



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. ° 003-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 CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

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, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017




LISTA DE ABREVIATURAS



ECA	Ensayo clínico aleatorizado
HER2	Receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2
IC 95 %	Intervalo de confianza al 95 %
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
SG	Sobrevida global
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	6
	III. METODOLOGÍA	8
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	8
	D. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN.....	8
	IV. RESULTADOS.....	10
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
	V. DISCUSIÓN	13
	VI. CONCLUSIONES.....	14
	VII. RECOMENDACIONES	15
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
	IX. ANEXO N° 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	17

I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y es el más frecuente en mujeres, por lo que se requiere contar con tratamiento eficaces y seguros para estos pacientes. Para la toma de decisiones en el tratamiento de cáncer de mama se requiere de evidencia sólida de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la supervivencia global (SG) y la calidad de vida. Sin embargo, en la actualidad la evidencia que respalda la eficacia de muchos de los medicamentos comercializados para el cáncer de mama evalúa la tasa de respuesta objetiva (TRO) como desenlace principal, utilizada como un subrogado de SG o calidad de vida. Frente a ello, se requiere evaluar la validez de los desenlaces subrogados utilizados. El objetivo del presente dictamen es evaluar la evidencia científica a la fecha con respecto a la validación de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado.



METODOLOGÍA: Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) hasta noviembre del 2017. La valoración de la evidencia se realizó considerando los criterios descritos por Buyse et al. en conjunto con la metodología empleada por el Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania.



RESULTADOS: No se encontraron estudios que evalúen la capacidad predictiva de la tasa de respuesta objetiva sobre la SG o la calidad de vida.

CONCLUSIÓN: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la TRO y supervivencia global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO sea un desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

Los aspectos generales del cáncer de mama localmente avanzado se encuentran detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, el origen del cáncer de mama se da en los tejidos de los ductos o lóbulos mamarios. Este es el cáncer más frecuente en mujeres y el segundo cáncer más común en el mundo. Entre 15 % y 20 % de los cánceres de mama presentan receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2 (HER2) negativos, y se encuentran asociados a pobre pronóstico. Por ello, la hormonoterapia y la quimioterapia son la base del tratamiento sistémico para estos pacientes

Con la finalidad de ofrecer a los pacientes un cuidado óptimo y mejorar su supervivencia, los ensayos clínicos en el campo de la oncología buscan proveer evidencia sólida de la eficacia y seguridad de las intervenciones, con respecto a placebo, mejor terapia de soporte o control activo (Driscoll and Rixe 2009). Por ello, las investigaciones de mayor relevancia en el estudio del cáncer son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que muestran resultados sobre los desenlaces de relevancia clínica como la supervivencia global (SG) y la calidad de vida.

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

En la actualidad la evidencia que respalda la eficacia de muchos de los medicamentos oncológicos comercializados a nivel internacional corresponde a estudios que evalúan la tasa de respuesta objetiva (TRO) como subrogado de los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente como la SG y la calidad de vida. Un desenlace subrogado se define como una evaluación indirecta que pretende sustituir o reemplazar a un desenlace de relevancia clínica (Biomarkers Definitions Working Group. 2001). La utilidad de los desenlaces subrogados surge cuando no es posible evaluar un desenlace clínicamente relevante y es necesario aproximarse al estudio de dicho desenlace a través de la evaluación de otros desenlaces correlacionados. Por lo general, las limitaciones para la evaluación de la SG se dan en el contexto de enfermedades de progresión lenta, donde se requiere un tiempo de seguimiento largo para una estimación confiable del efecto del medicamento sobre la SG. Esto es de interés de las compañías desarrolladoras de medicamentos, ya que el estudio de la SG puede llevar a una demora en la introducción del fármaco al mercado. Con la finalidad de acortar estos plazos, los investigadores utilizan la tasa de respuesta



objetiva como desenlace subrogado a manera de predictor del efecto del fármaco sobre la SG.

La validación de los desenlaces subrogados requiere de evidencia sólida de la capacidad predictiva del desenlace subrogado sobre el desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente (i.e. SG o calidad de vida), en el marco de una condición determinada, tanto a nivel individual como a nivel ensayos. Sin embargo, muchas veces se emplean desenlaces subrogados que no se encuentran validados y cuyo valor predictivo sobre el desenlace clínicamente relevante es desconocido. Esto resulta un problema, porque, frecuentemente, los beneficios de los medicamentos reportados en los estudios, y que son presentados como importantes progresos en el campo de la farmacología, se reportan en desenlaces subrogados no validados, por lo que se desconoce si estos se reflejan en un beneficio tangible para el paciente. Esto es particularmente grave en los casos de medicamentos de alto costo, donde la inversión de los recursos no se vería justificado en los beneficios netos del medicamento sobre las variables de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente (Davis et al., 2017).

En el presente dictamen se expone la evidencia relacionada a la validación de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado, con la finalidad de contar con la información adecuada con respecto a la validez de los desenlaces subrogados para la toma de decisiones por parte del sistema de salud.



III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la sobrevida global y calidad de vida en cáncer de mama localmente avanzado. 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 cáncer de mama localmente avanzado?

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) de acuerdo a la estrategia de búsqueda presentada en la Anexo N°1 en línea con la pregunta de investigación. Se priorizaron resultados de metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se tomaron en cuenta ECA o metaanálisis de ECA que evaluaran la asociación entre la TRO y la SG o la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Se eligieron únicamente ECA y metaanálisis de ECA debido a que únicamente en el contexto de ensayos es posible conocer con exactitud y certeza la fecha de inicio del periodo a ser considerado en la evaluación de los desenlaces de TRO y SG. Por el contrario, en estudios de cohorte o estudios observacionales, la evaluación de estas variables puede verse afectada principalmente por inexactitudes en el registro de las fechas de inicio de tratamiento y seguimientos. Adicionalmente, es mediante la presencia de grupos asignados aleatoriamente que se evita la introducción de otros potenciales sesgos.

D. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN

A la fecha, no se ha estandarizado el uso de una metodología universal de validación de desenlaces subrogados, ni puntos de corte de estimados estadísticos aceptados en general como criterios de validez. Para la toma de decisiones en EsSalud, se han considerado los criterios descritos por Buyse et al. (Buyse et al. 2000) en conjunto con los puntos de corte definidos por IQWiG de Alemania ("Validity of Surrogate Endpoints in Oncology Executive Summary of Rapid Report A10-05, Version 1.1" 2005).



De acuerdo a los criterios de Buyse, la validación de un desenlace subrogado como tal requiere la evaluación de la asociación entre el desenlace subrogado y la variable de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente tanto a nivel de ensayos como a nivel individual. Además, estos criterios indican que la correlación observada entre el desenlace subrogado y el desenlace clínicamente relevante debe ser cercana a 1, aunque no especifica un punto de corte específico. Los puntos de corte específicos a ser utilizados en el presente dictamen corresponden a los descritos por IQWiG:

- Alta correlación: cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) para $R \geq 0.85$.
- Baja correlación: cuando el límite superior del IC 95 % para $R \leq 0.7$.
- Correlación media: cuando no se cumplen los criterios de correlación alta ni baja.

Los criterios de Buyse fueron elegidos debido a que son ampliamente utilizados en la validación de desenlaces subrogados en el campo de la oncología (Marc Buyse et al. 2007; Miksad et al. 2008; Imai et al. 2015; Burzykowski et al. 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al. 2014; Zer et al. 2016), y porque permiten la evaluación de la capacidad predictiva del desenlace subrogado tanto a nivel de ensayos como a nivel individual. Esto último es particularmente relevante ya que una correlación entre el desenlace subrogado y el desenlace clínicamente relevante a nivel individual no necesariamente supone una correlación entre el efecto del tratamiento sobre el desenlace subrogado y el efecto sobre el desenlace clínicamente relevante, por lo que puede ser poco confiable al ser evaluada por sí sola (Fleming and DeMets 1996). Como complemento a los criterios de Buyse, en ausencia de puntos de corte específicos para la valoración de la magnitud de la correlación entre los desenlaces de interés, se emplean los puntos de corte desarrollados por IQWiG, los cuales surgieron de una revisión sistemática de la literatura.

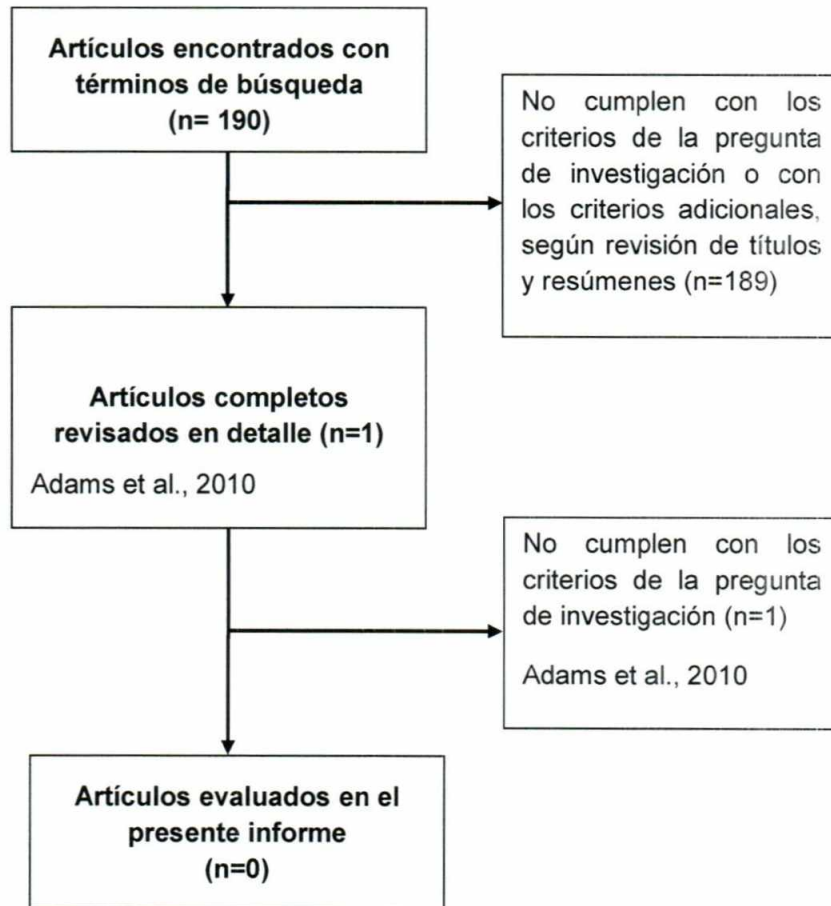
Finalmente, como parte de una valoración adicional de la evidencia se discutirá la fiabilidad de los estudios encontrados de acuerdo con los criterios de IQWiG:

- Aplicación de modelos estadísticos reconocidos y descritos en la literatura científica.
- Evaluación de la robustez y generalizabilidad de los resultados a través de análisis estadísticos.
- Compilación sistemática de los datos para la validación.
- Restricción suficiente de indicaciones o grados de severidad de la enfermedad.
- Restricción suficiente de las intervenciones investigadas.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta de investigación, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la validación de la tasa de respuesta objetiva como subrogado de la sobrevida global o calidad de vida.



No incluidos:

- Adams et al., 2010. No fue incluido por no cumplir con los criterios de elegibilidad.
- Kim M et al., 2013 "Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer"(Kim et al. 2013).
- Bonnefoi et al., 2014 "Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIH 1-00 phase III trial".
- Chollet et al 2002 "Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer".

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

No se identificaron ECA de fase III ni MA que evalúen la validez de la tasa de respuesta objetiva como un desenlace subrogado de SG o calidad de vida en el estudio de cáncer de mama localmente avanzado para ningún tipo de tratamiento.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la validación de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado. Así, a la fecha (diciembre 2017) no se han publicado evidencia de la validación de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida proveniente de MA o ECA en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado para ningún tipo de tratamiento.



Nuestros resultados de una ausencia de validación de la TRO como subrogado de SG o calidad de vida se condicen con lo reportado previamente por Davis et al. (Davis et al. 2017) y Kim et al. (Kim and Prasad 2015), quienes exponen que, luego de varios años de seguimiento, la mayoría de medicamentos oncológicos aprobados y comercializados en la actualidad no muestran beneficios sobre la SG o sus efectos sobre esta variable son inciertos.



En conclusión, en ausencia de estudios de validación de la tasa de respuesta objetiva como un desenlace subrogado de SG o calidad de vida, la evidencia que respalde la eficacia del uso de fármacos para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado debe mostrar beneficios sobre la SG y la calidad de vida.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la validación de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado.
- A la fecha (diciembre 2017), no se encontró evidencia de validación de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida proveniente de MA o ECA en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado para ningún tipo de tratamiento. En consecuencia, no es posible establecer que la a tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en estos pacientes.
- Frente a ello, la evidencia que respalde la eficacia del uso de fármacos para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado debe mostrar beneficios sobre la SG y la calidad de vida.



VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la sobrevida global o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Biomarkers Definitions Working Group. 2001. "Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69 (3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.

Buyse, M., G. Molenberghs, T. Burzykowski, D. Renard, and H. Geys. 2000. "The Validation of Surrogate Endpoints in Meta-Analyses of Randomized Experiments." *Biostatistics* (Oxford, England) 1 (1):49–67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, and Ajay Aggarwal. 2017. "Availability of Evidence of Benefits on Overall Survival and Quality of Life of Cancer Drugs Approved by European Medicines Agency: Retrospective Cohort Study of Drug Approvals 2009-13." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (October):j4530.

Driscoll, James J., and Oliver Rixe. 2009. "Overall Survival: Still the Gold Standard: Why Overall Survival Remains the Definitive End Point in Cancer Clinical Trials." *Cancer Journal* (Sudbury, Mass.) 15 (5):401–5. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0>.

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

"Validity of Surrogate Endpoints in Oncology Executive Summary of Rapid Report A10-05, Version 1.1." 2005. In *Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries*. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK198799/>.



IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Search	PubMed	Items found
	Fecha: 24/12/2017	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	190
#4	(((endpoint[Title/Abstract]) OR end point[Title/Abstract]) OR predict*[Title/Abstract]) OR surrogat*[Title/Abstract]) OR validat*[Title/Abstract]) OR correlat*[Title/Abstract]	3013496
#3	(((overall surviv*[Title/Abstract]) OR os[Title/Abstract]) OR quality of life[Title/Abstract]) OR hrqol[Title/Abstract]	354741
#2	(((overall response rate[MeSH Terms]) OR orr[Title/Abstract]) OR complete response[Title/Abstract]) OR cr[Title/Abstract]) OR objective response[Title/Abstract]) OR tumor response[Title/Abstract]	111318
#1	(Breast neoplasms[MeSH Terms]) AND advanced[Title/Abstract]	13904

