



**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. ° 011-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE TIROIDES DIFERENCIADO, METASTÁSICO, IRRESECABLE, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO**

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

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2017*



## 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. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 011-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

## LISTA DE ABREVIATURAS



ECA            Ensayo Clínico Aleatorizado

EMA            European Medicine Agency

FDA            Food & Drug Agency

IC              Intervalo de Confianza

IQWiG        Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

MA            Metaanálisis

PERCIST      Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors

RECIST      Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RS            Revisión Sistemática

SG            Sobrevida Global

SLP            Sobrevida Libre de Progresión



## CONTENIDO

I.	<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	5
II.	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
III.	<b>METODOLOGÍA</b> .....	8
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	8
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	8
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	8
	E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA .....	9
IV.	<b>RESULTADOS</b> .....	11
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	12
V.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	13
VI.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	14
VII.	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	15
VIII.	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	16
IX.	<b>ANEXO N°1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b> .....	18



## I. RESUMEN EJECUTIVO



**ANTECEDENTES:** El carcinoma de tiroides representa el 90 % de las neoplasias endocrinas. En EEUU, en el año 2017, se han presentado 56.870 nuevos casos, siendo tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, con una mortalidad de 0.5 casos por 100.000 habitantes. En el Perú, en el año 2012, el cáncer de tiroides representó el 3.3 % de las neoplasias malignas, 7 casos por 100,000 habitantes, presentándose el 83.0% de estos en mujeres. El objetivo del presente dictamen metodológico fue evaluar la validez de la sobrevida libre de progresión (SLP) como desenlace subrogado de la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.

**METODOLOGÍA:** Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS), con o sin metaanálisis (MA) en *U.S. National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE)* y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre del 2017. Se propuso como criterios de evaluación los estudios de Buyse et al., 2000, que se basan en valorar la correlación a nivel individual y a nivel de un ECA, y los puntos de corte de la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania para determinar la validez de la SLP como un desenlace como subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.

**RESULTADOS:** Tras la búsqueda de la literatura, no se encontraron estudios que permitan evaluar la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.

**CONCLUSIONES:** No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la SLP sobre SG o de calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes.

## II. INTRODUCCIÓN



El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, llegando a representar aproximadamente el 90 % de ellas. Durante el año 2017, sólo en EEUU se han presentado 56.870 nuevos casos, siendo tres veces más frecuente en mujeres que en hombres (21 vs 7 casos por 100.000 habitantes), y con una mortalidad de 2.010 casos (0.5 casos por 100.000 habitantes) (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, en el 2012, el cáncer de tiroides representó el 3,3 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 7,0 casos por 100,000 habitantes, presentándose el 83,0 % en mujeres (INEN, 2012).

La SG y la calidad de vida son desenlaces finales importantes debido a que son de alta relevancia clínica y evidencia directa del beneficio clínico del tratamiento oncológico que se encuentra recibiendo el paciente. Sin embargo, medir estos dos desenlaces implica el uso de recursos y de tiempo, por lo que se suele emplear desenlaces indirectos o secundarios como subrogados. Los desenlaces subrogados son mediciones de laboratorio o signos físicos indirectos empleados para determinar cómo un paciente siente, funciona o sobrevive. Los desenlaces subrogados son empleados en los ECA debido a su medición en un menor plazo que SG o calidad de vida y así permitir la aprobación de manera acelerada de los medicamentos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos, tal como la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food & Drugs Administration*). Sin embargo, para poder utilizar dichos desenlaces subrogados, se debe validar si realmente predicen a los desenlaces clínicos finales como SG o calidad de vida (FDA, 2015; Foster et al., 2011).

En el caso de la SLP, este mide el tiempo desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión inicial o la muerte por cualquier causa, incluyendo el incremento del tumor o desarrollo de nuevos tumores de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta a los tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*) y criterios de respuesta a la tomografía por emisión de positrones en tumores sólidos (PERCIST, por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors*), que analizan el tamaño del tumor, el número de lesiones, metástasis y la presencia de ganglios linfáticos. Sin embargo, generalmente son cambios no percibidos por el paciente, sus definiciones dependen de la interpretación del lector de una prueba, del error de medición, del sesgo de evaluación o no necesariamente son indicadores certeros del buen funcionamiento de la terapia oncológica o se encuentran relacionados con la SG, quedando en duda el beneficio clínico. A pesar de esto, sigue siendo la metodología más empleada por su sencillez, rapidez y fiabilidad para valorar el tamaño tumoral (Abreu et al., 2013; Cervera Deval, 2012; Cour, Brok, & Gøtzsche, 2010; Kim & Prasad, 2016; Mathoulin-Pelissier, Gourgou-Bourgade, Bonnetain, & Kramar, 2008; NCI, 2017; Rocchi, Khoudigian, Hopkins, & Goeree, 2013).

Se ha demostrado que los medicamentos que son presentados para su aprobación a las agencias reguladoras usando evidencia enfocada en desenlaces subrogados tienen mayor probabilidad de recibir una recomendación positiva por parte de estas agencias con respecto a los que presentan evidencia enfocada en desenlaces finales como la SG. Sin embargo, son pocos los medicamentos que pueden demostrar un beneficio clínico claro (incremento de la SG o mejora de la calidad de vida). Por otro lado, puede existir heterogeneidad en las opiniones de las agencias sobre un mismo desenlace subrogado, pudiendo ser aceptado por una agencia y rechazado por otra. Es por ello que se debe validar un desenlace intermedio si se pretende emplearlo como desenlace subrogado para solicitar la aprobación de un medicamento (Rocchi et al., 2013).

Para realizar la validación de un desenlace subrogado no es suficiente que tenga una correlación alta con el desenlace final, sino que también se debe tener en cuenta la calidad de la evidencia, y que la validación debe ser realizada para cada condición clínica específica. De acuerdo a los criterios de Buyse, el desenlace propuesto como subrogado debe tener una asociación con el desenlace clínico a nivel individual y a nivel de ECA. Un desenlace subrogado sólo es considerado válido de ser usado en un ECA de fase III cuando muestra una asociación fuerte, cercano a uno, en ambos niveles (Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000a).

De acuerdo a los criterios de Buyse, el desenlace propuesto como subrogado debe tener una asociación con el desenlace clínico de relevancia para el paciente a nivel individual y a nivel de ECA. Un desenlace subrogado sólo es considerado válido de ser usado en un ECA de fase III cuando muestra una asociación fuerte, cercano a uno, en ambos niveles, se debe tener en cuenta la calidad de la evidencia que sustente la correlación, y que la validación debe ser realizada para cada condición clínica específica (Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000a).

Para usar a la SLP como una variable subrogada de la SG o de la calidad de vida, se debe contar con evidencia sólida de que realmente es una variable válida para cumplir esta función predictiva. Esto es especialmente cierto ante evidencia actual que sugeriría que la SG puede verse incrementada a pesar de la progresión de la enfermedad, y que incluso puede ser independiente a ésta, que la SLP puede verse incrementada sin que esto signifique un aumento en la SG, o que la relación entre ambas variables puede estar sujeta al efecto modificador de las líneas y tipos de tratamiento (Cour et al., 2010; Petrelli & Barni, 2013; Shi et al., 2015; Zhao, 2016)



### III. METODOLOGÍA

#### A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la validez de la SLP como desenlaces subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. La pregunta de investigación fue la siguiente:

**Pregunta de investigación:** ¿Es la SLP una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo?

#### B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de ECA y RS, con o sin MA en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre del 2017 empleando los términos de búsqueda mostrados en el Anexo N° 01.

#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Ver Anexo N° 1 (No se incluyeron los términos de SG ni de calidad de vida para incrementar la sensibilidad de la búsqueda sistemática).

#### D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de los estudios se priorizaron los MA, RS y ECA de fase III de acuerdo con la pregunta de investigación. Para ser elegible, un estudio tenía que:

- i) Evaluar la correlación entre la SLP y la SG o la calidad de vida con datos provenientes de ECA en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de correlación obtenidos a nivel individual y/o de ensayo clínico.

La elección de ECA como fuente de información se debe a que 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. Esto requiere analizar la asociación del desenlace subrogado y el desenlace final a nivel individual y a nivel de ECA, como requieren los criterios de Buyse y los puntos de corte del IQWiG. Así mismo, se requiere definir el momento preciso en que un paciente inicia un tratamiento o es aleatorizado en grupos terapéuticos, siendo estos aspectos definidos claramente en los ECA brindando información de calidad (FDA, 2015).



## **E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA SLP COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA**

El equipo técnico del IETSI tomó la decisión de emplear como metodología de validación a los criterios de Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard & Geys, 2000, debido a que es una aproximación ampliamente utilizada en la validación de los desenlaces sustitutos en oncología (Marc Buyse et al., 2007; Miksad et al., 2008; Imai et al., 2017; Burzykowski et al., 2008; Marc Buyse et al., 2008; Petrelli and Barni 2014; Cortazar et al., 2014; Zer et al., 2016). Además, a diferencia de otras metodologías de validación, esta tiene la ventaja de realizar un análisis a nivel de ECA, y así evaluar la capacidad predictiva del efecto del tratamiento en el desenlace subrogado sobre el efecto del tratamiento en el desenlace clínico, que resulta ser un motivo fundamental para el uso de desenlaces subrogados en ECA (M Buyse et al., 2000). Con respecto al análisis a nivel individual, no necesariamente supone una asociación predictiva entre el efecto de un tratamiento en un desenlace subrogado y un desenlace clínico, siendo poco confiable al ser evaluada por sí sola (Fleming 1996). Además, la metodología de Buyse puede ser utilizada con desenlaces categóricos, continuos y longitudinales, a diferencia de los criterios de Prentice que sólo es apropiado para desenlaces binarios (M Buyse et al. 2000; Marc Buyse 2003).

Además, se usó la metodología del Instituto de Calidad y Ciencias de la Salud (IQWiG) de Alemania ya que brinda puntos de corte para definir la validez de un desenlace subrogado, según el nivel de correlación (alto, medio o bajo), lo que no estaba estipulado en los criterios de Buyse. Por tanto, la metodología empleada en el presente dictamen se encuentra basada en determinar a nivel individual y a nivel de ECA un coeficiente de correlación o determinación elevado, como refieren los criterios de Buyse, y que sobrepase los puntos de corte de la metodología IQWiG para validar a un desenlace como subrogado (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011, Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000b).

Para valorar estos requisitos en la evidencia se debe cumplir con los siguientes pasos:

### Criterios de Buyse:

- Demostrar correlación a nivel individual: la correlación entre la SLP y la SG requiere de datos individuales obtenidos de al menos un ECA.
- Demostrar correlación a nivel de ECA: la correlación entre los efectos del tratamiento de la SLP y la SG requiere de datos a nivel de ECA, preferiblemente obtenida a partir de un MA de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.



### Metodología de IQWiG:

- Determinar los puntos de corte para establecer la validez de la correlación analizada:
  - Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre fuerte correlación en ambos niveles: coeficiente de correlación<sup>1</sup> (límite inferior del Intervalo de Confianza (IC) 95 %)  $\geq 0.85$  o coeficiente de determinación<sup>2</sup> (límite inferior del IC 95 %)  $\geq 0.72$ .
  - Considerar como falta de validez: coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %)  $\leq 0.7$  o coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %)  $\leq 0.49$ .

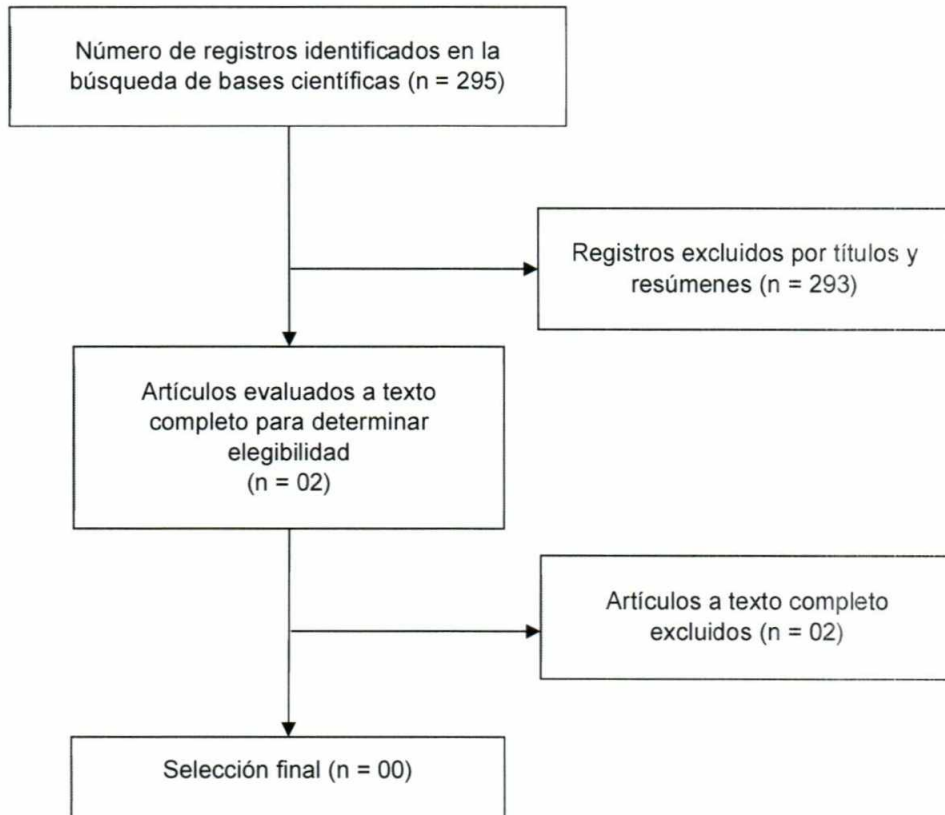


<sup>1</sup> Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson (R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).

<sup>2</sup> Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R<sup>2</sup>.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática que sustente la validez y la capacidad predictiva de la SLP como desenlace subrogado de SG y calidad de vida en carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Sin embargo, no se encontró evidencia con respecto al análisis de la correlación a nivel individual ni a nivel de ECA entre SLP y SG en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.



### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Brose, M., 2014 – Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double blind, phase 3 trial; ya que analiza el efecto de sorafenib sobre SLP y sobre SG de manera separada, no analiza la correlación entre estos dos desenlaces.
- Brose, M. et al., 2016 - (ACTUALIZACIÓN) Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses: refiere que sus resultados no permiten concluir de manera certera ya que los sujetos de estudio realizaron un cruzamiento entre el grupo control y del estudio.



## V. DISCUSIÓN



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible con respecto a la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. No se encontraron estudios que cumplieran con los criterios de selección de estudio.

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se incluyó como evidencia al estudio DECISION, de Brose, M. et al., 2014, que refiere que a pesar de que sorafenib incrementa la SLP, el beneficio no se aprecia a nivel de desenlaces clínicos finales como SG o calidad de vida. Este estudio realiza en análisis del efecto de sorafenib sobre SLP y sobre SG, mas no realiza un análisis de correlación entre ambos desenlaces. No se ha encontrado un estudio que analice la relación entre SLP y SG y valore su nivel de correlación de acuerdo a los criterios de Buyse y la metodología de IQWiG.

Lo descrito anteriormente concuerda con Davis et al., 2017 que demostró que sólo en el 35 % de los medicamentos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) para su comercialización habían probado una prolongación significativa en la SG, y sólo el 10 % mostró una mejora en la calidad de vida. La revisión concluye que la mayoría de los medicamentos autorizados por la EMA del año 2009 al 2013 fueron aprobados sin tener evidencia clara sobre un beneficio sobre la calidad de vida o SG, y en casos en que había cierto beneficio, este no era clínicamente significativo (Davis et al., 2017).

Así, el presente dictamen no ha encontrado evidencia de estudios primarios que muestren la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en la población de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable y refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Debido a la carencia de evidencia, no es posible establecer el tipo de relación que existe entre la SLP y la SG o calidad de vida.



## VI. CONCLUSIONES



- El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, llegando a representar aproximadamente el 90 % de ellas. Durante el año 2017, la incidencia en EEUU fue en mujeres 21 por 100.000 habitantes y en hombres 7 casos por 100.000 habitantes; y una mortalidad de 0.5 casos por 100.000 habitantes.



- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible con respecto a la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo sin encontrar resultados que permitan realizar la validación de SLP como desenlace subrogado de SG.




- No se encontraron estudios que permitan evaluar la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes.

## VII. RECOMENDACIONES


La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la SG o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS




Abreu, C., Magro, F., Santos-Antunes, J., Pilao, A., Rodrigues-Pinto, E., Bernardes, J., ... Sarmiento, A. (2013). Tuberculosis in anti-TNF-alpha treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(10), e486-492. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.004>



Brose, M., et al. (2014). Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. - PubMed - NCBI. Recuperado 5 de enero de 2018, a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768112>.

Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H. (2000a). 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. (2000b). 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>

Cervera Deval, J. (2012). RECIST y el radiólogo. *Radiología*, 193-205. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2012.03.010>

Cour, J. L. la, Brok, J., & Gøtzsche, P. C. (2010). Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ*, 341, c3653. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3653>

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*, 359, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>

FDA. (2015). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non- Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry.

Foster, N. R., Qi, Y., Shi, Q., Krook, J. E., Kugler, J. W., Jett, J. R., ... Mandrekar, S. J. (2011). Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*, 117(6), 1262-1271. <https://doi.org/10.1002/cncr.25526>

INEN. (2012). » Registro de Cáncer en Lima Metropolitana Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Recuperado 10 de noviembre de 2017, a partir de <http://portal.inen.sld.pe/registro-de-cancer-en-lima-metropolitana/>

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2011). *Validity of surrogate endpoints in oncology. Executive summary of rapid report A10-05. Version 1.1.* Cologne, Germany.



Kim, C., & Prasad, V. (2016). Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration's Approval of Oncology Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.012>



Mathoulin-Pelissier, S., Gourgou-Bourgade, S., Bonnetain, F., & Kramar, A. (2008). Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(22), 3721-3726. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1192>

NCI. (2017). NCI Dictionary of Cancer Terms [nciAppModulePage]. Recuperado 6 de noviembre de 2017, a partir de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>



Petrelli, F., & Barni, S. (2013). Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 24(1), 186-192. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds289>

Rocchi, A., Khoudigian, S., Hopkins, R., & Goeree, R. (2013). Surrogate outcomes: experiences at the Common Drug Review. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*, 11, 31. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-11-31>



Shi, Q., de Gramont, A., Grothey, A., Zalcborg, J., Chibaudel, B., Schmoll, H.-J., ... Sargent, D. J. (2015). Individual Patient Data Analysis of Progression-Free Survival Versus Overall Survival As a First-Line End Point for Metastatic Colorectal Cancer in Modern Randomized Trials: Findings From the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System Database. *Journal of Clinical Oncology*, 33(1), 22-28. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5887>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>

Zhao, F. (2016). Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 34(13), 1436-1437. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4581>

## IX. ANEXO N°1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	REFERENCIAS ENCONTRADAS
#01	"Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "thyroid* neoplasm*"[Tiab] OR "thyroid* cancer*"[Tiab] OR "thyroid* tumor*"[Tiab] OR "thyroid adenoma"[Tiab] OR "thyroid carcinoma"[Tiab]	54421
#02	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab]	396821
#03	"Cell Differentiation"[Mesh] OR "cell differentiation"[tiab]	297550
#04	unresectable[tiab]	15747
#05	refractory[tiab]	106163
#06	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)	14138
#07	"Disease-Free Survival"[mesh] OR "Disease Free Survival"[Tiab] OR "Survival Disease"[Tiab] OR "Progression Free"[Tiab] OR DFS[Tiab] OR PFS[Tiab]	108306
#08	endpoint*[Tiab] OR end point*[Tiab] OR surrogat*[tiab] OR validat*[tiab] OR correlat*[tiab] OR predict*[Tiab] OR relation*[Tiab]	4167591
#09	#6 AND #7 AND #08	295

