

La mayoría de los marcadores sustitutos sugeridos por la entidad reguladora de los EE.UU. para la aprobación de medicamentos en enfermedades crónicas tiene evidencia limitada

Most surrogate markers proposed by the USA regulatory entity for chronic disease drug approval have limited evidence

Comentado de:

Wallach JD, Yoon S, Doernberget H, et al. *JAMA*. 2024;331(19):1646–54 DOI: 10.1001/jama.2024.4175. PMID: 38648042¹

Resumen estructurado

Objetivo

Analizar la fuerza de asociación entre los marcadores subrogados o sustitutos propuestos por la agencia reguladora de alimentos y medicamentos de los EE.UU. (FDA, por sus iniciales en inglés) para la evaluación de la efectividad de los medicamentos y desenlaces clínicamente significativos en enfermedades crónicas no oncológicas.

Fuentes de datos

Tabla de marcadores sustitutos aceptados por la FDA para la aprobación de medicamentos² y MEDLINE (hasta marzo de 2023).

Selección de estudios

Los autores incluyeron revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Estos estudios eran elegibles si informaban medidas de asociación entre un marcador sustituto y un desenlace clínicamente relevante, incluyendo coeficientes de correlación (r) y coeficientes de determinación (R²), entre otros. Tres revisores examinaron títulos y resúmenes de forma independiente y las versiones de texto completo de los artículos potencialmente elegibles.

Extracción de datos

Tres autores registraron las características de cada estudio incluido y extrajeron los coeficientes de correlación o determinación u otras medidas de asociación para cada pareja marcador subrogado- desenlace clínico.

Resultados principales

Los autores identificaron en la tabla de la FDA 37 marcadores sustitutos que podrían ser usados como desenlaces primarios para un total de 32 enfermedades crónicas no oncológicas.

Para 22 de los 37 marcadores (59%) los autores no encontraron un metanálisis de ensayos clínicos que evaluara la fuerza de asociación entre los efectos del tratamiento usando estos marcadores y un desenlace clínicamente relevante. Para los 15 marcadores subrogados restantes (41%), encontraron al menos un metanálisis que valorara la fuerza de asociación, arrojando un total de 54 metanálisis independientes que evaluaron 109 parejas de marcador subrogado y desenlace clínico.

De estas 109 parejas, solo en 10 casos (9%) había evidencia de una correlación fuerte (es decir r mayor o igual que 0,85 o R² mayor o igual que 0,72). La Tabla 1 muestra algunos ejemplos de marcadores sustitutos según el nivel de evidencia encontrado.

Conclusiones

Para más de la mitad de los marcadores subrogados listados en la tabla de la FDA no fueron encontrados metanálisis que evaluaran la fuerza de asociación entre los marcadores y los desenlaces clínicos. Para los marcadores restantes, la mayoría carecía de evidencia de asociación fuerte con resultados clínicamente relevantes.

Fuentes de financiamiento / Conflictos de interés de los autores

El estudio financiado por la organización benéfica Arnold Ventures a través de la Colaboración de la Universidad de Yale para el rigor regulatorio, integridad y transparencia. El financiador no tuvo rol alguno en el diseño o ejecución del estudio. Tres autores declararon conflictos de interés por relaciones laborales con organizaciones estatales de los EE. UU. o empresas farmacéuticas.

Tabla 1. Marcadores sustitutos y enfermedades crónicas no oncológicas seleccionados, agrupados según el nivel de evidencia encontrado por los autores de la revisión sistemática. Nota: a: coeficiente de correlación (r) mayor o igual que 0,85 y coeficiente de determinación (R²) mayor o igual que 0,72

Grupo de desenlaces según nivel de evidencia	Marcador sustituto	Enfermedad crónica no oncológica
Marcadores subrogados con metanálisis y evidencia de asociación fuerte ^a	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF ₁)	Exacerbaciones en pacientes con asma
	Colesterol LDL	Eventos cardiovasculares en pacientes con dislipemia
Marcadores subrogados con al menos un metanálisis y sin evidencia de asociación fuerte	Tensión arterial	Eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión
	Hemoglobina glicosilada	Eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes
	Densidad mineral ósea	Fracturas en pacientes con osteoporosis
	Placas de beta-amiloide	Función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer
Marcadores subrogados sin metanálisis	Disminución de la fibrosis y/o de la inflamación	Desenlaces clínicos adversos en pacientes con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica
	Exhalación de monóxido de carbono (CO)	Dependencia tabáquica en pacientes con tabaquismo



Comentario

Los marcadores subrogados o sustitutos son indicadores que han ganado terreno en las últimas décadas, no sólo en la investigación biomédica sino también en la práctica clínica cotidiana como herramientas para la evaluación longitudinal de pacientes con diversas patologías³.

La utilidad propuesta para los marcadores subrogados es que, interpretados como indicadores confiables de resultados clínicamente relevantes, pueden acortar y abaratar el proceso de desarrollo de nuevas drogas, así como facilitar el seguimiento de la evolución clínica de pacientes. Los marcadores subrogados son pasibles de ser medidos con facilidad mientras que la evolución o los desenlaces importantes desde el punto de vista clínico pueden ser más difíciles de objetivar⁴.

Si bien está puesto en tela de juicio y se indica valorar con precaución el rol de los marcadores sustitutos propuestos por la FDA en las enfermedades oncológicas, el estudio resumido¹ sería el primero en evaluar de manera sistemática la robustez de la evidencia que relaciona a estos marcadores con resultados clínicamente relevantes en enfermedades crónicas no oncológicas⁵⁻⁸.

Los autores de la revisión encontraron que, para la mayoría de los desenlaces subrogados propuestos por la FDA, no hay evidencia que evalúe su grado de asociación con desenlaces clínicamente relevantes, o bien la evidencia disponible no muestra una asociación fuerte¹.

Esta revisión presenta ciertas limitaciones metodológicas, ya que la búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en una única base de datos, incluyó sólo estudios publicados en idioma inglés y no consideró algunos tipos de estudios que podrían haber aportado información relevante como estudios primarios o revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Tampoco fue evaluada la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas. Por este motivo, si bien el estudio logra poner de manifiesto la necesidad de revisar con cuidado la utilidad de los marcadores sustitutos en la investigación y en la práctica clínica, la información que aporta es de tipo panorámica o general y no analiza en profundidad la evidencia que subyace a cada marcador de manera individual.

Estos resultados resaltan la importancia de hacer público y disponible un resumen de la evidencia que respalda a los marcadores subrogados postulados por la FDA para apoyar la aprobación de drogas en el tratamiento de enfermedades crónicas. Esta medida podría ayudar a los investigadores a elegir marcadores apropiados para los ensayos clínicos y guiar a los médicos y sus pacientes en una mejor interpretación de los beneficios clínicos de las drogas aprobadas de acuerdo a los estándares actuales.

Conclusiones de los comentaristas

Este estudio muestra que la mayoría de los marcadores sustitutos propuestos por la FDA para la aprobación de medicamentos en enfermedades crónicas cuentan con evidencia nula o limitada que respalde su uso. Muchos de estos marcadores son de uso habitual en la atención de pacientes, lo que nos invita a reflexionar en forma crítica sobre la práctica clínica cotidiana.

Publicado el 21/11/2024.

Ignacio Bocles, José Ignacio Gimutky [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. ignacio.bocles@hospitalitaliano.org.ar, ignacio.gimutky@hospitalitaliano.org.ar]

Bocles I, Gimutky JI. La mayoría de los marcadores sustitutos sugeridos por la entidad reguladora de los EE.UU. para la aprobación de medicamentos en enfermedades crónicas tiene evidencia limitada. *Evid Actual Pract Ambul.* 2024;27(4):e007133. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v28i1.7133>. Comentario de: Wallach JD, Yoon S, Doernberget H, et al. Associations Between Surrogate Markers and Clinical Outcomes for Nononcologic Chronic Disease Treatments. 2024. *JAMA*;331(19):1646–54. DOI: 10.1001/jama.2024.4175. PMID: 38648042

Referencias

- Wallace JD, Yoon S, Doenberg H, et al. Associations Between Surrogate Markers and Clinical Outcomes for Nononcologic Chronic Disease Treatments. *JAMA.* 2024;331(19):1646–1654. Available from: doi:10.1001/jama.2024.4175.
- Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure; 2022. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> [Last access: 2024-11-08].
- Ciani O, Manyara AM, Davies P, et al. A framework for the definition and interpretation of the use of surrogate endpoints in interventional trials *eClinicalMedicine.* *EClinicalMedicine.* 2023;65:102283.
- Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(5):491–4.
- Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med.* 2015;175(8):1389–98.
- Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100332.
- Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1992–1994.
- Walia A, Haslam A, Prasad V. FDA validation of surrogate endpoints in oncology: 2005-2022. *J Cancer Policy.* 2022;34:100364.

