. Sin embargo, únicamente realizaron un análisis de regresión para estimar la asociación a nivel de ECA. Esto incluso a pesar de emplear la metodología descrita por Buyse et al. (Burzykowski and Buyse 2006), la cual especifica que la validación de los desenlaces subrogados se debe dar a ambos niveles.



### **Efecto del tratamiento sobre la TRO**

Los resultados de data agregada de los diez ECA identificados muestran un OR de TRO de 0.60 (IC95%: 0.51-0.72;  $p < 0.0001$ ) a favor del grupo que recibió tratamiento intensificado con epirubicina, en comparación a los que recibieron tratamiento estándar. Estos resultados indican que se cumple con el segundo criterio descrito por los autores.



### **Efecto del tratamiento sobre la sobrevida**

Los resultados de data agregada de los diez ECA incluidos en el análisis muestran que no hay diferencias en los efectos del tratamiento intensificado y el tratamiento estándar para el desenlace de SG (OR: 0.94; IC 95 %: 0.86-1.04;  $p = 0.22$ ). Estos resultados indican que no se cumple con el primer criterio descrito por los autores.



### **Efecto de la TRO sobre la sobrevida**

El estudio reporta a la TRO como un predictor estadísticamente significativo de la SG ( $p < 0.0001$ ). El hazard ratio (HR) de respuesta parcial vs no respuesta fue 0.62 (IC 95 % = 0.62 - 0.77), y el de respuesta completa vs no-respuesta fue 0.48 (IC 95 % = 0.40 - 0.57). Además, la mediana de sobrevida en pacientes con respuesta parcial fue 21.3 meses (IC 95 % = 19.2 a 22.4), y la mediana de sobrevida en pacientes con respuesta completa fue 28.8 meses (IC 95 % = 25.4 - 45-3), en comparación con una mediana de sobrevida de 14.6 meses (IC 95 % = 13.9 - 15.4) en los pacientes que no presentaron respuesta. Estos resultados responden al tercer criterio descrito por los investigadores, el cual refiere que los respondedores viven más que los no-respondedores.

### **Efecto del tratamiento sobre la sobrevida ajustado por tasa de respuesta**

Como se mencionó previamente en los resultados, el modelo de Cox arroja un HR de sobrevida a favor del tratamiento de 0.94 (IC 95 % = 0.86 - 1.04;  $p = 0.25$ ). Al introducir la TRO en el modelo como una covariable, es decir, al ajustar por TRO, el HR cambió

a 1.005 (IC 95 % = 0.91 - 1.11; p=0.92). De acuerdo con los autores, la observación de que el HR es similar en ambos modelos implica que no existe un efecto residual del tratamiento, y que por lo tanto la TRO sería considerado un buen subrogado de la SG. Sin embargo, cabe mencionar que, en ambos modelos, el tratamiento no tiene ningún efecto sobre la sobrevida.



### **Predicción del efecto del tratamiento sobre la sobrevida**



Finalmente, el MA reporta una baja correlación entre el efecto del tratamiento sobre la SG y el efecto sobre la TRO, tanto para el modelo que utilizó  $HR_{SG}$  y  $OR_{TR}$  (coeficiente de determinación  $R^2 = 0.10$ ; IC 95 % = 0 - 0.43) como para el que utilizó la diferencia en medianas de SG y la diferencia en porcentajes de respuesta ( $R^2=0.20$ ; IC 95% = 0 - 0.65). Con respecto a estos últimos resultados, siguiendo los criterios delineados para el análisis en el presente dictamen, se tiene que el intervalo de confianza.



En conclusión, con respecto al estudio por Bruzzi et al, se tiene que: 1) Muestra una baja correlación entre TRO y SG en el análisis que emplea data a nivel de ensayos; 2) No evalúa correlación entre TRO y SG con data a nivel de pacientes; 3) No reporta el intervalo de confianza del  $R^1$  para la correlación entre los efectos del tratamiento a nivel de ensayo; 4) El R estimado es menor a 0.85. Por lo tanto, la TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.

<sup>1</sup> R Coeficiente de correlación

## V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar expone la evidencia relacionada a la validación de la TRO como desenlace subrogado de SG o calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Así, se ha identificado un estudio tipo metaanálisis que evalúa la asociación entre la TRO y la SG. Se trata de un estudio de validación de la TRO como desenlace subrogado de SG en cáncer de mama metastásico. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia que evalúe la asociación con la calidad de vida.



El metaanálisis menciona que se deben cumplir con cuatro criterios de validación de desenlaces subrogados: 1) el tratamiento experimental prolonga la supervivencia; 2) el tratamiento experimental se asocia con un aumento en las tasas de respuesta; 3) los respondedores viven más que los no-respondedores; y 4) el efecto del tratamiento sobre la supervivencia desaparece cuando se ajusta por la tasa de respuesta.

Así, reporta un OR de 0.60 (IC 95 %: 0.51-0.72;  $p < 0.0001$ ) a favor del grupo que recibió tratamiento intensificado con epirubicina, en comparación a los que recibieron tratamiento estándar. Estos resultados indican que se cumple con el segundo criterio descrito por los autores. Adicionalmente reporta que no hay diferencias en los efectos del tratamiento intensificado y el tratamiento estándar para el desenlace de SG. Estos resultados indican que no se cumple con el primer criterio descrito por los autores.



Adicionalmente, el artículo menciona que la TRO es un predictor estadísticamente significativo ( $p < 0.0001$ ) de la SG; sin embargo, no muestra el modelo predictivo. El HR de respuesta parcial vs no-respuesta fue 0.62 (IC 95 %: 0.62-0.77), y el de respuesta completa vs no-respuesta fue 0.48 (IC 95 %: 0.40-0.57). Si bien esto implicaría que se cumple el punto 3 indicado por los autores, de acuerdo con los puntos de corte de IQRiG, se trata de una correlación baja, por lo que la evaluación a nivel de ensayos no cumple con el criterio de correlación necesario para la validación como subrogado. Adicionalmente, cabe mencionar que el estudio evalúa la correlación entre la TR y la SG únicamente a nivel de ensayos y no a nivel de pacientes, por lo que no se cumple con los criterios descritos por Buyse en la sección metodológica.

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 TRO como un desenlace subrogado de SG en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Con respecto a la calidad de vida, no se encontró evidencia que evalúe la capacidad predictiva de la tasa de respuesta 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

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
VALIDEZ DE TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

en la actualidad no muestran beneficios sobre la SG o sus efectos sobre esta variable son inciertos.





## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la validación de la tasa de respuesta como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Así, se ha identificado un metaanálisis que evalúa la asociación entre la TRO y la SG. Se trata de un estudio de validación de la TRO como desenlace subrogado de SG en cáncer de mama metastásico. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia que evalúe la asociación con la calidad de vida.
- El meta-análisis mostró que no se cumplen con los criterios propuestos por los autores para la validación de la TRO como un desenlace subrogado de SG o calidad de vida. Asimismo, el estudio no cumple con los criterios de validación de subrogados descritos por Buyse et al, y muestra una correlación baja entre las variables de interés de acuerdo con los puntos de corte de IQWiG.
- 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 TRO 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



al, Bruzzi P., et. n.d. "Objective Response to Chemotherapy as a Potential Surrogate End Point of Survival in Metastatic Breast Cancer Patients. - PubMed - NCBI." Accessed December 13, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955906>.

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>.



Bringolf, Lilian, Bernhard Pestalozzi, Daniel Fink, and Konstantin Dedes. 2017. "Exploring Prognostic Factors for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study in a Major Swiss Hospital." *Swiss Medical Weekly* 146 (January):w14393. <https://doi.org/smw.2016.14393>.

Burzykowski, Tomasz, and Marc Buyse. 2006. "Surrogate Threshold Effect: An Alternative Measure for Meta-Analytic Surrogate Endpoint Validation." *Pharmaceutical Statistics* 5 (3):173–86. <https://doi.org/10.1002/pst.207>.

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>.



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>.

Kim, M. M., P. Allen, A. M. Gonzalez-Angulo, W. A. Woodward, F. Meric-Bernstam, A. U. Buzdar, K. K. Hunt, et al. 2013. "Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy with Trastuzumab Predicts for Improved Survival in Women with HER2-Overexpressing Breast Cancer." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (8):1999–2004. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt131>.

Modi, Shanu, Katherine S. Panageas, Elaine T. Duck, Ariadne Bach, Nancy Weinstock, James Dougherty, Laura Cramer, Clifford Hudis, Larry Norton, and Andrew Seidman. 2002. "Prospective Exploratory Analysis of the Association between Tumor Response, Quality of Life, and Expenditures among Patients Receiving Paclitaxel Monotherapy for Refractory Metastatic Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (17):3665–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.057>.

"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/>.

**IX. ANEXOS**

**ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**



Search	PubMed	Items found
	<b>Fecha: 04/12/2017</b>	
#7	#1 AND #2 AND #6 AND #4	17
#6	("quality of life"[Title/Abstract]) OR "hrqol"[Title/Abstract]	211392
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	170
#4	(((((endpoint*[Title/Abstract]) OR end point*[Title/Abstract]) OR predict*[Title/Abstract]) OR surrogat*[Title/Abstract]) OR validat*[Title/Abstract]) OR correlat*[Title/Abstract])	3036429
#3	(Overall Surviv*[Title/Abstract]) OR OS[Title/Abstract]	145341
#2	((("overall response rate") OR "orr") OR "complete response") OR "cr"	114900
#1	("Breast neoplasms"[mesh]) AND ("Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab])	50042

**ANEXO N° 2. RESULTADOS**



	<b>Bruzzi et al 2005</b>
<b>Modelo estadístico</b>	Modelos de regresión de Cox
<b>Unidad de análisis</b>	ECA y pacientes
<b>Correlación a nivel de pacientes</b>	No se presenta resultados de la correlación entre SLP y SG a nivel de pacientes.
<b>Correlación a nivel de ensayo (<math>\Delta\%TR/OR_{TR}</math> y <math>\Delta SG/HR_{SG}</math>)</b>	$X_1$ : OR entre brazos de comparación ( $OR_{TR}$ ); $Y_1$ : HR de SG entre brazos de comparación ( $HR_{SG}$ )  $X_2$ : Diferencia de proporciones de TR entre brazos de comparación ( $\Delta\%TR$ ); $Y_2$ : Diferencia de medianas SG entre brazos de comparación ( $\Delta SG$ )
<b>Tamaño de muestra o número de observaciones</b>	10 ECAs, 21 brazos de estudio y 2163 pacientes con cáncer de mama metastásico
<b>Estimados de correlación a nivel de pacientes</b>	No se evaluó la correlación entre SLP y SG a nivel de pacientes
<b>Estimados de correlación entre efecto del tratamiento</b>	<b><u>Modelo con HR/OR:</u></b> $R^2=0.10$ , IC95%=0-0.43; $R=0.31$  No se reporta el intervalo de confianza del R  <b><u>Modelo con medianas/proporciones:</u></b> $R^2=0.20$ , IC95%=0-0.65; $R=0.66$  No se reporta el intervalo de confianza del R
<b>Análisis de sensibilidad</b>	No se llevó a cabo un análisis de sensibilidad
<b>Interpretación de resultados<sup>2</sup></b>	No evalúa correlación entre TR y SG con data a nivel de pacientes. 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 TR no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG.

<sup>2</sup> Según metodología para la validación de desenlaces subrogados en oncología descrita en la sección metodológica del presente dictamen.