Valoración de variables subrogadas en Oncología

Cáncer de mama avanzado y metastático

Evaluation of surrogate variables in Oncology. Advanced and metastatic breast cancer. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2009 / 12

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
Ministerio de Ciencia e Innovación
Instituto de Salud Carlos III
AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

Valoración de variables subrogadas en Oncología

Cáncer de mama avanzado y metastático

Evaluation of surrogate variables in Oncology. Advanced and metastatic breast cancer. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2009 / 12

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Abdel-Kader Martín, Laila

Valoración de variables subrogadas en Oncología. Laila Abdel-Kader Martín, Mª María Auxiliadora Castillo Muñoz, Sandra Flores Moreno, Juan Ramón Lacalle Remigio, Carmen Beltrán Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2011.

76 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias / quimioterapia, terapia 2. Marcadores biológicos 3. Marcadores farmacológicos 4. Ensayos clínicos I. Castillo Muñoz, María Auxiliadora II. Flores Moreno, Sandra III. Lacalle Remigio, Juan Ramón IV. Beltrán Calvo, Carmen V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VI. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad VII. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Laila Abdel-Kader Martín, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Sandra Flores Moreno, Juan Ramón Lacalle Remigio, Carmen Beltrán Calvo.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-82-1
NIPO: (Ministerio de Ciencia e Innovación) 477-11-079-1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 860-11-276-X
Depósito Legal: J118-2012
Diseño y producción: Trama Gestión, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Valoración de variables subrogadas en Oncología

Cáncer de mama avanzado y metastático

Evaluation of surrogate variables in Oncology. Advanced and metastatic breast cancer. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2009 / 12

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
Ministerio de Ciencia e Innovación
Instituto de Salud Carlos III
AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras 7

Resumen ejecutivo 11

Executive summary 13

Introducción 15

Justificación 21

Objetivos 23

Material y Métodos 25

Material y métodos para los objetivos principales 25

Material y métodos para el objetivo secundario 27

Resultados 33

Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los artículos 29

Resultados del análisis estadístico 30

Discusión 59

Conclusiones 68

Referencias 65

Anexos 73

Anexo 1. Estrategias de la búsqueda bibliográfica 73

Anexo 2. Motivos de exclusión 74

Anexo 3. Escalas de evaluación de la calidad 75

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Valoración de la respuesta en tumores sólidos: criterios y definición 19
Tabla 2. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas de la EMA y FDA 32
Tabla 3. Año de publicación, estadio de la enfermedad y calidad de los ECAs incluidos 37
Tabla 4. Medidas de centralización y dispersión de las variables subrogadas usando las definiciones de la EMA y la FDA 39
Tabla 5. Coeficientes de las rectas de regresión para cada variable en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyen sólo estadio metastásico. 45
Tabla 6. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas hechas por los autores 47
Tabla 7. Medidas de centralización y dispersión de las variables subrogadas usando las definiciones de las variables subrogadas hechas por los autores 48
Tabla 8. Coeficientes de las rectas de regresión para cada variable en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron sólo estadio metastásico. 53
Tabla 9. Nuevos medicamentos oncológicos autorizados por la EMA entre los años 2000 y 2010 58
Tabla 10. Artículos excluidos por título y resumen 80
Tabla 11. Artículos excluidos tras la lectura del texto completo 80

Figura 1. Diagrama del proceso de selección de los ECAs a partir de los documentos de la búsqueda en las bases de datos 29
Figura 2. Variables evaluadas en los ECAs, según las definiciones de la EMA y FDA 39
Figura 3. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs incluidos 40
Figura 4. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico 41
Figura 5. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron sólo pacientes en estadio metastásico 42
Figura 6. Relación lineal entre ΔSG y ΔSLP 43
Figura 7. Relación entre ΔSG y ΔTHP 44

Figura 8. Relación entre ΔSG y ΔTR 44
Figura 9. Relación entre ΔSLP y ΔSG en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y sólo metastásico 45
Figura 10. Relación entre ΔTHP y ΔSG en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y sólo metastásico 46
Figura 11. Relación entre ΔSG y ΔTR, en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y sólo metastático 46
Figura 12. Variables evaluadas en los ECAs, considerando las definiciones de los autores. 49
Figura 13: Correlación entre las variables considerando todos los ECAs incluidos 50
Figura 14. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico 51
Figura 15. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron sólo pacientes en estadio metastásico 52
Figura 16. Relación entre ΔSG y ΔSLP, datos originales 54
Figura 17. Relación entre ΔSG y ΔTHP, datos originales 54
Figura 18. Relación entre ΔSG y ΔTR, datos originales 55
Figura 19. Relación entre ΔSG y ΔSLP, datos originales 55
Figura 20. Relación entre ΔSG y ΔTHP, datos originales 56
Figura 21. Relación entre ΔSG y ΔTR, datos originales 56

Abreviaturas

CASP	Critical Appraisal Skills Programm
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
CMA	Cáncer de mama avanzado.
CMM	Cáncer de mama metastásico.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	*European Medicines Agency.*
FDA	*Food and Drug Administration.*
ITT	*Intention to treat.*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network.*
RECIST	*Response evaluation criteria in solid tumours.*
SG	Supervivencia global.
SLEn	Supervivencia libre de enfermedad.
SLEv	Supervivencia libre de eventos.
SLP	Supervivencia libre de progresión.
THF	Tiempo hasta el fracaso.
THP	Tiempo hasta la progresión.
TR	Tasa de respuesta.
WHO	*World Health Organization.*
ΔSG	Diferencia en SG entre los grupos de tratamiento (SG en el grupo experimental – SG en el grupo control).
ΔSLP	Diferencia en SLP entre los grupos de tratamiento (SLP en el grupo experimental – SLP en el grupo control).
ΔTHP	Diferencia en THP entre los grupos de tratamiento (THP en el grupo experimental – THP en el grupo control).
ΔTR	Diferencia en la TR entre los grupos de tratamiento (TR en el grupo experimental – TR en el grupo control).

Resumen ejecutivo

Título: Valoración de variables subrogadas en oncología.
Autores: Laila Abdel-Kader Martín, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Sandra Flores Moreno, Juan Ramón Lacalle Remigio, Carmen Beltrán Calvo

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha incrementado el número de medicamentos antineoplásicos que se incorporan al mercado tras la finalización de ensayos clínicos en los que los resultados de eficacia y seguridad se evalúan en función de variables subrogadas. Una variable subrogada se define como una variable que se utiliza en lugar de una variable clínica. La sustitución suele realizarse porque la variable subrogada puede obtenerse en un periodo de tiempo menor, con un coste inferior o con menor variabilidad, que la variable clínica.

OBJETIVO

Evaluar la correlación entre las principales variables subrogadas Supervivencia libre de progresión (SLP), Tiempo hasta progresión (THP) y Tasa de respuesta (TR) y la Supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama avanzado (CMA) o metastásico (CMM).

Elaborar un modelo de regresión lineal que permita predecir en pacientes con CMA o CMM la SG en función de las variables subrogadas proporcionadas en los ensayos clínicos

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de la literatura. De cada ensayo clínico aleatorizado (ECA) localizado se extrajeron datos sobre el tamaño muestral, regímenes administrados, número de brazos, estadio de la enfermedad y mediana de seguimiento de los pacientes incluidos. Además, se extrajeron los datos de la SG y las variables subrogadas SLP, THP y TR y los valores de significación estadística (p) para todos los tratamientos. El brazo de quimioterapia control en cada ECA se determinó por consenso de los dos investigadores. Cuando los ECAs presentaron múltiples brazos, éstos fueron incluidos como registros independientes (comparación del brazo control frente a cada brazo

experimental). Se clasificaron los resultados de cada ensayo para la SG, SLP, THP y TR como significativos ($p < 0,05$) o no significativos. El número de pacientes indicado en cada estudio es el número de los pacientes analizados por intención de tratar (ITT).

Para cada ECA, las diferencias en la supervivencia global (ΔSG) y en las variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP y ΔTR) se calcularon como la estimación en el brazo experimental menos lo estimado en el brazo control. El coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman se utilizó como medida de correlación entre la diferencia en las variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP y ΔTR) y la diferencia en la SG (ΔSG). La significación de los coeficientes se ha hecho mediante la aproximación normal de la transformación z del coeficiente y su desviación típica. Se han calculado los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para aquellos coeficientes de correlación con un resultado estadísticamente significativo.

También se ajustó un modelo de regresión lineal a través del origen, considerando la ΔSG como variable dependiente y cada una de las variables subrogadas (ΔPFS, ΔTHP y ΔTR) como variable independiente.

RESULTADOS

La TR y la SLP, seguidas de la THP son las variables subrogadas más frecuentemente analizadas en los ECAs realizados en CMA o CMM.

En relación a la correlación entre las variables subrogadas y la SG, los resultados de este estudio muestran que, en primera línea de tratamiento quimioterápico en pacientes con CMA o CMM y considerando exclusivamente pacientes con CMM, existe una relación débil entre la variable subrogada SLP y la SG. Las variables subrogadas que mejor se correlacionan con la SG, en CMA o CMM y considerando exclusivamente el CMM son la THP y la TR. Diversos estudios han evaluado la correlación entre el efecto del tratamiento en la SG y en las potenciales variables subrogadas en CMA o CMM y considerando exclusivamente pacientes con CMM. En pacientes en primera línea de CMM, tanto la TR, como la SLP y el THP mostraron una asociación moderada con la SG.

CONCLUSIÓN

El uso de las variables ΔTHP y ΔTR en ECAs que evalúan la eficacia de medicamentos antineoplásicos en primera línea de quimioterapia en pacientes con CMA o CMM puede ser apropiado, aunque es importante tener en cuenta la magnitud de sus variaciones.

Executive summary

Title: Evaluation of surrogate variables in oncology.
Authors: Laila Abdel-Kader Martín, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Sandra Flores Moreno, Juan Ramón Lacalle Remigio, Carmen Beltrán Calvo

INTRODUCTION

In recent years, the number of anticancer drugs entering the market, after the completion of clinical trials in which the efficacy and safety results are evaluated based on surrogate variables, has increased. A surrogate variable is defined as a variable that is used in place of a clinical variable. The replacement is usually done because the surrogate variable is available in a shorter time, at a lower cost or with less variability, than the clinical variable.

OBJECTIVE

To evaluate the correlation between the main surrogate variables of disease-free survival (DFS), time to progression (TTP) and response rate (RR) and overall survival (OS) in patients with advanced (ABC) or metastatic breast cancer (MBC).

Develop a linear regression model to predict OS in patients with ABC or MBC based on the surrogate variables provided in clinical trials

METHODOLOGY

Systematic review of the literature. For each randomized clinical trial (RCT) located, data was extracted on sample size, regimes administered, number of arms, stage of disease and median follow up of the included patients. In addition, data was extracted on the OS and surrogate variables DFS, TTP and RR and the values of statistical significance (p) for all treatments. The chemotherapy control arm of each RCT was determined by consensus of the two investigators. When the RCTs had multiple arms, they were included as separate records (comparing the control arm against each experimental arm). The results of each test for OS, DFS, TTP and RR were classified as significant ($p < 0.05$) or not significant. The number of patients indicated in each study is the number of patients analyzed by intention to treat (ITT).

For each RCT, the differences in overall survival (ΔOS) and the surrogate variables (ΔDFS, ΔTTP and ΔRR) were calculated as the estimate in the

experimental arm less that estimated in the control arm. Spearman's nonparametric correlation coefficient was used as a measure of correlation between the difference in the surrogate variables (ΔDFS, ΔTTP and ΔRR) and the difference in OS (ΔOS). The significance of the coefficients was determined using the normal approximation of the z-transformation of the coefficient and its standard deviation. Confidence intervals to 95% (CI 95%) were calculated for those correlation coefficients with a statistically significant result.

Also, a linear regression model was used through the origin, considering the ΔOS as a dependent variable and each of the surrogate variables (ΔDFS, ΔTTP and ΔRR) as an independent variable.

RESULTS

The RR and the DFS, followed by TTP, are the surrogate variables most frequently analyzed in the RCTs conducted on ABC or MBC.

Regarding the correlation between the surrogate variables and the OS, the results of this study show that first-line chemotherapy in patients with ABC or MBC, and considering only MBC patients, a weak relationship exists between the surrogate variable DFS and the OS. The surrogate variables that correlated best with the OS, in ABC or MBC and considering MBC only, are the TTP and RR. Several studies have evaluated the correlation between treatment effect on the OS and on the potential surrogate variables in ABC or MBC and considering only patients with MBC. In patients in first-line treatment for MBC, the RR, the DFS and the TTP showed a moderate association with the OS.

CONCLUSION

The use of the variables ΔTTP and ΔRR in RCTs that evaluate the efficacy of anticancer drugs in first-line chemotherapy in patients with ABC or MBC may be appropriate, although it is important to consider the magnitude of their variations.

Introducción

Epidemiología del cáncer de mama

A nivel mundial, el número de casos nuevos anuales de cáncer se estima en 12,7 millones de personas. En la actualidad, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la población, con 1,4 millones de casos nuevos, cifra ligeramente superada por el cáncer de pulmón. El cáncer de mama es la más frecuente de las neoplasias que afectan a la mujer, representando el 23% de los nuevos casos de cáncer (1).

Del mismo modo, las estimaciones actuales sitúan el cáncer de mama como la segunda neoplasia más frecuente en la población europea. Debido a que de los 3,2 millones de neoplasias anuales, unas 421.000 (el 13% del total de los nuevos casos de cáncer) se localizan en la mama (2).

En España, anualmente se producen unos 16.000 nuevos casos de cáncer de mama, siendo la neoplasia más frecuente en mujeres (3).

Esta neoplasia es la más prevalente a nivel mundial, debido a su elevada incidencia, a que presenta un buen pronóstico y una supervivencia elevada (4).

El cáncer de mama constituye la quinta causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial y la tercera causa en Europa, llegando a producir 458.000 y 129.000 muertes, respectivamente (6,1% y 7,5% del total de las defunciones por cáncer, respectivamente) (1,2).

En España, el cáncer de mama produce unas 6.000 muertes anuales (3). A pesar de que la supervivencia a los cinco años (80,8%) es ligeramente superior al promedio europeo (79,5%) y además, la supervivencia ha mejorado respecto a la de las pacientes diagnosticadas entre 1990-1994 (5).

Durante la década de los noventa, en Andalucía, la mortalidad por cáncer en las mujeres ha ido disminuyendo, cambiando la tendencia de ascendente a descendente en el año 1993 (6). Este descenso se debe a que la tasa de mortalidad por cáncer de mama ha descendido un 2% anualmente, en España (3,7). El cribado para el diagnóstico precoz del cáncer de mama es probablemente una de las principales razones de este cambio (8).

Situación de la terapia antineoplásica en el cáncer de mama

En los últimos 15 años, se ha incrementado la disponibilidad de medicamentos antineoplásicos, de diferentes combinaciones de tratamiento y posología, así como, de diversas líneas de tratamiento para el CMA y

CMM, lo que ha permitido mejoras en el tratamiento sistémico (9,10). Sin embargo, no todas las terapias antineoplásicas que reciben la autorización de comercialización por parte de las agencias reguladoras, consiguen mejoras clínicamente significativas para el paciente, respecto a los tratamientos previamente disponibles (8). Por ello, es fundamental la evaluación crítica y comparada de la eficacia y seguridad de los medicamentos evaluados en los ECAs, siendo la elección de las variables que se utilizan para ello un tema crítico en la evaluación de la eficacia de estos medicamentos (11). Dado que, a pesar de que la SG es la variable de resultado clínicamente más relevante, el 68% de las autorizaciones normales y el 100% de las autorizaciones por vía rápida de la FDA de medicamentos oncológicos se basaron en variables distintas a la SG (12).

Variables subrogadas y validación de estas variables

Una variable subrogada se define como una variable que se utiliza en lugar de una variable clínica. La sustitución suele realizarse porque la variable subrogada puede obtenerse en un periodo de tiempo menor, con un coste inferior o con menor variabilidad, que la variable clínica. Antes de que una variable subrogada pueda sustituir a una variable final, en la evaluación de un tratamiento, debe ser formalmente validada. Es decir, debe demostrar que es una variable adecuada para sustituir a la variable clínica (13).

Se han propuesto diversos criterios para validar variables subrogadas. El primero que se interesó por esta problemática fue Prentice[a], que indicó que la distribución de una variable clínica condicionada en una variable subrogada no depende del grupo de tratamiento. Esto implica que utilizar una variable subrogada en lugar de una variable clínica no tiene porque producir una pérdida de infomación relevante sobre la respuesta al tratamiento (13).

Posteriormente, Freedman y Buyse[b] estudiaron la estimación y predicción de la variable final en función de variables subrogadas, a partir de datos de pacientes de forma individual. En cambio, otros autores proponen la realización de meta-análisis de ECAs, argumentando que para la validación de las variables finales se requiere una gran cantidad de datos de pacientes individuales. Buyse y Molenberghs[c] sugieren que la asociación entre la variable final y las variables subrogadas debe ser evaluada después de ajustar por el efecto del tratamiento, introduciendo así el concepto de subrogación

a. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definitions and operational criteria. Stat Med 1989; 8:431–440.
b. Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. Stat Med 1992; 11: 167–178.
c. Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. Biometrics 1998; 54: 1014–1029.

a nivel individual. Además indican que una variable subrogada puede ser validada tanto a nivel individual, como a nivel de ensayos (11). La metodología que evalúa la correlación entre los efectos del tratamiento en las variables ha adquirido mayor importancia en el proceso de validación de las variables subrogadas (13). La subrogación a nivel individual refleja la historia de la enfermedad y es útil para el tratamiento del paciente. La subrogación a nivel de ensayos refleja el mecanismo del tratamiento y es de utilidad para predecir beneficios terapéuticos.

Variables en Oncología

En la década de los setenta, la FDA normalmente autorizaba los medicamentos oncológicos basándose en la TR. Al inicio de la década de los ochenta, la FDA determinó que la autorización de los antineoplásicos debía basarse en la evidencia de un beneficio clínico más directo, como el aumento de la supervivencia o la mejora de la calidad de vida. Estos beneficios pueden no estar siempre correlacionados con la TR (12,14).

La SG es universalmente aceptada como medida directa del beneficio del tratamiento. Es la variable más fiable, precisa y fácil de medir. Su principal desventaja es que se requieren ECAs con un largo periodo de seguimiento. Además, puede verse afectada por posteriores líneas de tratamiento.

- **SG** (supervivencia global): tiempo trascurrido desde la randomización hasta que se produce la muerte por cualquier causa.
- **SLEv** (supervivencia libre de eventos): tiempo desde la randomización hasta la progresión tumoral objetiva, neoplasia secundaria o mortalidad relacionada con cáncer.
- **SLEn** (supervivencia libre de enfermedad): tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia o mortalidad por cualquier causa.
- **SLP** (supervivencia libre de progresión): tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa.
- **THP** (tiempo hasta la progresión del tumor): tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor, censurado por muerte sin progresión.
- **THF** (tiempo hasta el fracaso del tratamiento): tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o la adición de un nuevo tratamiento por cualquier razón incluida la muerte, progresión y toxicidad.
- **TR** (tasa de respuesta objetiva): proporción de pacientes con reducción del tamaño tumoral en una cantidad predefinida y durante un periodo de tiempo mínimo. Se define como la suma de respuesta completa y respuesta parcial.

Tanto la respuesta completa, como la respuesta parcial principalmente deben definirse por los estándares internacionales de la WHO y RECIST que se describen en la siguiente tabla (17).

Tabla 1. Valoración de la respuesta en tumores sólidos: criterios y definición

Criterio de respuesta	WHO	RECIST
Respuesta completa	Desaparición de la enfermedad en 2 determinaciones sucesivas en un periodo inferior a 4 semanas.	Desaparición completa de la lesión objetivo u otras lesiones en un periodo inferior a 4 semanas.
Respuesta parcial	La suma de todas las lesiones disminuye ≥ 50% en al menos 4 semanas; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión en las lesiones.	La suma del diámetro máximo de todas las lesiones disminuye ≥ 30%; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión en las lesiones.
Enfermedad estable	La suma de las lesiones disminuye < 50% o el tamaño de una o más lesiones se incrementa en menos del 25%.	La suma de las lesiones disminuye < 30% o el tamaño incrementa en menos del 20% en un periodo definido.
Progresión de la enfermedad	Aumento de una única lesión en un 25% o aparición de nuevas lesiones.	La suma del diámetro máximo de la lesión se incrementa en ≥ 20% o aparición de una nueva lesión.

Justificación

En los últimos años se ha incrementado el número de medicamentos antineoplásicos que se incorporan al mercado tras la finalización de ensayos clínicos en los que los resultados de eficacia y seguridad se evalúan en función de variables subrogadas. La elección de estas variables asi como la magnitud de sus variaciones, es un tema crítico a la hora de evaluar la eficacia de estos medicamentos.

Dada la objetividad en su determinación y su beneficio indiscutible, la variable SG ha sido históricamente considerada la variable final más importante en el CMA y CMM. Sin embargo, hasta casi dos terceras partes de los ECAs realizados en pacientes con CMA usan como variables finales la SLP y el THP (15). Por un lado, porque los estudios realizados en enfermedades neoplásicas que utilizan variables subrogadas pueden ser realizados con un menor número de pacientes y pueden tener un menor seguimiento y por tanto, el coste es inferior al de los estudios en los que no se usan variables subrogadas (18). Por otro lado, la SG del paciente tiene el inconveniente de que puede verse influenciada por terapias posteriores (10).

La SLP, el THP y la TR han sido considerados como variables subrogadas de la SG para conseguir la aprobación de los medicamentos antineoplásicos por parte de las agencias reguladoras. Sin embargo, continua existiendo controversia acerca de si estas variables subrogadas se relacionan adecuadamente con la SG (como sería lo deseable). Así como en que modo se relacionan, para poder así predecir la SG en función de las variables subrogadas proporcionadas en la mayoría de ECAs pivotales.

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la correlación entre las variables subrogadas SLP, THP y TR con la SG, en pacientes con CMA o CMM.
- Elaborar un modelo de regresión lineal que nos permita predecir en pacientes con CMA o CMM, la SG en función de las variables subrogadas proporcionadas en los ECAs.

Objetivo secundario

- Detallar cuales han sido las variables utilizadas en los ECAs en fase III, realizados para la autorización de comercialización por la EMA, de nuevos medicamentos antitumorales, para el tratamiento del CMA o CMM, comercializados en los últimos 10 años.

Material y Métodos

Material y métodos para los objetivos principales

Búsqueda bibliográfica

Para localizar todos los ECAs realizados en pacientes con CMA o CMM, en los que se valorara la SG y otras variables subrogadas relacionadas con la supervivencia, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, desde enero del año 1995 hasta abril del año 2010.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron MEDLINE y EMBASE. La búsqueda bibliográfica fue realizada por el Servicio de Documentación de la AETSA. En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda.

Se realizó una búsqueda manual "cruzada" a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y una búsqueda entre las referencias de los regimenes terapéuticos recomendados por la NCCN (19).

Criterios de selección de los artículos

Criterios de inclusión

- Diseño: ensayos clínicos aleatorizados en fase III y IV.
- Población: pacientes con CMA o CMM.
- Intervención: tratamiento con citostáticos o anticuerpos monoclonales.
- Comparador: otro tratamiento citostático, anticuerpos monoclonales o placebo.
- Medidas de resultado: SLP, THP o TR y SG.

Criterios de exclusión

- Población: pacientes en otro estadio de la enfermedad y ECAs con tamaño muestral inferior a 100 pacientes.
- Intervención: tratamiento hormonal, trasplante de células hematopoyéticas, tratamiento en segunda línea de CMA o CMM, tratamientos no autorizados en España y otros tratamientos (como tratamientos tópicos o vacunas terapéuticas).

- Resultados: ECAs que no evalúen la SG, estudios que sólo evalúen seguridad.
- Diseño: otros diseños distintos un ECA.
- Otros motivos: *abstracts* e idioma (distinto a inglés, francés o español).

Selección, evaluación de la calidad y extracción de datos de la literatura

Para la elaboración del informe, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.

La evaluación de la calidad de los ECAs, se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), adaptada por CASP España (CASPe) (20).

Tanto la selección, como la lectura crítica y la extracción de los datos de los estudios evaluados se realizaron por dos investigadores, de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión.

De cada ECA se extrajeron datos sobre el tamaño muestral, regímenes administrados, número de brazos, estadio de la enfermedad y mediana de seguimiento de los pacientes incluidos. Además, se extrajeron los datos de la SG y las variables subrogadas SLP, THP y TR y los valores de significación estadística (p) para todos los tratamientos. El brazo de quimioterapia control en cada ECA se determinó por consenso de los dos investigadores. Cuando los ECAs presentaron múltiples brazos, éstos fueron incluidos como registros independientes (comparación del brazo control frente a cada brazo experimental). Se clasificaron los resultados de cada ensayo para la SG, SLP, THP y TR como significativos ($p < 0,05$) o no significativos. El número de pacientes indicado en cada estudio es el número de los pacientes analizados por ITT.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó la depuración de los datos y un análisis descriptivo, usando técnicas de exploración y de análisis de frecuencias. Las variables continuas se expresaron como mediana y las variables categóricas como porcentajes.

Para cada ECA, las diferencias en la ΔSG y en las variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP y ΔTR) se calcularon como la estimación en el brazo

experimental menos lo estimado en el brazo control. El coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman se utilizó como medida de correlación entre la diferencia en las variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP y ΔTR) y la ΔSG. La significación de los coeficientes se ha hecho mediante la aproximación normal de la transformación z del coeficiente y su desviación típica. Se han calculado los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para aquellos coeficientes de correlación con un resultado estadísticamente significativo.

También se ajustó un modelo de regresión lineal a través del origen, considerando la ΔSG como variable dependiente y cada una de las variables subrogadas (ΔPFS, ΔTHP y ΔTR) como variable independiente. El objetivo era obtener un factor de conversión entre ΔSG y cada variable subrogada, así como determinar la proporción de variabilidad explicada (R2).

El análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata v.10.

Material y métodos para el objetivo secundario

A partir del listado de la NCCN (v.2.2010) (19), con los medicamentos utilizados en el CMA o CMM, se localizaron los medicamentos comercializados por la EMA, desde el año 2000 hasta el año 2010. Para responder al objetivo secundario se revisaron las discusiones científicas de los informes de evaluación de la EMA disponibles en su página web[d].

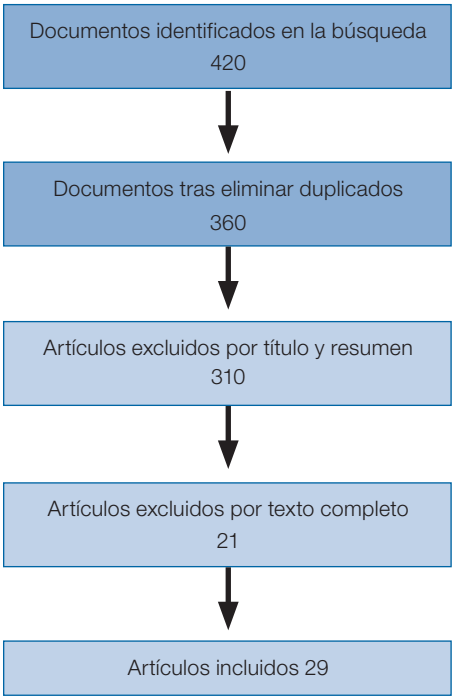
d. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search. jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los artículos

En la búsqueda bibliográfica se localizó un total de 420 artículos en las bases de datos MEDLINE y EMBASE. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de 50 artículos, de los cuales 29 cumplieron los criterios de inclusión. Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 1. Diagrama del proceso de selección de los ECAs a partir de los documentos de la búsqueda en las bases de datos



Además se localizaron manualmente 5 ECAs que cumplieron los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron un total de 34 ECAs.

Resultados del análisis estadístico

I. Descriptiva

Los 34 ECAs que cumplieron los criterios de inclusión fueron publicados entre 1995 y 2010. De éstos, 26 ECAs incluyeron sólo a pacientes con enfermedad metastásica (21-46) y 8 ECAs incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica (21-28). Los 34 ensayos aportaron 41 comparaciones posibles, dado que seis ECAs tenían varios brazos. Cuatro de ellos tenían tres brazos (26,28-30) y dos tenían cuatro brazos (31,32). Todos los ECAs, a excepción de 2 estudios, contribuyeron a los resultados con K-1 comparaciones, siendo K el número de brazos. El número total de pacientes aleatorizados fue de 11.398.

En 17 de los ECAs se indicó la mediana de seguimiento (22,27,30-44). La mediana de seguimiento fue 29,5 meses, con un rango entre 20 y 72 meses.

En diez ECAs, los autores consideraron una definición de THP que difiere de la definición de la EMA y de la FDA, al incluir la mortalidad en la definición de THP (24,25,30,33-35,38,39,45,46). Por tanto, la definición de THP pasa a ser equivalente a la definición de SLP realizada por las agencias reguladoras. Cinco autores no indicaron la definición de THP (23,36,47-49) y un autor no indicó la definición de SLP (27). En estos casos se consideró que la definición de la variable subrogada se correspondía con la definición de las agencias reguladoras. Por otra parte, en el ECA de Parnes *et al.*(44), la variable THF coincide con la definición de la EMA de SLP y en el artículo de DiLeo *et al.* (24), la definición que los autores hacen de SLEv coincide con la de SLP. Por ello, se ha realizado un doble análisis de los resultados. En primer lugar, en los ECAs indicados anteriormente, las variables THP, THF o SLEv cuya definición se correspondía con SLP, se recodificaron como SLP. El segundo análisis se realizó manteniendo la definición original de los autores.

En cuanto a la TR, el 79,4% de los ECAs utilizó los criterios WHO para evaluar la respuesta (21-34;36;39-45;47-49;52;53), el 8,8% usó los criterios RECIST (24;25;41), el 8,8% utilizó otros criterios (28;30;47) y en un artículo (2,9%) no se definió el criterio para valorar la TR (50).

El tamaño muestral de los ECA descrito fue el correspondiente al usado en el análisis por ITT, a excepción de los ECAs Fountzilas *et al.*(30)

y Capotorto *et al.*(29), que no muestra los datos por ITT para cada rama del tratamiento y en este caso se proporciona la población per protocol.

La mayoría de los ECAs fueron de superioridad, a excepción de que los estudios de Chan *et al.* (45), O'Brien *et al.*(51) y Conte *et al.*(52) que fueron de no inferioridad.

Como se mencionó con anterioridad se realizará el mismo tipo de análisis estadístico en dos situaciones distintas. En primer lugar considerando la definición de las variables subrogadas de la EMA y FDA y en segundo lugar analizando los datos usando las definiciones de las variables aportadas por los autores de los ECAs.

II. Resultados del análisis de datos de acuerdo a las definiciones de variables subrogadas de la EMA y FDA

Para llevar a cabo este análisis, las variables THP, THF o SLEv, que en sus respectivos ECAs se definían como tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa fueron recodificadas como SLP, de acuerdo a la definición de la EMA y FDA.

Las principales características de los ECAs se resumen en la Tabla 2. La SG y la TR son variables evaluadas en todos los ECAs incluidos en la revisión sistemática.

La Tabla 3 muestra el porcentaje de estudios según el año de publicación. Así como el porcentaje de estudios que incluyeron pacientes con estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron exclusivamente pacientes en estadio metastásico. Por último muestra la distribución de frecuencias de la calidad de los estudios.

Un 76,5% de los estudios incluyeron exclusivamente pacientes en estadio metastásico. En general, la calidad de los estudios fue bastante buena, presentado el 52,9% de los estudios una calidad media-alta o alta.

Tabla 2. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas de la EMA y FDA

Autor	Año	Est	N	Calidad	Tratamiento experimental	Tratamiento control	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Alonso (53)	1995	2	100	1	Fluorouracilo 600 + Mitoxantrona 12 + Ciclofosfamida 600	Fluorouracilo 600 + Doxorubicina 50 + Ciclofosfamida 600	1	No	-	-	-	-	0	Sí
Pavesi (49)	1995	2	152	0	Fluorouracilo 500 + Mitoxantrona 10 + Ciclofosfamida 500	Fluorouracilo 500 + Epirubicina 75 + Ciclofosfamida 500	-3,5	No	-	-	-1	No	-13,3	No
Brufman (48)	1997	2	456	2	Ciclofosfamida 500 + Epirubicina 50 + Fluorouracilo 500	Ciclofosfamida 500 + Epirubicina 100 + Fluorouracilo 500	-1	No	-	-	-0,5	No	13	Sí
Bishop (22)	1999	1	209	2	Paclitaxel 200	Ciclofosfamida 100 (vo) + Metotrexato 40 + Fluorouracilo 600 + Prednisona 40	3,4	No	-1,1	No	-	-	-6	No
Blajman (23)	1999	1	177	0	Vinorelbina 25 + Doxorrubicina 50	Fluorouracilo 500 + Doxorrubicina 50 + Ciclofosfamida 500	0,5	Sí	-	-	-1,5	No	1	No
Esteban (47)	1999	2	151	1	Fluorouracilo 500 + Mitoxantrona 6 + Ciclofosfamida 100	Fluorouracilo 500 + Epirubicina 30 + Ciclofosfamida 100	-5.3	Sí	-	-	-4,1	Sí	-17,2	Sí
Ackland (33)	2001	2	460	2	Ciclofosfamida 500 + Metotrexato 40 + Fluorouracilo 600	Ciclofosfamida 400 + Epirubicina 50 + Fluorouracilo 500	-1,9	No	-2,4	Sí	-	-	-12	Sí
Batist (34)	2001	2	297	2	Doxorubicina Liposomal 60 + Ciclofosfamida 600	Doxorubicina 60 + Ciclofosfamida 600	3	No	-0,4	No	-	-	0	No

Tabla 2. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas de la EMA y FDA (continuación)

Autor	Año	Est	N	Calidad	Tratamiento experimental	Tratamiento control	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Slamon I (32)	2001	2	469	2	Trastuzumab 4 (2)+ [Antraciclinas (Doxorubicina 60 o Epirubicina 75) + Ciclofosfamida 600] o Paclitaxel 175	[Antraciclinas (Doxorubicina 60 o Epirubicina 75) + Ciclofosfamida 600] o Paclitaxel 175	4,8	Sí	-	-	2,8	Sí	18	Sí
Slamon II (32)	2001	2	281	2	Trastuzumab 4 (2) + [Antraciclinas (Doxorubicina 60 o Epirubicina 75) + Ciclofosfamida 600]	Antraciclinas (Doxorubicina 60 o Epirubicina 75) + Ciclofosfamida 600	5,4	No	-	-	1,7	Sí	14	Sí
Slamon III (32)	2001	2	188	2	Trastuzumab 4 (2) + Paclitaxel 175	Paclitaxel 175	3,7	No	-	-	3,9	Sí	24	Sí
Jassem (39)	2001	2	267	2	Doxorubicina 50 + Paclitaxel 220	Fluorouracilo 500 + Doxorubicina 50 + Ciclofosfamida 500	5	Sí	2,1	Sí	-	-	13	Sí
Namer (27)	2001	1	281	2	FAC o FEC 500/50/500	Mitoxantrona 12 + Vinorelbina 25	-3	No	0	Sí	-	-	1,2	Sí
Biganzoli (37)	2002	2	275	1	Doxorubicina 60 + Paclitaxel 175	Doxorubicina 60 + Ciclofosfamida 600	0,1	No	0	No	-	-	4	No
Capotorto (29)	2003	2	86	1	FEC-G 500/75/500	Fluorouracilo 500 + Epirubicina 75 + Ciclofosfamida 500	2,3	No	-	-	-0,7	No	28	Sí
Capotorto II (29)	2003	2	89	1	Mitoxantrona 10 + Metotrexato 35 + Mitomicina 10 + Lenograstim	Fluorouracilo 500 + Epirubicina 75 + Ciclofosfamida 500	0,8	No	-	-	1,8	No	10	Sí

Tabla 2. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas de la EMA y FDA (continuación)

Autor	Año	Est	N	Calidad	Tratamiento experimental	Tratamiento control	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Nabholtz (42)	2003	2	429	2	Doxorubicina 50 + Docetaxel 75	Doxorubicina 60 + Ciclofosfamida 600	0,8	No	-	-	5,4	Sí	12	Sí
Parnes (44)	2003	2	242	1	Ciclofosfamida 500 + Doxorubicina 40 + Fluoroulacilo 200 + Leucovorin	Ciclofosfamida 500 + Doxorubicina 40 + Fluoroulacilo 200	0	No	-	-	-	-	-1	No
Sledge (28)	2003	1	487	1	Doxorubicina 60--> Paclitaxel 175	Paclitaxel 175--> Doxorubicina 60	-3,4	No	-	-	-0,3	-	-11	No
Sledge II (28)	2003	1	489	1	Doxorubicina 60--> Paclitaxel 175	Doxorubicina 50 + Paclitaxel 150	-3,3	No	-	-	-2,2	Sí	-13	No
Sledge III (28)	2003	1	486	1	Paclitaxel 175--> Doxorubucina 60	Doxorubicina 50 + Paclitaxel 150	0,1	No	-	-	-1,9	No	2	Sí
Alba (31)	2004	2	144	2	Doxorubicina 75=> Docetaxel 100	Doxorubicina 50 + Doxetacel 75	0,5	No	-	-	1,3	No	10	No
Bonneterre (36)	2004	2	142	2	Epirubicina 75 + Docetaxel 75	Fluorouracilo 500 + Epirubicina 75 + Ciclofosfamida 500	6	-	-	-	1,9	-	27	-
Chan (45)	2004	2	160	2	Doxorubicina liposomal 75 + Ciclofosmamida 600	Epirubicina 75 + Ciclofosfamida 600	2,3	No	2,1	Sí	-	-	7	No
Conte (52)	2004	2	202	2	Epirubicina 90 + Paclitaxel 200	Epirubicina 120 --> Paclitaxel 250	-6	No	0,2	No	-	-	0,9	Sí
Ejlertsen (40)	2004	2	387	2	Epirubicina 90 + Vinorelbina 25	Epirubicina 90	1,1	No	1,9	Sí	-	-	8	No
O'Brien (51)	2004	2	509	1	Doxorubicina liposomal pegilada 50	Doxorubicina 60	-1	-	-0,9	-	-	-	-5	-

Tabla 2. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas de la EMA y FDA (continuación)

Autor	Año	Est	N	Calidad	Tratamiento experimental	Tratamiento control	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Bontenbal (38)	2005	2	216	1	Doxorubicina 50 + Docetaxel 75	Fluorouracilo 500 + Doxorubicina 50 + Ciclofosfamida 500	6,4	Sí	1,4	Sí	-	-	21	Sí
Feher (46)	2005	2	397	2	Epirubicina 35	Gemcitabina 1.200	7,3	Sí	2,7	Sí	-	-	23,9	Sí
Langley (50)	2005	2	705	1	Epirubicina 75 + Ciclofosfamida 600	Epirubicina 75 + Paclitaxel 200	-1	No	-0,1	No	-	-	10	Sí
Zielinski (35)	2005	2	259	1	Gemcitabina 1.000 + Epirubicina 80 + Paclitaxel 175	Fluorouracilo 500 + Epirubicina 90 + Ciclofosfamida 500	4,6	No	0,1	No	-	-	11,1	No
Geyer (25)	2006	1	324	2	Lapatinib 1.250 + Capecitabina 2.000	Capecitabina 2.500	2,4	No	4,3	Sí	-	-	8	No
Robert (54)	2006	2	196	1	Trastuzumab 4 (2) + Paclitaxel 175 + Carboplatino AUC 6	Trastuzumab 4 (2) + Paclitaxel 175	3,5	No	3,6	Sí	-	-	16	Sí
Miller (41)	2007	2	722	2	Paclitaxel 90 + Bevacizumab 10	Paclitaxel 90	1,5	No	5,9	0	-	-	15,7	0
Albain (21)	2008	1	529	1	Gemcitabina 1.250 + Paclitaxel 175	Paclitaxel 175	2,8	Sí	2	Sí	2,1	Sí	15,2	Sí
Cassier (43)	2008	2	210	2	Doxorubicina 50 + Docetaxel 75	Doxorubicina 50 + Paclitaxel 175	-5,9	No	0,7	No	-	-	-2,2	No
Di Leo (24)	2008	1	579	3	Paclitaxel 175 + Lapatinib 1.500	Paclitaxel 175	2,8	No	0,6	No	-	-	9,8	Sí
Fountzilas (30)	2009	2	280	0	Gemcitabina 1.000 + Docetaxel 75	Paclitaxel semanal 80	-14,1	Sí	-1	No	-	-	-3	No
Fountzilas II (30)	2009	2	272	0	Carboplatino (AUC 6) + Paclitaxel 175	Paclitaxel semanal 80	-11,1	Sí	-0,1	No	-	-	-11	No

Tabla 2. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas de la EMA y FDA (continuación)

Autor	Año	Est	N	Calidad	Tratamiento experimental	Tratamiento control	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Katsumata (26)	2009	1	294	2	Doxorubicina 40 + Ciclofosfamida 500 alternando con Docetaxel 60	Doxorubicina 40 + Ciclofosfamida 500 --> Docetaxel 60	2,6	No	0,5	No	-	-	6	No
Katsumata II (26)	2009	1	293	2	Docetaxel 60 —> Doxorubicina 40 + Ciclofosfamida 500	Doxorubicina 40 + Ciclofosfamida 500 ---> Docetaxel 60	3,3	No	0,4	No	-	-	11	No

Est = Estadio de la enfermedad (Avanzado =0; Avanzado + Metastásico=1; Metastásico =2).
N= Tamaño muestral de los 2 brazos que se comparan.
Calidad según la escala CASPe [Calidad baja (1-3) = 0; Media (4) = 1; Media-Alta (5) = 2; Alta (6) =3].
Las dosis de los medicamentos se expresan en mg.
ΔSG= diferencia en la supervivencia global entre grupo experimental y grupo control (en meses).
pSG= ¿diferencias estadísticamente significativas a nivel de la SG?.
ΔSLP= diferencia en la supervivencia libre de progresión entre grupo experimental y grupo control (en meses).
pSLP= ¿diferencias estadísticamente significativas a nivel de la SLP?.
ΔTHP= diferencia en el tiempo hasta la progresión entre grupo experimental y grupo control (en meses).
pTHP= ¿diferencias estadísticamente significativas a nivel del THP?.
ΔTR= diferencia en la tasa de respuesta entre grupo experimental y grupo control (%).
pTR= ¿diferencias estadísticamente significativas a nivel de la TR?.

Tabla 3. Año de publicación, estadio de la enfermedad y calidad de los ECAs incluidos

Año de publicación	n	Porcentaje
1995	2	5,9 %
1997	1	2,9 %
1999	3	8,8 %
2001	5	14,7 %
2002	1	2,9 %
2003	4	11,8 %
2004	6	17,6 %
2005	4	11,8 %
2006	2	5,9 %
2007	1	2,9 %
2008	3	8,8 %
2009	2	5,9 %
Estadio de la enfermedad		
Estadio avanzado o metastásico	8	23,5 %
Estadio metastásico	26	76,5 %
Según calidad		
Calidad baja	3	8,8 %
Calidad media	13	38,2 %
Calidad media-alta	17	50,0 %
Calidad alta	1	2,9 %

Las medidas de centralización y dispersión de las variables SG, SLP, THP y TR se presentan en la Tabla 4. En primer lugar se muestran los datos considerando todos los ECAs, seguidos de los datos de los ECAs que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y por último, se muestran las medidas de centralización de los ECAs que incluyeron exclusivamente pacientes en estadio metastásico.

Tabla 4. Medidas de centralización y dispersión de las variables subrogadas usando las definiciones de la EMA y la FDA

Variable	N (número de registros)	Media	Mediana	DE
Todos los ECAs				
ΔSG	41	0,4	1,0	± 4,5
ΔSLP	25	0,9	0,5	± 1,8
ΔTHP	13	0,7	1,3	± 2,1
ΔTR	41	6,0	8,0	± 11,5
ECAS con pacientes en estadio avanzado o metastásico				
ΔSG	11	0,7	2,4	± 2,8
ΔSLP	7	1,0	0,5	± 1,7
ΔTHP	2	0,3	0,3	± 2,6
ΔTR	11	2,2	2,0	± 9,1
ECAS con pacientes en estadio metastásico exclusivamente				
ΔSG	30	0,3	0,9	± 5,0
ΔSLP	18	0,9	0,4	± 1,9
ΔTHP	11	0,8	1,3	± 2,1
ΔTR	30	7,4	10,0	± 12,2

Correlación entre las variables subrogadas (SLP, THP y TR) y SG en los ECAs

En primer lugar se ha estudiado la relación de las variables entre sí, uniendo los resultados de los dos brazos en un único grupo.

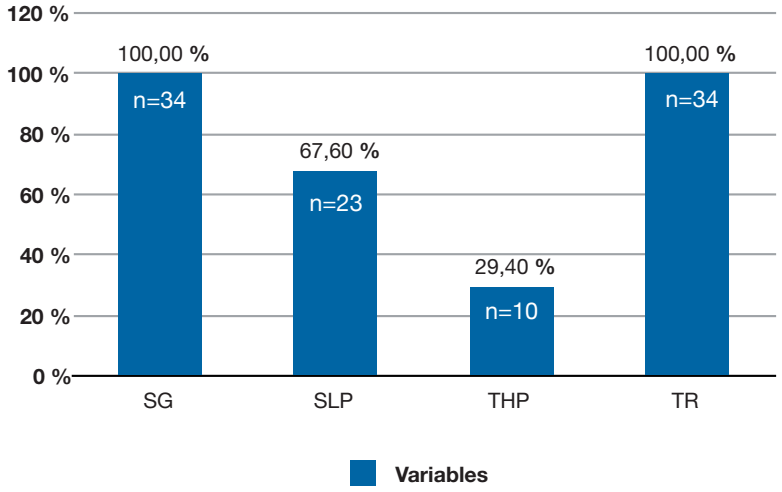
La correlación entre SG y SLP fue débil, tanto en los estudios en pacientes con estadio avanzado o metastásico, como en los realizados en pacientes exclusivamente en estadio metastásico. Los valores del coeficiente de correlación de Spearman (rs) encontrados fueron 0,58 (IC 95%: 0,36-0,74) entre SG y SLP; 0,37 (IC 95%: -0,02-0,66) entre SG y THP; y 0,17 (IC 95%: -0,05-0,37) entre SG y TR.

Correlación entre la diferencia en variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP y ΔTR) y ΔSG en los ECAs

La ΔSG y la ΔTR se evaluaron en todos los estudios. La ΔSLP se determinó en 23 estudios (21,22,24-27,30,33-35,37-41,43-46,50-52,54) y el ΔTHP en 10 de ellos (21,23,29,31,32,36,42,47-49). Aunque considerando los estudios que tienen más de un brazo, disponemos de 25 datos de ΔSLP y 13 de ΔTHP.

Por tanto, como se muestra en la Figura 2, las variables subrogadas más evaluadas en los ECAs fueron la TR (n = 34) y la SLP (n = 23), seguidas del THP (n = 10).

Figura 2. Variables evaluadas en los ECAs, según las definiciones de la EMA y FDA



La correlación entre las diferencias en las variables ΔSG, ΔSLP, ΔTHP y ΔTR y sus valores de significación *(p)* se recogen en las Figuras 3, 4 y 5. En la Figura 3 se muestran los coeficientes *rs* y el número de registros cuando se realiza el análisis considerando todos los estudios. En la Figura 4, se consideran sólo los estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o estadio metastásico. En la Figura 5 se consideran sólo los estudios realizados exclusivamente en pacientes en estadio metastásico. Considerando todos los

estudios, la correlación entre ΔSG y ΔSLP fue de 0,43 (IC 95%: 0,04-0,71). Es una correlación significativa aunque débil.

Cuando el análisis se realizó incluyendo sólo los estudios que incluyeron pacientes en estadio metastásico la rs entre ΔSG y ΔSLP se incrementó a 0,59 (IC 95%: 0,17-0,83), de manera estadísticamente significativa.

Las variables que, independientemente del estadio de las pacientes, presentan mejor correlación con ΔSG son ΔTHP y ΔTR.

Los valores del coeficiente de correlación cuando se analizaron todos los estudios fueron 0,79 (IC al 95%: 0,43-0,94) entre ΔTHP y ΔSG, y 0,73 (IC al 95%: 0,55-0,85) entre ΔTR y ΔSG. Lo que supone un coeficiente de determinación (R2) del 62% para ΔTHP y del 53% para ΔTR.

En los estudios exclusivamente en cáncer metastásico, los resultados fueron similares a los encontrados al analizar el conjunto de estudios. La correlación entre ΔTHP y ΔSG fue de 0,79 (IC al 95%: 0,36-0,94) y la correlación con ΔTR fue de 0,80 (IC al 95%: 0,63-0,90). Lo que supone una R2 del 62% para ΔTHP y del 64% para ΔTR. Los restantes valores de rs se recogen en la Figura 3.

Figura 3. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs incluidos

△ Superv. global (SG)			
0,431 25 0,032	△ Superv. libre hasta progresión (SLP)		
0,795 13 0,001	. .	△Tiempo hasta progresión (THP)	
0,734 41 0,000	0,727 25 0,000	0,649 13 0,016	△ Tasa de respuesta (TR)

Por tanto, cuando se consideró la totalidad de los estudios o cuando se analizaron los estudios que incluyeron sólo pacientes con CMM, las variables subrogadas que presentaron mejor correlación con la ΔSG fueron ΔTHP y ΔTR. La ΔSLP presentó también correlación con la ΔSG en pacientes con CMM, aunque esta correlación fue más débil (rs =0,59).

Figura 4. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico

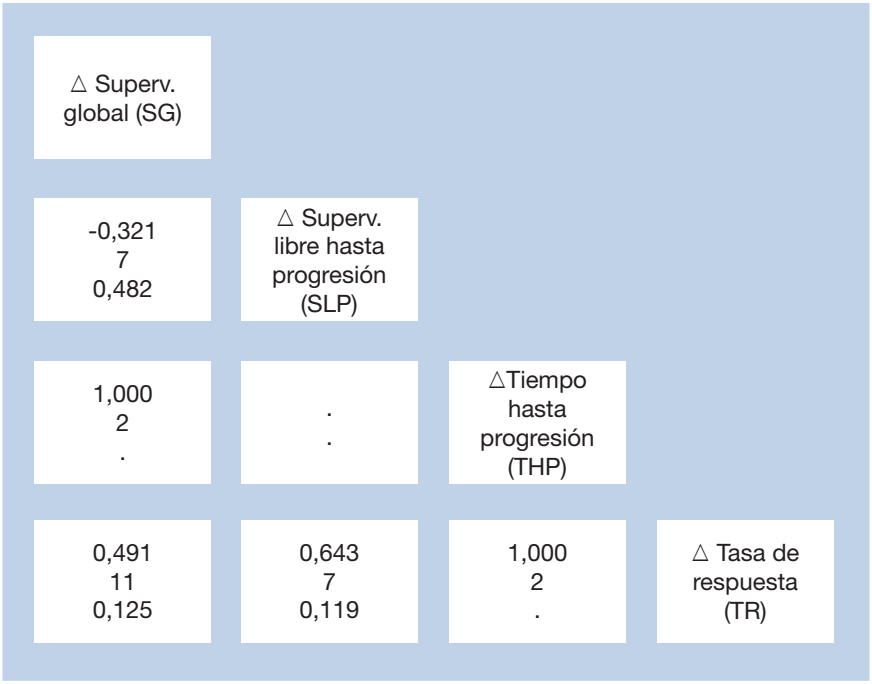


Figura 5. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron sólo pacientes en estadio metastásico

△ Superv. global (SG)			
0,589 18 0,010	△ Superv. libre hasta progresión (SLP)		
0,788 11 0,004	. .	△Tiempo hasta progresión (THP)	
0,805 30 0,000	0,748 18 0,000	0,537 11 0,089	△ Tasa de respuesta (TR)

Modelos de regresión lineal entre la diferencia en variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP, ΔTR) y la ΔSG en los ECAs

Se ajustó una línea de regresión a través del origen para determinar el factor de conversión entre ΔSG y ΔSLP considerando todos los ECAs (estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron sólo estadio metastásico). El valor de este factor fue 0,94, y no fue estadísticamente significativo (p=0,055). La relación aparece representada gráficamente en la Figura 6. Los estudios se representan mediante círculos, con un tamaño proporcional al número de pacientes incluidos en cada estudio.

Para las otras dos variables subrogadas (ΔTHP y ΔTR), los coeficientes de regresión fueron 1,31 (p=0,0003) y 0,22 (p<0,0001), respectivamente. Esto implica que por cada mes que aumente el ΔTHP, se obtendrá un aumento de la ΔSG de 1,3 meses. Por cada incremento en la ΔTR del 10%, la ΔSG aumentará 2,2 meses. Los diagramas de dispersión junto con la recta ajustada para esos dos modelos se presentan en las Figuras 7 y 8.

Figura 6. Relación lineal entre ΔSG y ΔSLP

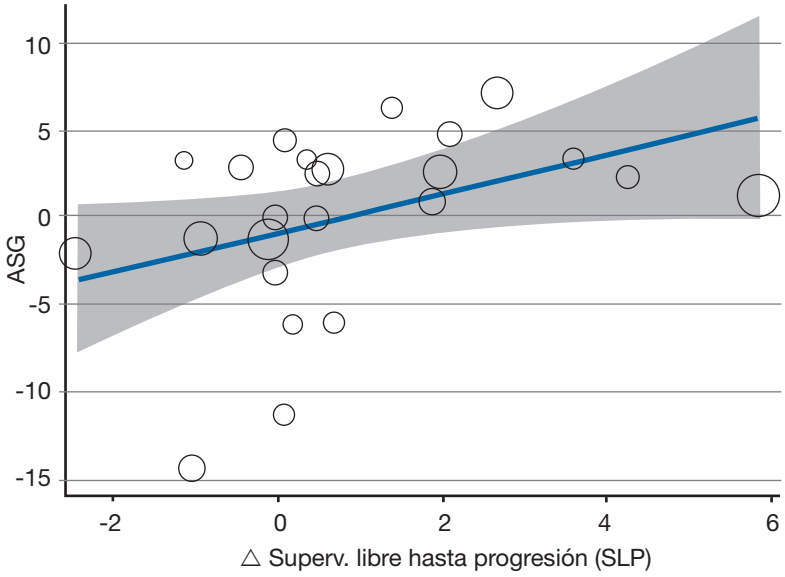


Figura 7. Relación entre ΔSG y ΔTHP

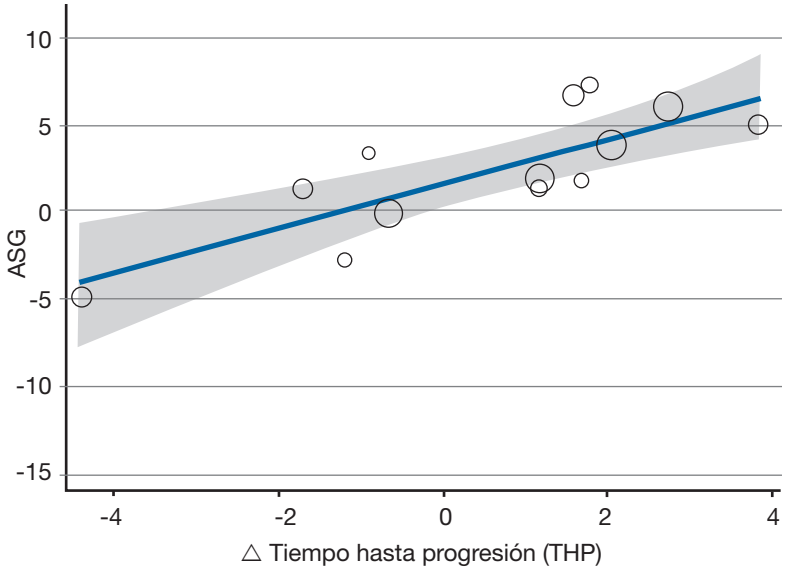
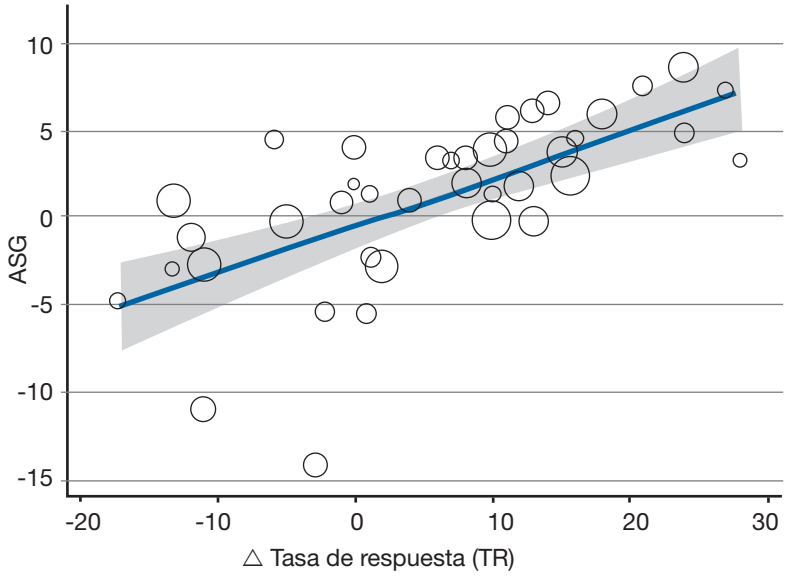


Figura 8. Relación entre ΔSG y ΔTR



Además, se realizaron modelos de regresión lineal entre la ΔSG y las variables subrogadas, considerando los estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron exclusivamente pacientes en estadio metastásico. En la Tabla 5 se recogen los coeficientes de las rectas de regresión.

El coeficiente de la recta de regresión entre ΔSG y ΔSLP no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos de estudios. En cuanto a las otras dos variables subrogadas (ΔTHP y ΔTR), las relaciones lineales fueron directas y estadísticamente significativas, pero únicamente cuando se refieren a los resultados de los estudios realizados en CMM. En pacientes con CMM, por cada mes que aumenta el THP, la SG aumentará 1,4 meses. Por otra parte, por cada incremento de la TR del 10%, la SG aumentará 2,3 meses.

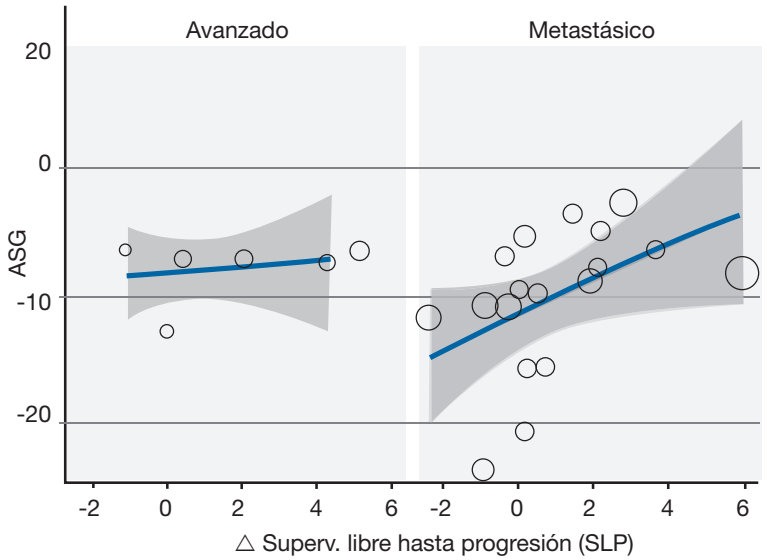
Tabla 5. Coeficientes de las rectas de regresión para cada variable en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyen sólo estadio metastásico.

	ECAs avanzado + metastásico	ECAs metastásico	ECAs avanzado + metastásico	ECAs metastásico	ECAs avanzado + metastásico	ECAs metastásico
n	7	18	2	11	11	30
ΔSLP	0,67 (0,2859)	1,03 (0,1086)				
ΔTHP			0,77 (0,4989)	1,38* (0,0007)		
ΔTR					0,17 (0,0691)	0,23** (0,00008)

n = número de registros
valores de p entre paréntesis
* p<0,01; ** p<0,001

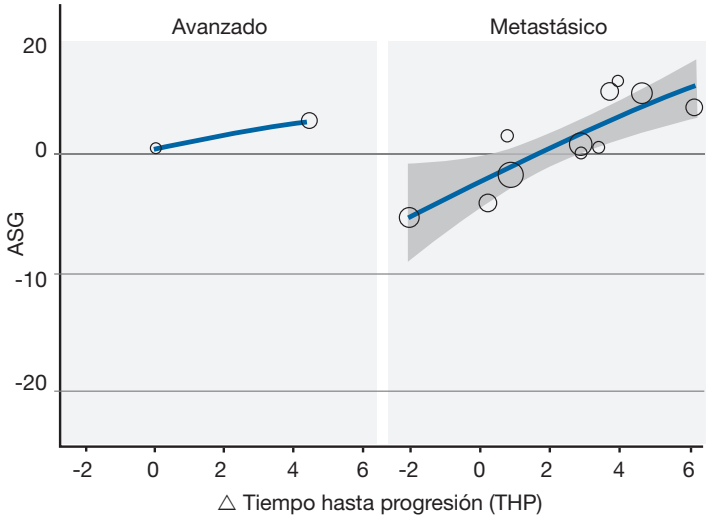
La representación de las relaciones lineales, junto con los diagramas de dispersión correspondientes a estos nuevos modelos aparecen en las Figuras 9-11.

Figura 9. Relación entre ΔSLP y ΔSG en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y sólo metastásico



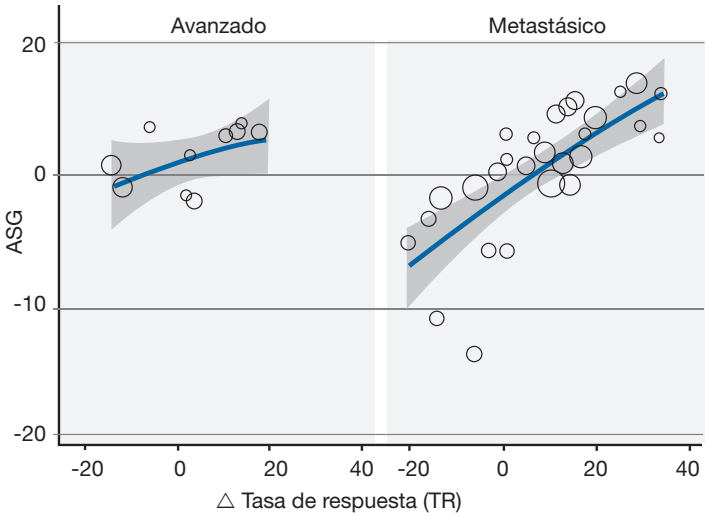
A la izquierda se muestra la relación entre ΔSLP y ΔSG en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y a la derecha, en estudios que incluyeron sólo pacientes en estadio metastásico

Figura 10. Relación entre ΔTHP y ΔSG en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y sólo metastásico



A la izquierda se muestra relación entre ΔTHP y ΔSG en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y a la derecha, en estudios que incluyeron sólo estadio metastásico.

Figura 11. Relación entre ΔSG y ΔTR, en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y sólo metastático



A la izquierda se muestra relación entre ΔSG y ΔTR, en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y a la derecha, en estudios que incluyeron sólo pacientes en estadio metastático.

III. Resultados del análisis de datos usando las definiciones de variables subrogadas de los autores

Al extraer la información se ha observado que, en algunos casos, la definición de las variables subrogadas, tal como aparecía en las publicaciones, no se correspondía con las definiciones de las agencias reguladoras. En esta sección se incluyen tablas y gráficas elaboradas a partir de los datos considerando las definiciones utilizadas por los autores en la evaluación de los medicamentos en los ECAs.

En la Tabla 6 se muestran las principales características de los estudios incluidos con los datos de variables subrogadas originales que incluyeron los autores en los ECAs.

Las medidas descriptivas de las diferencias de las variables subrogadas se indican en la Tabla 7.

Tabla 6. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas hechas por los autores

Autor	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Alonso (53)	1	No	-	-	-	-	0	Sí
Pavesi (49)	-3,5	No	-	-	-1	No	-13,3	No
Brufman (48)	-1	No	-	-	-0,5	No	+13	Sí
Bishop (22)	3,4	No	-1,1	No	-	-	-6	No
Blajman (23)	0,5	Sí	-	-	-1,5	No	1	No
Esteban (47)	-5.3	Sí	-	-	-4,1	Sí	-17,2	Sí
Ackland (33)	-1,9	No	-2,4	Sí	-	-	-12	Sí
Batist (34)	3	No	-	-	-0,4	No	0	No
Slamon I (32)	4,8	Sí	-	-	2,8	Sí	18	Sí
Slamon II (32)	5,4	No	-	-	1,7	Sí	14	Sí
Slamon III (32)	3,7	No	-	-	3,9	Sí	24	Sí
Jassem (39)	5	Sí	-	-	2,1	Sí	13	Sí
Namer (27)	-3	No	0	Sí	-	-	1,2	Sí
Biganzoli (37)	0,1	No	0	No	-	-	4	No
Capotorto (29)	2,3	No	-	-	-0,7	No	28	Sí
Capotorto_II (29)	0,8	No	-	-	1,8	No	10	Sí
Nabholtz (42)	0,8	No	-	-	5,4	Sí	12	Sí
Parnes (44)	0	No	-	-	-	-	-1	No
Sledge (28)	-3,4	No	-	-	-0,3	-	-11	No
Sledge II (28)	-3,3	No	-	-	-2,2	Sí	-13	No
Sledge_III (28)	0,1	No	-	-	-1,9	No	2	Sí
Alba (31)	0,5	No	-	-	1,3	No	10	No

Tabla 6. Principales características y resultados de los ECAs incluidos usando las definiciones de las variables subrogadas hechas por los autores (continuación)

Autor	ΔSG	pSG	ΔSLP	pSLP	ΔTHP	pTHP	ΔTR	pTR
Bonneterre (36)	6	-	-	-	1,9	-	27	-
Chan (45)	2,3	No	-	-	2,1	Sí	7	No
Conte (52)	-6	No	0,2	No	-	-	0,9	Sí
Ejlertsen(40)	1,1	No	1,9	Sí	-	-	8	No
O'Brien (51)	-1	-	-0,9	-	-	-	-5	-
Bontenbal (38)	6,4	Sí	-	-	1,4	Sí	21	Sí
Feher (46)	7,3	Sí	-	-	2,7	Sí	23,9	Sí
Langley (50)	-1	No	-0,1	No	-	-	10	Sí
Zielinski (35)	4,6	No	-	-	0,1	No	11,1	No
Geyer (25)	2,4	No	4,3	Sí	4	Sí	8	No
Robert (54)	3,5	No	3,6	Sí	-	-	16	Sí
Miller (41)	1,5	0,16	5,9	0	-	-	15,7	0
Albain (21)	2,8	Sí	2	Sí	2,1	Sí	15,2	Sí
Cassier (43)	-5,9	No	0,7	No	-	-	-2,2	No
Di Leo (24)	2,8	No	-	-	1,41	No	9,8	Sí
Fountzilas (30)	-14,1	Sí	-	-	-1	No	-3	No
Fountzilas II (30)	-11,1	Sí	-	-	0,1	No	-11	No
Katsumata (26)	2,6	No	0,5	No	-	-	6	No
Katsumata II (26)	3,3	No	0,4	No	-	-	11	No

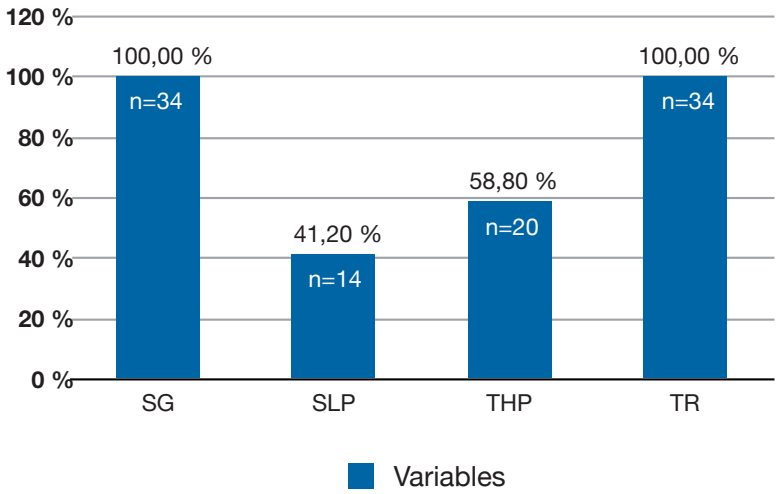
Tabla 7. Medidas de centralización y dispersión de las variables subrogadas usando las definiciones de las variables subrogadas hechas por los autores

Variable	N	Media	Mediana	DE
Todos los ECAs				
ΔSG	41	0,43	1,00	± 4,50
ΔSLP	15	1,00	0,40	± 2,20
ΔTHP	26	0,82	1,40	± 2,20
ΔTR	41	6,00	8,00	± 12,00
Estadio avanzado o metastásico				
ΔSG	11	0,75	2,40	± 2,76
ΔSLP	6	1,02	0,45	± 1,89
ΔTHP	7	0,24	-0,30	± 2,35
ΔTR	11	2,20	2,00	± 9,10
Estadio metastásico exclusivamente				
ΔSG	30	0,31	0,90	± 4,97
ΔSLP	9	0,99	0,20	± 2,49
ΔTHP	19	1,03	1,40	± 2,12
ΔTR	30	7,40	10,00	± 12,17

Correlación entre la diferencia en variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP, ΔTR) y ΔSG en los ECAs

Considerando las definiciones de los autores, las variables subrogadas más evaluadas en los ECAs fueron la SG (n = 34), TR (n = 34) y la THP (n = 20), seguidas del SLP (n = 14) (Figura 12).

Figura 12. Variables evaluadas en los ECAs, considerando las definiciones de los autores.



Los valores del coeficiente de correlación de Spearman se han calculado para todos los estudios y estratificando los valores según el estadio del cáncer (estudios que incluyeron pacientes con estadio avanzado o metastático y estudios que incluyeron pacientes en estadio metastásico exclusivamente) como aparece en las Figuras 13 a 15.

Figura 13. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs incluidos

△ Superv. global (SG)			
0,349 15 0,203	△ Superv. libre hasta progresión (SLP)		
0,628 26 0,001	1,000 2 .	△Tiempo hasta progresión (THP)	
0,734 41 0,000	0,755 15 0,001	0,629 26 0,001	△ Tasa de respuesta (TR)

Los r_s que se vieron modificados con respecto al primer análisis (de acuerdo a las definiciones de variables subrogadas de la EMA y FDA) fueron los que analizaron la correlación con las variables subrogadas SLP o THP. Se observó que la correlación que existía entre SG y THP en el primer análisis, al considerar las definiciones de los autores decreció ligeramente, pasando r_s de 0,79 a 0,63.

Figura 14. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico

△ Superv. global (SG)			
-0,371 6 0,468	△ Superv. libre hasta progresión (SLP)		
0,679 7 0,094	1,000 2 .	△Tiempo hasta progresión (THP)	
0,491 11 0,125	0,714 6 0,111	0,857 7 0,014	△ Tasa de respuesta (TR)

Cuando se analizaron sólo los estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico, independientemente de la definición de los autores de SLP y THP no se observaron correlaciones estadísticamente significativas.

Al igual que ocurrió en el análisis de todos los estudios, se observó que la correlación que existía entre SG y THP cuando se consideraron las definiciones de la EMA y FDA, al considerarse las definiciones de los autores desapareció, pasando r_s de 0,79 a 0,58.

Figura 15. Correlación entre las variables considerando todos los ECAs que incluyeron sólo pacientes en estadio metastásico

△ Superv. global (SG)			
0,577 9 0,104	△ Superv. libre hasta progresión (SLP)		
0,576 19 0,010	. .	△Tiempo hasta progresión (THP)	
0,805 30 0,000	0,750 9 0,020	0,528 19 0,020	△ Tasa de respuesta (TR)

Modelos de regresión lineal entre la diferencia en variables subrogadas (ΔSLP, ΔTHP, ΔTR) y la ΔSG en los ECAs

Además de la correlación, se calcularon las rectas de regresión a través del origen para determinar el factor de conversión entre ΔSG y ΔSLP considerando todos los ECAs (estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron sólo estadio metastásico). El valor de este factor fue de 0,47 (p=0,1789). La relación aparece representada gráficamente en la Figura 16. Los estudios se representan mediante círculos, con un tamaño proporcional al número de pacientes incluidos en cada estudio.

Para la variable subrogada ΔTHP, el coeficiente de regresión fue de 1,20 (p=0,004). Esto implica que por cada mes que aumente el ΔTHP, se obtendrá un aumento de la ΔSG de 1,2 meses. No se observaron grandes

modificaciones en el coeficiente de regresión de ΔTHP con respecto al primer análisis, ya que ΔTHP pasa de 1,32 a 1,20.

Para ΔTR, el coeficiente de regresión fue de 0,22 (p<0,00001), al igual que en el primer análisis. Por cada incremento en la ΔTR del 10%, la ΔSG aumentará 2,1 meses.

Los diagramas de dispersión junto con la recta ajustada para esos dos modelos se presentan en las Figuras 17 y 18.

La relación entre ΔSG y ΔSLP no fue estadísticamente significativa, como ocurre cuando se analizaron los datos clasificados según los criterios de la EMA y la FDA. Para las otras dos variables subrogadas, los coeficientes de regresión sí fueron estadísticamente significativos y con valores muy semejantes a los obtenidos con los criterios de la EMA y la FDA.

En la Tabla 8 se recogen los coeficientes del análisis de regresión lineal entre la ΔSG y las variables subrogadas, considerando los estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron sólo estadio metastásico. El coeficiente de la recta de regresión entre ΔSG y ΔSLP no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos de estudios. En cuanto a las otras dos variables subrogadas (ΔTHP y ΔTR), las relaciones lineales son directas y estadísticamente significativas pero únicamente cuando se refieren a los resultados de los estudios realizados en cáncer metastásico al igual que en el primer análisis.

En la Tabla 8 se observa que sólo cuando se analizan los ECAs en estadio metastásico, los coeficientes de la recta de regresión fueron estadísticamente significativos para el ΔTHP y la ΔTR. Lo que implica que en pacientes con CMM por cada mes que aumenta el THP, la ΔSG aumentará 1,3 meses. Y por cada incremento de la ΔTR del 10%, la ΔSG aumentará 2,2 meses.

La representación de las relaciones lineales, junto con los diagramas de dispersión correspondiente a estos nuevos modelos aparece en las Figuras 19-21.

Tabla 8. Coeficientes de las rectas de regresión para cada variable en estudios que incluyeron pacientes en estadio avanzado o metastásico y estudios que incluyeron sólo estadio metastásico.

	ECAs avanzado + metastásico	ECAs metastásico	ECAs avanzado + metastásico	ECAs metastásico	ECAs avanzado + metastásico	ECAs metastásico
n	6	9	7	19	11	30
ΔSLP	0,61 (0,350)	0,41 (0,361)				
ΔTHP			0,81 (0,053)	1,33* (0,015)		
ΔTR					0,17 (0,069)	0,23** (0,00008)

n = número de registros
valores de p entre paréntesis * p<0.01, ** p<0.001

Figura 16. Relación entre ΔSG y ΔSLP, datos originales

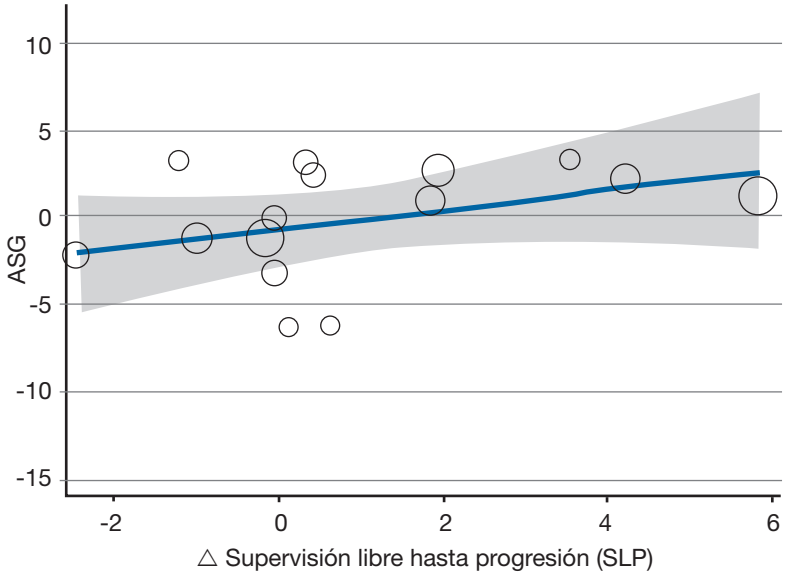


Figura 17. Relación entre ΔSG y ΔTHP, datos originales

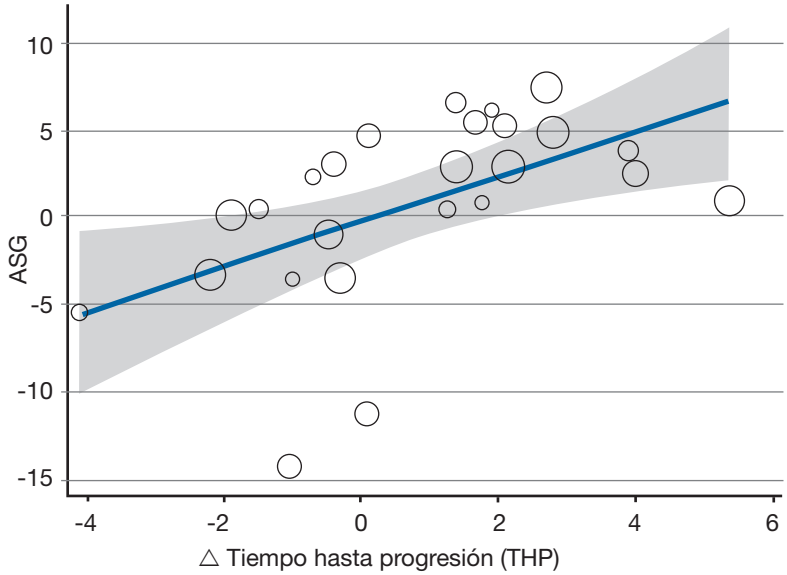


Figura 18. Relación entre ΔSG y ΔTR, datos originales

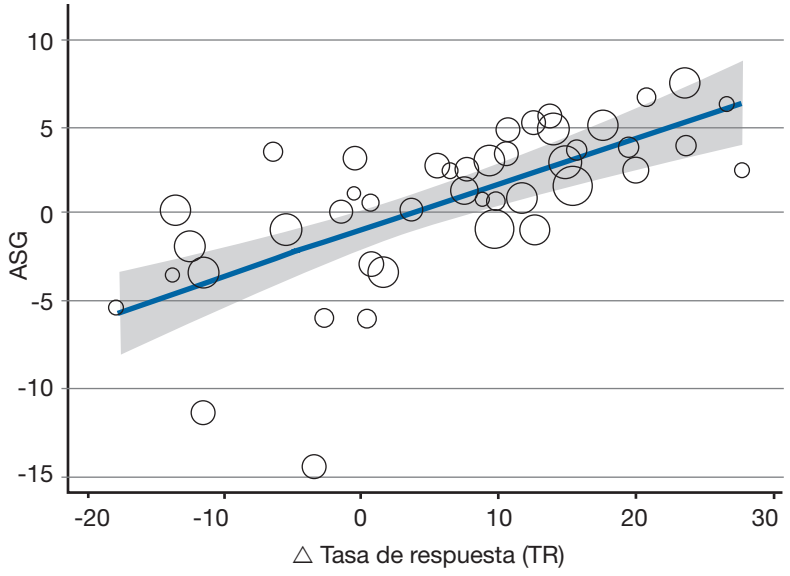


Figura 19. Relación entre ΔSG y ΔSLP, datos originales

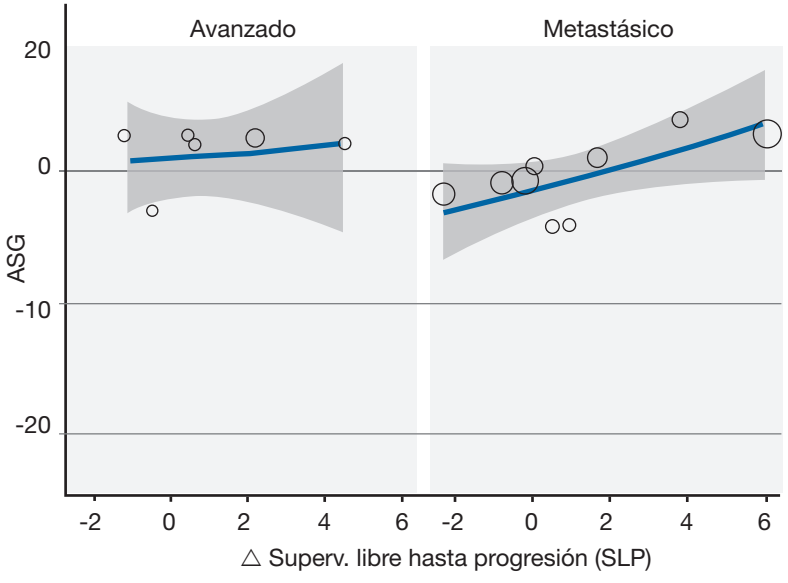


Figura 20. Relación entre ΔSG y ΔTHP, datos originales

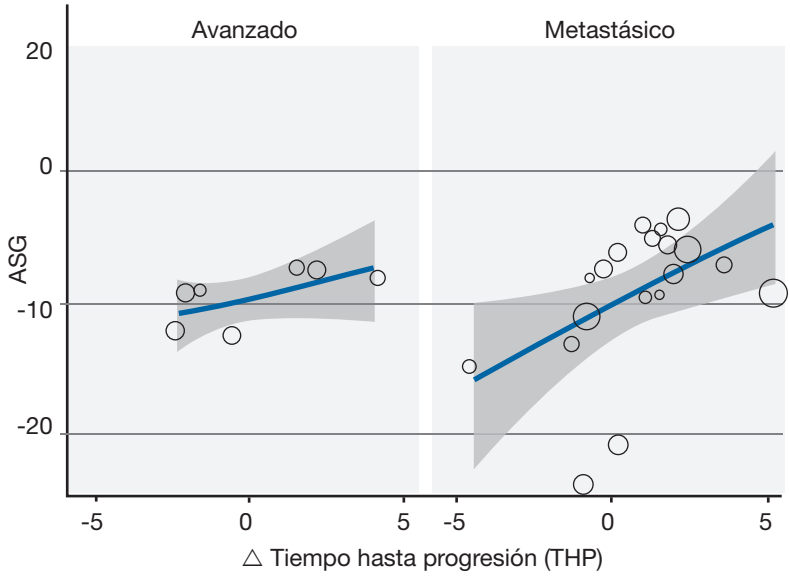
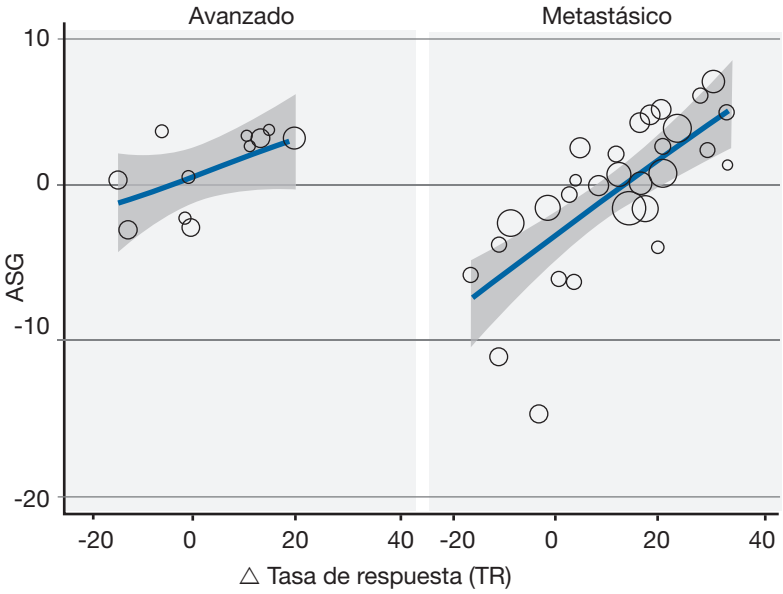


Figura 21. Relación entre ΔSG y ΔTR, datos originales



Variables utilizadas en la aprobación de nuevos medicamentos antitumorales para el CMA y CMM en los últimos 10 años, por la EMA

Tabla 9. Nuevos medicamentos oncológicos autorizados por la EMA entre loa años 2000 y 2010

Medicamento	Indicación	Fecha de autorización por la EMA	Nº de ECAs en Fase III	Variable principal	Variables secundarias
Doxorubicina liposomal pegilada (Myocet®)(55)	En combinación con ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de primera línea del CMM.	julio 2000	3 ECAs de no inferioridad	TR (WHO)	SLP, SG y Calidad de vida
Trastuzumab (Herceptin®)(56)	Pacientes con CMM HER2 positivo	agosto 2000	1ECA	THP	TR, duración de la respuesta, calidad de vida, THF y Supervivencia al año
Capecitabina (Xeloda®)(57)	En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica. Está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fracaso a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas	febrero 2001	1 ECA de superioridad	TTP	SG, TR (WHO) y Calidad de vida
Bevacizumab (Avastin®)(58)	En combinación con paclitaxel o docetaxel está indicado para tratamiento de prime¬ra línea de pacientes con CMM	enero 2005	1 ECA	SLP	SG, Respuesta objetiva(RECIST) Duración de la respuesta y Calidad de vida
Paclitaxel ligado a albúmina (Abraxane®)(59)	En monoterapia está indicado en el tratamiento del CMM en pacientes que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para las que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas	enero 2008	1 ECA de superioridad	TR en la lesión diana (RECIST)	THP, SG, Respuesta completa y R parcial global, Enfermedad estable y progresión de la enfermedad Duración de la respuesta y Calidad de vida
Lapatinib (Tyverb®)(60)	En combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con CMA o CMM cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 (HER2). Los pacientes deben tener enfermedad progresiva tras la terapia previa que debe incluir antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica	junio 2008	2 ECAs	THP	SLP, TR (RECIST), SG, Tasa de beneficio clínico, Duración de la respuesta

Discusión

No existe consenso sobre la definición de variables subrogadas válidas. Una variable subrogada ideal debe correlacionarse con la variable final de referencia, para que se capturare el efecto neto del tratamiento sobre la variable final. Además, para que una variable subrogada sea válida, el efecto del tratamiento sobre la variable subrogada debe predecir el efecto del tratamiento sobre la variable final. Por ello, éstos han sido los objetivos principales de este estudio.

En relación a la correlación entre las variables subrogadas y la SG, los resultados de este estudio muestran que, en primera línea de tratamiento quimioterápico en pacientes con CMA o CMM y considerando exclusivamente pacientes con CMM existe una relación débil entre las variable subrogada SLP y la SG. Las variables subrogadas que mejor se correlacionan con la SG, en CMA o CMM y considerando exclusivamente el CMM son la THP y la TR. Diversos estudios han evaluado la correlación entre el efecto del tratamiento en la SG y en las potenciales variables subrogadas en CMA o CMM y considerando exclusivamente pacientes con CMM (61-64). En pacientes en primera línea de CMM, tanto la TR, como la SLP y el THP mostraron una asociación moderada con la SG (63). Los resultados publicados por Hackshaw *et al.*(61) también están en consonancia con los resultados de este estudio, donde se observó que la THP fue la variable subrogada que explicó la mayor proporción de la variabilidad del efecto del tratamiento en la SG, en mujeres que reciben tratamiento con antraciclinas en primera línea de CMA y que presentó un coeficiente de determinación de la recta de regresión, R2= 56%, similar al 62% observado en este estudio. Lo que puede interpretarse como que aproximadamente un 62% de la diferencia observada en la SG (respecto al control) se debe a la diferencia observada en el THP. Sin embargo, a diferencia de lo observado en este estudio, los datos del estudio de Bruzzi *et al.*(62) indicaron que la correlación entre el efecto del tratamiento en la TR y la SG fue baja (R2=20%). Lo que puede explicarse por la gran variabilidad en la concordancia de la TR en función de las guías de práctica clínica empleadas en los diferentes estudios.

La variable subrogada SLP ha sido la variable subrogada tradicionalmente preferida por las agencias reguladoras como variable subrogada principal. La SLP incluye la mortalidad por cualquier causa y por lo tanto en teoría debería haber presentado una mejor correlación con la SG, en comparación con el THP. En el análisis del THP, las muertes son censuradas, ya sea en el momento de la muerte o en una visita anterior que representa la censura informativa (14). Pero hay que tener en cuenta que, la validación de

SLP como variable que sustituya a la SG puede verse dificultada por varios motivos. Por un lado, no todos los ECAs han aportado datos de SLP lo que dificulta realizar una evaluación sólida de la correlación entre la SG y la SLP. Por otra parte, el grado de correlación entre estas dos variables dependerá de los beneficios que proporcionan en la SG y la SLP, en los medicamentos evaluados en relación a los medicamentos de referencia frente a los que se evalúan (14). En los ECAs analizados en este estudio, los beneficios en la SG y la SLP de los medicamentos evaluados son en general modestos (el 75% de las comparaciones no mostraron diferencias estadísticamente significativas en SG). De hecho, en la Tabla 4 se puede observar como los mayores beneficios en la eficacia de la terapia experimental frente a la de referencia se obtienen en las variables THP y TR. Esto no es sorprendente en una población con un pronóstico pobre y en la que la mayoría de los estudios se realizan con periodos de seguimiento cortos. Este tipo de estudios beneficia a variables subrogadas como la TR o el THP. Sin embargo, la SLP es una medida más adecuada en presencia de enfermedad estable (14). Donde los beneficios con respecto al comparador serán muy probablemente mayores y en estos casos será más factible encontrar correlación entre SLP y SG.

No obstante, la reducción del tumor depende directamente del efecto terapéutico y esta variable puede ser útil en ausencia de una enfermedad estable, pero una enfermedad estable no debe valorarse mediante la TR (14).

En relación con la TR es importante destacar que dada la ausencia de homogeneidad en el uso de guías para evaluar la TR existen importantes discordancias en la respuesta de los tumores cuando se analiza la concordancia entre los distintos métodos usados por los autores. Según Julka *et al.* (17), hasta el 21% de las respuestas de los tumores mostraban discordancias cuando se valoró la respuesta en tumores sólidos. Por ello, lo deseable sería disponer de ECAs con un número de pacientes suficientes, con un seguimiento adecuado, que nos permitieran evaluar también correctamente la validez de la SLP como variable subrogada sustituta de la SG.

Como se mencionaba con anterioridad para que las variables subrogadas resulten de utilidad, no sólo interesa conocer que éstas variables subrogadas se relacionan de uno u otro modo con la SG. Lo que daría validez a las variables subrogadas es que permitan predecir el efecto del tratamiento sobre la SG. Por ello, en este estudio se realizó la regresión lineal entre las distintas variables subrogadas objeto de estudio y la SG. Los coeficientes de la recta de regresión para THP y TR permitieron extrapolar el efecto del tratamiento en primera línea de CMM sobre la SG, de manera estadísticamente significativa. Sin embargo, estos coeficientes no fueron significativos cuando se analizaron los estudios que incluían pacientes con CMA o CMM, probablemente debido a la falta de potencia, dado el menor número de estudios en estos estadios.

Por otra parte, los resultados del objetivo principal de este estudio sugieren que la TR y la SLP, seguidas de la THP fueron las variables subrogadas más frecuentemente analizadas en los ECAs realizados en CMA o CMM. Esto coincide también con los resultados del segundo objetivo de este estudio, en el que se analizan los ECAs pivotales de medicamentos oncológicos, en primera línea de CMA o CMM, aprobados por la EMA en los últimos 10 años. Se observó que las variables subrogadas más usadas como variable principal fueron THP, TR y SLP. En todos ellos, la SG se valoró como variable secundaria. Existe además bibliografía publicada que avala los anteriores resultados. En un estudio en el que se analizaron los medicamentos oncológicos autorizados por la FDA, durante un periodo de 13 años, en el 46% de los antineoplásicos autorizados por un procedimiento normal, la TR fue una de las variables en las que se basaba la aprobación del medicamento, siendo en el 17,5% de los casos la única variable evaluada (12). En un estudio similar de medicamentos antineoplásicos evaluados por la EMA, en el periodo 1995-2004, la TR fue la variable principal en el 63% de los estudios. Mientras que en el 29% de los casos las variables principales evaluadas fueron la THP o la SLP (65).

Una de las principales limitaciones de este estudio fue por un lado, la ausencia de datos, ya que no siempre se han descrito en los ECAs las variables subrogadas y por otro lado, el hecho de que en los análisis realizados en este estudio la fuente de información proviene de ECAs y no de datos individuales de los pacientes. Es importante destacar también que los datos que analizan mortalidad donde la velocidad de muerte o de eventos no sigue una distribución lineal con el tiempo tienen una idiosincrasia particular. De ahí que este tipo de datos se analicen mediante técnicas estadísticas específicas como el método de Kaplan-Meier o la regresión de Cox. El principal problema que se plantea a la hora de realizar estudios similares a este estudio es que al no disponer de datos de pacientes de manera individual se deben buscar alternativas estadísticas que permitan lograr modelos que expliquen de una manera adecuada la distribución de los datos y permitan así realizar predicciones del efecto del tratamiento sobre la variable final. Existen distintas metodologías a usar cuando no se dispone de datos individuales de pacientes. Hackshaw *et al.*(61) valoraron la relación entre la SG y cada variable subrogada mediante regresión lineal de las hazard ratio, ponderando por el número de pacientes en los estudios. En el estudio de Bruzzi *et al.*(62) se usaron dos tipos de análisis. En el primero de ellos, la metodología fue similar Hackshaw *et al.* y en otro, se utilizó una metodología similar a la de este estudio.

Otra de las limitaciones encontradas en la realización del estudio fue que las variables subrogadas SLP y THP se han utilizado indistintamente por algunos investigadores. Esta falta de coherencia en las definiciones de

las variables subrogadas ya ha sido previamente señalada por otros autores (15). Las definiciones deben ser estandarizadas para facilitar la comunicación precisa entre investigadores, clínicos, organismos reguladores, organismos de financiación y pacientes, con objeto de aumentar la calidad de los ECAs en pacientes con cáncer de mama, al tiempo que reducir los posibles problemas en la interpretación de los resultados de eficacia de los ensayos. Para salvar esta limitación en este estudio se realizaron dos análisis de los datos de los ECAs. Por un lado considerando las definiciones de las variables subrogadas indicadas por los autores y por otro modificando las definiciones incorrectas, de acuerdo con las definiciones de la EMA (16) y FDA (14). Si bien, no se observaron importantes diferencias entre ambos análisis, debido probablemente a que el número de ECAs incluidos en este estudio no es demasiado grande.

Una tercera consideración sobre las limitaciones es que el número de estudios que incluyen pacientes en estadio avanzado o metastásico es inferior al número de estudios con pacientes en estadio metastásico exclusivamente. Si bien, se realizaron análisis separados en estos dos subgrupos de pacientes y un análisis combinado de ambos subgrupos.

No se puede descartar tampoco la ausencia de un sesgo de publicación. Es posible que los estudios negativos, que eventualmente tendrían una menor probabilidad de ser publicados, hubiesen podido tener resultados en las variables subrogadas que hubieran podido modificar los resultados de este estudio.

En resumen, los resultados de este estudio han demostrado que las mejoras en las variables subrogadas ΔTHP y ΔTR muestran una buena correlación con la ΔSG en pacientes con CMA o CMM. Además, los modelos de regresión lineal obtenidos permiten extrapolar a resultados en SG, los resultados obtenidos en las variables ΔTHP y ΔTR en pacientes con CMA o CMM en primera línea de tratamiento. Sin embargo es importante destacar que dada la ausencia de homogeneidad en el uso de guías para evaluar la TR existen importantes discordancias en la respuesta de los tumores cuando se analiza la concordancia entre los distintos autores.

En cambio, la correlación de la ΔSLP con la ΔSG pudo verse dificultada probablemente porque el grado de correlación entre estas dos variables depende de los beneficios que proporcionan los medicamentos evaluados en relación a los medicamentos de referencia frente a los que se evalúan. En los ECAs analizados, los beneficios sobre la SG y la SLP de los medicamentos evaluados son en general modestos. Esto no es sorprendente en una población con un pronóstico pobre y en la que la mayoría de los estudios se realizan con periodos de seguimiento cortos. Este tipo de estudios beneficia a variables subrogadas como la TR o el THP.

Conclusiones

- Existe una fuerte correlación entre las variables subrogadas ΔTHP y ΔTR con la ΔSG en pacientes con CMA o CMM en primera línea. Sin embargo, la correlación observada entre la ΔSLP y la ΔSG es débil.

- Los modelos de regresión lineal obtenidos permiten extrapolar los resultados de las variables ΔTHP y ΔTR a la variable ΔSG en pacientes con CMM en primera línea de tratamiento.

- De acuerdo con los resultados de este estudio, el uso de las variables ΔTHP y ΔTR en ECAs que evalúan la eficacia de medicamentos oncológicos en primera línea de quimioterapia en pacientes con CMA o CMM puede ser apropiado. No obstante, la literatura demuestra que existe gran variabilidad en la concordancia de la TR en función de las guías de práctica clínica empleadas, por lo que esta variable subrogada no debe ser considerada como variable principal de elección para la evaluación de la eficacia de los medicamentos antineoplásicos.

Referencias

(1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010.

(2) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010;46:765-81.

(3) La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf. [citado 6 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r1MN4GNY.

(4) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.

(5) Berrino F, De AR, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, *et al.* Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncol. 2007;8:773-83.

(6) Ruiz-Ramos M, Exposito HJ. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Andalucía entre 1975 y 2003. Med Clin (Barc). 2007;128:448-52.

(7) Cabanes A, Vidal E, Aragones N, Perez-Gomez B, Pollan M, Lope V, *et al.* Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii14-iii20.

(8) Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. BMJ. 2002;325:269-71.

(9) Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. J Clin Oncol. 2010;28:1958-62.

(10) Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. Ann Oncol. 2009;20:460-4.

(11) Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol. 2010;21:7-12.

(12) Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 2003;21:1404-11.

(13) Duffy SW, Treasure FP. Potential surrogate endpoints in cancer research - some considerations and examples. Pharm Stat. 2009; 10:34-9.

(14) Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2007. Disponible en: http://www.fda.gov/ downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ ucm071590.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http:// www.webcitation.org/5r13iLiik.

(15) Saad E, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. Ann Oncol. 2009; 20:460-4.

(16) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ ewp/020595en.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation. org/5r1QgMpxT.

(17) Julka PK, Doval DC, Gupta S, Rath GK. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. Br J Radiol. 2008;81:444-9.

(18) Schatzkin A, Freedman LS, Dorgan J, McShane LM, Schiffman MH, Dawsey SM. Surrogate end points in cancer research: a critique. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5:947-53.

(19) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. v.2.2010. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/PDF/ breast.pdf. [citado 5 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www. webcitation.org/5qzSnZtPR. 2010.

(20) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. 2008. Disponible en: http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf. [citado 28 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5buEb9m6J.

(21) Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, *et al.* Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol. 2008;26:3950-7.

(22) Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MH, Olver IN, *et al.* Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1999;17:2355-64.

(23) Blajman C, Balbiani L, Block J, Coppola F, Chacon R, Fein L, *et al.* A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. Cancer. 1999;85:1091-7.

(24) Di LA, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, *et al.* Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2009;27(11):1923]. J Clin Oncol. 2008;26:5544-52.

(25) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006;355:2733-43.

(26) Katsumata N, Watanabe T, Minami H, Aogi K, Tabei T, Sano M, *et al.* Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9802). Ann Oncol. 2009;20:1210-5.

(27) Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de GC, Pouillart P, *et al.* Results of a phase III prospective, randomised trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2001;37:1132-40.

(28) Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol. 2003;21:588-92.

(29) Capotorto AM, Pavesi L, Pedrazzoli P, Da Prada GA, Zamagni C, Massidda B, *et al.* Randomized, controlled, multicenter phase III trial of standard-dose fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC), compared with time-intensive FEC (FEC-G) and mitoxantrone-methotrexate-mitomycin C (MMM-G) in metastatic breast carcinoma. J Chemother. 2003;15:184-91.

(30) Fountzilas G, Dafni U, Dimopoulos MA, Koutras A, Skarlos D, Papakostas P, *et al.* A randomized phase III study comparing three

anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat. 2009;115:87-99.

(31) Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, *et al.* Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. J Clin Oncol. 2004;22:2587-93.

(32) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344:783-92.

(33) Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, *et al.* Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. J Clin Oncol. 2001;19:943-53.

(34) Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, *et al.* Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19:1444-54.

(35) Zielinski C, Beslija S, Mrsic KZ, Welnicka JM, Wiltschke C, Kahan Z, *et al.* Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2005;23:1401-8.

(36) Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre ME, Delozier T, *et al.* Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2004;91:1466-71.

(37) Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, *et al.* Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. J Clin Oncol. 2002;20:3114-21.

(38) Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB, *et al.* Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. J Clin Oncol. 2005;23:7081-8.

(39) Jassem J, kowski T, ska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic KZ, *et al.* Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. J Clin Oncol. 2001;19:1707-15.

(40) Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjostrom J, Kjaer M, *et al.* Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol. 2004;22:2313-20.

(41) Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357:2666-76.

(42) Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, *et al.* Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol. 2003;21:968-75.

(43) Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, Cure H, *et al.* A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. Breast Cancer Res Treat. 2008;109:343-50.

(44) Parnes HL, Cirrincione C, Aisner J, Berry DA, Allen SL, Abrams J, *et al.* Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil (CAF) plus leucovorin versus CAF for metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9140. J Clin Oncol. 2003;21:1819-24.

(45) Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, *et al.* Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004;15:1527-34.

(46) Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, *et al.* First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women

aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. Ann Oncol. 2005;16:899-908.

(47) Esteban E, Lacave AJ, Fernandez JL, Corral N, Buesa JM, Estrada E, *et al.* Phase III trial of cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil (CEF) versus cyclophosphamide, mitoxantrone, fluorouracil (CNF) in women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1999;58:141-50.

(48) Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Perevodchikova N, *et al.* Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m(2) versus 50 mg/m(2)) in the FEC regimen significantly increases responses rates. An international randomised phase II study in metastatic breast cancer. Ann Oncol. 1997;8:155-62.

(49) Pavesi L, Preti P, Da PG, Pedrazzoli P, Poggi G, Robustelli della CG. Epirubicin versus mitoxantrone in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Anticancer Res. 1995;15:495-501.

(50) Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, *et al.* Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. J Clin Oncol. 2005;23:8322-30.

(51) O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, *et al.* Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004;15:440-9.

(52) Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, *et al.* Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. Cancer. 2004;101:704-12.

(53) Alonso MC, Tabernero JM, Ojeda B, Llanos M, Sola C, Climent MA, *et al.* A phase III randomized trial of cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. A phase III randomized trial of cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1995;34:15-24.

(54) Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, *et al.* Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin

compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24:2786-92.

(55) Scientific Discussion Myocet. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. 2004. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Myocet/120200en6.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r10V7LQQ.

(56) Scientific Discussion Herceptin. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. 2004. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/177400en6.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r0zvx6YB.

(57) Scientific Discussion Xeloda. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xeloda/282200en6.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r14fACuB.

(58) Scientific Discussion Avastin. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-H-582-II-08-SD.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r15JSE5w.

(59) Assessment report for Abraxane. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Doc.Ref.:EMEA/47053/2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abraxane/H-778-en6.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r150keug.

(60) Assessment report for Tyverb. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Doc.Ref.: EMEA/302222/2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/H-795-en6.pdf. [citado 06 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: http://www.webcitation.org/5r0yvNSCn.

(61) Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. Br J Cancer. 2005;93:1215-21.

(62) Bruzzi P, Del ML, Sormani MP, Bastholt L, Danova M, Focan C, *et al.* Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end

point of survival in metastatic breast cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:5117-25.

(63) Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, *et al.* Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1987-92.

(64) Sherrill B, Amonkar M, Wu Y, Hirst C, Stein S, Walker M, *et al.* Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2008;99:1572-8.

(65) Apolone G, Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. Br J Cancer. 2005;93:504-9.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de la búsqueda bibliográfica

MEDLINE

1 *Breast Neoplasms/dt and Neoplasm Metastasis/
2 ((breast* or mamma*) and (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*) and metasta*).ti. and (chemotherap* or "drug therapy").ti,ab.
3 Clinical Trial, Phase III/
4 Clinical Trials, Phase III as Topic/
5 (1 or 2) and (3 or 4)

EMBASE

1 'breast cancer'/exp/mj/dm_dt AND ('metastasis'/de OR 'breast metastasis'/de)
2 breast*:ti OR mamma*:ti AND (cancer*:ti OR neoplasm*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR carcinoma*:ti) AND metasta*:ti AND (chemotherap*:ab,ti OR 'drug therapy':ab,ti)
3 'phase 3 clinical trial'/de
4 #1 OR #2 AND #3 AND [embase]/lim

Anexo 2. Motivos de exclusión

Tabla 10 . Artículos excluidos por título y resumen

Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Otros diseños	144
Tamaño muestral <100	8
Pacientes en otro estadio de la enfermedad	4
Tratamiento hormonal	39
Trasplante de médula	15
Tratamiento en segunda línea de CMA o CMM	17
Tratamientos no comercializados en España	12
Otros tratamientos (tratamientos tópicos)	2
Vacunas terapéuticas	1
No evalúa SG	2
ECA que evalúa sólo seguridad y toxicidad	2
Estudios no relacionados con el tratamiento del CMM	29
Estudios no relacionados con el tema	12
Abstract	20
Publicación preliminar	2
Idioma	1 (Húngaro)
Total	310

Tabla 11 . Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Otros diseños	6
Pacientes en otro estadio de la enfermedad	1
Tratamiento en segunda línea de CMA o CMM	12
No evalúa SG	1
Publicación preliminar	1
Total	21

Anexo 3. Escala de evaluación de la calidad

Tabla 12 . Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos	
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas de eliminación	
1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?. Una pregunta debe definirse en términos de: • la población de estudio. • la intervención realizada. • los resultados considerados.	❑ Si ❑ No ❑ No sé
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	❑ Si ❑ No ❑ No sé
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? • ¿El seguimiento fue completo? • Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados.	❑ Si ❑ No ❑ No sé
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	❑ Si ❑ No ❑ No sé
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?. En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	❑ Si ❑ No ❑ No sé
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	❑ Si ❑ No ❑ No sé

9 788496 990821

Precio: 10 €