



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. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017

VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES 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



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 de la 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. Paola Andrea Rivera Ramirez - 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 la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

BV	Bevacizumab
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EIV	Errors-in-variables
HR	Hazard ratio
INF A	Interferón A
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud de Alemania
mRCC	Cáncer de células renales metastásico
RECIST	Criterios de respuesta al tratamiento de tumores sólidos
R ²	Coefficiente de determinación
Rho	Coefficiente no paramétrico
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TPT	Tiempo hasta la Progresión del Tumor
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	8
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
B. BÚSQUEDA DE LITERATURA.....	8
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	8
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	9
E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	9
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	12
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES.....	24
VII. RECOMENDACIONES	25
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
IX. ANEXOS	30



I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: En los ensayos clínicos de cáncer de células renales metastásico (mRCC), cada vez se usa más la sobrevida libre de progresión (SLP) en lugar de la sobrevida global (SG) como desenlace clínico para conseguir la aprobación de nuevos medicamentos. Debido a ello, el presente dictamen tuvo como objetivo valorar la evidencia sobre la validez de la SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con mRCC.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). La validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida se evaluó según los criterios de Buyse y la interpretación de resultados (puntos de corte) sugerida por el Instituto de Calidad y Eficiencia en Ciencias de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la cual requirió una fuerte correlación tanto a nivel individual como de ensayo clínico.

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

CONCLUSIONES: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre sobrevida libre de progresión y sobrevida global o calidad de vida en carcinoma de células renales metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la sobrevida libre de progresión es un desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en estos pacientes.



II. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (RCC) es el tipo de cáncer de riñón más frecuente en adultos, representando hasta el 90 % del total de casos (Atkins 2017). En el Perú, el RCC es una de las neoplasias más frecuentes tanto en hombres como en mujeres, representando el 4% de todos los cánceres, con un estimado de 12.99 casos prevalentes por cada 100,000 individuos para el año 2016 (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017). El pronóstico del RCC varía de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad, siendo la enfermedad metastásica la menos favorable con una tasa de supervivencia a los 5 años de 32 % (Tsui et al. 2000).

Actualmente existen diversos agentes sistémicos para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (mRCC), incluyendo la inmunoterapia y la terapia molecular dirigida, esta última identificando a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) como blancos importantes. Sin embargo, muchos de estos medicamentos permanecen sin haber demostrado beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, en términos de una mayor supervivencia global (SG) y calidad de vida, ya que fueron aprobados de manera acelerada por las agencias reguladoras en base a desenlaces subrogados o sustitutos (Johnson, Liew, and Lassere 2015). Un desenlace subrogado se refiere a un marcador como una prueba de laboratorio, una imagen radiográfica o un signo físico que se supone predice un beneficio clínico, pero que no es una medida directa. La justificación de aprobar medicamentos en base a desenlaces subrogados es poner a disposición medicamentos que se presumen ofrecen un beneficio clínico en el tratamiento de enfermedades terminales con limitadas opciones terapéuticas. Cabe mencionar que dichas aprobaciones están condicionadas a la comprobación de un beneficio clínico después de la autorización de la comercialización; sin embargo, en la actualidad muchos de estos medicamentos permanecen sin brindar evidencia respecto a su beneficio directo sobre la cantidad o calidad de vida (Kim and Prasad 2015; Davis et al. 2017).

Uno de los desenlaces subrogados más comúnmente utilizado en los ensayos clínicos es la supervivencia libre de progresión (SLP), desenlace que mide el tiempo desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce muerte por cualquier causa (Food and Drug Administration 2007). La justificación alegada para el uso de la SLP como desenlace subrogado de la SG incluye el uso de un menor número de pacientes, un menor periodo de seguimiento y un menor costo. No obstante, estas ventajas solo se logran si la SLP se valida adecuadamente mediante la investigación de correlación con la SG (Kemp and Prasad 2017; Marc Buyse 2009).



DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

Si bien la SLP es considerada como una variable subrogada de la SG para conseguir la aprobación de los medicamentos para el mRCC, su correlación con la SG o la calidad de vida y su capacidad predictiva continúan siendo un tema de controversia (Becker, Eichelberg, and Sun 2014).



III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN



El objetivo del presente reporte fue evaluar si la SLP puede ser utilizada como una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que evalúan terapias para el mRCC. 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 carcinoma de células renales metastásico?

B. BÚSQUEDA DE LITERATURA



Se realizó una búsqueda de literatura en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) de acuerdo a la estrategia de búsqueda presentada en la Anexo N° 1, priorizándose la evidencia proveniente de metaanálisis de ECA.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Renal cell carcinoma
- Kidney cancer
- mRCC
- Carcinoma, Renal Cell (Mesh)
- Kidney Neoplasms (Mesh)
- Progression
- Survival
- Objective response
- Response rate
- Progression-free survival
- Quality of life
- Overall survival
- Surrogate
- Intermediate
- Clinical Trial
- Survival analysis (Mesh)
- Disease Progression (Mesh)
- Disease-Free Survival (Mesh)
- Endpoint determination (Mesh)
- End point(s)
- Endpoint(s)
- Predict*
- Validat*
- Correlat*
- Relationship*
- Dependence
- Regression
- Coefficient

D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para ser elegible, un estudio tenía que: *i)* evaluar la correlación entre la SLP y la SG o la calidad de vida con datos provenientes de ECA (o metaanálisis de ECA) en pacientes con mRCC y *ii)* reportar estimaciones de medidas de correlación (coeficiente de correlación y/o de determinación) obtenidos a nivel individual y/o de ensayo clínico, utilizando modelos apropiados como el modelo de regresión lineal o de cópula, e idealmente ponderando por el tamaño de muestra de cada ECA.

El ECA fue el tipo de estudio seleccionado como fuente de datos debido a que, en general, es en este tipo de estudio en donde un tratamiento experimental es comparado con un grupo control, y por lo tanto, se puede medir el efecto del tratamiento sobre un desenlace clínico de interés (Marc Buyse 2003), un concepto básico para validar un desenlace subrogado tal como se explica en la sección E (metodología para validar un desenlace subrogado).

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG EN ENSAYOS CLÍNICOS

Siguiendo la metodología propuesta por Buyse (M Buyse et al. 2000) y la interpretación de los resultados (puntos de corte) sugerida por IQWiG de Alemania (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011) (tabla 1), los criterios tomados en cuenta para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG fueron los siguientes:

- Demostrar una fuerte correlación a nivel individual: la correlación entre la SLP y la SG requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ensayo clínico.
- Demostrar una fuerte correlación a nivel de ensayo clínico: la correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG (expresados como *hazard ratio* [HR] o diferencias de medianas de supervivencia) requiere de datos a nivel de ensayo clínico, preferiblemente obtenida a partir de un meta-análisis de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.

- Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación en ambos niveles (nivel individual y nivel de ensayo clínico): coeficiente de correlación¹ (límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 %) ≥ 0.85 o coeficiente de determinación² (límite inferior del intervalo de confianza del 95 %) ≥ 0.72 .
- Considerar como falta de validez cuando el coeficiente de correlación (límite superior del intervalo de confianza del 95 %) ≤ 0.7 o el coeficiente de correlación (límite superior del intervalo de confianza del 95 %) ≤ 0.49 .

Adicionalmente se describe la evidencia encontrada en relación a los criterios de "fiabilidad" del IQWiG, los cuales son los siguientes: aplicación de modelos estadísticos reconocidos y descritos en la literatura científica, realización de análisis para evaluar la solidez y generalización de los resultados, compilación sistemática de los datos para la validación, restricción suficiente de indicaciones o grados de gravedad de la enfermedad, y restricción suficiente de las intervenciones investigadas (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011).

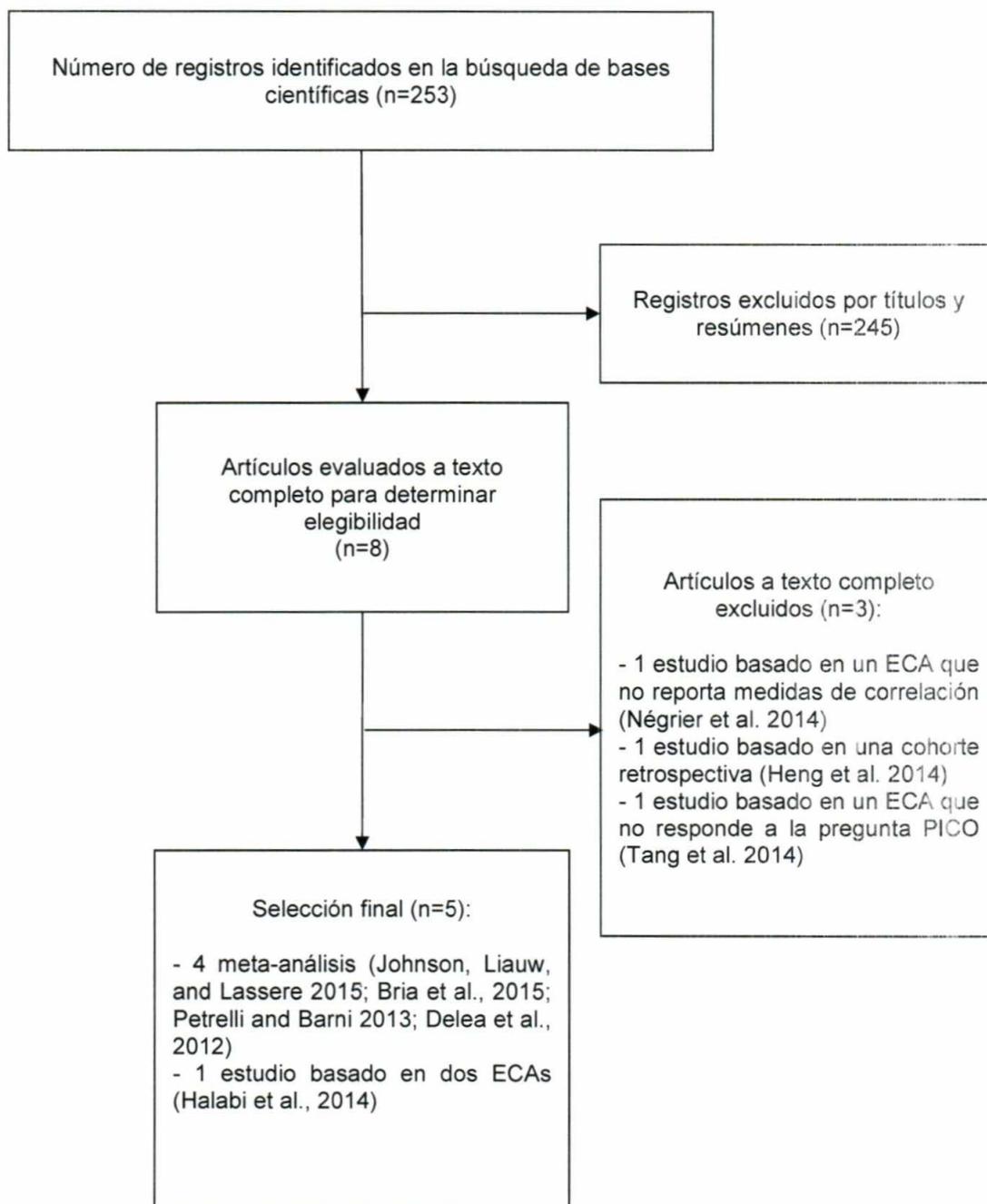
Es importante resaltar que la metodología de Buyse es una aproximación ampliamente utilizada en la validación de los desenlaces sustitutos en oncología (Marc Buyse et al. 2007; Miksad et al. 2008; Imai et al. 2017; Burzykowski et al. 2008; Marc Buyse et al. 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al. 2014; Zer et al. 2016). Además, a diferencia de otras metodologías de validación, esta metodología tiene la ventaja de evaluar la capacidad predictiva del efecto del tratamiento en el desenlace subrogado sobre el efecto del tratamiento en el desenlace clínico (análisis a nivel de ensayos clínico), razón fundamental para el uso de desenlaces subrogados en ECA (M Buyse et al. 2000). De hecho, expertos científicos señalan que la correlación entre los desenlaces per se (análisis a nivel individual) no es suficiente para validar un desenlace subrogado pues la evidencia de esta correlación no necesariamente supone una asociación predictiva entre el efecto de un tratamiento en un desenlace subrogado y un desenlace clínico, y por lo tanto, puede ser poco confiable al ser evaluada por sí sola (Fleming 1996). Además, a diferencia de los criterios de Prentice, la cual sólo es apropiada para desenlaces binarios, la metodología de Buyse puede ser utilizada con desenlaces categóricos, continuos y longitudinales (medidas repetidas) (M Buyse et al. 2000; Marc Buyse 2003). Por esta razón, se optó por utilizar la metodología de Buyse para los fines del presente dictamen.

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

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

IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron cinco estudios realizados con datos provenientes de ECA, incluyendo cuatro meta-análisis (Johnson, Liauw, and Lassere 2015; Bria et al. 2015; Petrelli and Barni 2013; Delea et al. 2012) y un estudio basado en dos ECA (Halabi et al. 2014). Otros estudios fueron excluidos por los siguientes motivos: utilizar datos de una cohorte retrospectiva (Heng et al. 2014), no reportar medidas de correlación (Négrier et al. 2014) y no responder a la pregunta de investigación (Tang et al. 2014). Las características y los resultados de los estudios seleccionados se resumen en el Anexo N° 2.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Johnson et al., 2015 – *“Evaluating surrogacy metrics and investigating approval decisions of progression-free survival (PFS) in metastatic renal cell cancer: a systematic review”* (Johnson, Liauw, and Lassere 2015)

Johnson et al., realizaron un meta-análisis de ECA en mRCC publicados hasta enero del 2013 con el fin de evaluar cuantitativamente si la SLP puede ser considerado como un desenlace subrogado de la SG. Para ello se evaluó la correlación entre la diferencia de las medianas de SLP entre los brazos de comparación (variable en cuestión) y la diferencia de las medianas de SG entre los brazos de comparación (variable de respuesta o variable a predecir) (correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG), a nivel de ensayo clínico. La valoración de esta correlación incluyó la determinación del coeficiente de determinación (R^2). Los modelos estadísticos utilizados fueron el modelo de regresión lineal y el modelo de regresión asumiendo errores en las variables o “*errors-in-variables*” (EIV) con un coeficiente de confiabilidad de 0.9. La regresión fue ponderada por el tamaño de la muestra de cada ECA.

El R^2 es un estimado estadístico utilizado en el contexto de un modelo de regresión lineal y determina la proporción de la variación total de los resultados que puede explicarse por el modelo. Sus valores oscilan entre 0 y 1. Un R^2 igual a 1 significa un ajuste lineal perfecto en donde la variable en cuestión (SLP) explica toda la variación de la variable a predecir (SG). De forma inversa, el valor cero indica la no representatividad del modelo lineal, lo que supone que la SLP no explica nada de la variación total de la SG.

Tras la búsqueda de literatura, se identificaron un total de 30 ECA (41 comparaciones), 11 ensayos sobre terapia molecular dirigida (13 comparaciones) y 19 sobre inmunoterapia (28 comparaciones). Los ensayos de terapia dirigida, iniciados después del año 2000 definieron las variables de interés de acuerdo a los criterios de respuesta al tratamiento de

tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (versión 1.0), mientras que los anteriores a ese año, lo hicieron de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados para la terapia dirigida

El modelo de regresión EIV para la terapia dirigida cumplió con los supuestos requeridos para poder ser llevado a cabo, esto es, la distribución normal y la homocedasticidad de los residuos o errores. La pendiente de la regresión fue de 0.54 ($p=0.01$), lo cual significa que, por cada mes adicional en la diferencia de la SLP, el modelo predice un incremento de 0.54 meses en la diferencia de la SG. Además, se obtuvo un R^2 de 0.49, lo cual indica que aproximadamente la mitad de la diferencia de la SG es explicada por la diferencia de la SLP. El modelo no mejoró cuando se agregaron otras variables como el estado ECOG, línea de terapia, grupo MSKCC, o número de sitios de metástasis. Los resultados utilizando el modelo de regresión lineal fueron similares: la pendiente de 0.48 ($p=0.013$) y el R^2 de 0.44.

Resultados para la inmunoterapia

No se cumplieron con los supuestos requeridos para poder llevar a cabo un modelo de regresión EIV o regresión lineal, aun transformando los datos para corregir la falta de normalidad. Debido a ello, no se emitieron conclusiones con respecto al R^2 de los modelos estadísticos para la inmunoterapia.

Resultados para ambas terapias (dirigida + inmunoterapia)

No se cumplieron con los supuestos requeridos para poder llevar a cabo un modelo de regresión EIV o regresión lineal. Debido a ello, no se emitieron conclusiones con respecto al R^2 de los modelos estadísticos para ambas terapias combinadas.

Comentario

El estudio de Johnson no demostró que la SLP sea una variable subrogada válida de la SG en los ECA con terapia dirigida e inmunoterapia en pacientes con mRCC, de acuerdo a los criterios de Buyse y la interpretación de los resultados sugerida por el IQWiG. No se evaluó la correlación entre desenlaces a nivel individual. Para los agentes dirigidos, la correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG medida mediante el R^2 fue de 0.44, valor que estuvo muy por debajo al punto de corte (límite inferior del IC 95 % del $R^2 \geq 0.72$) para clasificar a una correlación como fuerte. Además, los resultados de la pendiente de la correlación indicarían que el efecto del tratamiento en la SLP está siendo

sobreestimado, dado que, si se espera utilizar este desenlace para anticipar el efecto en la SG, la pendiente debería mostrar que por cada mes adicional en la diferencia de SLP, el modelo predice como mínimo un incremento mayor a 1 mes en la diferencia de la SG, es decir, se debería obtener un $\beta > 1$. Por otro lado, para la inmunoterapia y para ambas terapias combinadas, el efecto del tratamiento no pudo ser estimado dada la alta heterogeneidad de los ensayos clínicos.



Otras limitaciones detectadas en el análisis incluyen el limitado número de observaciones y la falta de uso de información a nivel individual para determinar la correlación entre desenlaces. Además, dado su diseño de estudio secundario basado en la literatura científica publicada, la información podría estar sujeta a sesgos relacionados a los ensayos clínicos utilizados, como, por ejemplo, sesgos de información por parte de los investigadores, sesgos de pérdida de seguimiento de pacientes y sesgos de publicación.



Bria et al., 2015 – “Progression-free survival as primary endpoint in randomized clinical trials of targeted agents for advanced renal cell carcinoma. Correlation with overall survival, benchmarking and power analysis” (Bria et al. 2015)

Bria et al., realizaron un análisis de correlación entre la SLP y la SG utilizando datos de ECA en mCCR publicados hasta diciembre del 2013. Para dicho análisis se seleccionaron estudios de fase III con un seguimiento mínimo de 12 meses realizados en pacientes tratados con terapia dirigida o inmunoterapia. El estudio buscó evaluar tres correlaciones de acuerdo a la línea de tratamiento: *i*) la correlación entre la tasa de SLP a los tres meses y la tasa de SG a los nueve meses (correlación entre desenlaces), *ii*) la correlación entre la tasa de la SLP a los seis meses y la tasa de SG a los doce meses (correlación entre desenlaces), y *iii*) la correlación del *hazard ratio* (HR) para la SLP y el HR para la SG (correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG). La valoración de la correlación incluyó la determinación del R^2 utilizando el modelo de regresión lineal.

Tras la búsqueda de literatura, se identificaron un total de 19 ECA de primera línea (10 ECA y 15 brazos para la terapia dirigida; 9 ECA y 19 brazos para la inmunoterapia). Cabe resaltar que de éstos sólo 10 y 4 ECA reportaron información para el análisis de correlación en base a los HR para la terapia dirigida y la inmunoterapia de primera línea, respectivamente. No se reportó el número de ECA utilizados para el análisis de los tratamientos en segunda línea.

Resultados para la terapia dirigida de primera línea



Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la SLP a los tres meses y la SG a los nueve meses, con un coeficiente de Pearson de 0.82 (IC al 95 %: 0.53 a 0.93, $p=0.0002$), un R^2 de 0.67, coeficientes no paramétricos estadísticamente significativos (Rho 0.59, IC al 95 %: 0.11 a 0.84, $p=0.001$; Tau 0.47, IC al 95 %: -0.02 a 0.81, $p=0.015$) y un β de 1.14. También se observó una correlación significativa entre la SLP a los seis meses y la SG a los doce meses, con un coeficiente de Pearson de 0.85 (IC al 95 %: 0.61 a 0.95, $p<0.0001$), un R^2 de 0.73, coeficientes no paramétricos significativos (Rho 0.69, IC al 95 %: 0.28 a 0.89, $p=0.003$; Tau 0.55, IC al 95 % 0.13 a 0.87, $p=0.0049$) y un β de 0.95. No se encontraron correlaciones significativas entre SLP y SG con respecto al análisis de correlación sobre la base de las HR extraídas.

Resultados para la inmunoterapia de primera línea



Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la SLP a los tres meses y la SG a los nueve meses, con un coeficiente de Pearson de 0.83 (IC al 95 %: 0.60 a 0.93, $p<0.0001$), un R^2 de 0.63, coeficientes no paramétricos significativos (Rho 0.80, IC al 95%: 0.55 a 0.92, $p<0.0001$; Tau 0.61, IC al 95 %: 0.38 a 0.80, $p=0.0003$) y un β de 0.75. Asimismo, se encontró una correlación significativa entre la SLP a los seis meses y la SG a los doce meses, con un coeficiente de Pearson de 0.84 (IC al 95 %: 0.63 a 0.93, $p<0.0001$), un R^2 de 0.71, coeficientes no paramétricos significativos (Rho 0.85, IC al 95 %: 0.64 a 0.94, $p<0.0001$; Tau 0.69, IC al 95 %: 0.49 a 0.88, $p<0.0001$) y un β de 0.90. No se encontraron correlaciones significativas entre SLP y SG con respecto al análisis de correlación sobre la base de las HR extraídas.

Resultados para la terapia dirigida e inmunoterapia de segunda línea

No existieron correlaciones estadísticamente significativas entre la SLP a los tres meses y la SG a los 9 meses, ni entre la SLP a los seis meses y la SG a los doce meses. No se reportaron los resultados del análisis de correlación sobre la base de las HR extraídas.

Comentario

Los resultados del estudio no proporcionaron evidencia que permita afirmar que la SLP sea un desenlace subrogado válido de la SG en los ECA con terapia dirigida e inmunoterapia en pacientes con mRCC, de acuerdo a los criterios de Buyse y la interpretación de los resultados sugerida por el IQWiG. No se evaluó la correlación entre desenlaces a nivel individual. Además, teniendo en cuenta los criterios de Buyse, la

correlación entre desenlaces debe ser medida con datos individuales y no con datos a nivel de ensayo, por lo que los resultados en torno a esta asociación no se pueden interpretar. Por otro lado, no se encontró correlación entre el efecto del tratamiento en la SLP y la SG en base a las HR extraídas tanto para la terapia dirigida como para la inmunoterapia de primera línea. Entre las principales limitaciones del análisis se encuentra el limitado número de observaciones, la falta de información a nivel individual y los sesgos relacionados a la calidad metodológica de las fuentes de datos utilizadas.



Petrelli et al., 2013 – “Surrogate End Points and Postprogression Survival in Renal Cell Carcinoma: An Analysis of First-Line Trials With Targeted Therapies” (Petrelli and Barni 2013)



Uno de los principales objetivos de este meta-análisis fue determinar la correlación entre la SLP y la SG a partir de ECA de fase III publicados hasta abril del 2011 que evaluaron terapias dirigidas de primera línea en pacientes con mCCR, con el fin último de investigar si la SLP puede ser considerado como un desenlace subrogado de la SG. Para dicho fin se llevó a cabo un modelo de regresión lineal para determinar *i*) la correlación entre la mediana de SLP y la mediana de SG (correlación entre desenlaces), y *ii*) la correlación entre la diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación y la diferencia de las medianas de SG entre brazos comparación (correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG), a nivel de ensayo clínico. La valoración de la correlación incluyó la determinación del R^2 . En el estudio, los desenlaces SLP y tiempo hasta la progresión del tumor (TPT) fueron considerados como SLP. Tras la búsqueda de literatura, se identificaron seis ECA (6 comparaciones), incluyendo 7 brazos.



Resultados

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la mediana de la SLP y la mediana de la SG, con un coeficiente de Pearson de 0.98, un coeficiente no paramétrico (Rho) de 0.87 ($p < 0.0001$) y un R^2 de 0.97. Asimismo, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las diferencias de las medianas de la SLP y la SG, con un coeficiente de Pearson de 0.26, un Rho de 0.36 ($p < 0.0001$) y un R^2 de 0.07.

Comentario

Los resultados del estudio no proporcionaron información que permitiera validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG en los ECA con terapia dirigida de primera línea en pacientes con mRCC. No se evaluó la correlación entre la SLP y la SG a nivel individual. Debido a que el estudio no proporcionó información sobre la normalidad de los datos utilizados, se optó por interpretar los resultados de las medidas no paramétricas. Así, el

valor de la correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG medida por el coeficiente de Rho fue de 0.36, representado una correlación débil que estuvo muy por debajo del punto de corte (límite inferior del IC95 % del coeficiente de correlación ≥ 0.85) necesario para validar desenlaces subrogados de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG. Si bien la correlación de los desenlaces a nivel de ensayo clínico fue aparentemente fuerte, el hecho de que el estudio no reportara intervalos de confianza al 95 % dificultó la interpretación de resultado, más aún cuando el tamaño de muestra utilizado en el análisis ($n=7$) no fue lo suficiente grande para reportar estimaciones de correlación certeras. Además, teniendo en cuenta los criterios de Buyse, la correlación entre desenlaces debe ser medida con datos individuales y no con datos a nivel de ensayo, por lo que los resultados en torno a esta asociación no se pueden interpretar. Por otro lado, este estudio tiene el inconveniente de haber evaluado el desenlace TPT conjuntamente con la SLP y no a la SLP per se, por lo que los resultados podrían no estar midiendo las variables de interés. Otras limitaciones incluyen la extracción de información proveniente de ensayos clínicos publicados, cuya calidad metodológica no fue evaluada por los autores del estudio.

Delea et al., 2012 – “Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma” (Delea et al. 2012)

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los efectos del tratamiento en SLP y los efectos del tratamiento en la SG en ensayos clínicos publicados hasta enero del 2010 que evaluaron citocinas o terapias dirigidas en pacientes con mRCC. Para ello se determinó la asociación entre i) la diferencia de las medianas de SLP entre los brazos de comparación y la diferencia de las medianas de SG entre los brazos de comparación (correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG), y ii) el negativo del logaritmo natural del HR para la SLP ($-\ln HR_{SLP}$) y el negativo del logaritmo natural de HR para la SG ($-\ln HR_{SG}$) (correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG). La valoración de esta correlación incluyó la determinación del R^2 utilizando el modelo de regresión lineal. La regresión fue ponderada por el tamaño de la muestra de cada ensayo. Los eventos de SLP y TPT fueron considerados dentro del desenlace de SLP. Además, en este estudio se evaluó el sesgo de publicación mediante la prueba de Egger y el uso de gráficos de embudo (“funnel plots”) de los estimados de $-\ln HR_{SG}$ y sus errores estándares. Tras la búsqueda de literatura, se identificaron 30 estudios con información suficiente para llevar a cabo el análisis (40 comparaciones).



Resultados

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la diferencia de las medianas de SLP y la diferencia de las medianas de SG, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.54 ($p < 0.0002$) y una pendiente de 1.17, lo cual significa que, por cada mes adicional en la diferencia de la SLP, el modelo predice un incremento de 1.17 meses en la diferencia de la SG (IC al 95 %: 0.59 a 1.76; R^2 ajustado=0.28). Además, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el HR_{SLP} y el HR_{SG} , con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.80 ($p < 0.0001$) y una pendiente de 0.64 (IC al 95 %: 0.47 a 0.81; $R^2=0.63$). Por otro lado, el análisis de subgrupos mostró que la fuerza de la correlación sólo para los agentes dirigidos fue menor que la estimada para las citocinas ($R = 0.38$ y 0.65 , respectivamente), y que la fuerza de correlación estimada para en el tratamiento de primera línea y de segunda línea fue similar ($R = 0.57$ y 0.49 , respectivamente). En el análisis no se detectaron sesgos de publicación.



Comentario

Los resultados de este estudio no evidenciaron que la SLP sea una variable subrogada válida en ensayos clínicos con citocinas o terapias dirigidas en pacientes con mRCC. No se evaluó la correlación entre la SLP y la SG a nivel individual. Los valores de los estimados de correlación de los efectos del tratamiento sobre la SLP y la SG resultaron menores a 0.85, valor de referencia para clasificar una correlación como fuerte de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG. Además, el estudio tuvo dos importantes limitaciones, la primera fue la extracción de datos a partir de ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, lo cual disminuye la calidad metodológica del análisis y aumenta el riesgo de sesgos dada la incertidumbre sobre el inicio de la medición de las variables, y la segunda fue la medición de la SLP conjuntamente con el desenlace TPT. Otras limitaciones incluyen la falta de uso de información a nivel individual, los sesgos relacionados a la calidad metodológica de las fuentes de datos utilizadas y el análisis conjunto de la terapia dirigida con las citocinas (un inmunomodulador), dado que medicamentos con diferentes mecanismos de acción pueden tener diferentes efectos de tratamiento.

Halabi et al., 2014 – “Progression-Free Survival (PFS) as a Surrogate Endpoint of Overall Survival (OS) in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)”
(Halabi et al. 2014)

Halabi et al., realizaron un análisis de correlación entre la SLP y la SG en pacientes con mRCC para explorar si la SLP puede ser utilizada como un desenlace subrogado válido de SG en esta población de pacientes. En el análisis se utilizaron datos individuales de 1381 pacientes correspondientes a dos ensayos clínicos de fase III (CALGB y AVOREN) que evaluaron el uso de interferón A (INF A) con o sin bevacizumab (BV). Específicamente, el estudio CALGB comparó los efectos de INF A + BV versus IFN A, mientras que el estudio AVOREN comparó los efectos de INF A + BV versus el IFN A + placebo. Ambos ensayos reclutaron pacientes con mRCC de células claras sin tratamiento previo con un estado funcional ECOG de 0-2. El estudio CALGB sirvió como la base de datos de entrenamiento y el estudio AVOREN como la base de datos de validación. La fuerza de la asociación entre la SLP y la SG (correlación entre desenlaces) fue evaluada utilizando el coeficiente Tau de Kendall según la metodología propuesta por Akritas et al. (Akritas and Siebert 1996).

Resultados de la base de datos de entrenamiento

Existió una correlación estadísticamente significativa entre la SLP y la SG, con un coeficiente de Tau de Kendall de 0.53 (IC al 95 %: 0.49 a 0.56; $p < 0.00001$). Para el brazo de pacientes tratados con BV más INF A, la tau de Kendall fue de 0.60 (IC al 95 %: 0.55 a 0.63, $p < 0.00001$) y para el brazo de pacientes tratados con INF A de 0.47 (IC al 95 %: 0.40 a 0.52). Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Resultados de la base de datos de validación

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la SLP y la SG, con un coeficiente de Tau de Kendall de 0.50 (IC al 95 %: 0.45 a 0.53, $p < 0.00001$). Del mismo modo, se observó un mayor coeficiente de tau de Kendall en los pacientes que fueron tratados con BV más IFN A (tau de Kendall = 0.58) en comparación a los tratados con IFNA más placebo (tau de Kendall = 0.41).

Comentario

Considerando los criterios de Buyse y la interpretación de los resultados sugerida por el IQWiG para validar desenlaces subrogados, los resultados del estudio de Halabi no permitieron evidenciar una fuerte correlación entre la SLP y la SG en ECA con INF A con o sin BV en pacientes con mRCC. Si bien el análisis fue realizado a nivel individual con la

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

información de 1381 pacientes, el valor de los estimados de correlación (límite inferior del IC al 95 %) entre los desenlaces medido mediante el coeficiente Tau de Kendall no fue mayor a 0.85 en ninguna de las dos bases de datos utilizadas. Las limitaciones del estudio incluyen los sesgos relacionados a la calidad metodológica de las fuentes de datos utilizadas y el análisis conjunto de BV (un agente dirigido) con INF A (un inmunomodulador), dada la necesidad de una restricción suficiente de las intervenciones investigadas.



V. DISCUSIÓN



En el presente reporte se evaluó la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la SLP y la SG o la calidad de vida en ECA que evalúan terapias para el mRCC con el fin de investigar si la SLP es una variable subrogada válida de la SG o calidad de vida en esta población. Para dicho fin se realizó una búsqueda de literatura hasta diciembre del 2017, seleccionándose estudios con análisis o metaanálisis de ECA que hayan reportado estimaciones de medidas de correlación. La validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida se evaluó según los criterios de Buyse (M Buyse et al. 2000) y la interpretación de los resultados sugerida por el IQWiG de Alemania (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011), la cual requirió una fuerte correlación (límite inferior del intervalo de confianza del 95 % del R, Rho o Tau ≥ 0.85 o $R^2 \geq 0.72$) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.



Tras la búsqueda de literatura, se identificaron un total de cinco estudios, incluyendo cuatro meta-análisis (Johnson, Liauw, and Lassere 2015; Bria et al. 2015; Petrelli and Barni 2013; Delea et al. 2012) y un estudio basado en dos ECA (Halabi et al. 2014), ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG. Todos los estudios utilizaron el modelo de regresión lineal para determinar la correlación entre la SLP y la SG, no obstante, solo el estudio de Johnson reportó si se cumplían con los supuestos requeridos para poder llevar a cabo el modelo. Las estimaciones de correlación reportadas por los estudios fueron el coeficiente paramétrico R de Pearson y el R^2 para datos que satisfacen la condición de normalidad y los coeficientes no paramétricos (Rho) de Spearman y/o Tau de Kendall para datos que no satisfacen la condición de normalidad. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la SLP y la calidad de vida.

Cuatro de los cinco estudios identificados evaluaron la correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG a nivel de ensayo clínico (Johnson, Liauw, and Lassere 2015; Bria et al. 2015; Petrelli and Barni 2013; Delea et al. 2012). El único estudio que utilizó información a nivel de paciente, el estudio de Halabi, basó su análisis en los datos provenientes de dos ensayos clínicos con INFA \pm BV, y no en una compilación sistemática de datos para la validación, lo cual restringió la fiabilidad y la extrapolación de los datos del estudio. Por otro lado, las correlaciones entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG reportadas en los estudios de Johnson, Bria y Petrelli no fueron realizadas con un suficiente número de observaciones (comparaciones) que permita obtener resultados con certeza. Además, los valores de la pendiente de correlación reportados en los estudios de Johnson, Bria y Delea, menores o cercanos a 1, indicarían que el efecto del tratamiento en la SLP está siendo sobreestimado, dado que, si se espera utilizar a la SLP como un desenlace subrogado con el cual se pueda anticipar o predecir el efecto en la SG, el valor

de la pendiente debería ser mayor a 1, es decir, la pendiente debería mostrar que por cada mes adicional en la diferencia de SLP, el modelo predice como mínimo un incremento mayor a un mes en la diferencia de la SG. Asimismo, dado el uso de información publicada (data secundaria), cuya calidad metodológica no fue evaluada, los cinco estudios identificados en el presente reporte podrían estar sujetos a sesgos relacionados a los ensayos clínicos incluidos, como, por ejemplo, sesgos de información por parte de los investigadores, sesgos de pérdida de seguimiento de pacientes, así como también sesgos de publicación. Aún con todo lo previamente expuesto, ninguno de los estudios reportó correlaciones lo suficientemente fuertes que permitan sugerir la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG en pacientes con mRCC.

Nuestros resultados se condicen con lo previamente reportado por Kim et al. (Kim and Prasad 2015) y Davis et al. (Davis et al. 2017), quienes tras una evaluación sistemática de aprobaciones oncológicas por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA, por sus siglas en inglés) (periodo 2008-12) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) (periodo 2009-13), respectivamente, mostraron que muchos de los desenlaces subrogados usados para la aprobación acelerada de medicamentos oncológicos se encuentran pobremente correlacionados con la SG o calidad de vida y que además no han sido adecuadamente validados en el periodo post-comercialización. Estos hallazgos sugieren que las agencias reguladoras de medicamentos como la EMA y la FDA podrían estar aprobando medicamentos tóxicos costosos que no aumentan o mejoran la cantidad y calidad de vida (Kim and Prasad 2015; Davis et al. 2017).

Con respecto al mRCC cabe mencionar que muchas de las terapias sistémicas, especialmente las terapias dirigidas, han sido autorizadas en base a ventajas sobre la SLP, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la SG (Bria et al. 2015). De hecho, medicamentos como sorafenib, pazopanib, everolimus y axitinib actualmente se comercializan en el mercado internacional y local sin haber mostrado un beneficio sobre la SG y la calidad de vida en el tratamiento de pacientes con mRCC (Escudier et al. 2007; Sternberg et al. 2010; Motzer et al. 2008; Rini et al. 2011). En este contexto, los decisores sanitarios, profesionales de la salud y pacientes deben entender el valor relativo de las tecnologías y optar por el uso de terapias para el mRCC eficaces y seguras que hayan demostrado beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, en términos de una mayor supervivencia global y/o calidad de vida. De este modo, mientras que no disponga de estudios bien diseñados que permitan demostrar la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, la eficacia clínica de las terapias para mRCC debería seguir siendo evaluada en base a los resultados de SG y calidad de vida.

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

Así, a la fecha, la evidencia científica identificada es clara al mostrar que la SLP no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida, no siendo posible interpretar clínicamente los resultados de los ensayos clínicos que se basan en el análisis de esta variable subrogada, ni traducir estos hallazgos en beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. En consecuencia, la SG o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ensayos clínicos de mRCC que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES



- En los ensayos clínicos de cáncer de células renales metastásico (mRCC), cada vez se usa más la sobrevida libre de progresión (SLP) en lugar de la sobrevida global (SG) como desenlace clínico para conseguir la aprobación de nuevos medicamentos. Debido a ello, el presente dictamen tuvo como objetivo valorar la evidencia sobre la validez de la SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con mRCC.



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



- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre sobrevida libre de progresión y sobrevida global o calidad de vida en carcinoma de células renales metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la sobrevida libre de progresión es un desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en estos pacientes.

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 la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en ECA que evalúen terapias en pacientes con mRCC.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Akritas, M. G., and J. Siebert. 1996. "A Test for Partial Correlation with Censored Astronomical Data." *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* 278: 919–24. doi:10.1093/mnras/278.4.919.

Atkins, Michael B. 2017. "Clinical Manifestations, Evaluation, and Staging of Renal Cell Carcinoma." In *UpToDate*, edited by Jerome P Richie and Michael E Ross. Waltham, MA: UpToDate.



Becker, Andreas, Christian Eichelberg, and Maxine Sun. 2014. "Progression-Free Survival: Does a Correlation with Survival Justify Its Role as a Surrogate Clinical Endpoint?" *Cancer* 120 (1): 7–10. doi:10.1002/cncr.28378.

Bria Emilio, Francesco Massari, Francesca Maines, Sara Pilotto, Maria Bonomi, Camillo Porta, Sergio Bracarda, et al. 2015. "Progression-Free Survival as Primary Endpoint in Randomized Clinical Trials of Targeted Agents for Advanced Renal Cell Carcinoma. Correlation with Overall Survival, Benchmarking and Power Analysis." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 93. Elsevier Ireland Ltd: 50–59. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.08.001.

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* 26 (12): 1987–92. doi: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. doi:10.1093/biostatistics/1.1.49.

Buyse, Marc. 2003. "Surrogates for Clinical Endpoints," 149–68.

Buyse, Marc. 2009. "Use of Meta-Analysis for the Validation of Surrogate Endpoints and Biomarkers in Cancer Trials." *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 15 (5): 421–25. doi:10.1097/PPO.0b013e3181b9c602.

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* 25 (33): 5218–24. doi:10.1200/JCO.2007.11.8836.

Buyse, Marc, Tomasz Burzykowski, Stefan Michiels, and Kevin Carroll. 2008. "Individual- and Trial-Level Surrogacy in Colorectal Cancer." *Statistical Methods in Medical Research* 17 (5): 467–75. doi:10.1177/0962280207081864.

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." *The*

Lancet 384 (9938): 164–72. doi: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*, j4530. doi:10.1136/bmj.j4530.

Delea, T E, A Khuu, D YC Heng, T Haas, and D Soulières. 2012. "Association between Treatment Effects on Disease Progression End Points and Overall Survival in Clinical Studies of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma." *British Journal of Cancer* 107: 1059–68. doi:10.1038/bjc.2012.367.

Escudier, Bernard, Tim Eisen, Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Stéphane Oudard, Michael Siebels, Sylvie Negrier, et al. 2007. "Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma." *New England Journal of Medicine* 356 (2): 125–34. doi:10.1056/NEJMoa060655.

Fleming, Thomas R. 1996. "Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled?" *Annals of Internal Medicine* 125: 605. doi:10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011.

Food and Drug Administration. 2007. "Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics." doi:10.1089/blr.2007.9941.

Halabi, Susan, Brian Rini, Bernard Escudier, Walter M. Stadler, and Eric J. Small. 2014. "Progression-Free Survival (PFS) as a Surrogate Endpoint of Overall Survival (OS) in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)." *Cancer* 120 (5): 52–60. doi:10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid.

Heng, Daniel Y. C., Wanling Xie, Georg A. Bjarnason, Ulka Vaishampayan, Min-Han Tan, Jennifer Knox, Frede Donskov, et al. 2014. "Progression-Free Survival as a Predictor of Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Contemporary Targeted Therapy." *Cancer* 117 (12): 2637–42. doi:10.1159/000350384.Microalbuminuria.

Imai, Hisao, Keita Mori, Kazushige Wakuda, Akira Ono, Hiroaki Akamatsu, Takehito Shukuya, Tetsuhiko Taira, et al. 2017. "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. Accessed December 21. doi:10.4103/1817-1737.146885.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2017. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

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.



Johnson, Kent R., W. Liauw, and M. N D Lassere. 2015. "Evaluating Surrogacy Metrics and Investigating Approval Decisions of Progression-Free Survival (PFS) in Metastatic Renal Cell Cancer: A Systematic Review." *Annals of Oncology* 26: 485–96. doi:10.1093/annonc/mdu267.

Kemp, Robert, and Vinay Prasad. 2017. "Surrogate Endpoints in Oncology: When Are They Acceptable for Regulatory and Clinical Decisions, and Are They Currently Overused?" *BMC Medicine* 15. BMC Medicine: 134. doi:10.1186/s12916-017-0902-9.

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 Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2015.5868.Author.

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. doi:10.1017/S0266462308080495.

Motzer, Robert J, Bernard Escudier, Stéphane Oudard, Thomas E Hutson, Camillo Porta, Sergio Bracarda, Viktor Grünwald, John A Thompson, and Institut Gustave Roussy. 2008. "Efficacy of Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Trial." *Lancet* 372: 449–56. doi:10.1016/S0140-6736(08)61039-9.

Négrier, S., A. G. Bushmakin, J. C. Cappelleri, B. Korytowsky, R. Sandin, C. Charbonneau, M. D. Michaelson, R. A. Figlin, and R. J. Motzer. 2014. "Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End-Point for Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma." *European Journal of Cancer* 50. Elsevier Ltd: 1766–71. doi:10.1016/j.ejca.2014.03.012.

Petrelli, Fausto, and Sandro Barni. 2013. "Surrogate End Points and Postprogression Survival in Renal Cell Carcinoma: An Analysis of First-Line Trials with Targeted Therapies." *Clinical Genitourinary Cancer* 11 (4). Elsevier Inc: 385–89. doi:10.1016/j.clgc.2013.07.012.

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* 31 (1): 776. doi:10.1007/s12032-013-0776-4.

Rini, Brian I, Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Andrey Kaprin, Cezary Szczylik, Thomas E Hutson, M Dror Michaelson, et al. 2011. "Comparative Effectiveness of Axitinib versus Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma (AXIS): A Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet* 378 (9807): 1931–39. doi:10.1016/S0140-6736(11)61613-9.

Sternberg, Cora N., Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, et al. 2010. "Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial." *Journal of Clinical Oncology* 28 (6): 1061–68. doi:10.1200/JCO.2009.23.9764.

Tang, Yiyun, Paul Bycott, Örjan Åkerborg, Linus Jönsson, Sylvie Negrier, and Connie Chen. 2014. "Interpreting Overall Survival Results When Progression-Free Survival Benefits Exist in Today's Oncology Landscape : A Metastatic Renal Cell Carcinoma Case Study." *Cancer Management and Research* 6: 365–71.



Tsui, K H, O Shvarts, R B Smith, R a Figlin, J B DeKernion, and A Belldegrun. 2000. "Prognostic Indicators for Renal Cell Carcinoma: A Multivariate Analysis of 643 Patients Using the Revised 1997 TNM Staging Criteria." *The Journal of Urology* 163: 1090–95. doi:10.1016/S0022-5347(05)67699-9.



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* 34 (13): 1469–75. doi:10.1200/JCO.2015.64.3437.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#6	Search #1 AND #4 AND #5	253
#5	Search (predict* OR validat* OR correlat* OR relationship* OR dependence OR regression OR coefficient)	4727125
#4	Search #2 AND #3	76636
#3	Search ("end point" OR "end points" OR endpoint* OR "end-point" OR "end-points")	134456
#2	Search (progression OR survival OR "PFS" OR "OS" OR "objective response" OR "response rate" OR "ORR" OR "progression-free survival" OR "quality of life" OR "overall survival" OR surrogate OR intermediate OR "clinical trial" OR "Survival Analysis"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Endpoint Determination"[Mesh])	3129357
#1	Search ("renal cell carcinoma" OR "kidney cancer" OR "mRCC" OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh])	74990



ANEXO N° 2. Características y resultados de los estudios seleccionados evaluando la asociación entre la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en pacientes con carcinoma de células renales metastásico (mRCC).

Modelo estadístico	Johnson et al. (2015)	Bria et al. (2015)	Petrelli et al. (2013)	Delea et al. (2012)	Halabi et al. (2015)
Unidad de análisis	Regresión EIV y regresión lineal	Regresión lineal	Regresión lineal	Regresión lineal	Metodología propuesta por Akritas et al. (1996)
Correlación entre desenlaces (SLP y SG)	ECA -	ECA X ₁ : Tasa de SLP a los 3 meses por brazo; Y ₁ : Tasa de SG a los 9 meses por brazo X ₂ : Tasa de SLP a los 6 meses por brazo; Y ₂ : Tasa de SG a los 12 meses por brazo	ECA X ₁ : Mediana de SLP por brazo; Y ₁ : Mediana de SG por brazo	ECA -	Individual X ₁ : SLP por paciente; Y ₁ : SG por paciente
Correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y SG (ΔSLP/HR para SLP y ΔSG/HR para SG)	X ₁ : Diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación del ECA (ΔSLP); Y ₁ : Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del ECA (ΔSG)	X ₃ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SLP); Y ₃ : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del ECA (HR para SG)	X ₂ : ΔSLP; Y ₂ : ΔSG	X ₁ : ΔSLP; Y ₁ : ΔSG X ₂ : -ln HR para SLP; Y ₂ : -ln HR para SG	-
Tamaño de muestra o número de observaciones	Para la terapia dirigida: 13 comparaciones Para la inmunoterapia: 28 comparaciones	Para la terapia dirigida de 1era línea: 15 brazos, 10 comparaciones Para la inmunoterapia de 1era línea: 19 brazos, 4 comparaciones Para la terapia dirigida y	Para la terapia dirigida de 1era línea: 7 brazos, 6 comparaciones	Para la terapia dirigida o citocinas: 40 comparaciones	1381 pacientes (696 tratados con INFA + BV y 685 tratados con INFA ± placebo)



	Johnson et al. (2015)	Bria et al. (2015)	Petrelli et al. (2013)	Delea et al. (2012)	Halabi et al. (2015)
Estimaciones de correlación entre desenlaces	-	<p>la inmunoterapia de 2da línea: no reporta</p> <p>Para la terapia dirigida de 1era línea: Correlación X_1 e Y_1: $\beta=1.14$ $R^2=0.67$ $R=0.82$, IC95 %: 0.53 a 0.93, $p=0.0002$ $Rho=0.59$, IC95 %: 0.11 a 0.84, $p=0.001$ $Tau=0.47$, IC95 %: -0.02 a 0.81, $p=0.015$</p> <p>Correlación X_2 e Y_2: $\beta=0.95$ $R^2=0.73$ $R=0.85$, IC95 %: 0.61 a 0.95, $p<0.0001$ $Rho=0.69$, IC95 %: 0.28 a 0.89, $p=0.003$; $Tau=0.55$, IC95 %: 0.13 a 0.87, $p=0.0049$</p> <p>Para la inmunoterapia de 1era línea: Correlación X_1 e Y_1: $\beta=0.75$ $R^2=0.63$ $R=0.83$, IC95 %: 0.60 a 0.93, $p<0.0001$ $Rho=0.80$, IC95 %: 0.55 a 0.92, $p<0.0001$ $Tau=0.61$, IC95 %: 0.38 a 0.80, $p=0.0003$ Correlación X_2 e Y_2:</p>	<p>Para la terapia dirigida de 1era línea: Correlación X_1 e Y_1: No reporta β $R^2=0.97$ $R=0.98$ $Rho=0.87$, $p<0.0001$</p>	-	<p>Para INFA \pm BV: No reporta β No reporta R^2 No reporta R $Tau=0.53$, IC 95 %: 0.49 a 0.56, $p < 0.00001$</p>



	Johnson et al. (2015)	Bria et al. (2015)	Petrelli et al. (2013)	Delea et al. (2012)	Halabi et al. (2015)
Estimaciones de correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG	<p>Para la terapia dirigida: Por regresión EIV: $\beta=0.54$ ($p=0.01$) $R^2=0.49$ No reporta R</p> <p>Por regresión lineal: $\beta=0.48$ ($p=0.01$) $R^2=0.44$ No reporta R</p> <p>Para la inmunoterapia: no se cumplieron los supuestos para la regresión. Para la terapia dirigida y la inmunoterapia: no se cumplieron los supuestos para la regresión.</p>	<p>$\beta=0.90$ $R^2=0.71$ $R=0.84$, IC 95 %: 0.63 a 0.93, $p<0.0001$ $Rho=0.85$, IC 95 %: 0.64 a 0.94, $p<0.0001$ $Tau=0.69$, IC95 %: 0.49 a 0.88, $p<0.0001$</p> <p>Para la terapia dirigida y la inmunoterapia de 2da línea: no existieron correlaciones estadísticamente significativas (X_1 e Y_1, X_2 e Y_2).</p>	<p>Para la terapia dirigida de 1era línea: Correlación X_2 e Y_2: No reporta β $R^2=0.07$ $R=0.26$ $Rho=0.36$, $p<0.0001$</p>	<p>Para la terapia dirigida o citocinas: Correlación X_1 e Y_1: $\beta=1.17$, IC95 %: 0.59 a 1.76 $R^2=0.28$ $R=0.54$, $p<0.0002$</p> <p>Correlación X_2 e Y_2: $\beta=0.64$, IC95 %: 0.47 a 0.81 $R^2=0.63$ $R=0.80$ ($p<0.0001$)</p>	-



	Johnson et al. (2015)	Bria et al. (2015)	Petrelli et al. (2013)	Delea et al. (2012)	Halabi et al. (2015)
Interpretación de resultados³	Limitada fiabilidad del estudio. 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 del R^2 es menor a 0.72. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG en ECAs con terapia dirigida e inmunoterapia en pacientes con mRCC.	Limitada fiabilidad del estudio. No evalúa correlación entre SLP y SG a nivel individual. Con respecto a la correlación entre los efectos del tratamiento, no existieron correlaciones estadísticamente significativas. Por ende, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG en ECAs con terapia dirigida e inmunoterapia en pacientes con mRCC.	Limitada fiabilidad del estudio. No evalúa correlación entre SLP y SG a nivel individual. No reporta el intervalo de confianza del Rho para la correlación entre los efectos del tratamiento, no obstante, el valor puntual del Rho es menor a 0.85. En consecuencia, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG en ECAs con terapia dirigida de primera línea en pacientes con mRCC.	Limitada fiabilidad del estudio. 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 del R^2 es menor a 0.72. Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG en ECAs con INFA con o sin BV en pacientes con mRCC.	Limitada fiabilidad del estudio. Con respecto a la correlación entre SLP y SG, el límite superior del intervalo de confianza del Tau es menor o igual a 0.70. Estos resultados sugieren que la SLG no es un desenlace subrogado válido de la SG en ECAs con INFA con o sin BV en pacientes con mRCC.

ECA= ensayo clínico aleatorizado; SLP= supervivencia libre de progresión; SG= supervivencia global; ln= logaritmo natural; INFA= interferón A; BV= bevacizumab; EIV= errors-in-variables

³ Según metodología para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG descrita en la sección de metodología. Debido a que los estudios de Bria y Petrelli no detallaron si los datos satisficieron la condición de normalidad, se interpretaron los resultados de las estimaciones no paramétricas.

