



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD
DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER METASTÁSICO DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ALK POSITIVO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. William Javier Araujo Banchón – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida, en pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK positivo. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinasa
CD246	Cluster differentiation 246
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
FDA	Food & Drugs Administration
HR	Hazard ratio
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MA	Metaanálisis
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
RS	Revisión sistemática
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
SLP	Sobrevida libre de progresión
SG	Sobrevida global



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	8
A. OBJETIVO Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	8
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	9
E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLACES SUBROGADOS PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA.....	10
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	13
V. DISCUSIÓN	15
VI. CONCLUSIONES.....	17
VII. RECOMENDACIONES	18
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	22



I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: Las agencias reguladoras de medicamentos hacen uso de los desenlaces clínicamente relevantes, como la supervivencia global (SG) y la calidad de vida, para evaluar la solicitud de aprobación de los medicamentos contra el cáncer de pulmón, y otros cánceres. Sin embargo, la controvertida supervivencia libre de progresión (SLP) es utilizada como un desenlace subrogado de estos desenlaces clínicamente relevantes. Aun así, se siguen aprobando el uso de medicamentos oncológicos acogidos en los resultados de este discutible subrogado. Por ello, el objetivo del presente documento es evaluar si la SLP es un desenlace subrogado válido de la SG o de la calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico con quinasas de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) positivo.



METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática de estudios que hayan tenido el objetivo de evaluar la correlación a nivel de paciente o a nivel de ensayo clínico de la SLP con la SG o calidad de vida. Los criterios de Buyse y los puntos de corte del Instituto de Calidad en Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) fueron establecidos para valorar la capacidad predictiva de la SLP respecto a la SG o calidad de vida.

RESULTADOS: No se encontraron estudios que evalúen la correlación entre la SLP con la SG o calidad de vida.

CONCLUSIÓN: No se ha encontrado evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP con la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

En el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describe la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, en pacientes con NSCLC metastásico EGFR positivo. En dicho dictamen se detalla el objetivo final de los medicamentos oncológicos, las características de los desenlaces clínicamente relevantes (SG y calidad de vida) y de los desenlaces subrogados, los problemas de aprobar la comercialización de los medicamentos oncológicos usando controvertidos desenlaces subrogados y algunas características y datos epidemiológicos del cáncer de pulmón.

Así, también se han detectado una serie de alteraciones genéticas en los pacientes con NSCLC, siendo la mutación del receptor “cluster of differentiation” (CD246), o también llamado “quinasa del linfoma anaplásico” (ALK, por sus siglas en inglés), presente en el 2 a 7 % de los casos (Kwak et al., 2010). Esta mutación es aprovechada por diferentes pruebas para tamizar a los pacientes positivos al ALK (Kwak et al., 2010; Solomon, Varella-Garcia, & Camidge, 2009).

Para motivos del presente dictamen, la SLP también es un desenlace utilizado para evaluar el efecto de los medicamentos oncológicos; y es empleado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos como un desenlace subrogado para evaluar la solicitud de aprobación de dichos medicamentos, sea por la “vía de aprobación tradicional” o por la “vía de aprobación acelerada” (FDA, 2007). Como desenlace subrogado, su aprobación depende de otras variables como el tamaño del efecto, duración del efecto y de los beneficios (FDA, 2007). La SLP es un desenlace que se encarga de evaluar al tumor y se define como el “tiempo de vida desde la aleatorización hasta la progresión del tumor o hasta la muerte por cualquier causa”, en el escenario de un ECA (FDA, 2007). De forma usual, la SLP del tumor se evalúa a través de los criterios de evaluación de respuesta a los tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) (Eisenhauer et al., 2009; FDA, 2007). Este desenlace subrogado puede ser medido en estudios que no exigen un tamaño de muestra grande, no requiere un seguimiento prolongado de los pacientes y generalmente está basado en evaluaciones objetivas y cuantitativas; sin embargo, no está validado como desenlace subrogado de SG en todas las patologías, no es una medición exacta porque está sujeta a sesgo de evaluación en estudios sin cegamiento, requiere frecuentes evaluaciones radiológicas, exige que las evaluaciones del desenlace sean sincronizados entre los grupos estudiados y su definición puede variar en diferentes estudios (FDA, 2007).

La toma de decisiones usando desenlaces subrogados, debe realizarse con aquellos cuyos resultados estén correlacionados con un desenlace clínicamente relevante y que dicha información sea obtenida de ECA de fase III y metaanálisis (MA), con la finalidad de garantizar la validez y confiabilidad del proceso. De cumplir todas estas características es posible que estos desenlaces sean validados como desenlaces subrogados. En el presente documento se considera como desenlaces clínicamente relevantes a la SG y calidad de vida. Asimismo, tiene como objetivo hacer una valoración de la SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida, en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo.



III. METODOLOGÍA

A. OBJETIVO Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen es evaluar la validez de la SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo. De tal forma, la pregunta de investigación fue la siguiente:

Pregunta de investigación: ¿Es la SLP una variable subrogada válida de la SG y calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo?

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática rápida de la literatura con respecto a la SLP en NSCLC metastásico ALK positivo como variable subrogada válida de la SG y calidad de vida. Esta búsqueda incluyó el motor de búsqueda en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) hasta el 04 de diciembre del 2017 (**Anexo N°1**). Se decidió prescindir de la búsqueda a los desenlaces clínicamente relevantes como la SG y calidad de vida, con el objetivo de realizar una estrategia de búsqueda lo más sensible posible.

También se realizó una búsqueda libre en Google Scholar utilizando la combinación de algunos términos de búsqueda.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron distintos términos de búsqueda empleando lenguaje libre y términos MeSH¹. A continuación, se presentan los términos de búsqueda empleados en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE):

¹ Del inglés Medical Subject Headings, se trata de un vocabulario controlado utilizado para la indexación de artículos en PubMed.

- Carcinoma, Non-Small-Cell Lung
- Carcinoma, Non Small Cell Lung
- Carcinomas, Non-Small-Cell Lung
- Lung Carcinoma, Non-Small-Cell
- Lung Carcinomas, Non-Small-Cell
- Non-Small-Cell Lung Carcinomas
- Nonsmall Cell Lung Cancer
- Non-Small-Cell Lung Carcinoma
- Non Small Cell Lung Carcinoma
- Carcinoma, Non-Small Cell Lung
- Non-Small Cell Lung Cancer
- Neoplasm Metastasis
- Metastas*
- Disease-Free Survival
- Disease Free Survival
- Event-Free Survival
- Event Free Survival
- Event-Free Survivals
- Survival, Event-Free
- Survivals, Event-Free
- Survival, Disease-Free
- Disease-Free Survivals
- Survival, Disease Free
- Survivals, Disease-Free
- Progression-Free Survival
- Progression Free Survival
- Progression-Free Survivals
- Survival, Progression-Free
- Survivals, Progression-Free
- PFS
- endpoint*
- end point*
- surrogat*
- correlat*
- validat*
- predict*
- relation*
- anaplastic lymphoma kinase
- CD246 antigen
- anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
- ALK tyrosine kinase receptor
- mouse Alk protein
- mouse anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
- mouse CD246 protein
- mouse Tcrz protein
- mouse anaplastic lymphoma kinase
- mouse CD246 antigen
- rat Alk protein
- rat anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
- rat anaplastic lymphoma kinase
- human ALK protein
- human anaplastic lymphoma kinase Ki-1
- human anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
- human CD246 antigen
- human CD246 protein
- human ALK tyrosine kinase receptor precursor protein
- human anaplastic lymphoma kinase
- ALK



D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de los estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS) con o sin MA y los ECA de fase III de acuerdo con la pregunta de investigación. Adicionalmente, se revisarán los ensayos clínicos dentro de las RS o MA encontradas en el marco de la

pregunta investigación como una fuente adicional de información. En el caso que las RS o MA identificados en la presente evaluación no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

Para que un ECA sea elegible, tenía que cumplir los siguientes criterios:

- i) Evaluar la correlación entre el desenlace subrogado a evaluar (SLP) con cada uno de los desenlaces clínicamente relevantes (SG o calidad de vida) con datos provenientes de ECA en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de correlación obtenidos a nivel individual o de ensayo clínico.

La elección de ECA como fuente de información se debe a que es en estos estudios que es posible definir el momento preciso en que un paciente inicia un tratamiento o es aleatorizado en grupos terapéuticos. A parte, la FDA ha definido como desenlace subrogado a "todo signo físico o medida de laboratorio empleado en un ECA como sustituto de un desenlace clínico relevante de lo que el paciente siente, funciona o sobrevive, y que pueda predecir el efecto de una terapia" (Proposed Rule. 57 Federal Register, 1992).

E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLANCES SUBROGADOS PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA

El equipo técnico de IETSI tomó la decisión de emplear como metodología de validación a los criterios de Buyse (M. Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000) y los puntos de corte del Instituto de Calidad en Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011).

A continuación, se precisan los pasos para realizar la valoración de validación de los desenlaces subrogados:

Criterios de Buyse:

- Demostrar una fuerte correlación a nivel individual: la correlación entre la SLP con cada uno de los desenlaces clínicamente relevantes (SG y calidad de vida) requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ensayo clínico.

- Demostrar una fuerte correlación a nivel de ensayo clínico: la correlación entre los efectos del tratamiento de la SLP con cada uno de los desenlaces clínicamente relevantes (SG y calidad de vida), expresados como *hazard ratio* (HR) o diferencia de medianas de supervivencia, requiere de datos a nivel de ensayo clínico, preferiblemente obtenida a partir de un MA de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.

Puntos de corte de la metodología de IQWiG:

- Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación entre ambos niveles (nivel individual y nivel ensayo clínico):
 - coeficiente de correlación² (límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 %) ≥ 0.85 , o
 - coeficiente de determinación³ (límite inferior del IC 95 %) ≥ 0.72
- Considerar como falta de validez cuando:
 - coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.7 , o
 - coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.49

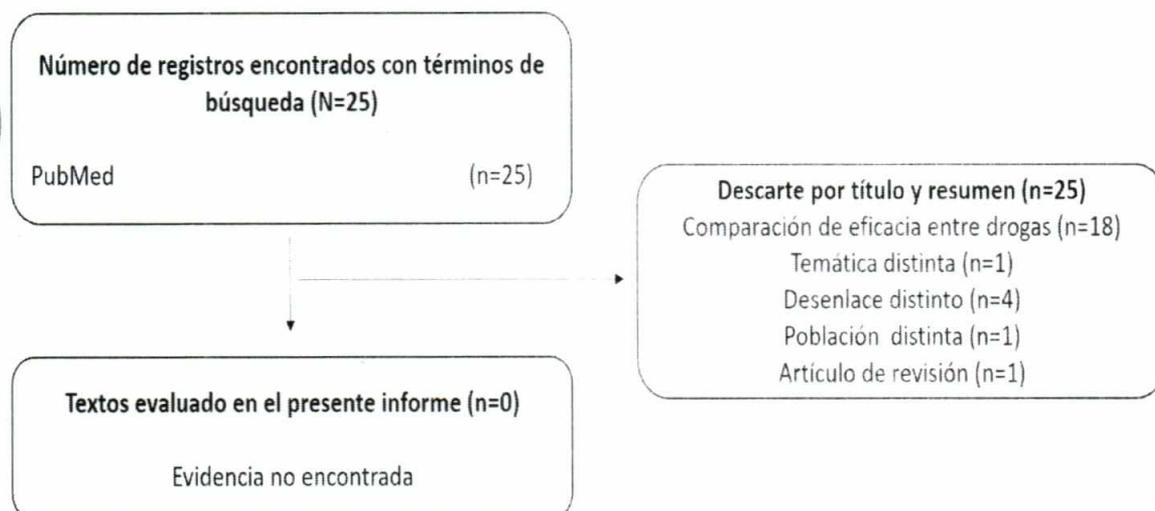
Es importante resaltar que los criterios de Buyse son una metodología ampliamente utilizada en la validación de los desenlaces subrogados en oncología (Burzykowski et al., 2008, 2008; Marc Buyse et al., 2007; Cortazar et al., 2014; Imai et al., 2015; Miksad et al., 2008; Petrelli & Barni, 2014; Zer, Prince, Amir, & Abdul Razak, 2016). Además, a diferencia de otras metodologías de validación, esta tiene la ventaja de evaluar la capacidad predictiva a nivel de ensayos clínicos. (M. Buyse et al., 2000). De hecho, expertos científicos señalan que la correlación entre los desenlaces (análisis a nivel individual) no es suficiente para validar un desenlace subrogado, pues la evidencia de esta correlación no necesariamente supone una asociación predictiva a nivel de ensayo clínico, y, por lo tanto, puede ser poco confiable al ser evaluada por sí sola (Fleming & DeMets, 1996). Asimismo, a diferencia de los criterios de Prentice, el cual sólo es apropiado para desenlaces binarios, la metodología de Buyse puede ser utilizada con desenlaces categóricos, continuos y longitudinales (M. Buyse et al., 2000). Por esta razón, se optó por utilizar la metodología de Buyse para los fines del presente dictamen.

² Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson (R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).

³ Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R².

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE EVIDENCIA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta de investigación, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica que permitiera evaluar la SLP en NSCLC metastásico ALK positivo como variable subrogada válida de la SG y calidad de vida. Bajo la estrategia de búsqueda descrita, no se encontró evidencia disponible con la pregunta de investigación de interés.

Artículos incluidos

Ningún artículo fue incluido en el estudio.

Artículos excluidos

Se excluyeron 25 estudios encontrados en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). Gran parte de ellos (n=18) fueron porque los estudios comparaban eficacia de drogas entre grupos de tratamiento, sin evaluar alguna correlación entre el desenlace clínicamente relevante con su posible subrogado. El resto de exclusiones (n=7) se debió a que el estudio evaluaba un desenlace distinto o una población distinta a la pregunta de interés.

En la búsqueda libre en Google Scholar también se excluyeron todos los estudios encontrados:

- **(Amir, Seruga, Kwong, Tannock, & Ocaña, 2012)** “*Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: Are composite endpoints the answer?*”. Fue excluido debido a que la correlación que reportan es producto del análisis de estudios de varios cánceres.
- **(Blumenthal et al., 2015)** “*Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advance Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food And Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses*”. Fue excluido debido a que sólo se reportó mutación del ALK en 1 de los 14 estudios, y el resultado de la correlación fue producto del análisis de esos 14 estudios.
- **(Laporte et al., 2013)** “*Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advance non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials*”. Fue excluido debido a que no hay mención si alguno de los cinco estudios analizados fue ALK positivo.
- **(Pfeiffer, Hashim, Bartsch, Postma, & Heeg, 2017)** “*Objective response rate and progression-free survival as surrogate endpoints for overall survival and the impact of crossover and unbalanced post-progression treatments: A systematic review and meta-analysis in second- and further-line therapy of advanced non-small cell lung cancer*”. Fue excluido debido a que se trata de un resumen de congreso y también porque no hay mención si alguno de los 146 estudios analizados fue ALK positivo.
- **(Pfeiffer, Hashim, Duran, Postma, & Heeg, 2017)** “*Objective response rate and progression-free survival as surrogate endpoints for overall survival and the impact of crossover and unbalanced post-progression treatments: A systematic review and meta-analysis in first-line therapy of advanced non-small cell lung cancer*”. Fue excluido debido a que se trata de un resumen de congreso y también porque no hay mención si alguno de los 317 estudios analizados fue ALK positivo.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Resultados de la búsqueda

La búsqueda electrónica en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) permitió identificar 25 posibles estudios para su inclusión, tal como se detalló en el flujograma de los estudios identificados en la búsqueda. Ningún estudio evaluó la SLP en NSCLC metastásico ALK positivo como variable subrogada de la SG o calidad de vida. La búsqueda en Google Scholar tampoco obtuvo resultados con el objetivo de interés del presente documento.

Correlación entre la SLP con la SG en NSCLS ALK positivo

No se encontraron estudios que evalúen esta correlación en la población de la pregunta de interés.



Correlación entre la SLP con la calidad de vida en NSCLS ALK positivo

No se encontraron estudios que evalúen esta correlación en la población de la pregunta de interés.



V. DISCUSIÓN



Los desenlaces subrogados, como la SLP, son utilizados para evaluar el resultado del manejo oncológico mucho antes que el resultado de los desenlaces clínicamente relevantes, como lo son la SG y calidad de vida (Fiteni, Westeel, & Bonnetain, 2017). Sin embargo, para ser considerados como subrogados de estos últimos, deben de cumplir una serie de requisitos de validación. Para validar desenlaces subrogados el equipo técnico del IETSI se propuso emplear los criterios de Buyse (M. Buyse et al., 2000) y los puntos de corte de la metodología de IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011) en los que se requiere, de forma obligatoria, la demostración de la correlación a nivel de pacientes (correlación a nivel individual) como a nivel de ensayo clínico (correlación entre el efecto del tratamiento del desenlace subrogado con el efecto del tratamiento del desenlace clínicamente relevante)(Marc Buyse et al., 2015). El cumplimiento de ese proceso de validación permitiría tomar decisiones indirectas y anticipadas en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo haciendo uso del subrogado SLP.



El uso de esta metodología, tal como se discutió en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, se encuentra basada en que al encontrar a nivel individual un coeficiente de determinación R^2 elevado, cercano a uno, indicaría una posibilidad de que el resultado de los desenlaces subrogados y el de los clínicamente relevantes se encuentren conectados causalmente; mientras que a nivel de ECA, un coeficiente de determinación R^2 elevado indicaría que una gran proporción del efecto del tratamiento es captado por el desenlace subrogado (M Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000). Por ello, los criterios de Buyse establecen que la validación de un subrogado requiere, de forma obligatoria, observar una correlación alta tanto a nivel individual como de ensayo clínico; y la metodología de IQWiG permite tomar una decisión gracias al punto de corte que establece para determinar el nivel de correlación (alto, medio o bajo). Se tiene en cuenta que esto último no está especificado en los criterios de Buyse, et al., por ello, hay la necesidad de complementarlo a lo ya mencionado por Buyse. Es así que, utilizando los criterios de Buyse y los puntos de corte de la metodología IQWiG, una evidencia de alta correlación entre el SLP con la SG o calidad de vida, a nivel individual y de ensayo clínico, permitirá validar a la SLP como desenlace subrogado.

Todos los ECA encontrados, a través de la búsqueda realizada en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), no evaluaban el objetivo de interés del presente documento. En la búsqueda libre en Google Scholar se encontró los estudios de Amir et al., y de Laporte et al., en los cuales se evaluó la SLP como posible subrogado de la SG, sin embargo, no mencionan si fueron realizados en la población de interés positivos para la mutación ALK. Los estudios de Blumenthal et al., y Amir et al., también evaluaron la SLP como posible desenlace subrogado de la SG, sin embargo, el resultado de la correlación era el producto del análisis de estudios de diferentes cánceres. Adicionalmente, es de notar que las correlaciones encontradas por Laporte et al.,



presentaban límites inferiores del IC 95 % del R^2 en 0,52, 0,60 y 0,58, considerando que, según IQWiG, este límite inferior de R^2 no puede ser por debajo de 0,72 para considerar a la SLP con subrogado válido de la SG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011). Por tal motivo, ningún estudio cumplió con los requisitos planteados en la sección de metodología. Tener en cuenta que Buyse et al., menciona que un subrogado es válido como tal cuando se ha probado la correlación para una condición clínica específica (M. Buyse et al., 2000), quiere decir que es necesario demostrar la correlación de la SLP con la SG en pacientes con la condición clínica de ser ALK positivo.



Ningún estudio evaluó la correlación entre SLP con calidad de vida. Asimismo, se reporta que muchos subrogados no son válidos para predecir la mejora de la calidad de vida (Amir et al., 2012; Booth & Eisenhauer, 2012; FDA, 2007; Gutman et al., 2013; Miller et al., 2007). Existe escasez de literatura publicada que aborde la relación de la SLP con la calidad de vida (Booth & Eisenhauer, 2012). Es difícil encontrar subrogados para la calidad de vida, debido a que este desenlace es reportado de forma subjetiva por el mismo paciente.

A la fecha, no se han encontrado argumentos técnicos que respalden el uso de la SLP como subrogado de la SG y de la calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo. Por tal motivo, no es posible realizar la decisión de la eficacia de un tratamiento específico basándose sólo en la SLP para la población de la pregunta de investigación; estas decisiones, en el contexto de EsSalud, tendrán que ser realizadas a partir del efecto directo en la SG y calidad de vida.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó si la SLP podía ser considerada como una variable subrogada válida de la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo.
- La búsqueda realizada no encontró estudios que permitan evaluar la correlación entre SLP con la SG y calidad de vida dentro de los pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo.
- A la fecha, no se ha encontrado evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP con la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo. En consecuencia, para la toma de decisiones, no es posible establecer que la SLP es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes; estas decisiones, en el contexto de EsSalud, tendrán que ser realizadas a partir del efecto directo en la SG y calidad de vida.



VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de la SLP con respecto a la SG o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes NSCLC metastásico ALK positivo.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amir, E., Seruga, B., Kwong, R., Tannock, I. F., & Ocaña, A. (2012). Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: Are composite endpoints the answer? *European Journal of Cancer*, 48(3), 385-388. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.028>

Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S., Kazandjian, D., ... Pazdur, R. (2015). Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *Journal of Clinical Oncology*, 33(9), 1008-1014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0489>

Booth, C. M., & Eisenhauer, E. A. (2012). Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(10), 1030-1033. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.7571>

Burzykowski, T., Buyse, M., Piccart-Gebhart, M. J., Sledge, G., Carmichael, J., Lück, H.-J., ... Therasse, P. (2008). Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(12), 1987-1992. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.8407>

Buyse, M., Burzykowski, T., Carroll, K., Michiels, S., Sargent, D. J., Miller, L. L., ... Piedbois, P. (2007). Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(33), 5218-5224. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8836>

Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H. (2000). The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics (Oxford, England)*, 1(1), 49-67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>

Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H. (2000). The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics (Oxford, England)*, 1(1), 49-67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>

Buyse, M., Molenberghs, G., Paoletti, X., Oba, K., Alonso, A., Van der Elst, W., & Burzykowski, T. (2015). Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift*, 58(1), 104-132. <https://doi.org/10.1002/bimj.201400049>

Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., ... von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*, 384(9938), 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., ... Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST

guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990), 45(2), 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

FDA. (2007). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Recuperado a partir de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>

Fiteni, F., Westeel, V., & Bonnetain, F. (2017). Surrogate endpoints for overall survival in lung cancer trials: a review. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17(5), 447-454. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1316196>

Fleming, T. R., & DeMets, D. L. (1996). Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Annals of Internal Medicine*, 125(7), 605-613.

Gutman, S. I., Piper, M., Grant, M. D., Basch, E., Olinansky, D. M., & Aronson, N. (2013). *Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life?* Agency for Healthcare Research and Quality (US). Recuperado a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK137759/>

Imai, H., Mori, K., Wakuda, K., Ono, A., Akamatsu, H., Shukuya, T., ... Takahashi, T. (2015). Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Medicine*, 10(1), 61-66. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.146885>

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2011). Validity of surrogate endpoints in oncology. Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1. En *Validity of surrogate endpoints in oncology Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1*. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK198799/>

Kwak, E. L., Bang, Y.-J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., ... Iafrate, A. J. (2010). Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 363(18), 1693-1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>

Laporte, S., Squifflet, P., Baroux, N., Fossella, F., Georgoulas, V., Pujol, J.-L., ... Buyse, M. (2013). Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open*, 3(3), e001802. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001802>

Miksad, R. A., Zietemann, V., Gothe, R., Schwarzer, R., Conrads-Frank, A., Schnell-Inderst, P., ... Siebert, U. (2008). Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24(4), 371-383. <https://doi.org/10.1017/S0266462308080495>

Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E. A., ... Davidson, N. E. (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 357(26), 2666-2676. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072113>



Petrelli, F., & Barni, S. (2014). Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 31(1), 776. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0776-4>

Pfeiffer, B., Hashim, M., Bartsch, R., Postma, M., & Heeg, B. (2017). Objective response rate and progression-free survival as surrogate endpoints for overall survival and the impact of crossover and unbalanced post-progression treatments: A systematic review and meta-analysis in second- and further-line therapy of advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), e20609-e20609. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20609

Pfeiffer, B., Hashim, M., Duran, M., Postma, M., & Heeg, B. (2017). Objective response rate and progression-free survival as surrogate endpoints for overall survival and the impact of crossover and unbalanced post-progression treatments: A systematic review and meta-analysis in first-line therapy of advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), 9049-9049. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9049

Proposed Rule. 57 Federal Register. (1992). *New Drug, Antibiotic, and Biological Drug Product Regulations; Accelerated Approval; Final Rule* (pp. 13234-13242). Recuperado a partir de <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/741927>

Solomon, B., Varella-Garcia, M., & Camidge, D. R. (2009). ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 4(12), 1450-1454. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c4dedb>

Zer, A., Prince, R. M., Amir, E., & Abdul Razak, A. (2016). Evolution of Randomized Trials in Advanced/Metastatic Soft Tissue Sarcoma: End Point Selection, Surrogacy, and Quality of Reporting. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(13), 1469-1475. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3437>

IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Revisión de la literatura vía PubMed

Motor de búsqueda	PubMed		
Fecha	04/12/2017		
Opción de búsqueda	Advanced		
CA de pulmón de células no pequeñas metastásico	((((((((((Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR Carcinoma, Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR Carcinomas, Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR Lung Carcinoma, Non-Small-Cell[Title/Abstract]) OR Lung Carcinomas, Non-Small-Cell[Title/Abstract]) OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas[Title/Abstract]) OR Nonsmall Cell Lung Cancer[Title/Abstract]) OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract]) OR Non Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract]) OR Carcinoma, Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract]	#1	58522
	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*	#2	397281
#1 AND #2		#3	11567
Sobrevida libre de progresión + PFS	((((((((((((((((Disease-Free Survival[MeSH Terms]) OR Disease Free Survival) OR Event-Free Survival) OR Event Free Survival) OR Event-Free Survivals) OR Survival, Event-Free) OR Survivals, Event-Free) OR Survival, Disease-Free) OR Disease-Free Survivals) OR Survival, Disease Free) OR Survivals, Disease-Free) OR Progression-Free Survival) OR Progression Free Survival) OR Progression-Free Survivals) OR Survival, Progression-Free) OR Survivals, Progression-Free	#4	135206
	PFS	#5	17028
#4 OR #5		#6	137636
Términos libre de búsqueda	(((((((endpoint*) OR end point*) OR surrogat*) OR correlat*) OR validat*) OR predict*) OR relation*	#7	4931645
	((((((((((((((((((((anaplastic lymphoma kinase) OR CD246 antigen) OR anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) OR ALK tyrosine kinase receptor) OR mouse Alk protein) OR mouse anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) OR mouse CD246 protein) OR mouse Tcrz protein) OR mouse anaplastic lymphoma kinase) OR mouse CD246 antigen) OR rat Alk protein) OR rat anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) OR rat anaplastic lymphoma kinase) OR human ALK protein) OR human anaplastic lymphoma kinase Ki-1) OR human anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) OR human CD246 antigen) OR human CD246 protein) OR human ALK tyrosine kinase receptor precursor protein) OR human anaplastic lymphoma kinase) OR ALK	#8	7619
FINAL	#3 AND #6 AND #7 AND #8	#9	25

