



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.º 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA BASADA EN EL ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA
SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A CASTRACIÓN**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la 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. Paola Andrea Rivera Ramirez - 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 basada en el antígeno prostático específico como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
HR	Hazard ratio
IQWiG	Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud de Alemania
mCRPC	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
OR	Odds ratio
PSA	Antígeno prostático específico
PCWG	Prostate Cancer Working Group
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
TR-PSA	Tasa de respuesta basada en el antígeno prostático específico



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	6
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
B. BÚSQUEDA DE LITERATURA	7
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	7
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	7
E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TR-PSA 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	13
VI. CONCLUSIONES.....	15
VII. RECOMENDACIONES	16
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
IX. ANEXOS	20



I. RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes: A pesar de que la tasa de respuesta basada en el antígeno prostático específico (TR-PSA) es una variable comúnmente utilizada en la valoración de la eficacia de nuevos agentes terapéuticos para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), su importancia clínica y capacidad predictiva sobre la sobrevida global (SG) o calidad de vida siguen siendo inciertas hasta la fecha. Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar si la TR-PSA puede ser utilizada como una variable subrogada válida de la SG o calidad de vida en ensayos clínicos que evalúan terapias para el mCRPC.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). La validez de la TR-PSA 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 de Alemania (IQWiG, de sus siglas en alemán).

Resultados: Tras la búsqueda de literatura, se identificó un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, el cual no cumplió con los criterios para validar a la TR-PSA como desenlace subrogado de la SG. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la TR-PSA y la calidad de vida.

Conclusiones: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la TR-PSA y sobrevida global o calidad de vida en mCRPC. En consecuencia, no es posible establecer que la TR-PSA 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.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, el cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en hombres y la cuarta causa de muerte por neoplasia en hombres a nivel mundial. La muerte por cáncer de próstata ocurre en las etapas más avanzadas de la enfermedad, principalmente en la enfermedad metastásica resistente a la castración (mCRPC); siendo la tasa de supervivencia a los 5 años de 28 % (American Cancer Society 2017).



Si bien en la actualidad se disponen de agentes terapéuticos que han mostrado prolongar la vida de los pacientes con mCRPC en ensayos clínicos de fase III (docetaxel, abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel y radium-223) (Tannock et al. 2004; Johann S. de Bono et al. 2011; Scher et al. 2012; Johann Sebastian De Bono et al. 2010; Parker et al. 2013), el interés por acelerar las aprobaciones regulatorias en esta condición terminal con limitadas opciones terapéuticas ha conllevado a la evaluación de medidas indirectas o “subrogadas” que permitan sustituir de forma confiable a la supervivencia global (SG) o calidad de vida en la apreciación de la efectividad de una nueva terapia. Uno de los desenlaces subrogados más comúnmente usado en el mCRPC es la tasa de respuesta basada en el antígeno prostático específico (TR-PSA), desenlace que mide la proporción de pacientes con una reducción en los niveles de PSA del 50 % desde la línea de base, generalmente tomando en cuenta los criterios propuestos por el Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Próstata (PCWG, por sus siglas en inglés) (Bubley et al. 1999). No obstante, para que la TR-PSA pueda ser utilizada como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida, esta debe haber sido correctamente validada mediante la investigación de la dependencia con respecto a estos desenlaces finales (Kemp and Prasad 2017; Marc Buyse 2009).



Así, el objetivo del presente dictamen fue proporcionar evidencia sobre la asociación entre la TR-PSA y la SG o la calidad de vida en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan terapias para el mCRPC con el fin último de evaluar si la TR-PSA puede ser utilizada como una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en esta población.

III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar si la TR-PSA puede ser utilizada como una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en pacientes con mCRPC. La pregunta de investigación fue la siguiente:

Pregunta de investigación: ¿Es la tasa de respuesta basada en el antígeno prostático específico una variable subrogada válida de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración?

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 el Anexo N° 1, priorizándose la evidencia proveniente de meta-análisis de ECA.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

- Prostate cancer
- Castration-resistant
- Castrate-resistant
- End point(s)
- End-points(s)
- Progression
- Progression-free survival
- Survival
- Quality of life
- Overall survival
- Predict*
- Validat*
- Correlat*
- Relationship*
- Associat*
- Dependence
- Surroga*

D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para ser elegible, un estudio tenía que:

- i) Evaluar la asociación entre la respuesta basada en el PSA 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 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 ensayo clínico (i.e., coeficiente de correlación o coeficiente de determinación) 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 TR-PSA 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 TR-PSA como desenlace subrogado de la SG fueron los siguientes:

- Demostrar una fuerte asociación a nivel individual: la asociación entre la respuesta basada en el PSA 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 TR-PSA (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 sobrevida) requiere de datos a nivel de ensayo clínico, preferiblemente obtenida a partir de un metaanálisis de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.
- Considerar a la TR-PSA 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 del 95 %) ≥ 0.85 o coeficiente de determinación² (límite inferior del intervalo de confianza del 95 %) ≥ 0.72 .

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

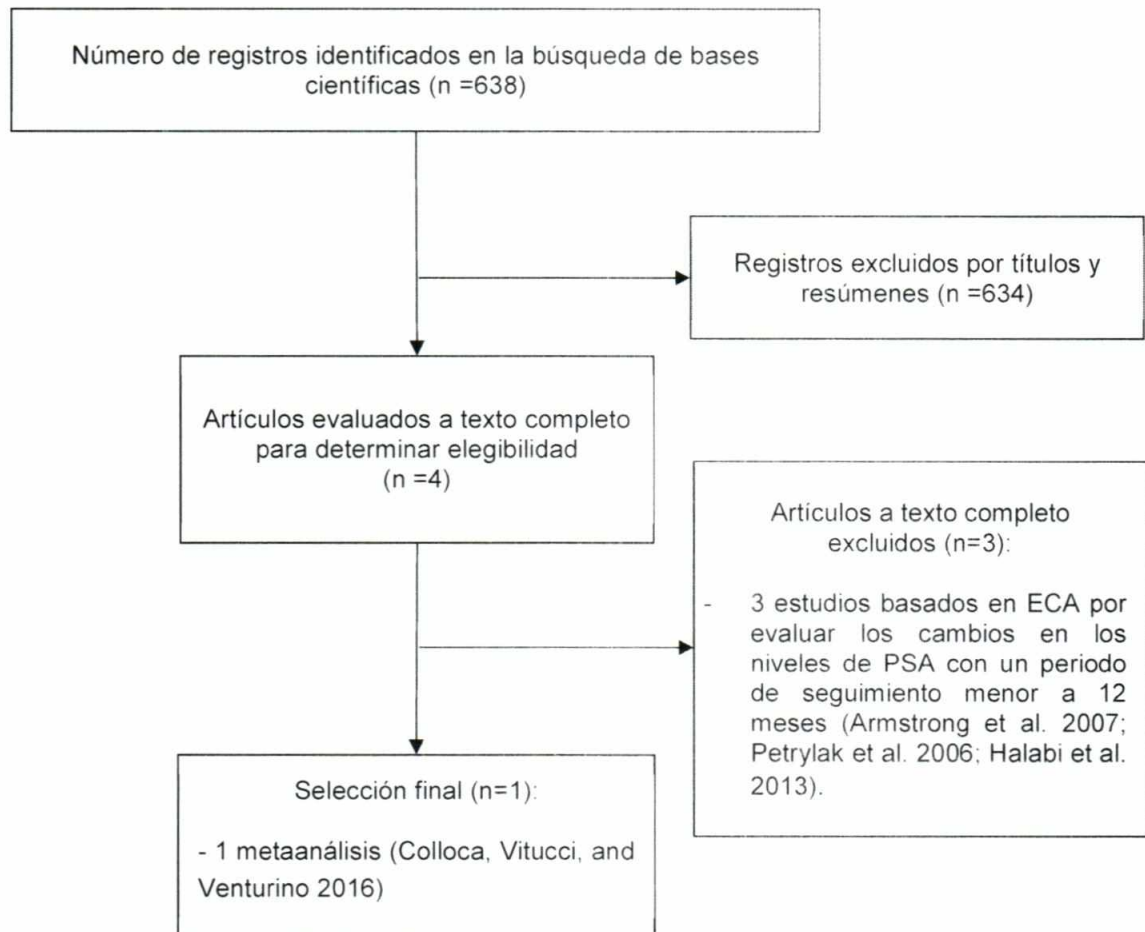
² Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R².

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 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.

IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se identificó un metaanálisis de ECA (Colloca, Vitucci, and Venturino 2016). Tres estudios basados en ECA fueron excluidos por evaluar los cambios en los niveles de PSA con un periodo de seguimiento menor a 12 meses (Armstrong et al. 2007; Petrylak et al. 2006; Halabi et al. 2013).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Colloca et al., 2016. *“Trial Level Analysis of Prostate-Specific Antigen-Related Versus Unrelated Endpoints in Phase III Trials of First-Line and Second-Line Medical Treatments of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”* (Colloca, Vitucci, and Venturino 2016)

Uno de los principales objetivos de este metaanálisis fue determinar la correlación entre la TR-PSA y la SG a partir de ECA de fase III publicados hasta agosto del 2015 que evaluaron terapias sistémicas (quimioterapia, terapia hormonal y/o terapia molecular) de primera línea o segunda línea en pacientes con mCRPC, con el fin último de investigar si la TR-PSA puede ser considerado como un desenlace subrogado de la SG. Para ello se evaluó la correlación entre: *i)* la diferencia de las TR-PSA (%) 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 TR-PSA y la SG) y *ii)* el logaritmo del riesgo relativo para TR-PSA (RR_{TR-PSA}) y el logaritmo del *hazard ratio* para SG (HR_{SG}) (correlación entre los efectos del tratamiento en la TR-PSA y la SG), a nivel de ensayo clínico. La valoración de esta correlación incluyó la estimación del R^2 utilizando el modelo de regresión lineal. La normalidad de los datos fue evaluada con el test de Shapiro-Wilk. La TR-PSA se definió como la tasa de casos con al menos una reducción del 50% de los niveles de PSA después de al menos 12 semanas de tratamiento médico.

Resultados de la correlación entre los efectos del tratamiento en la rSLP y la SG

Existió una correlación estadísticamente significativa entre la diferencia de las TR-PSA y la diferencia de las medianas de SG, con Rho de 0.54 ($p=0.004$; 26 ECA). Asimismo, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el RR_{TR-PSA} y el HR_{SG} , con un R^2 de 0.35 ($p=0.002$; 24 ECA).

Comentario

Los resultados de este estudio no evidenciaron que la TR-PSA sea una variable subrogada válida en ensayos clínicos con terapias sistémicas de primera o segunda línea en pacientes

con mCRPC. No se evaluó la correlación entre la respuesta basada en el PSA y la SG a nivel individual. Los valores de los estimados de correlación de los efectos del tratamiento sobre la TR-PSA y la SG resultaron menores a 0.85 para el Rho y menores a 0.72 para el R^2 , valores de referencia para clasificar una correlación como fuerte de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG. Además, el estudio tuvo importantes limitaciones incluyendo 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 las terapias sistémicas (quimioterapia, terapia hormonal y/o terapia molecular), dado que medicamentos con diferentes mecanismos de acción pueden tener diferentes efectos de tratamiento.



V. DISCUSIÓN

En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la tasa de respuesta basada en el antígeno prostático específico (TR-PSA) y la supervivencia global o la calidad de vida en ECA que evalúan terapias para el mCRPC con el fin de investigar si la TR-PSA 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 asociación. La validez de la TR-PSA 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 resultados sugerida por el IQWiG de Alemania (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011).

Tras la búsqueda de literatura, se identificó un meta-análisis (Colloca, Vitucci, and Venturino 2016), el cual evaluó la correlación entre los efectos del tratamiento en la TR-PSA y la SG a nivel de ensayo clínico. Las estimaciones de correlación reportadas fueron el Rho y el R^2 . No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la TR-PSA y la calidad de vida.



El metaanálisis de Colloca no evidenció que la TR-PSA sea una variable subrogada válida en ensayos clínicos con terapias sistémicas de primera o segunda línea en pacientes con mCRPC ya que los valores de los estimados de correlación de los efectos del tratamiento sobre la TR-PSA y la SG resultaron menores a 0.85 para el Rho y menores a 0.72 para el R^2 , valores de referencia para clasificar una correlación como fuerte de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG. Si bien en este estudio se utilizó la aproximación meta-analítica, el análisis de correlación fue realizado con un limitado número de observaciones sin reportar los intervalos de confianza de los coeficientes de correlación, por lo cual no fue posible precisar la incertidumbre existente en torno a la estimación. Otra importante limitación del estudio fue el uso de información extraída de ECA publicados, los cuales de por sí pueden estar afectados por sesgos sistemáticos con respecto al desenlace de TR-PSA como por ejemplo sesgos de medición, sesgos de información en pacientes e investigadores y sesgos de pérdida de información o seguimiento de pacientes. Con ello, queda claro que la TR-PSA no califica como un desenlace subrogado aceptable de la SG, no habiéndose encontrado asociaciones fuertes que permitan predecir confiablemente la SG o el efecto del tratamiento en este desenlace clínico.

Cabe señalar que el antígeno prostático específico continúa siendo un desenlace subrogado cuestionable en el cáncer de próstata avanzado. Históricamente, la evidencia científica no ha mostrado asociaciones robustas entre los cambios relacionados al PSA y la supervivencia global (Armstrong et al. 2007; Petrylak et al. 2006; Halabi et al. 2013). Más

aún, en algunos hombres, el PSA sérico puede incrementar antes de que se experimente una subsecuente disminución, debido a lo cual los resultados en torno a este biomarcador no son confiables. Al respecto, el PCWG señala que una disminución post-terapia en el PSA no es sinónimo de un beneficio clínico y sugiere que este biomarcador no sea utilizado tempranamente (Bublely et al. 1999). Por ello, mientras que la comunidad científica no demuestre la validez de los desenlaces subrogados utilizados en ECA de cáncer de próstata, solo son interpretables los resultados de los desenlaces finales sobrevida global y calidad de vida y, por lo tanto, la toma de decisión informada respecto a la aprobación y financiamiento de nuevos medicamentos en mCRPC debe darse considerando los resultados de dichos desenlaces clínicos.

Así, la evidencia científica disponible, además de ser limitada, sugiere que la TR-PSA no es una variable válida de la SG o calidad de vida en ECA que evalúan terapias para el mCRPC, 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 sobrevida global o la calidad de vida serán los únicos desenlaces de eficacia en los ensayos clínicos de mCRPC que guíen la toma de decisiones informadas en el contexto de EsSalud.

VI. CONCLUSIONES

- 
- A pesar de que la tasa de respuesta basada en el antígeno prostático específico (TR-PSA) es una variable comúnmente utilizada en la valoración de la eficacia de nuevos agentes terapéuticos para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), su importancia clínica y capacidad predictiva sobre la supervivencia global (SG) o calidad de vida siguen siendo inciertas hasta la fecha. Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar si la TR-PSA puede ser utilizada como una variable subrogada válida de la SG o calidad de vida en ensayos clínicos que evalúan terapias para el mCRPC.
 - Tras la búsqueda de literatura, se identificó un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, el cual no cumplió con los criterios para validar a la TR-PSA como desenlace subrogado de la SG. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la TR-PSA y la calidad de vida.
 - No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la TR-PSA y supervivencia global o calidad de vida en mCRPC. En consecuencia, no es posible establecer que la TR-PSA es un desenlace subrogado de la supervivencia 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 TR-PSA como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en ECA que evalúen terapias en pacientes con mCRPC.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. 2017. "Cáncer de Próstata." Accessed November 4. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>.



Armstrong, Andrew J., Elizabeth Garrett-Mayer, Yi Chun Ou Yang, Michael A. Carducci, Ian Tannock, Ronald De Wit, and Mario Eisenberger. 2007. "Prostate-Specific Antigen and Pain Surrogacy Analysis in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 25 (25): 3965–70. doi:10.1200/JCO.2007.11.4769.

Bono, Johann S. de, Christopher J. Logothetis, Arturo Molina, Karim Fizazi, Scott North, Luis Chu, Kim N. Chi, et al. 2011. "Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer." *The New England Journal of Medicine* 364: 1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa1614292.



Bono, Johann Sebastian De, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hansen, Jean-pascal Machiels, Ivo Kocak, Gwenaëlle Gravis, and Européen Georges Pompidou. 2010. "Prednisone plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial." *The Lancet* 376. Elsevier Ltd: 1147–54. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

Bubley, G J, M Carducci, W Dahut, N Dawson, D Daliani, M Eisenberger, W D Figg, et al. 1999. "Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group." *J Clin Oncol* 17 (11): 3461–67. doi:10.1200/JCO.1999.17.11.3461.

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.

Colloca, Giuseppe, Pasquale Vitucci, and Antonella Venturino. 2016. "Trial Level Analysis of Prostate-Specific Antigen-Related Versus Unrelated Endpoints in Phase III Trials of First-Line and Second-Line Medical Treatments of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *Clinical Genitourinary Cancer* 14. Elsevier Ltd: 389–97. doi:10.1016/j.clgc.2016.03.022.



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.

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.

Halabi, Susan, Andrew J. Armstrong, Oliver Sartor, Johann De Bono, Ellen Kaplan, Chen Yen Lin, Nicole C. Solomon, and Eric J. Small. 2013. "Prostate-Specific Antigen Changes as Surrogate for Overall Survival in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Second-Line Chemotherapy." *Journal of Clinical Oncology* 31 (31): 3944–50. doi:10.1200/JCO.2013.50.3201.

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 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.

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.

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.


Parker, C., S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fossà, A. Chodacki, et al. 2013. "Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 369 (3): 213–23. doi:10.1056/NEJMoa1213755.

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.

Petrylak, Daniel P., Donna Pauler Ankerst, Caroline S. Jiang, Catherine M. Tangen, Maha H.A. Hussain, Primo N. Lara, Jeffrey A. Jones, et al. 2006. "Evaluation of Prostate-Specific Antigen Declines for Surrogacy in Patients Treated on SWOG 99-16." *Journal of the National Cancer Institute* 98 (8): 516–21. doi:10.1093/jnci/djj129.



Scher, Howard I., Karim Fizazi, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cora N. Sternberg, Kurt Miller, Ronald de Wit, et al. 2012. "Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 367 (13): 1187–97. doi:10.1056/NEJMoa1207506.





Tannock, Ian F., Ronald de Wit, William R. Berry, Jozsef Horti, Anna Pluzanska, Kim N. Chi, Stephane Oudard, et al. 2004. "Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 351 (15): 1502–12. doi:10.1056/NEJMoa040720.



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.º 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	638
#4	Search (predict*[Title/Abstract] OR validat*[Title/Abstract] OR correlat*[Title/Abstract] OR relationship*[Title/Abstract] OR associat*[Title/Abstract] OR dependence[Title/Abstract] OR surroga*[Title/Abstract])	6519790
#3	Search (survival[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract] OR "overall survival"[Title/Abstract] OR "OS"[Title/Abstract])	990910
#2	Search ("end point"[Title/Abstract] OR "end points"[Title/Abstract] OR endpoint*[Title/Abstract] OR "end-point"[Title/Abstract] OR "end-points"[Title/Abstract] OR progression[Title/Abstract] OR "PFS"[Title/Abstract] OR "progression-free survival"[Title/Abstract])	538351
#1	Search ("prostate cancer" AND ("castration-resistant" OR "castrate-resistant"))	5574