



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. ° 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA 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



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 tasa de respuesta objetiva 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. ° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

	ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
	EMA	Agencia Europea de Medicamentos
	FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU
	HR	Hazard ratio
	IC	Intervalo de confianza
	IQWiG	Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud de Alemania
	mRCC	Cáncer de células renales metastásico
	OR	Odds ratio
	RECIST	Criterios de respuesta al tratamiento de tumores sólidos
	R	Coefficiente de correlación paramétrico de Pearson
	R ²	Coefficiente de determinación
	Rho	Coefficiente de correlación no paramétrico de Spearman
	RR	Riesgo relativo
	SG	Sobrevida global
	TRO	Tasa de respuesta objetiva

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	7
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
B. BÚSQUEDA DE LITERATURA.....	7
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	7
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	8
E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	8
IV. RESULTADOS.....	10
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	11
V. DISCUSIÓN	14
VI. CONCLUSIONES.....	17
VII. RECOMENDACIONES	18
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	22



I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: Cada vez es más común que la aprobación de medicamentos contra el carcinoma de células renales metastásico (mRCC) se base en efectos sobre desenlaces indirectos o subrogados, como la tasa de respuesta objetiva (TRO), los cuales no siempre predicen un beneficio clínico. Debido a ello, el objetivo del presente dictamen fue evaluar si la TRO puede ser utilizada como una variable subrogada válida de sobrevida global (SG) o calidad de vida en ensayos clínicos que evalúan terapias para el mRCC.


METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). La validez de la TRO 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.

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


CONCLUSIONES: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la TRO y sobrevida global o calidad de vida en carcinoma de células renales 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



Tal como se describe en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, el carcinoma de células renales representa el 90% de las neoplasias derivadas de los riñones y el 4 % de todos los cánceres a nivel nacional 2016 (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017). En su estadio metastásico, el pronóstico de esta enfermedad es muy pobre, estimándose una tasa de supervivencia a 5 años de 32 % (Tsui et al. 2000).



Si bien el objetivo final del tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (mRCC) es prolongar la vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes, a la fecha, muchos de los medicamentos indicados para esta condición clínica permanecen sin haber demostrado beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente respecto a la supervivencia global (SG) o calidad de vida, consecuencia de una aprobación acelerada en base a desenlaces “sustitutos” o “subrogados” (Johnson, Liauw, and Lassere 2015). Uno de los desenlaces subrogados más comúnmente utilizados es la tasa de respuesta objetiva (TRO) el cual mide la proporción de pacientes con una reducción en el tamaño tumoral en una cantidad predefinida usando criterios estandarizados, como los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), medido desde la aleatorización hasta la documentación de la progresión de la enfermedad. La Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA, por sus siglas en inglés) generalmente la define como la suma de respuestas parciales y respuestas completas (Food and Drug Administration 2007).



Si bien la TRO es considerada como una variable subrogada de la SG para conseguir la aprobación de los medicamentos para el mRCC (Food and Drug Administration 2007), 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 TRO puede ser utilizada como una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan terapias para el mRCC.

Pregunta de investigación: ¿Es la tasa de respuesta objetiva 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 asociación entre la respuesta objetiva y la SG o la calidad de vida con datos provenientes de ECA (o metaanálisis de ECA) en pacientes con mRCC.
 - ii) Reportar estimaciones de medidas de asociación con información a nivel individual utilizando modelos apropiados como el modelo de Cox de riesgos proporcionales, y/o estimaciones de medidas de correlación a nivel de ECA (i.e., coeficiente de correlación o coeficiente de determinación) utilizando modelos apropiados como el modelo de regresión lineal o de cópula, e idealmente ponderando 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 TRO 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 el Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud (IQWiG) de Alemania (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011) (tabla 1), los criterios tomados en cuenta para validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG fueron los siguientes:

- Demostrar una fuerte asociación a nivel individual: la asociación entre la respuesta objetiva y la SG requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ECA.

- Demostrar una fuerte correlación a nivel de ECA: la correlación entre los efectos del tratamiento en la TRO (expresados como *odds ratio* [OR], riesgo relativo [RR] o diferencias de porcentajes de respuestas) y la SG (expresados como RR, *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 TRO como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte asociación en ambos niveles (nivel individual y nivel de ensayo clínico).
- A nivel de ensayo clínico, considerar como una fuerte correlación lo siguiente: coeficiente de correlación¹ (límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 %) ≥ 0.85 o coeficiente de determinación² (límite inferior del IC del 95 %) ≥ 0.72 .

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).

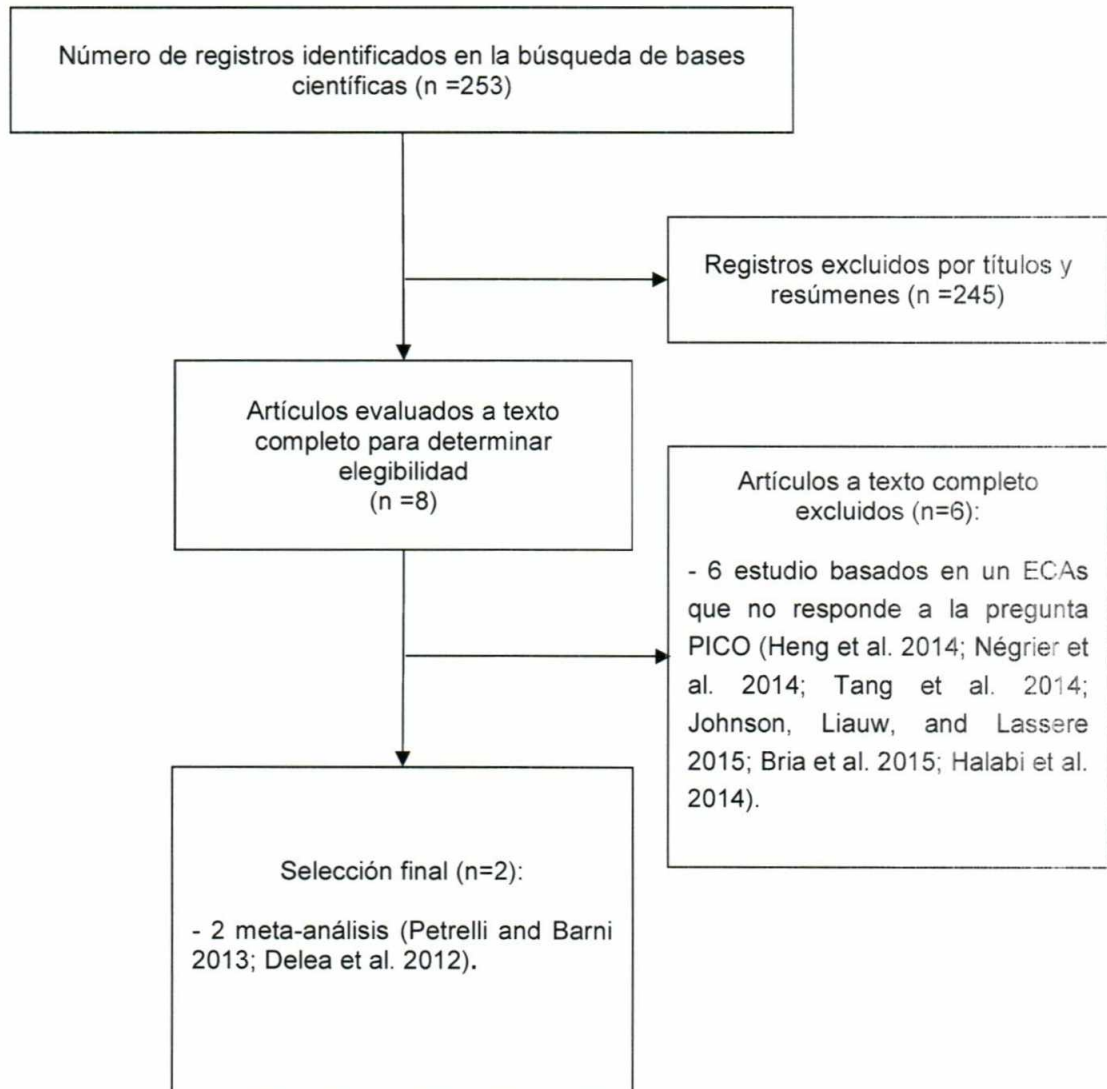
Es importante resaltar que la metodología de Buyse es una aproximación ampliamente utilizada en la validación de los desenlaces sustitutos en oncología (Marc Buyse et al. 2007; Miksad et al. 2008; Imai et al. 2017; Burzykowski et al. 2008; Marc Buyse et al. 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al. 2014; Zer et al. 2016). Además, a diferencia de otras metodologías de validación, esta 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 ECA), razón fundamental para el uso de desenlaces subrogados en ECA (M Buyse et al. 2000). De hecho, expertos científicos señalan que la asociación entre los desenlaces per se (análisis a nivel individual) no es suficiente para validar un desenlace subrogado pues esta 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 dos meta-análisis de ECA (Petrelli and Barni 2013; Delea et al. 2012). Otros estudios fueron excluidos por no responder a la pregunta de investigación (Heng et al., 2014; Négrier et al., 2014; Tang et al., 2014; Johnson, Liauw, and Lassere 2015; Bria et al., 2015; Halabi et al., 2014).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA



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 TRO 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 de investigar si la TRO 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 TRO (%) y la mediana de SG (asociación entre desenlaces), y *ii*) la correlación entre la diferencia de las TRO (%) entre brazos de comparación y la diferencia de las medianas de SG entre brazos comparación (correlación entre los efectos del tratamiento en la TRO y la SG), a nivel de ECA. Para evaluar la asociación entre los desenlaces se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman (Rho) y el coeficiente de correlación paramétrico de Pearson (R). La regresión fue ponderada por el tamaño de la muestra de cada ECA. Petrelli et al., no describieron la definición de TRO considerada en el estudio. Tras la búsqueda de literatura, se identificaron seis ECA (6 comparaciones), incluyendo siete brazos.

Resultados para la asociación entre desenlaces

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la TRO y la mediana de la SG, con un Rho de 0.96 ($p < 0.0001$).

Resultados para la correlación entre los efectos del tratamiento en la TRO y la SG

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las diferencias de las TRO y las diferencias de las medianas de SG, con Rho de 0.49 ($p < 0.0001$), un R de 0.52 ($p < 0.0001$) y un coeficiente de determinación R^2 de 0.27.

Comentario




Los resultados del estudio no proporcionaron información que permitiera validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG en los ECA con terapia dirigida de primera línea en pacientes con mRCC. No se evaluó la asociación entre la respuesta objetiva y la SG a nivel individual. Además, teniendo en cuenta los criterios de Buyse, la asociación entre desenlaces debe ser medida con datos individuales y no datos a nivel de ensayo, por lo que los resultados en torno a esta asociación se pueden interpretar. Por otro lado, 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 TRO y la SG medida por el coeficiente de Rho fue de 0.49, representado una correlación débil que estuvo muy por debajo del punto de corte (límite inferior del IC 95 % del coeficiente de correlación ≥ 0.85) necesario para validar desenlaces subrogados.

Una de sus principales limitaciones para la interpretación de los resultados fue el hecho de no reportar los intervalos de confianza de los coeficientes de correlación, debido a lo cual no es posible precisar la incertidumbre existente en la estimación, sin embargo, dado el limitado número de observaciones incluido en el análisis ($n \leq 6$), es de esperar que los valores puntuales reportados fluctuaban en torno a un amplio rango de incertidumbre. Además, es importante señalar que el uso de pruebas no paramétricas es menos preciso con respecto a las paramétricas, debido a la existencia de una pérdida de la información al utilizar rangos (valores medidos en escala ordinal) y no valores continuos. En otras palabras, las estimaciones reportadas como significativas podrían ser estimaciones espurias resultado de un inadecuado diseño del estudio, además de los sesgos relacionados a la información extraída de los ensayos, como, por ejemplo, sesgos de información por parte de los investigadores, sesgos de pérdida de seguimiento de pacientes y sesgos de publicación.

Con todo ello, los resultados del estudio no permitieron concluir que la TRO sea una variable subrogada válida de la SG en pacientes con mCRPC.


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 supervivencia libre de progresión y otros desenlaces indirectos como la TRO con los efectos



del tratamiento en la SG en ECA publicados hasta enero del 2010 que evaluaron citocinas o terapias dirigidas en pacientes con mRCC. Para ello se determinó la correlación entre logaritmo natural del riesgo relativo (RR) de la TRO ($\ln RR_{TRO}$) y el negativo del logaritmo natural del efecto del tratamiento en SG ($-\ln RR_{SG}$) (correlación entre los efectos del tratamiento en la TRO y la SG). La valoración de esta correlación incluyó la determinación del R^2 utilizando el modelo de regresión lineal. Asimismo, se reportó el coeficiente de Pearson ponderado por el tamaño de la muestra de cada ECA. Delea et al., no describieron la definición de TRO considerada en el estudio. En total, se identificaron 30 estudios (30 comparaciones).

Resultados para la correlación entre los efectos del tratamiento en la TRO y la SG





Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el $\ln RR_{TRO}$ y el $-\ln RR_{SG}$, con un R ponderado de 0.78 ($p < 0.0001$) y un R^2 de 0.59.


Comentario

Los resultados de este estudio no evidenciaron que la TRO sea una variable subrogada válida en ECA con citocinas o terapias dirigidas en pacientes con mRCC. No se evaluó la asociación entre la respuesta objetiva y la SG a nivel individual. Si bien el estudio incluyó un considerable número de ECA ($n=30$), los datos con respecto a la TRO y la SG no mostraron una distribución paramétrica, debido a lo cual los autores optaron por convertir los valores en logaritmos naturales con el fin de lograr una normalización de los datos y aplicar el modelo de regresión lineal. De este modo, el estudio reportó una correlación significativa entre los efectos del tratamiento en la TRO y la SG, pero que no fue lo suficientemente fuerte para sugerir que la TRO sea una variable subrogada válida de la SG en pacientes con mCRPC (el R ponderado fue menor a 0.85). Por otro lado, el estudio tiene importantes limitaciones, tales como, la extracción de datos a partir de ensayos clínico aleatorizado y no aleatorizados, lo cual disminuye la calidad metodológica del análisis e incrementa el riesgo de sesgos dada la incertidumbre sobre el inicio de la medición de las variables, 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.

V. DISCUSIÓN



En el presente reporte se evaluó la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en ECA que evalúan terapias para el mRCC con el fin de investigar si la TRO 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 meta-análisis de ECA que hayan reportado estimaciones de medidas de asociación. La validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida se evaluó según los criterios de Buyse (M Buyse et al. 2000) y la metodología descrita por el IQWiG de Alemania (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011).



Tras la búsqueda de literatura, se identificaron un total de dos meta-análisis (Johnson, Liauw, and Lassere 2015; Bria et al., 2015; Petrelli and Barni 2013; Delea et al. 2012), el primero realizado con terapias dirigidas en primera línea y el segundo con citocinas o terapias dirigidas en cualquier línea, ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la TRO como desenlace subrogado de la SG. Ambos estudios utilizaron el modelo de regresión lineal y reportaron coeficientes de correlación: R de Pearson para datos que satisfacen la condición de normalidad y Rho de Spearman para datos que no la satisfacen.

Los dos estudios identificados evaluaron la correlación entre los efectos del tratamiento en la TRO y la SG a nivel de ECA (Petrelli and Barni 2013; Delea et al., 2012). Si bien ambos estudios utilizaron la aproximación meta-analítica analizando información de ECA, específicamente, el análisis de correlación de Petrelli et al., fue realizado con un insuficiente número de observaciones ($n \leq 6$) sin reportar los IC de los coeficientes de correlación, por lo cual no fue posible precisar la incertidumbre existente en torno a la estimación. Además, ambos estudios fueron realizados con información extraída de ECA publicados, los cuales de por sí pueden estar afectados por sesgos sistemáticos con respecto al desenlace de TRO como por ejemplo sesgos de medición, sesgos de información en pacientes e investigadores y sesgos de pérdida de información o seguimiento de pacientes. Así, ninguno de los dos estudios contó con un diseño apropiado para validar desenlaces subrogados en oncología según los criterios de Buyse. A pesar de ser de baja calidad metodológica, ningún estudio reportó correlaciones lo suficientemente fuertes que permitan sugerir la validez de la TRO como desenlace subrogado de la SG en el mRCC.

Con respecto a la asociación entre la TRO y la calidad de vida, no se encontró evidencia científica disponible que permita evaluar dicha asociación, existiendo una brecha de

información sobre la validez de la TRO como desenlace subrogado válido de la calidad de vida en ECA que evalúen terapias en pacientes con mRCC. Por ello, se hace necesario que se realicen estudios con adecuada calidad metodológica, los cuales permitan investigar el significado clínico de la TRO en términos de una mejor calidad de vida en pacientes con mRCC.

Estos resultados se condicen con lo previamente reportado por Kim y Prasad, quienes afirman que muchos de los desenlaces subrogados usados para la aprobación acelerada de medicamentos oncológicos por la FDA y Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) están pobremente correlacionados con la SG o calidad de vida (Kim and Prasad 2016). Además, dichas aprobaciones usualmente no cumplen con los requerimientos post-marketing de realizar ensayos que permitan confirmar la efectividad y seguridad de los medicamentos en base a desenlaces clínicamente relevantes. En consecuencia, es muy probable que los medicamentos aprobados en base a variables subrogadas y no validados adecuadamente en el periodo post-comercialización, constituyan medicamentos que, a pesar de ser altamente costosos, sean potencialmente tóxicos y no cumplan con el principal objetivo de todo medicamento oncológico: prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Kim and Prasad 2015; Davis et al. 2017).

En el caso del mRCC, la evidencia disponible, además de ser limitada, sugiere que la TRO no es una variable subrogada válida de la SG o calidad de vida, lo cual resulta preocupante dada la importancia asignada a dicho desenlace indirecto por parte de las agencias reguladoras de medicamentos, los médicos especialistas y los pacientes al decidir respecto al uso de un medicamento sobre otro. Debido a ello, es importante informar a los decisores sanitarios que un efecto positivo sobre esta variable subrogada no es sinónimo de un beneficio clínico en el tratamiento del mRCC. De hecho, para que un nuevo medicamento demuestre su efectividad, es necesario obtener resultados derivados de un ECA bien diseñado y con el suficiente poder estadístico para detectar diferencias sobre desenlaces de efectividad clínicamente relevantes como la prolongación de la vida y la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Por ello, mientras que la ciencia médica no investigue la validez y capacidad predictiva de la TRO en el mRCC, la incorporación y uso de medicamentos para el mRCC no debe estar basada en este desenlace subrogado, sino que debe considerar como únicas medidas de efectividad aquellas que midan directamente la SG y la calidad de vida.

Así, a la fecha, la evidencia científica identificada es clara al mostrar que la TRO no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida en el mRCC, no siendo posible interpretar clínicamente los resultados de los ECA que se basan en el análisis de esta variable subrogada, ni traducir estos hallazgos en beneficios clínicamente

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

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



- Cada vez es más común que la aprobación de medicamentos contra el carcinoma de células renales metastásico (mRCC) se base en efectos sobre desenlaces indirectos o subrogados, como la tasa de respuesta objetiva (TRO), los cuales no siempre predicen un beneficio clínico. Debido a ello, el objetivo del presente dictamen fue evaluar si la TRO puede ser utilizada como una variable subrogada válida de sobrevida global (SG) o calidad de vida en ensayos clínicos que evalúan terapias para el mRCC.



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



- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la TRO y sobrevida global o calidad de vida en carcinoma de células renales 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.


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



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS




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, 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 Khoo, 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.

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. Liaw, 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.

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.


Kim, Chul, and Vinay Prasad 2016. "Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration's Approval of Oncology Drugs." *Mayo Clin Proc* 359: 713–25. doi:10.1002/jmri.23741.Proton.

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.




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.



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 Beldegrun. 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. 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

