



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. ° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA
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

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 radiográfica 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. ° 009-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

IQWiG Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud de Alemania

mCRPC Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

PSA Antígeno prostático específico

PCWG Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Próstata

R² Coeficiente de determinación

RECIST Criterios de respuesta al tratamiento de tumores sólidos

rSLP Sobrevida libre de progresión radiográfica

rTPT Tiempo hasta la progresión radiográfica del tumor

SG Sobrevida global



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 rSLP 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	16
	VI. CONCLUSIONES.....	19
	VII. RECOMENDACIONES	20
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
	IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	25

I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: A pesar de que la “sobrevida libre de progresión radiográfica” (rSLP) es una variable comúnmente usada 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. Por ello, el presente dictamen tuvo como objetivo valorar la evidencia sobre la validez de la rSLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con mCRPC.



METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). La validez de la rSLP 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 tres estudios (Colloca et al., 2016; Morris et al., 2015; Scher et al., 2007), ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la rSLP como desenlace subrogado de la SG. No se encontraron estudios que evaluaran la correlación entre la rSLP y la calidad de vida.

CONCLUSIONES: No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la rSLP y la supervivencia global o calidad de vida en pacientes con mCRPC. En consecuencia, no es posible establecer que la rSLP es un desenlace subrogado de la supervivencia global o calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN



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. En el Perú, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte entre todas las enfermedades en hombres y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017). 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; H. I. 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. Ello se debe a las numerosas limitaciones en torno al desenlace clínico SG, el cual, si bien es el desenlace final estándar para la aprobación de medicamentos, a menudo es difícil de evaluar dada la necesidad de ensayos clínicos costosos con un gran número de pacientes, prolongado seguimiento y potenciales sesgos en los resultados debido al uso de terapias subsecuentes (Halabi et al., 2009). Debido a ello, cada vez es más común que se utilicen desenlaces subrogados que se supone predicen un beneficio clínico en los pacientes pero que, de no estar adecuadamente validados, solo muestran que un agente terapéutico tiene actividad biológica (Fleming, TR; Powers 2012).



Uno de los desenlaces subrogados más comúnmente usado en el mCRPC es la supervivencia libre de progresión radiográfica (rSLP), desenlace que mide el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva en huesos o tejido blando o ambos o la muerte por cualquier causa (Gomella and Oliver Sartor 2014), generalmente tomando en cuenta los criterios de respuesta al tratamiento de tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) (Eisenhauer et al., 2009) y los criterios propuestos por el Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Próstata (PCWG2, por sus siglas en inglés) (H. Scher, Halabi, and Tannock 2008). Si bien la rSLP pueda ser utilizada como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida. No obstante, para que la rSLP 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

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A CASTRACIÓN

(Kemp and Prasad 2017; Marc Buyse 2009). Otros desenlaces subrogados relacionados a la progresión en el mCRPC y que no serán evaluados en el presente Dictamen Metodológico son el tiempo hasta la progresión radiográfica, la supervivencia libre de progresión basada en los niveles del antígeno prostático específico (PSA) y el tiempo hasta la progresión basada en los niveles del PSA.

Así, el objetivo del presente dictamen fue proporcionar evidencia sobre la asociación entre la rSLP 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 rSLP 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 reporte fue evaluar si la rSLP 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 sobrevida libre de progresión radiográfica 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 la 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 correlación entre la rSLP y la SG o la calidad de vida con datos provenientes de ECA (o metaanálisis de ECA) en pacientes con mCRPC 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 rSLP 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 rSLP como desenlace subrogado de la SG fueron los siguientes:

- Demostrar una fuerte correlación a nivel individual: la correlación entre la rSLP 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 rSLP 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 rSLP 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 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).

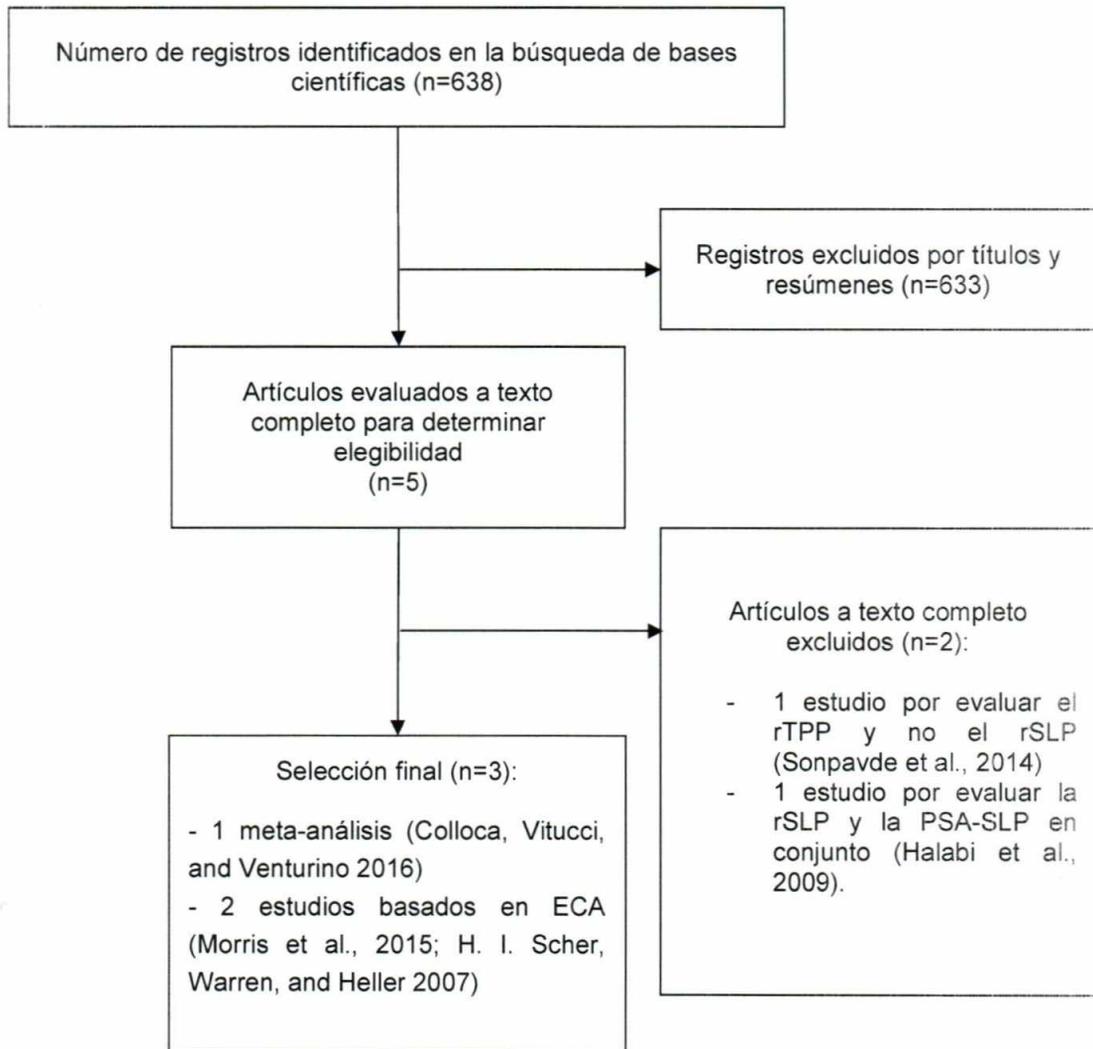
Es importante resaltar que la metodología de Buyse es una aproximación ampliamente utilizada en la validación de los desenlaces sustitutos en oncología (Marc Buyse et al., 2007; Miksad et al., 2008; Imai et al., 2017; Burzykowski et al. 2008; Marc Buyse et al., 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar 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 R^2 .

IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron tres estudios realizados con datos provenientes de ECA (Colloca, Vitucci, and Venturino 2016; Morris et al., 2015; H. I. Scher, Warren, and Heller 2007). Dos estudios fueron excluidos por las siguientes razones: el estudio de Sonpavde por evaluar el desenlace Tiempo hasta la Progresión radiográfica del Tumor (rTPT) (Sonpavde et al., 2014) y el estudio de Halabi por incluir en la definición de la SLP a la progresión según los niveles del antígeno prostático específico (PSA) (Halabi et al., 2009).

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 meta-análisis fue determinar la correlación entre la rSLP 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 rSLP puede ser considerado como un desenlace subrogado de la SG. Para ello se evaluó la correlación entre: *i*) la diferencia de las medianas de rSLP 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 rSLP y la SG) y *ii*) el logaritmo del *hazard ratio* para rSLP (HR_{SLP}) y el logaritmo del *hazard ratio* para SG (HR_{SG}) (correlación entre los efectos del tratamiento en la rSLP y la SG), a nivel de ensayo clínico. La valoración de esta correlación incluyó la estimación del coeficiente de determinación R^2 utilizando el modelo de regresión lineal. La normalidad de los datos fue evaluada con el test de Shapiro-Wilk. La rSLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión radiográfica o muerte. En el estudio, los desenlaces rSLP y rTPT se evaluaron conjuntamente.

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

No existió una correlación estadísticamente significativa entre la diferencia de las medianas de rSLP y la diferencia de las medianas de SG, con Rho de 0.55 ($p=0.096$), 10

ECA). Por otro lado, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el HR_{SLP} y el HR_{SG}, con un R^2 de 0.57 ($p=0.004$; 12 ECA).

Comentario

Los resultados de este estudio no evidenciaron que la rSLP 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 rSLP y la SG a nivel individual. Los valores de los estimados de correlación de los efectos del tratamiento sobre la rSLP 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 medición de la rSLP conjuntamente con el desenlace TPT, 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.

Morris et al., 2015 – “Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results”
(Morris et al., 2015)

Morris et al., realizaron un análisis de asociación entre la rSLP y la SG en pacientes con mCRPC para explorar si la rSLP puede ser utilizada como un desenlace subrogado válido de SG en esta población de pacientes. En el análisis se utilizaron datos individuales de 1088 pacientes enrolados en el ensayo clínico de fase III, COU-AA-302, que evaluó el uso de prednisona ± acetato de abiraterona (Ryan et al., 2013). La rSLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de la progresión por gammagrafía ósea de acuerdo a los criterios adaptados de la PCWG2, la progresión por tomografía computarizada o imagen de resonancia magnética en base a los criterios modificados del RECIST versión 1.0, o la muerte por cualquier causa. La fuerza de la asociación entre la rSLP y la SG (correlación entre desenlaces) fue evaluada utilizando la correlación de Spearman y los coeficientes Tau de Kendall, los cuales fueron estimados mediante la copula de Clayton.

Resultados de la correlación entre desenlaces

Se encontró una asociación positiva entre la rSLP y la SG basado en 1064 observaciones, con un Rho de 0.71 (IC al 95 %: 0.65 a 0.77) y un Tau de 0.52 (IC al 95 %: 0.47 a 0.58).

Comentario



Los resultados del estudio no proporcionaron información que permitiera validar a la rSLP como desenlace subrogado de la SG en pacientes con mCRPC tratados con prednisona ± acetato de abiraterona. No se evaluó la correlación entre los efectos del tratamiento en la rSLP y la SG a nivel de ensayo clínico debido a que la información provino de un solo ECA. Además, los valores de la correlación (límites inferiores del IC95 %) entre la rSLP y la SG no resultaron mayores a 0.85, punto de corte necesario para validar desenlaces subrogados de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG. Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran los sesgos relacionados a la calidad metodológica de la fuente de datos utilizada y la falta de una compilación sistemática de datos para la validación, lo cual restringió la fiabilidad y la extrapolación de los datos del estudio.



Scher et al., 2007 –“The association between measures of progression and survival in castrate-metastatic prostate cancer” (H. I. Scher, Warren, and Heller 2007)

Scher et al., realizaron un análisis de asociación entre la rSLP y la SG en pacientes con mCRPC para explorar si la rSLP puede ser utilizada como un desenlace subrogado válido de SG en esta población de pacientes. En el análisis se utilizaron datos individuales de 171 pacientes a partir de tres ensayos clínicos que evaluaron el uso de inhibidores dirigidos a los microtúbulos (quimioterapia con una epotilona o un taxano) (Galsky et al., 2005; Solit et al., 2003; Kelly et al., 2001). La rSLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de nuevas lesiones en la gammagrafía ósea, la progresión en tejido blando por tomografía o resonancia magnética (aumento bidimensional del 25 %), o la muerte por cualquier causa. Todos los estudios de imágenes fueron revisados de forma ciega por un radiólogo. La fuerza de la asociación entre la rSLP 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 correlación entre desenlaces

El estadístico Tau de Kendall, el cual mide la concordancia entre la rSLP y la SG, fue de 0.40 (IC al 95 %, 0.32 – 0.47). Debido a ello, los autores concluyeron que la rSLP no estuvo fuertemente asociada con la SG.

Comentario

Considerando los criterios de Buyse y la interpretación de resultados sugerida por el IQWiG para validar desenlaces subrogados, los resultados del estudio de Scher no

permitieron evidenciar una fuerte correlación entre la rSLP y la SG en ECA con inhibidores dirigidos a los microtúbulos en pacientes con mCRPC. No se evaluó la correlación entre los efectos del tratamiento en la rSLP y la SG a nivel de ensayo clínico. Si bien el análisis fue realizado a nivel individual con la información de 171 pacientes, el valor estimado de la asociación entre los desenlaces (límite inferior del IC al 95 %) medido mediante el coeficiente Tau de Kendall no fue mayor a 0.85. Entre las principales limitaciones del estudio se encuentra la extracción de información proveniente de ensayos clínicos publicados, cuya calidad metodológica no fue evaluada por los autores del estudio.



V. DISCUSIÓN



En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la supervivencia libre de progresión radiográfica y la supervivencia global o la calidad de vida en ECA que evalúan terapias para el mCRPC con el fin de investigar si la rSLP 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 correlación. La validez de la rSLP 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), 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 tres estudios, incluyendo un meta-análisis (Colloca, Vitucci, and Venturino 2016) y dos estudios basados en ECA (Morris et al., 2015; H. I. Scher, Warren, and Heller 2007), ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la rSLP como desenlace subrogado de la SG. Las estimaciones de correlación reportadas por los estudios fueron el coeficiente paramétrico R de Pearson y los coeficientes no paramétricos Rho de Spearman y/o Tau de Kendall. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación entre la rSLP y la calidad de vida.

Dos de los tres estudios identificados evaluaron la asociación entre la rSLP y la SG a nivel individual y uno evaluó la correlación entre los efectos del tratamiento en la rSLP y la SG. Todos ellos reportaron valores de coeficientes de correlación menores a 0.85, punto de corte necesario para validar desenlaces subrogados de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG. Según lo expuesto por Buyse, para validar un desenlace subrogado como tal, este tiene que mostrar una fuerte asociación con el desenlace clínico, y cualquier cambio inducido por un tratamiento en el desenlace subrogado tendría que traducirse en un cambio correspondiente (y predecible) en el desenlace clínico (Marc Buyse 2009). Sin embargo, este no fue el caso para el desenlace rSLP en mCRPC. Por otro lado, es importante mencionar que los estudios identificados presentaron importantes limitaciones en el diseño, como, por ejemplo, el uso de datos publicados sujetos a diversos sesgos metodológicos, la variabilidad en torno a las definiciones del desenlace rSLP, la inadecuada restricción de intervenciones investigadas (análisis conjunto de medicamentos con diversos mecanismos de acción o análisis específico de un solo medicamento). Además, las asociaciones reportadas a nivel de ensayo clínico fueron estimaciones imprecisas, debido al limitado número de unidades (ECA) disponibles para estimar el

efecto del tratamiento. Con ello, queda claro que la rSLP 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.

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 sostienen que muchos de los desenlaces subrogados usados para la aprobación acelerada de medicamentos oncológicos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA, por sus siglas en inglés) se encuentran pobremente correlacionados con la SG o calidad de vida y que además no han sido adecuadamente validados en el periodo post-comercialización. Dicho en otro modo, las autoridades regulatorias de medicamentos, EMA y FDA, podrían estar aprobando medicamentos tóxicos y costosos que no prolongan ni mejoran la calidad de vida de los pacientes (Kim and Prasad 2015; Davis et al. 2017).

Por lo previamente mencionado, es importante que continúen los esfuerzos por evaluar la validez de los desenlaces subrogados actualmente utilizados en los ECA de cáncer de próstata pues es esta la única forma de comprobar su utilidad y capacidad predictiva sobre los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como lo son la sobrevida global y la calidad de vida. Por lo mismo, también se hace necesario que se disponga de información proveniente de múltiples ensayos clínicos a nivel individual con el fin de reportar resultados más confiables que faciliten una toma de decisión certera. Con respecto a la sobrevida libre de progresión radiográfica, los resultados de este reporte, considerando las limitaciones de los estudios identificados, demuestran que a la fecha no existe evidencia científica que permita concluir que la rSLP sea una variable subrogada válida en ECA que evalúan agentes terapéuticos en pacientes con mCRPC. De igual manera, la información disponible respecto a la validez de otros desenlaces subrogados relacionados a la progresión en mCRPC (tiempo hasta la progresión radiográfica y los relacionados a los niveles del PSA), la cual también está sujeta a limitaciones similares a las identificadas para la rSLP, sugiere que existe una gran incertidumbre respecto a la capacidad predictiva de estos desenlaces de progresión sobre la sobrevida global (Marc Buyse 2003; Halabi et al., 2009; H. I. Scher, Warren, and Heller 2007; Sonpavde et al., 2014; Colloca, Vitucci, and Venturino 2016). 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 de relevancia clínica como la 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.

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A CASTRACIÓN

Así, a la fecha, la evidencia científica identificada es clara al mostrar que la rSLP no puede ser considerada un desenlace subrogado válido 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 SG 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 “sobrevida libre de progresión radiográfica” (rSLP) es una variable comúnmente usada 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. Por ello, el presente dictamen tuvo como objetivo valorar la evidencia sobre la validez de la rSLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con mCRPC.
- Tras la búsqueda de literatura, se identificaron tres estudios (Colloca et al., 2016; Morris et al., 2015; Scher et al., 2007), ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la rSLP como desenlace subrogado de la SG. No se encontraron estudios que evaluaran la correlación entre la rSLP y la calidad de vida.
- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la rSLP y la supervivencia global o calidad de vida en pacientes con mCRPC. En consecuencia, no es posible establecer que la rSLP 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 rSLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en ECA que evalúen terapias en pacientes con mCRPC.



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.

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

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.

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.



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.



Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, et al. 2009. "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1)." *European Journal of Cancer* 45. Elsevier Ltd: 228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.

Fleming, TR; Powers, JH. 2012. "Biomarkers and Surrogate Endpoints In Clinical Trials Thomas." *Stat Med* 31 (25): 2973–84. doi:10.1002/sim.5403.Biomarkers.

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.



Galsky, Matthew D., Eric J. Small, William K. Oh, Isan Chen, David C. Smith, A. Dimitrios Colevas, Lou Martone, et al. 2005. "Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of the Epothilone B Analog Ixabepilone (BMS-247550) With or Without Estramustine Phosphate in Patients With Progressive Castrate Metastatic Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 23 (7): 1439–46. doi:10.1200/JCO.2005.09.042.

Gomella, Leonard G., and A. Oliver Sartor. 2014. "The Current Role and Limitations of Surrogate Endpoints in Advanced Prostate Cancer." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 32. Elsevier: 28.e1-28.e9. doi:10.1016/j.urolonc.2012.10.001.

Halabi, Susan, Nicholas J. Vogelzang, San San Ou, Kouros Owzar, Laura Archer, and Eric J. Small. 2009. "Progression-Free Survival as a Predictor of Overall Survival in Men with Castrate-Resistant Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27 (17): 2766–71. doi:10.1200/JCO.2008.18.9159.

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.



Kelly, William Kevin, Tracy Curley, Susan Slovin, Glenn Heller, John McCaffrey, Dean Bajorin, Allison Ciolino, et al. 2001. "Paclitaxel, Estramustine Phosphate, and Carboplatin in Patients With Advanced Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 19 (1): 44–53. doi:10.1200/JCO.2001.19.1.44.



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.

Morris, Michael J., Arturo Molina, Eric J. Small, Johann S. De Bono, Christopher J. Logothetis, Karim Fizazi, Paul De Souza, et al. 2015. "Radiographic Progression-Free Survival as a Response Biomarker in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COU-AA-302 Results." *Journal of Clinical Oncology* 33 (12): 1356–63. doi:10.1200/JCO.2014.55.3875.

Parker, C., S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, 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.

Ryan, Charles J., Matthew R. Smith, Johann S. de Bono, Arturo Molina, Christopher J. Logothetis, Paul de Souza, Karim Fizazi, et al. 2013. "Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 368 (2): 138–48. doi:10.1056/NEJMoa1209096.

Scher, Hi, Susan Halabi, and Ian Tannock. 2008. "Design and End Points of Clinical Trials for Patients with Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group." *Journal of Clinical ...* 26 (7): 1148–59. doi:10.1200/JCO.2007.12.4487.Design.

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.



Scher, Howard I., Mary Warren, and Glenn Heller. 2007. "The Association between Measures of Progression and Survival in Castrate-Metastatic Prostate Cancer." *Clinical Cancer Research* 13 (5): 1488–92. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1885.



Solit, David B., Michael Morris, Susan Slovin, Tracy Curley, Lawrence Schwartz, Steven Larson, Michael W. Kattan, Beryl Hartley-Asp, Howard I. Scher, and W. Kevin Kelly. 2003. "Clinical Experience with Intravenous Estramustine Phosphate, Paclitaxel, and Carboplatin in Patients with Castrate, Metastatic Prostate Adenocarcinoma." *Cancer* 98 (9): 1842–48. doi:10.1002/cncr.11754.

Sonpavde, Guru, Gregory R. Pond, Andrew J. Armstrong, Matthew D. Galsky, Lance Leopold, Brian A. Wood, Shaw Ling Wang, et al. 2014. "Radiographic Progression by Prostate Cancer Working Group (PCWG)-2 Criteria as an Intermediate Endpoint for Drug Development in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *BJU International* 114: E25–31. doi:10.1111/bju.12589.



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. ANEXO N° 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

