

# Evaluación de Resultados en Oncología



**XI** CURSO DE EVALUACIÓN Y  
SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS  
Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y San Espases

**Sandra Flores Moreno**  
**F.E.A Farmacia Hospitalaria**  
**HU Virgen del Rocío**  
**25 de Mayo de 2013**



- ➔ **INTRODUCCIÓN**

- ➔ **VARIABLES A MEDIR**

**Definición**

**Ventajas**

**Inconvenientes**

- ➔ **ANÁLISIS DE LAS VARIABLES**

**Relevancia**

- ➔ **COSTE EFECTIVIDAD EN ONCOLOGÍA**

- ➔ **CONCLUSIONES**



# Necesidad

1. Grupo terapéutico más frecuentemente evaluado: 20% del total de informes.
2. Numerosas variables para evaluar la eficacia.
3. Combinadas-Subrogadas.
4. Relevancia Clínica Discutible.
5. Continua generación de conocimiento.



ES NECESARIO VALORAR LA RESPUESTA DE UN TRATAMIENTO DE UNA MANERA OBJETIVA Y ESTANDARIZAR LA FORMA DE HACERLO PARA PODER COMPARAR LOS RESULTADOS DE DIFERENTES ESTUDIOS

[Miller et al,1981]



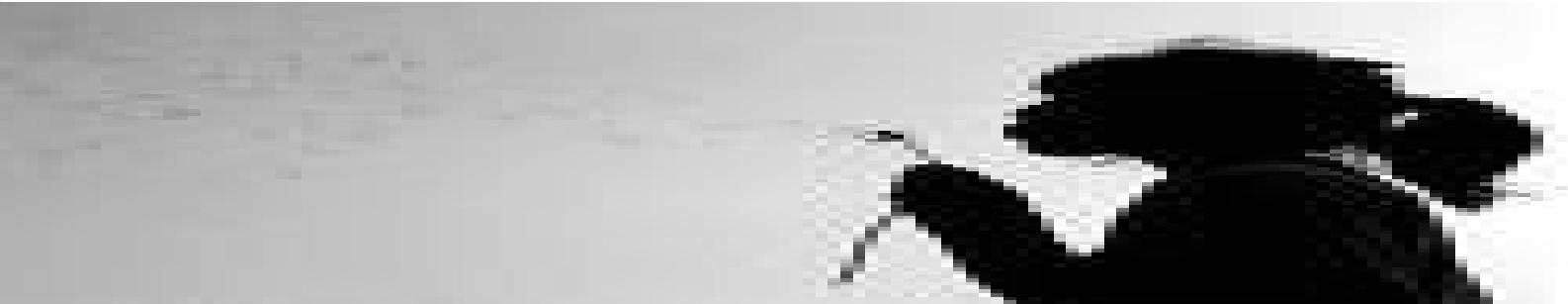
# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN ONCOLOGÍA

1. CURAR
2. INCREMENTAR SUPERVIVENCIA
3. MEJORAR CALIDAD DE VIDA



# OBJETIVOS EVALUADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA

1. CURACIÓN
2. INCREMENTO DE LA SUPERVIVENCIA
3. MEJORA CALIDAD DE VIDA



- ✓ TIEMPO LIBRE DE PROGRESION
- ✓ SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN
  - ✓ TASA DE RESPUESTAS
- ✓ TIEMPO HASTA FALLO DEL TRATAMIENTO

.....

# Variable Subrogada en Oncología

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention <sup>2</sup>
Prognostic biomarker	Biomarker that forecasts the likely course of disease irrespective of treatment
Predictive biomarker	Biomarker that forecasts the likely response to a specific treatment
Clinical end point	Measurement providing information on how a patient feels, functions or survives <sup>3</sup>
Surrogate end point	Measurement providing early and accurate prediction of both a clinical end point, and the effects of treatment on this end point
Validation	Confirmation by robust statistical methods that a candidate prognostic biomarker, predictive biomarkers or surrogate end point fulfills a set of conditions that are necessary and sufficient for its use in the clinic

Variable que debe estar correlacionada con la Supervivencia Global (o alguna otra variable clínicamente relevante para el paciente).

- 1, Compleja validación estadística.
2. Depende del tipo de tumor.
3. Se dispone de escasas validaciones.
4. Puede depender del tipo de tratamiento (terapias dirigidas).

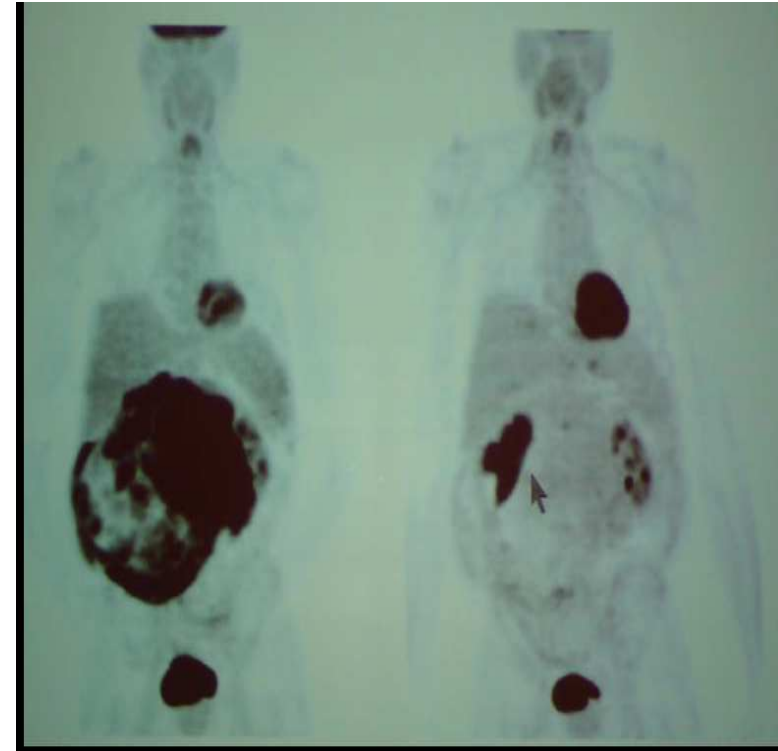


# EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

FUNCIÓN DE LA DISMINUCION DEL TAMAÑO TUMORAL

FUNCIÓN DEL TIEMPO HASTA QUE OCURRA UN SUCESO

FUNCIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS:PSA



# EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN FUNCIÓN TAMAÑO TUMORAL

CRITERIOS OMS

CRITERIOS RECIST 1.0

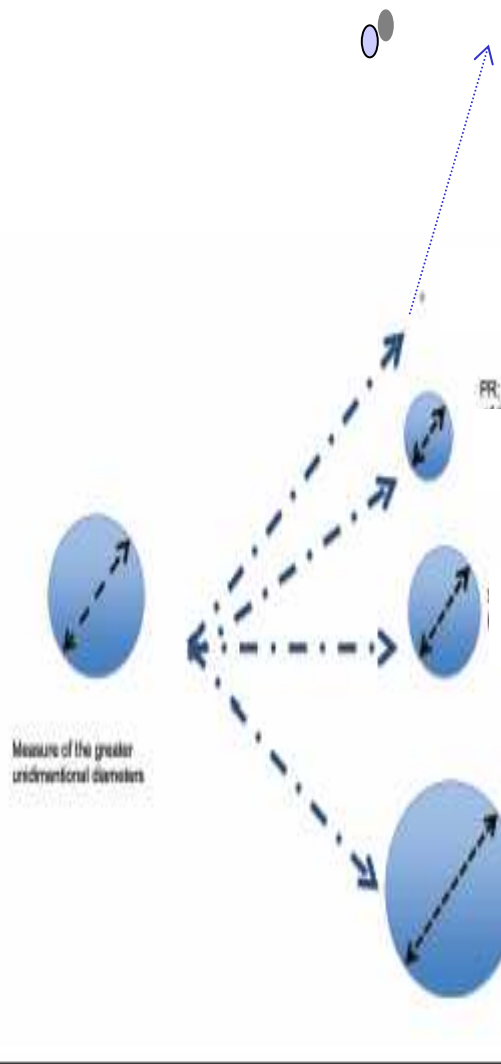


- ✓ MEDIDA UNIDIMENSIONAL
- ✓ MÁXIMO DE 5 LESIONES, 2 POR ORGANO (SUMA)
- ✓ 2 MEDIDAS CONSECUTIVAS ( 4 SEMANAS)





# CRITERIOS EVALUACIÓN (RECIST)



**RESPUESTA COMPLETA:** RESOLUCIÓN COMPLETA RADIOLOGICA, CLÍNICA Y BIOQUÍMICA

**RESPUESTA PARCIAL**  $\geq$  30% REDUCCION SUMA

**ENFERMEDAD ESTABLE**  $<$  30% REDUCCIÓN Ó  $<$  20% INCREMENTO

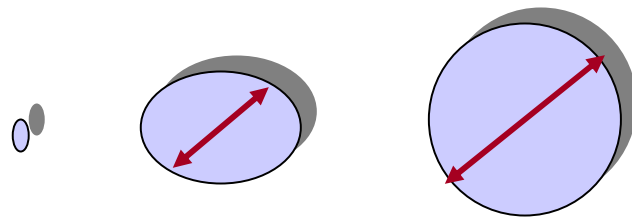
**PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD**  $\geq$  30% INCREMENTO EN LA SUMA

# TASA DE RESPUESTA

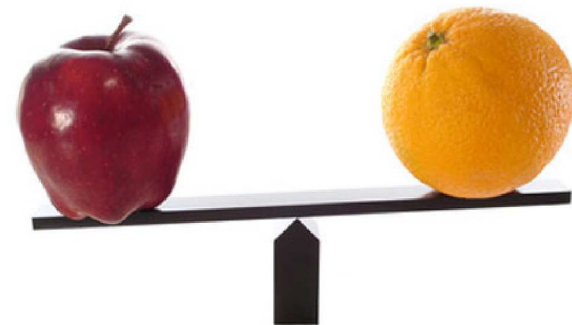
## VARIABLE INTERMEDIA

### ¿VARIABLE SUBROGADA?\*

- ✓ VARIABLE DE EFICACIA PUNTUAL EN EL TIEMPO
- ✓ NO INDICA DURACIÓN-NI CALIDAD DE LA RESPUESTA
- ✓ APORTA INFORMACIÓN SOBRE LA DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL



DEFINICION EXACTA ?¿?



# TASA DE RESPUESTA

## INCOVENIENTES

1- CATEGORIZACIÓN EXCESIVAMENTE AMPLIA ( IGUAL UN PACIENTE QUE DISMINUYA UN 20 QUE UN 69%).

## 2. NULA VALIDEZ COMO VARIABLE SUBROGADA

NO se dispone de evidencia que avale la relación entre esta medida y resultados en salud relevantes para el paciente

## 3. ELEVADA VARIABILIDAD ENTRE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS FASE II Y FASE III.

1820

*P. Therasse/ European Journal of Cancer 38 (2002) 1817-1823*

Table 3

Response rate reported by different authors for phase II and phase III investigating the same regimens

Author [Ref]	Development phase	Patients (N)	Response rate (%)
Gianni [12]	Doxorubicin (Adriamycin)+ Paclitaxel in metastatic breast cancer Phase II	35	94
Biganzoli [13]	Phase III randomised Epirubicin+ cyclophosphamide+ G-CSF in locally advanced breast cancer	138 (1 arm)	58
Piccart [14]	Phase II	29	87
Therasse [15]	Phase III randomised	220 (1 arm)	57

G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.

.S

# TASA DE RESPUESTA

## Influence of an independent review committee on assessment of response rate and progression-free survival in phase III clinical trials

Trial	Number of patients	Tumor type	Treatment arms	Primary end point	Response criteria	IRC methods	Timing of scans	IRC and investigator data available	Significant difference	
									INV assessment	IRC assessment
Van Cutsem et al. [21]	602	Colorectal	E: capecitabine; C: 5FUFA	RR IRCb	WHO	Blinded to Rx and clinical condition	Q6 wks until wk 30 then wks 39 and 48	RR	E: 26.6%; C: 17.9%; Yes	E: 18.9%; C: 15.0%; No
Douillard et al. [22]	816	Colorectal	E: UFT LV; C: 5FUFA	OS	Modified WHO	CR and PR	E: Q10 wks; C: Q8 wks	RR	E: 12%; C: 15%; N/A	E: 11.7%; C: 14.5%; No
Tournigand et al. [23]	226	Colorectal	E: FOLFOX; C: FOLFIRIc	PFS IRCb	WHO	All images reviewed	Q8 wks	RR	E: 51%; C: 54%; N/A	E: 54%; C: 56%; No
Feher et al. [24]	410	Breast	E: gemcitabine; C: epirubicin	TTP INV	WHO	CR and PR	N/A	RR	E: 8 mo; C: 8.4 mo; N/A	E: 8.0 mo; C: 8.5 mo; No
									E: 17.5%; C: 42.5%; N/A	E: 16.4%; C: 40.3%; Yes

4. ELEVADO SESGO DE EVALUACIÓN (\*)validez Ensayos abiertos

Ensayos ciegos

- ✓ Evaluación por Agencias reguladoras // Comités externos
- ✓ Estandarizacion de criterios
- ✓ Realizar al menos 2 evaluaciones



# TASA DE RESPUESTA

## INCOVENIENTES

5. NO TODAS LAS LESIONES SON MEDIBLES.\*\*

6. NO INDICA DURACIÓN NI CALIDAD DE LA RESPUESTA.

7. DEFINICIÓN¿?→ FÁRMACOS CITOSTÁTICOS Y CITOTÓXICOS→ ES POSIBLE NO OBSERVAR EL BENEFICIO YA QUE INHIBEN EL CRECIMIENTO DEL TUMOR PERO **NO** NECESARIAMENTE DISMINUYEN SU TAMAÑO

TABLE 2. Examples of the Response Rate and Overall Survival of Single Agent Targeted Therapies in Solid Tumors

Reference	Drug	Disease	Response Rate (%CR + PR Combined)	Median Overall Survival (mo)
Escudier et al. <sup>39</sup>	Sorafenib vs. placebo	Renal cell carcinoma	2%*	PFS, 5.5 mo vs. 2.8 mo (HR 0.44, 0.35–0.55, $P < 0.01$ )*
Llovet et al. <sup>62</sup>	Sorafenib vs. placebo	Hepatocellular carcinoma	2%	10.7 mo vs. 7.9 mo (HR 0.69, 95% CI 0.55–0.87, $P < 0.001$ )
Motzer et al. <sup>63</sup>	Sunitinib vs. interferon- $\alpha$	Renal cell carcinoma	31% vs .6%	PFS, 11 mo vs. 5 mo (HR 0.42, 95% CI 0.32–0.54, $P < 0.001$ )
Shepherd et al. <sup>37</sup>	Erlotinib vs. placebo	Non-small cell lung cancer	8.9%	6.7 mo vs. 4.7 mo (HR 0.70, 95% CI 0.58–0.85, $P < 0.001$ )
Jonker et al. <sup>38</sup>	Cetuzimab vs. placebo	Metastatic colon cancer	8%	6.1 mo vs. 4.6 mo (HR 0.77, –0.64–0.92, $P = 0.005$ )

# TASA DE RESPUESTA

## VENTAJAS

1. FÁCIL DE MEDIR
2. RÁPIDO → PERMITE ESTIMAR EL BENEFICIO CLINICO DE UN MEDICAMENTO ANTES QUE OTRAS VARIABLES DE SUPERVIVENCIA.
3. LA REGRESIÓN ESPONTÁNEA ES UN FENÓMENO MUY POCO FRECUENTE.
4. VARIABLE DESEABLE EN:
  - 4.1 ENSAYOS CLINICOS FASE II → CANDIDATOS
  - 4.2 TERAPIA NEOADYUVANTE (Preservación de la mama).



# TASA DE RESPUESTA

## MAGNITUD DEL EFECTO

**-Reducción del R. Absoluto**

**-NNT**

**-Riesgo Relativo**

**-Odds ratio**

$$R1 = 14/47 = 0.30$$

$$R2 = 8/47 = 0.17$$

$$RAR = 0.30 - 0.17 = 0.13$$

$$NNT = 1/0.13 = 7$$

$$RR = 0.30/0.17 = 1.76$$

$$OR = (0.30/0.70)/(0.17/0.83) = 2.1$$

**\*IC\***

*“Randomized Controlled Trial of Single-Agent Paclitaxel Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin in Patients with Recurrent Ovarian Cancer”, JCO, vol. 20 (5), March 2002, p. 1232.*

PACLITAXEL AND CAP IN RECURRENT OVARIAN CANCER

1235

Table 3. Responses to Chemotherapy Treatment

	CAP (n = 47)		Paclitaxel (n = 47)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Response						
CR	14	30	8	17	22	23
PR	12	25	13	28	25	27
SD	14	30	10	21	24	26
PD	7	15	16	34	23	24
Total	47		47		94	
Not evaluated	—	—	—	—	3	3
Response after cross-over						
CR	7	23	3	13	10	9
PR	7	23	2	9	9	17
SD	7	23	7	30	14	26
PD	9	30	11	48	20	38
Total	30		23		53	

Abbreviations: PD, progressive disease; SD, stable disease.

# VARIABLES DE SUPERVIVENCIA

Variables que miden el tiempo transcurrido hasta la aparición de un suceso

- Supervivencia global
- Tiempo hasta la progresión
- Supervivencia libre de la enfermedad
- Tiempo hasta el fallo de tratamiento





# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

## VENTAJAS

1. Número de eventos < Supervivencia Global.
2. El tamaño del efecto es mayor que con la SG
3. No se encuentra sesgada porque los pacientes reciban otras líneas de tratamiento posterior (SG).
4. Se puede medir en todos los pacientes, no sólo en los respondedores
5. Mejor Predictor de la SG que la TR.



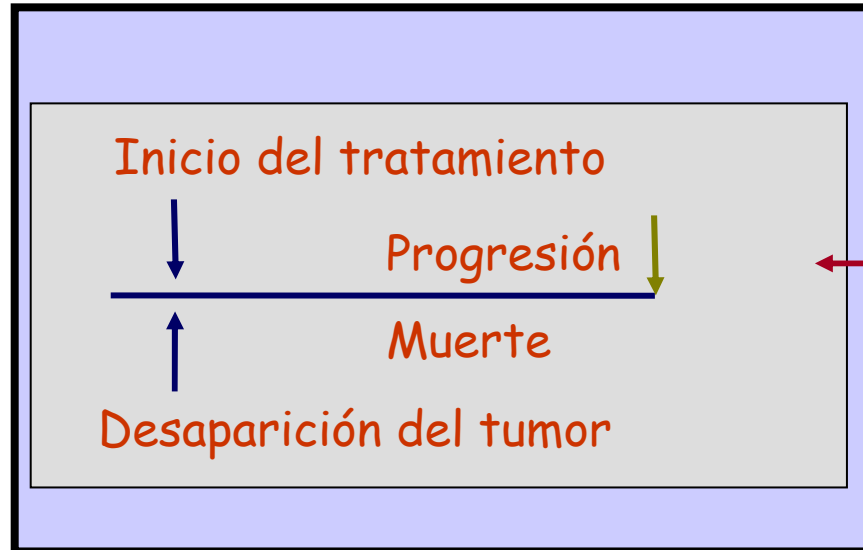
# VARIABLES DE SUPERVIVENCIA

VARIABLES que miden el tiempo transcurrido hasta la aparición de un suceso

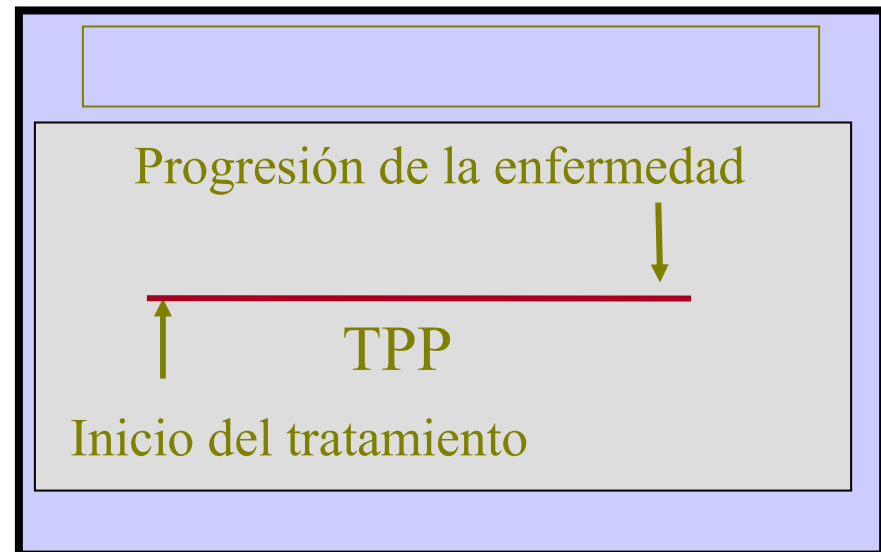
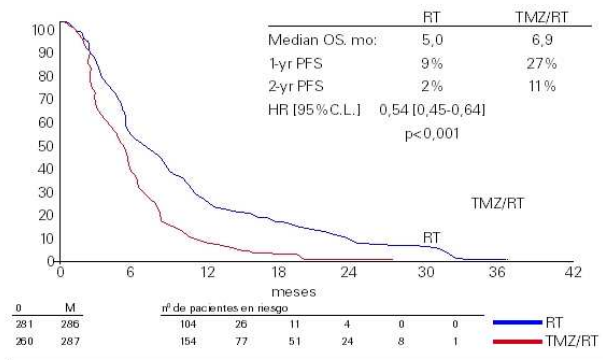
- ✓ Tiene una fecha de INICIO del estudio y una fecha de FINALIZACIÓN
- ✓ Algunos pacientes entran al principio del estudio, y otros al final. Sus tiempos de observación son distintos.
- ✓ Algunos pacientes abandonan el estudio antes de que finalice.



# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN



**Figura 2** PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD EL ESTUDIO DE FASE III EORTC 26981-22981 Y NCIC E.3



# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

## VENTAJAS

- ✓ Variable subrogada de la Supervivencia Global
  - Depende de la magnitud.
  - Depende de la patología.

review

*Annals of Oncology* 21: 7–12, 2010  
doi:10.1093/annonco/mdp523  
Published online 9 November 2009

### **Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature**

E. D. Saad<sup>1\*</sup>, A. Katz<sup>2</sup>, P. M. Hoff<sup>2</sup> & M. Buyse<sup>3</sup>

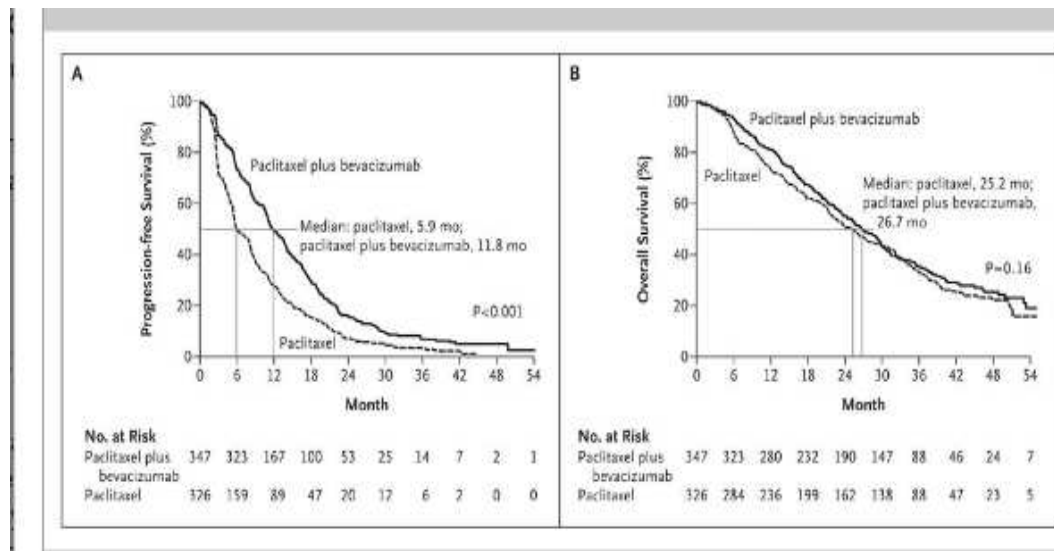
<sup>1</sup>Dendrix Research; <sup>2</sup>Oncology Center, Hospital São-Luís, São Paulo, Brazil and <sup>3</sup>International Drug Development Institute, Louvain-la-Neuve, Belgium

Received 28 July 2009; accepted 14 October 2009

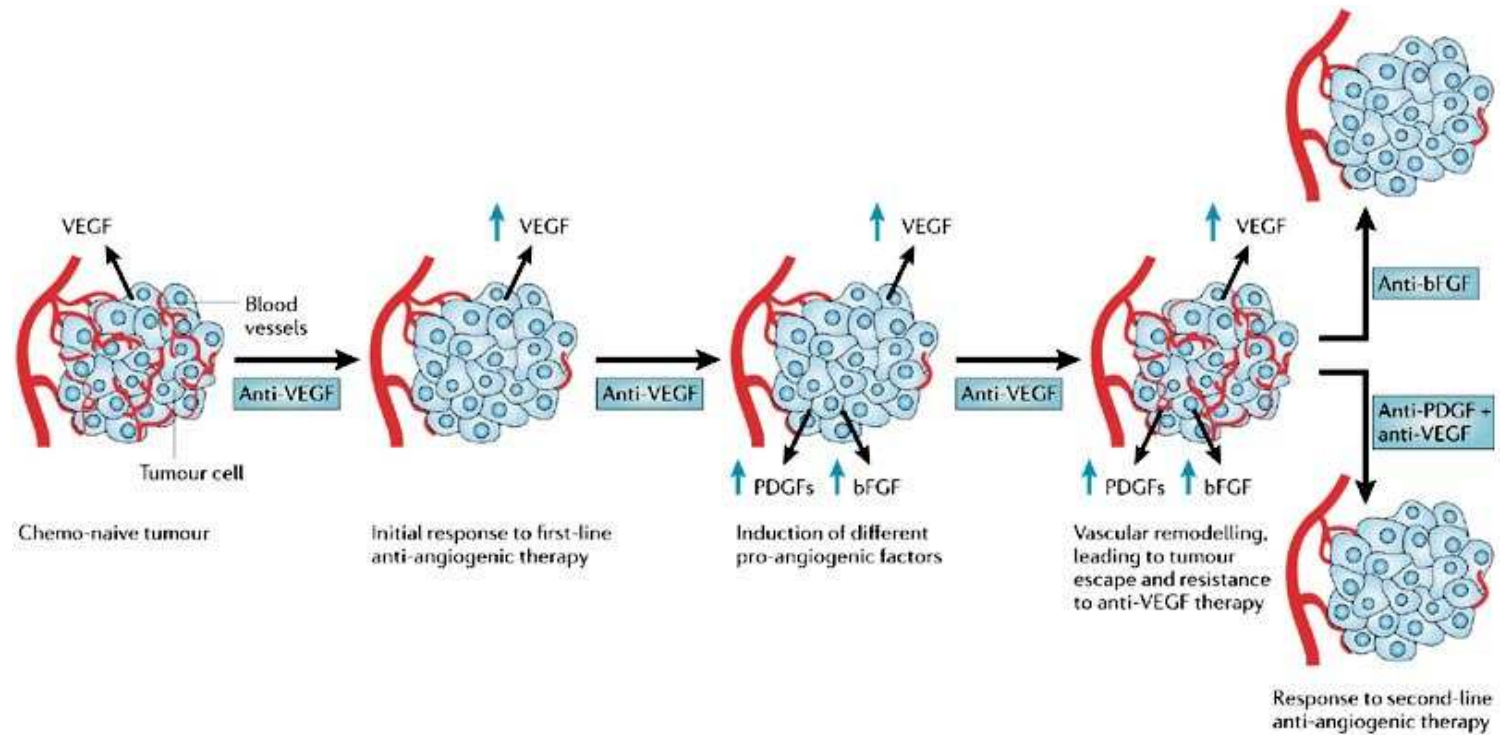


# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

- ✓ En cáncer de mama parece que existe una correlación entre la SLP y la SG, aunque no es posible determinar la magnitud de la misma.
- ✓ En el caso de terapias dirigidas este efecto no ha sido demostrado.



# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

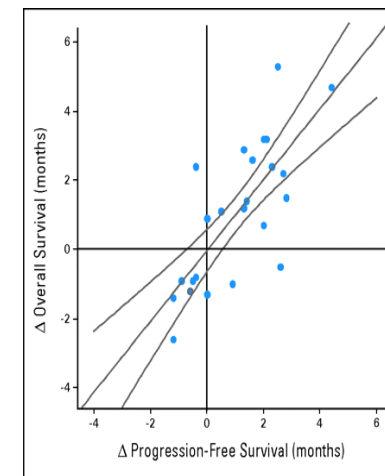


# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

## VENTAJAS

✓ En el tratamiento de primera línea del CCRm existe una fuerte asociación entre SLP y SG.

Correlation Between Surrogate End Points and OS (per protocol)			
Surrogate End Point	Nonparametric Spearman Rank Correlation Coefficient	95% CI	P
PFS v OS	0.79	0.65 to 0.87	< .000001
TTP v OS	0.24	-0.13 to 0.55	.21
RR v OS	0.59	0.42 to 0.72	< .000001
$\Delta$ PFS v $\Delta$ OS*	0.74	0.47 to 0.88	.00004

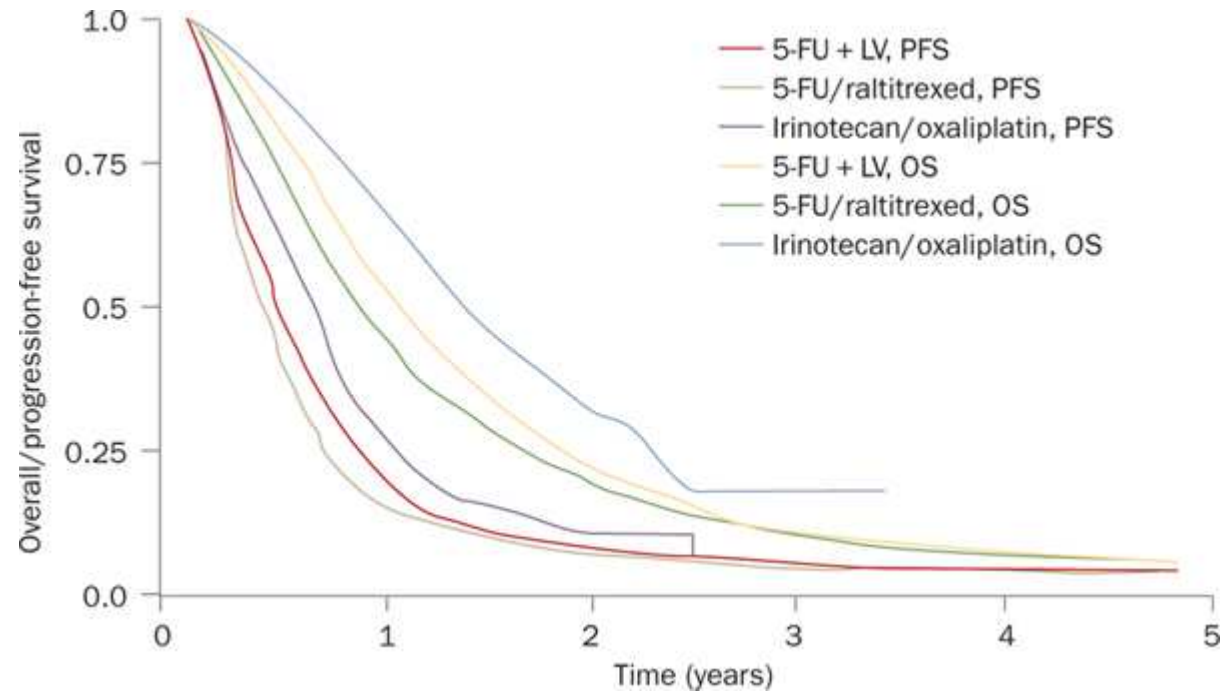


Factor de Conversión: 1,06



# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

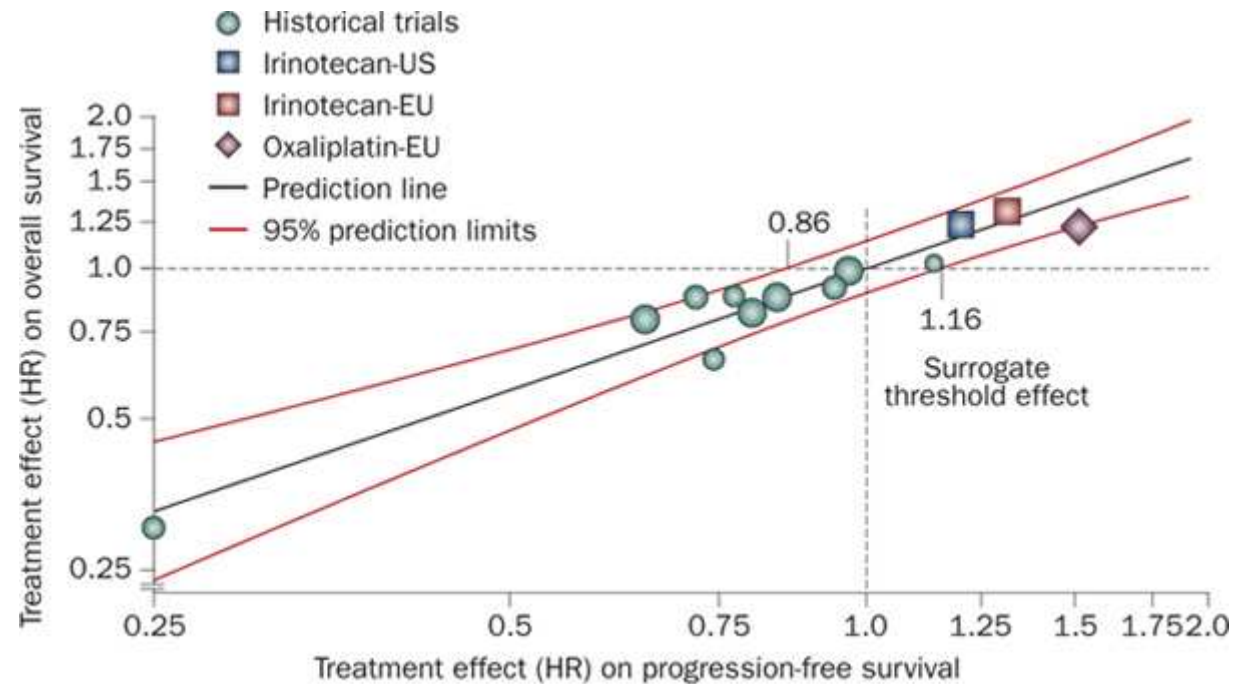
VENTAJAS





# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

## VENTAJAS

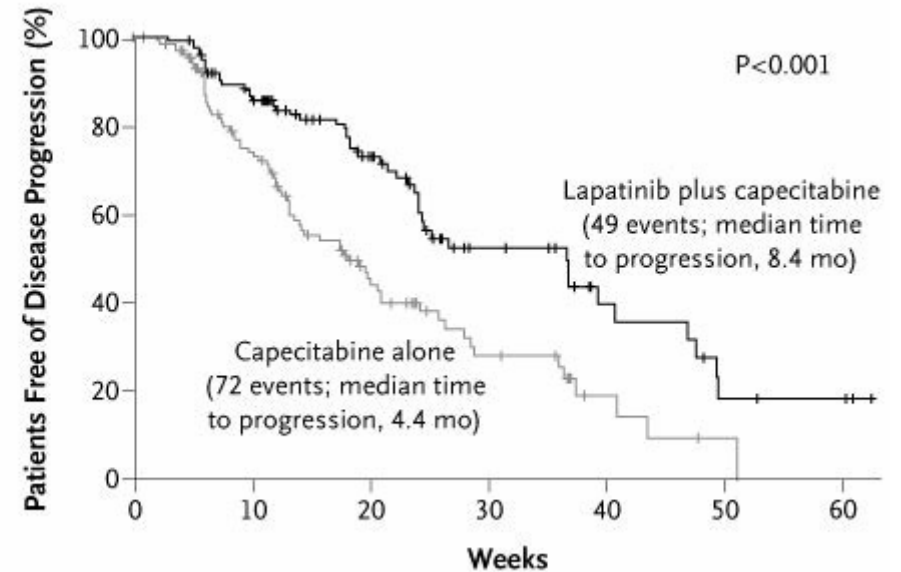


# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DESVENTAJAS

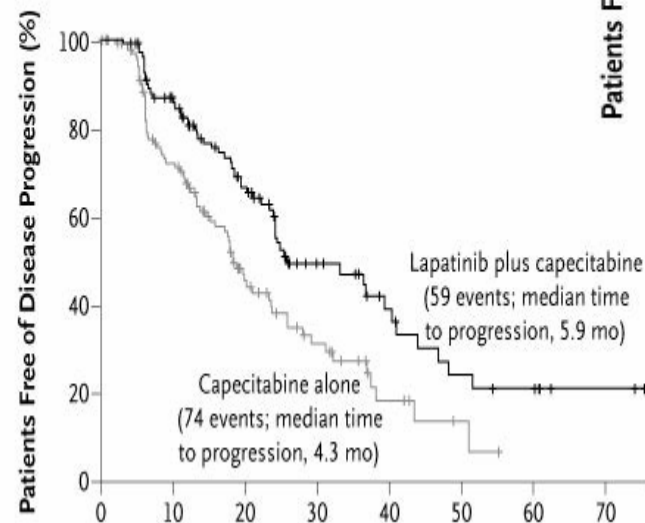
✓ Sujeta a sesgo de Evaluación.

A

Lapatinib plus capecitabine	163	129	100	58	39
Capecitabine alone	161	122	85	61	35



C



# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

## DESVENTAJAS

- ✓ Variable final menos rápida que TR.
- ✓ Depende de la cadencia de medida
- ✓ Estimación.
- ✓ Pequeños incrementos en el TPP pueden no ser clínicamente significativos.





ELSEVIER

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)

## Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group

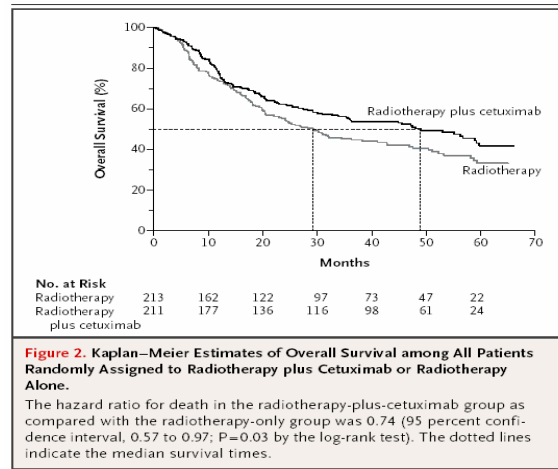
**Table 1 – FDA Cancer Drug Approvals since November 2002 based primarily on PFS/TTP.<sup>a</sup>**

Year	Drug (application, approval type) <sup>b</sup>	Treatment indication (line of therapy) <sup>c</sup>	Design <sup>d</sup>	End-point	PFS or TTP Findings		
					Hazard ratio (confidence interval)	p value	Medians (Mos.)
2002	Imatinib mesylate (S,AA)	CML, 1L	AC	PFS	0.18 (0.12, 0.28)	<0.001	5.5, 2.8
2004	Gemcitabine (S, RA)	Breast cancer, 1L	AC-AO	PFS	0.65 (0.52, 0.81)	<0.0001	5.2, 2.9
2005	Sorafenib (N, RA)	Renal cell cancer, 2L	PBO/BSC	TTP	0.44 (0.35, 0.55)	<0.0001	5.5, 2.8
2006	Sunitinib (N, RA)	GIST, 2L	PBO/BSC	TTP	0.33 (0.23, 0.47)	<0.0001	6.3, 1.5
2006	Lenalidomide (S, RA)	Myeloma, 2L	AC-AO	TTP	0.36 (0.26, 0.49)	<0.0001	8.6, 4.6
		Myeloma, 2L	AC-AO	TTP	0.39 (0.27, 0.47)	<0.0001	NR, 4.6
2006	Gemcitabine (S, RA)	Ovarian cancer, 2L	AC-AO	PFS	0.72 (0.57, 0.90)	0.0038	8.6, 5.8
2006	Panitumumab (N, AA)	Colon cancer, 2L	PBO/BSC	PFS	0.54 (0.44, 0.66)	<0.0001	3.0, 2.0 (mean)
2006	Rituximab (S, RA)	Low grade lymphoma, 1L 'Maintenance'	AC-AO	PFS	0.44 (0.29, 0.65)	<0.0001	28.8, 16.8
			PBO/BSC	PFS	0.36–0.49	NP	NP
2007	Sunitinib (S, RAC)	Renal cell cancer, 1L	AC	PFS	0.42 (0.32, 0.54)	<0.0001	10.9, 5.1
2007	Lapatinib (N, RA)	Breast cancer, 2L	AC-AO	PFS	0.57 (0.43, 0.77)	0.0001	6.3, 4.3
2007	Liposomal doxorubicin (S, RA)	Myeloma, 2L	AC-AO	TTP	0.55 (0.43, 0.71)	<0.0001	9.3, 6.5
2007	Alemtuzumab (S, RAC)	B-CLL, 1L	AC	PFS	0.58 (0.44, 0.77)	0.0001	14.6, 11.7
2007	Ixabepilone (N, RA)	Breast cancer, 2L	AC-AO	PFS	0.69 (0.48, 0.83)	<0.0001	5.7, 4.1
2008	Bevacizumab (S, AA)	Breast cancer, 1L	AC-AO	PFS	0.48 (0.39, 0.61)	<0.0001	11.3, 5.8
2008	Deniliukin diftotox (S, RAC)	CTCL, 2L	PBO/BSC	PFS	0.27 (0.14, 0.54)	0.0002	7.2, 2.7
2008	Bendamustine (N, RA)	CLL, 1L	AC	PFS	0.27 (0.17, 0.43)	<0.0001	18, 6
2008	Everolimus (N, RA)	Renal cell cancer, 2L	PBO/BSC	PFS	0.33 (0.25, 0.43)	<0.0001	4.9, 1.9
2009	Bevacizumab (S, RA)	Renal cell cancer, 1L	AC-AO	PFS	0.60 (0.49, 0.72)	<0.0001	10.4, 5.5
2009	Pazopanib (N, RA)	Renal cell cancer, 1L	PBO/BSC	PFS	0.46 (0.34, 0.62)	<0.001	9.2, 4.2
2010	Rituximab (S, RA)	CLL, 1L	AC-AO	PFS	0.56 (0.43, 0.71)	<0.01	39.8, 31.5
		CLL, 2L	AC-AO	PFS	0.76 (0.60, 0.96)	0.02	26.7, 21.7

JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

# ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para este análisis de supervivencia se asume que:



\* Los pacientes que quedan en observación en un momento determinado representan bien a los que no se han observado tanto tiempo.

\* La probabilidad se calcula como probabilidad condicionada: la p de vivir una semana = a la p de vivir el 1er día x la probabilidad de vivir el 2º día x ... x la p de vivir el 7º día.

$$P_{n \text{ días}} = p_{\text{día1}} \times p_{\text{día2}} \times p_{\text{día3}} \times \dots \times p_{\text{día n}} \quad p_7 =$$

En general, la p de vivir en el intervalo de tiempo "i" es = a la p de vivir el intervalo  $t_1$  x la p de vivir el  $t_2$  x....x la p de vivir el  $t_i$ .

**BEVACIZUMAB**

en cáncer colorrectal metastático 1ª línea

Informe de evaluación para la Comisión Interdepartamental de Hospitales de Andalucía

PRÁCTICAS DEL CURSO DE METODOLOGÍA GENESIS  
MÁLAGA, 16 DE DICIEMBRE DE 2005

Hurwitz et al., 2004

**RAR y NNT a un tiempo determinado**

Variable evaluada en el estudio y tiempo	IFL + Bevacizumab (nº pac 402)	IFL + Placebo (nº pac 411)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b> -% pacientes con supervivencia global a 1 año	74,3%	63,4%	10,9% (4,6% a 17,2%)	<0,001	9(6-22)
<b>Resultados secundarios</b> -% pacientes con Respuesta objetiva	44,8%	34,8%	10,0%(3,3% a 16,7%)	0,036	10 (6-30)
-% Respuesta completa	3,7%	2,2%	-	ns	-
-% Respuesta parcial	41,0%	32,6%	8,4%(1,8% a 15,0%)	s	12(7-56)

s: estadísticamente significativo; ns: no estadísticamente significativo

**Presentación de resultados detallados**

Hurwitz et al., 2004

**Tiempo mediano de supervivencia**

Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	IFL + Bevacizumab (nº pac. 402)	IFL + Placebo (nº pac. 411)	Diferencia de medianas	P
<b>Resultado principal</b> -Tiempo mediano de supervivencia global (meses)	20,3 meses	15,6 meses	4,7 meses	<0,0001
<b>Resultados secundarios</b> - Tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad (meses)	10,6 meses	6,2 meses	4,4 meses	significativa
- Duración mediana de respuesta hasta recaída (meses)	10,4 meses	7,1 meses	3,3 meses	significativa
<b>Resultado subgrupos</b> Tiempo mediano supervivencia con OFL	25,1 meses	22,2 meses	2,9 meses	no signif.

Hurwitz et al., 2004

**HR y RRR**

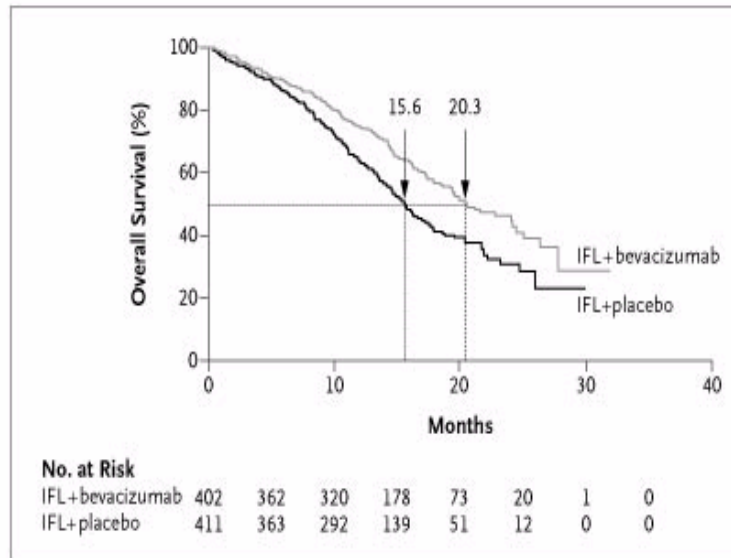
Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR (IC95%)
<b>Resultado principal:</b> - Supervivencia global	0,66	<0,001	34 %
<b>Resultados secundarios:</b> - Supervivencia libre de enfermedad	0,54	<0,001	46 %
- Progresión de la enfermedad (recidas)	0,62	0,001	38 %



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJO REGULADOR



# INTERPRETACIÓN DE MEDIANA DE SUPERVIVENCIA



The median duration of overall survival, the primary end point, was significantly longer in the group given IFL plus bevacizumab than in the group given IFL plus placebo (20.3 months vs. 15.6 months), which corresponds to a hazard ratio for death of 0.66 ( $P < 0.001$ ) (Table 3 and Fig. 1), or a reduction of 34 percent in the risk of death in the bevacizumab group. The one-year survival rate was 74.3 per-

- Es un parámetro puntual y poco intuitivo

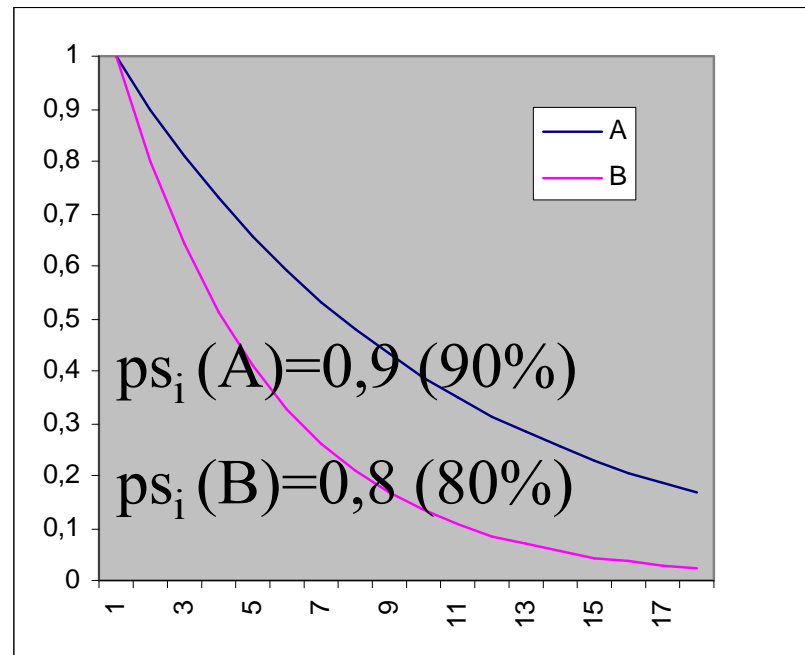
Ej: Bevacizumab + IFL vs. IFL. Aumento de la mediana de supervivencia: 4.7 meses.

En el grupo con bevacizumab, se tardan 4.7 meses más en que fallezcan la mitad de los pacientes.

NO significa que los pacientes vivan de media 4.7 meses más.



# COMPARACIÓN DE DOS CURVAS DE SUPERVIVENCIA



Calcula la relación entre ambos riesgos (HAZARD RATIO)

Calcula la probabilidad de que la diferencia de supervivencia entre ambas curvas se deba al azar (p)

$$HR = 0,1/0,2 = 0,5$$

$$p=0,17$$

# CURVAS DE SUPERVIVENCIA

## Interpretación del HR

- El Hazard Ratio (HR) se interpreta de forma análoga al **riesgo relativo (RR)**, con sus fortalezas y debilidades (es una comparación relativa del riesgo).

- El intervalo de confianza al 95% se considera significativo si no incluye al 1. Ej: HR= 0,76 (IC95%: 0,63-0,92).

- La p se considera significativa si es  $<0,05$  (5%): la probabilidad de que la diferencia sea por azar es menor del 5%.



# INTERPRETACIÓN DEL HR

Ej: Fármaco A frente a tratamiento estándar:  $HR=0,8$

el riesgo de morir con el fármaco A es el 80% del riesgo de morir con tto. estándar en cualquier momento del periodo de seguimiento.

El fármaco A reduce en un 20% el riesgo de morir que tendrían con tto. estándar en cualquier momento del periodo de seguimiento.

“En cada momento, un paciente que recibe el tratamiento estándar tiene 100 papeletas para morir, mientras que el paciente tratado con el fármaco A tiene 80 papeletas”.

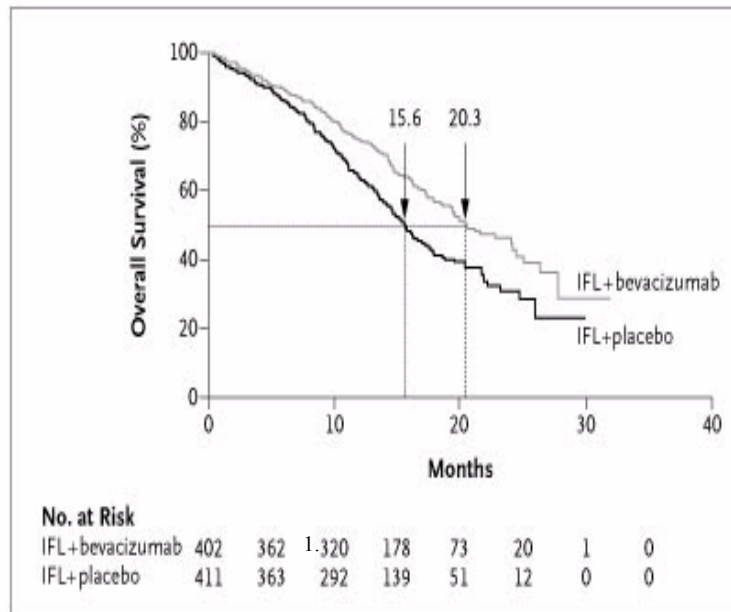
**No se reduce la mortalidad un 20%**

**No aumentan un 20% los pacientes que sobreviven**

**No se aumenta la supervivencia media un 20%**



# INTERPRETACIÓN DEL HR



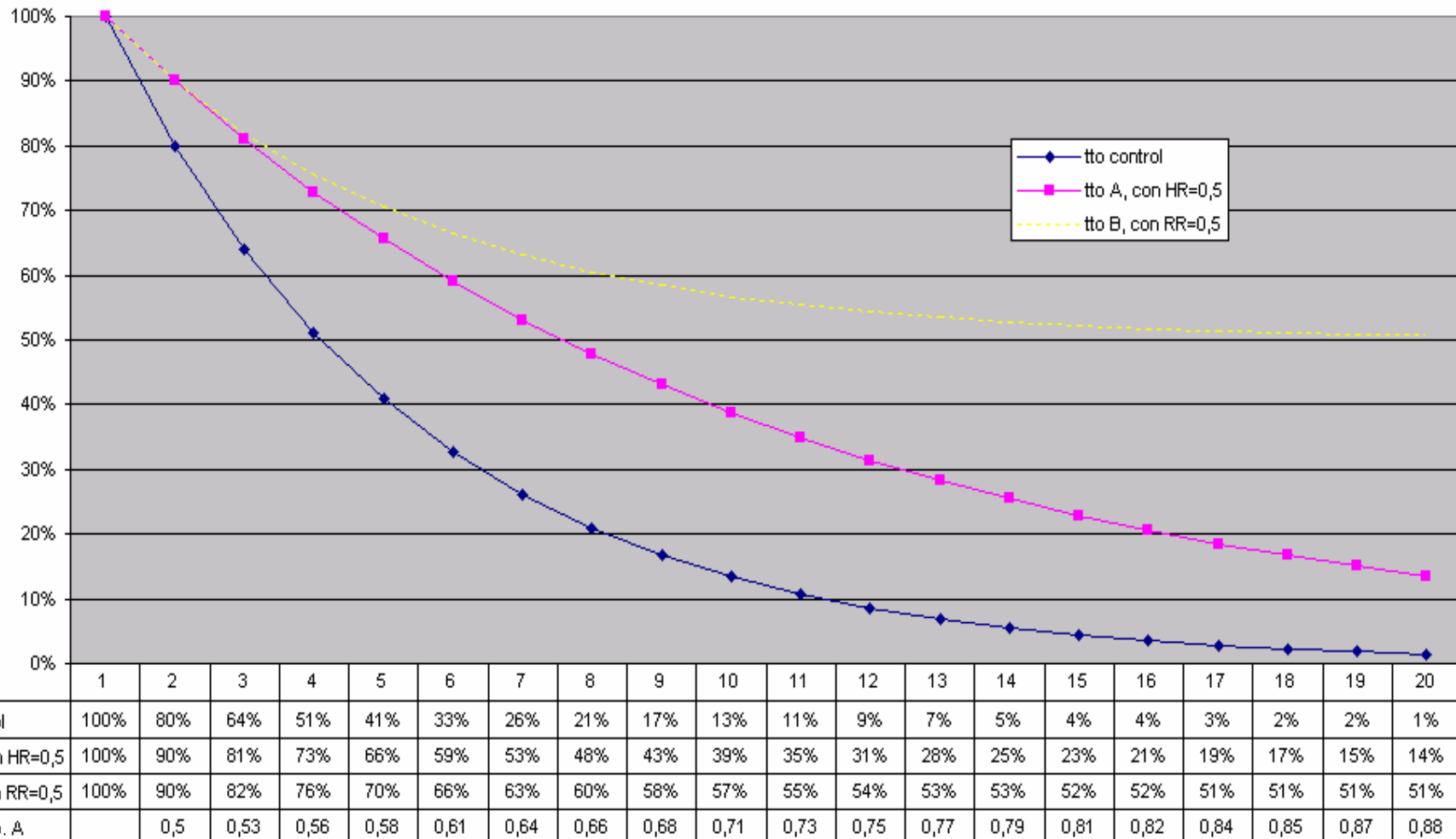
Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Lecovorin for Metastatic Colorectal Cancer.

New England Journal Of Medicine. Volume 350:2335-2342.

The median duration of overall survival, the primary end point, was significantly longer in the group given IFL plus bevacizumab than in the group given IFL plus placebo (20.3 months vs. 15.6 months), which corresponds to a hazard ratio for death of 0.66 ( $P < 0.001$ ) (Table 3 and Fig. 1), or a reduction of 34 percent in the risk of death in the bevacizumab group. The one-year survival rate was 74.3 per-



# ¿Equivale HR a RR?



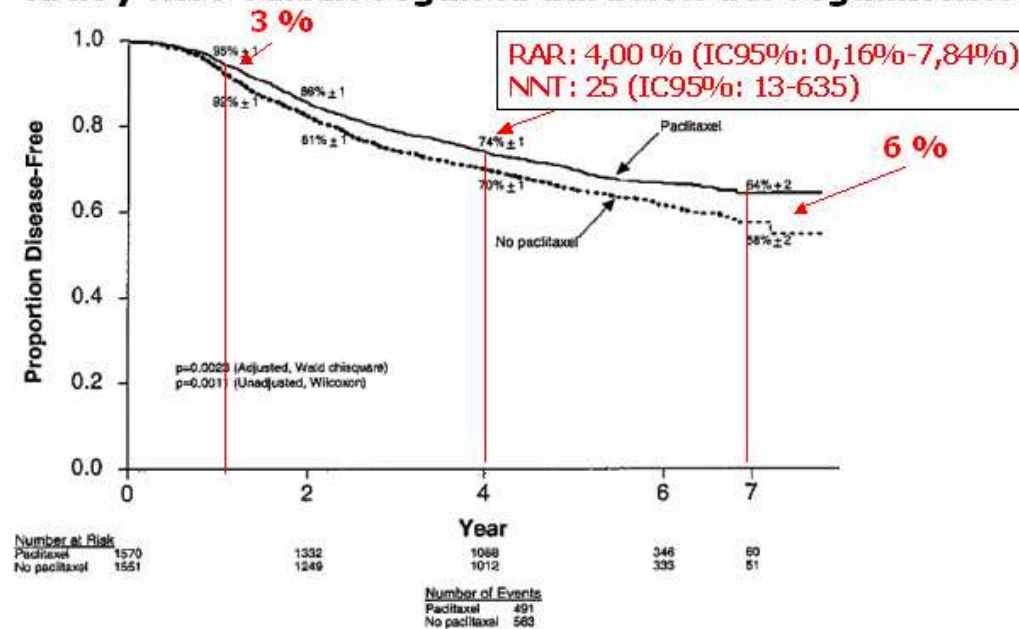
**Un riesgo relativo (RR) de 0,5 en un año implica que el riesgo de que un paciente muera antes de acabar el año, es la mitad con el tratamiento que con el control**

**Un hazard ratio de 0,5 implica que, en cualquier momento del año, el riesgo de morir de un paciente es la mitad con tratamiento que con el control (parece lo mismo, pero no lo es; éste no es un dato intuitivo).**

# CÁLCULO DEL RAR Y NNT

No hay una RAR y NNT global, sino una distinta en cada punto.

- RAR y NNT varían según la duración del seguimiento



Cuidado con interpretar el final de la curva, cuando quedan pocos pacientes.

Algunos autores han propuesto "curvas de NNT" calculadas a partir de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, pero son poco utilizadas.



# SUPERVIVENCIA GLOBAL

## VENTAJAS

- ▲ No es ambigua
- ▲ No está sujeta a sesgos por parte del investigador
- ▲ Lo que más importa a paciente, clínica y administración ( casi siempre)
- ▼ Periodo de observación requerido
- ▼ Puede modificarse por el uso de terapias de segunda línea muy eficaces o el paso de pacientes del grupo control-experimental → evaluación terapias sucesivas

GOLD STANDARD





# ¿CUÁNTA DIFERENCIA ES RELEVANTE EN ONCOLOGÍA ?

Expósito J et al: Informe 2/2003, Agencia Evaluación Tecnologías Sanitarias Andalucía: “...mejora de la Mediana de Supervivencia (SM) de, al menos, 3 ó 4 meses a un mínimo del 20 % de los enfermos tratados.”

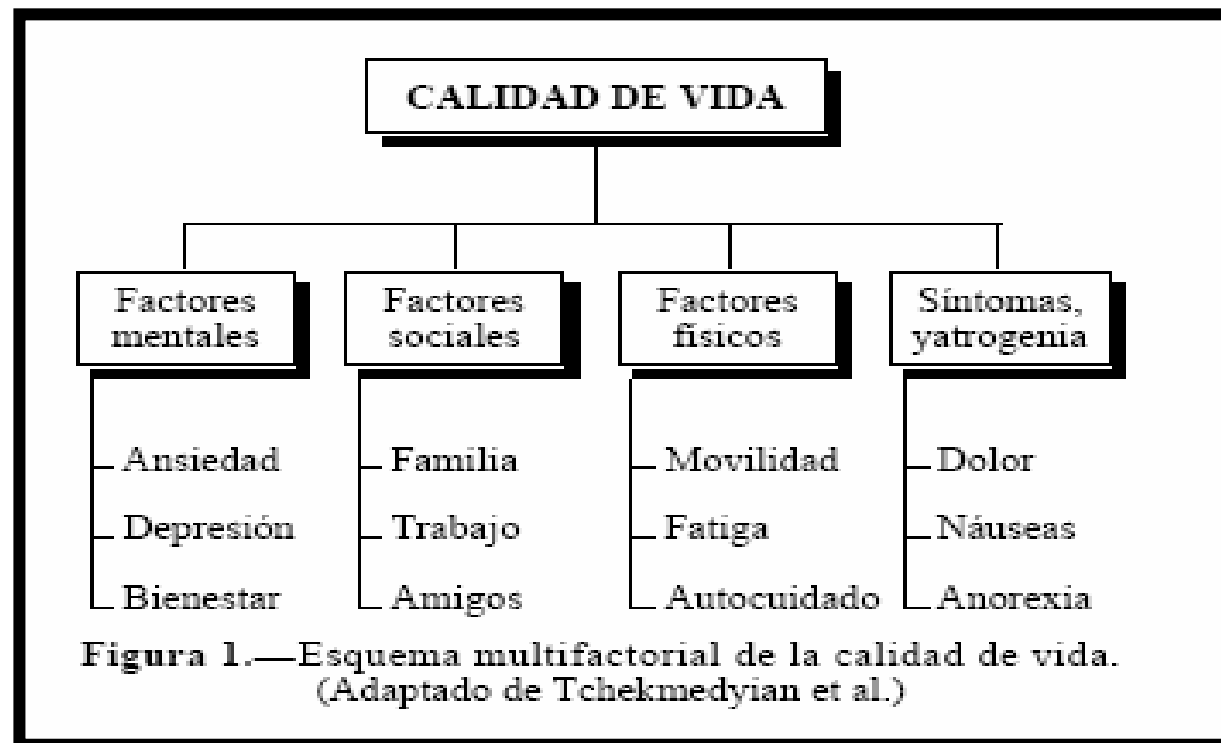
Tabla 3. Escala de efectividad (E) y de la calidad de la evidencia (CE)

<b>Efectividad *</b>
A: Prolongación de SM > 9 meses y mejora en la QoL
B: Prolongación de SM 3-6 meses y mejora en la QoL
C: Mejora en la QoL sin cambio en la SM
D: No impacto en SM y mínimo impacto en QoL
<b>Escala de calidad de la evidencia. **</b>
1.- Metanálisis o, al menos, un ECC de buena calidad (aleatorizado y de tamaño muestral > 300).
2.- Un ECC de buena calidad (tamaño muestral < 300) y soportado por datos de estudios de Fase II.
3.- Uno o varios estudios Fase II publicados en revistas indexadas en los repertorios explorados.
4.- Unico estudio Fase II ó III publicados como resúmenes de congresos o información interna de laboratorio farmacéutico.
5.- Otras fuentes.
<i>SM: mediana de supervivencia; QoL: calidad de vida; ECC: ensayo clínico controlado</i>
<i>* Tomada de Ferguson JSJ. (1).</i>
<i>** Tomada del mismo autor, con modificaciones.</i>



# CALIDAD DE VIDA

Concepto multidimensional que incluye al menos aspectos físicos, funcionales, psíquicos y sociales de la enfermedad y su tratamiento.



# CALIDAD DE VIDA



# CALIDAD DE VIDA

## VALORACIÓN QoI

### Fase III

#### Cuestionarios

Preguntas o items organizados en escalas, midiendo cada escala un aspecto o área diferente de la calidad de vida.

- Escala Likert: ordinal
- Escala VAS: visual analogue scale

#### Tipos

**Genéricos:** aplicados a una amplia y variada población

**Específicos:** Focalizan el estudio en determinadas enfermedades o efectos secundarios de tratamientos.



# CALIDAD DE VIDA

## CUESTIONARIOS GENERALES

- EORTC (European Organización for Research and Treatment cancer Quality of Life Questionnaire)
- FACT (funtional Assessment of Cancer Therapy.
- CARES ( Cancer Rehabilitation Evaluation System)
- FLIC (Functional Living Index Cancer)
- Karnofsky. Escasa fiabilidad y validez

## CUESTIONARIOS ESPECIFICOS

- BCQ ( Breast cancer Chemotherapy Questionnaire)
- CBR (Clinical Benefit Response): páncreas
- ESCAP-CDV: próstata



# CALIDAD DE VIDA

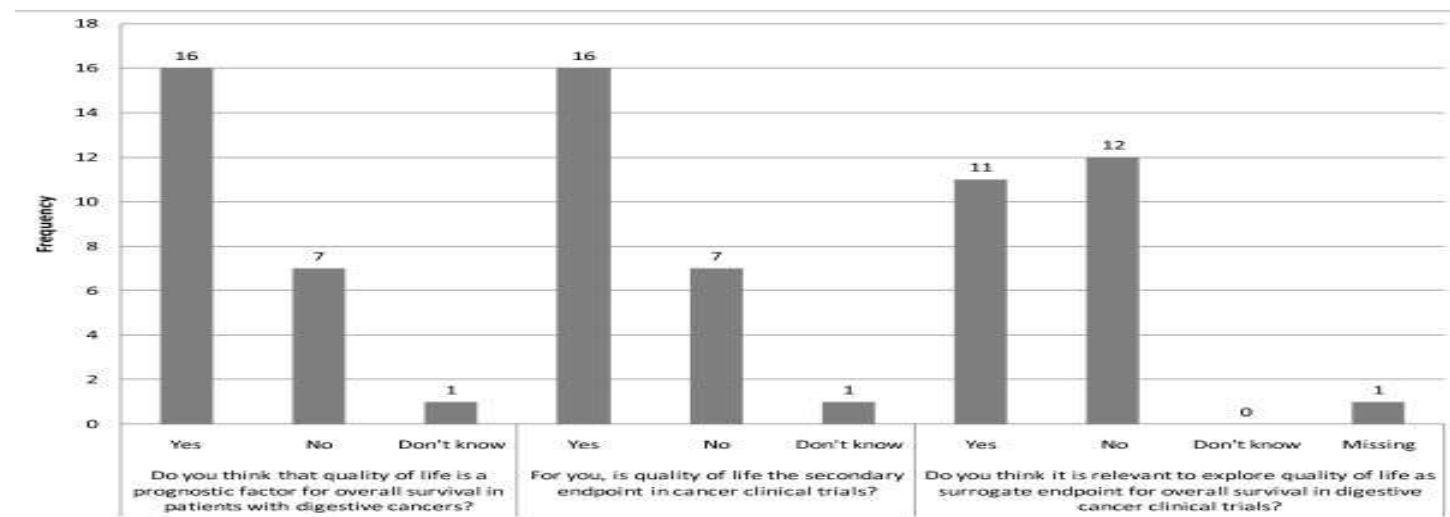
## Cuestionarios

- No existe un cuestionario unánimemente aceptado por todos los investigadores pero deben reunir una serie de requisitos.
- Simplicidad. Debe ser corto y fácil de registrar, comprender y rellenar.
- Cuantitativo
- Aplicable al mayor número de situaciones
- Ser válido en la población de estudio y sensible a los posibles cambios de calidad de vida durante el tratamiento



# CALIDAD DE VIDA

- ▼ Variedad de cuestionarios
- ▼ Pérdida de información
- ▼ Cambios en la percepción de la QoL a través del tiempo
- ▼ Difícil interpretación-subjetividad
- ▼ Dificultad para medida de la relevancia clínica/validez



# CALIDAD DE VIDA

- 1- Cuando un fármaco es efectivo pero presenta una toxicidad importante
- 2- Cuando se administra para prevenir complicaciones de enfermedades que son relativamente sintomáticas.
- 3- Cuando existen tratamientos o fármacos con la misma efectividad, pero con distintos efectos secundarios.
- 4- Enfermedades crónicas y el propósito del nuevo tratamiento es con carácter paliativo.





# COSTE EFECTIVIDAD

## ¿CUÁNTA DIFERENCIA ES RELEVANTE EN ONCOLOGÍA ?

Expósito J et al: Informe 2/2003, Agencia Evaluación Tecnologías Sanitarias Andalucía:  
“ ...mejora de la Mediana de Supervivencia (SM) de, al menos, 3 ó 4 meses a un mínimo del

Tabla 3. Escala de efectividad (E) y de la calidad de la evidencia (CE)

<b>Efectividad *</b>
A: Prolongación de SM > 9 meses y mejora en la QoL B: Prolongación de SM 3-6 meses y mejora en la QoL C: Mejora en la QoL sin cambio en la SM D: No impacto en SM y mínimo impacto en QoL
<b>Escala de calidad de la evidencia. **</b>
1.- Metanálisis o, al menos, un ECC de buena calidad (aleatorizado y de tamaño muestral > 300). 2.- Un ECC de buena calidad (tamaño muestral < 300) y soportado por datos de estudios de Fase II. 3.- Uno o varios estudios Fase II publicados en revistas indexadas en los repertorios explorados. 4.- Único estudio Fase II ó III publicados como resúmenes de congresos o información interna de laboratorio farmacéutico. 5.- Otras fuentes.
<i>SM: mediana de supervivencia; QoL: calidad de vida; ECC: ensayo clínico controlado</i>
<i>* Tomada de Ferguson JSJ. (1).</i>
<i>** Tomada del mismo autor, con modificaciones.</i>



# COSTE EFECTIVIDAD

## Exhibit 1. NICE Criteria for Applying End-of-Life Guidance to Committee Decisions on Drugs

NICE's EOL advice should be applied when all the criteria referred to below are satisfied:

- The treatment is indicated for patients with a short life expectancy, normally less than 24 months;
- There is sufficient evidence to indicate that the treatment offers an extension to life, normally of at least an additional three months, compared with current NHS treatment, and;
- The patient population for which the treatment is licensed or otherwise indicated is small.

When applying the EOL guidance, NICE's committees ought to:

- Be convinced of the robustness of the data;
- Quantify (and state) how much more the new drug has to be valued (compared with alternatives) to be deemed cost-effective by NICE's conventional standards; and
- Recommend data collection in order to evaluate the true survival benefit conferred by the drug.

Less than a year following its launch, two major practical problems became apparent. One was estimating the magnitude of funding necessary to cover all cancer drugs rejected by NICE, the other was offering all patients eligible to benefit from it equal access across the country. On the former, government relied on, among others, estimates from the Rarer Cancers Forum,<sup>15</sup> suggesting that £200 million (US\$324 million) per year would be enough to cover all cancer drugs that NICE had not approved on the grounds of inadequate cost-effectiveness. Starting with £50 million (US\$81 million) for part of 2010, the Fund has grown to £200 million per year from 2011 onwards. However, £200 million is unlikely to be enough. Bevacizumab for bowel cancer (rejected by NICE in December 2010) would take up almost 70 percent of the Fund's annual budget, or £135 million (US\$219 million) per year for England alone.<sup>16</sup>



# CONCLUSIONES



# CONCLUSIONES

- La tasa de respuesta no es una buena variable para realizar evaluación de fármacos.
- LA SLP es un variable subrogada con mayores ventajas aunque no exenta de algún inconveniente ( subjetividad).
- La SG es el mejor parametro en la evaluación de la eficacia
- La Calidad de vida: necesaria pero no suficiente
- Analizar los datos en función de cómo los presenten
- Dimensionar la relevancia clínica → SENTIDO COMUN
- DEBATIR sobre el coste AVAC superior para este tipo de pacientes.



A stack of white papers is shown against a white background. A silver paperclip is attached to the top left corner of the top sheet. The text 'Muchas Gracias' is printed in a bold, blue, sans-serif font in the center of the page. Below it, the email address 'sandra.flores.sspa@juntadeandalucia.es' is printed in a smaller, blue, sans-serif font.

**Muchas Gracias**

[sandra.flores.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:sandra.flores.sspa@juntadeandalucia.es)