



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. ° 017-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 CÁNCER METASTÁSICO DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EGFR 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

Diciembre, 2017



IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
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. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. William Javier Araujo Banchón – 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 cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas EGFR positivo. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima-Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

	ECA	Ensayo clínico aleatorizado
	EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
	EMA	European Medicines Agency
	FDA	Food & Drugs Administration
	HR	Hazard ratio
	IC 95 %	Intervalo de confianza al 95%
	IQWiG	Institut für Qualität und im Wirtschaftlichkeit Gesundheitswesen
	MA	Metaanálisis
	NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
	OMS	Organización Mundial de la Salud
	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.....	9
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	9
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	9
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	10
	E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLANCES SUBROGADOS PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA.....	11
	IV. RESULTADOS	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
	V. DISCUSIÓN.....	16
	VI. CONCLUSIONES	18
	VII. RECOMENDACIONES.....	19
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
	IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	24

I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: La sobrevida global (SG) y la calidad de vida son desenlaces clínicamente relevantes que las agencias reguladoras de medicamentos hacen uso para evaluar la solicitud de aprobación de los medicamentos contra el cáncer de pulmón, y otros cánceres. No obstante, la sobrevida libre de progresión (SLP) es utilizada como subrogado de dichos desenlaces clínicamente relevantes. Sin embargo, existe controversia respecto a la validez de la SLP como subrogado frente a muchas patologías y, aun así, se siguen aprobando el uso de medicamentos oncológicos valiéndose en los resultados de este posible subrogado. Por ello, el objetivo del presente documento es evaluar si la SLP es un desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés Non-Small Cell Lung Cancer) metastásico con receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) 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 Institut für Qualität und im Wirtschaftlichkeit Gesundheitswesen) fueron establecidos para valorar la capacidad predictiva.

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 EGFR 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

Desenlaces subrogados



El objetivo final de los medicamentos oncológicos es mejorar los desenlaces de importancia intrínseca para el paciente, tales como la SG y la calidad de vida (Kemp & Prasad, 2017). Ambos son desenlaces utilizados para evaluar la eficacia de los medicamentos oncológicos. Asimismo, estos desenlaces son empleados por agencias reguladoras tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food & Drugs Administration*) de los Estados Unidos para evaluar la solicitud de aprobación de dichos medicamentos mediante la vía de aprobación tradicional (FDA, 2007). La SG es el criterio de valoración de más confiable de cáncer, y se define como el “*tiempo de vida desde la aleatorización hasta la muerte del paciente*” en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), medido en la población por intención a tratar (FDA, 2007). La calidad de vida, a diferencia de la SG, es un desenlace reportando por el paciente y se trata de una medición subjetiva valorada a través de instrumentos validados (FDA, 2007; Sullivan, s. f.). Tanto la SG como la calidad de vida han persistido como desenlaces finales clínicamente relevantes (medida directa de cómo un paciente se siente, funciona o vive) desde hace más de 30 años (Gelber, Gelman, & Goldhirsch, 1989).

Por otro lado, un desenlace subrogado se define como “*una medida de laboratorio o un signo físico que es usado en ensayos clínicos como un sustituto de un desenlace clínicamente relevante y del cual se espera que prediga el efecto de la terapia*” (Proposed Rule. 57 Federal Register, 1992). Los desenlaces subrogados son medidas que no son intrínsecamente beneficiosas para los pacientes, sin embargo, están diseñadas para ser más fáciles y rápidos de medir que los desenlaces clínicamente relevantes (Kemp & Prasad, 2017). Así, la SLP es un desenlace utilizado para evaluar el efecto de los medicamentos oncológicos; este desenlace es empleado por la FDA 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, la duración del efecto y los beneficios (FDA, 2007). La SLP es un desenlace que evalúa 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 es evaluada a través de los Criterios de Evaluación de Respuesta a los Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*) (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).

Gran parte de la aprobación de los medicamentos realizados por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) se ha dado sin demostrar evidencia en mejoras clínicamente significativas de la SG y la calidad de vida, valiéndose en los resultados de los supuestos desenlaces subrogados (Davis et al., 2017; Kim & Prasad, 2015). Entre los años 2008 y 2012, el 67 % de las aprobaciones realizadas por la FDA para la comercialización de medicamentos oncológicos se efectuaron sin evidenciar mejoras en la SG y calidad de vida, y sólo el 14 % de esos medicamentos demostró mejora en dichos desenlaces luego de una mediana de 4.4 años de haber estado disponibles en el mercado (Kim & Prasad, 2015). Con la EMA sucede una situación similar; entre los años 2009 y 2013 el 57 % de los medicamentos oncológicos se aprobaron sin demostrar evidencias en mejorar la SG o calidad de vida, siendo el beneficio de estos últimos desenlaces comprobados en sólo el 15 % de los medicamentos luego de una mediana de 5.9 años de haber estado disponibles en el mercado (Davis et al., 2017). Lo reportado en ambas agencias evidencian que gran parte de estas aprobaciones se realizaron en base a supuestos desenlaces subrogados, tales con la SLP. No obstante, muchos de estos subrogados están pobremente correlacionados con la SG (Kim & Prasad, 2016) o la fuerza de correlación, a la fecha, no se ha sido probada (Kantarjian & Rajkumar, 2015). Todo lo mencionado anteriormente hace notar la importancia del uso adecuado de los desenlaces subrogados, los cuales deben estar validados para predecir, de manera confiable, los cambios en los resultados de los desenlaces clínicamente relevantes, tales como la SG y calidad de vida (Kemp & Prasad, 2017).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)

GLOBOCAN es un proyecto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se encarga de estimar la incidencia, mortalidad y prevalencia de la mayorías de los cánceres en 184 países del mundo («Globocan 2012», s. f.). Según GLOBOCAN 2012 (World Health Organization, 2012), el cáncer de pulmón ocupa la tercera posición entre los cánceres de mayor incidencia del Perú; y, según la Sociedad Americana de Cáncer (American Cancer Society, 2016), el NSCLC es el tipo de cáncer de pulmón más frecuente (80 % a 85 % de todos los casos).

Dentro del NSCLC existen tres subtipos principales: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes (American Cancer Society, 2016). El adenocarcinoma es el subtipo de mayor prevalencia, alrededor del 40 % de personas con NSCLC presenta este subtipo (American Cancer Society, 2016).

Se han detectado una serie de alteraciones genéticas en los pacientes con NSCLC, siendo la mutación del receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) como uno de los comúnmente observados (Brega & Brandao, 2014; Lindeman et al., 2013). Esta mutación es utilizada como un biomarcador tumoral y, a su vez, como un blanco de elección para el tratamiento de pacientes con cáncer y gen EGFR mutado (Lee, Srimuninnimit, Cheng, Wang, & Orlando, 2015).

Importancia de la correcta interpretación de los desenlaces subrogados en NSCLC en EGFR positivo

Es importante la toma de decisiones en base a desenlaces subrogados que hayan sido validados, cuyos resultados estén correlacionados con su desenlace clínicamente relevante y que dicha información haya provenido de ECA de fase III y metaanálisis (MA), con la finalidad de garantizar la validez y confiabilidad del proceso. El presente documento considera como desenlaces clínicamente relevantes a la SG y a la calidad de vida. Por ello, el presente dictamen tiene como objetivo hacer una valoración de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, en pacientes con NSCLC metastásico EGFR positivo.

III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

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

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática rápida de la literatura con respecto a la SLP en NSCLC metastásico EGFR positivo como desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida. Esta búsqueda incluyó el motor de búsqueda PubMed hasta el 13 de noviembre 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 PubMed:

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*
- Epidermal Growth Factor Receptor
- EGF Receptor
- EGFR

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 revisaron los ensayos clínicos dentro de las RS o MA encontradas en el marco de la pregunta de 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 los desenlaces clínicamente relevantes (SG o calidad de vida) con datos provenientes de ECA en pacientes con NSCLC metastásico EGFR positivo.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de correlación obtenidos a nivel individual o de ensayo clínico.

La elección de un ECA como fuente de información se debe a que en este tipo de estudios 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 DESENLANCES 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 IC 95 %) ≥ 0.85 , o

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

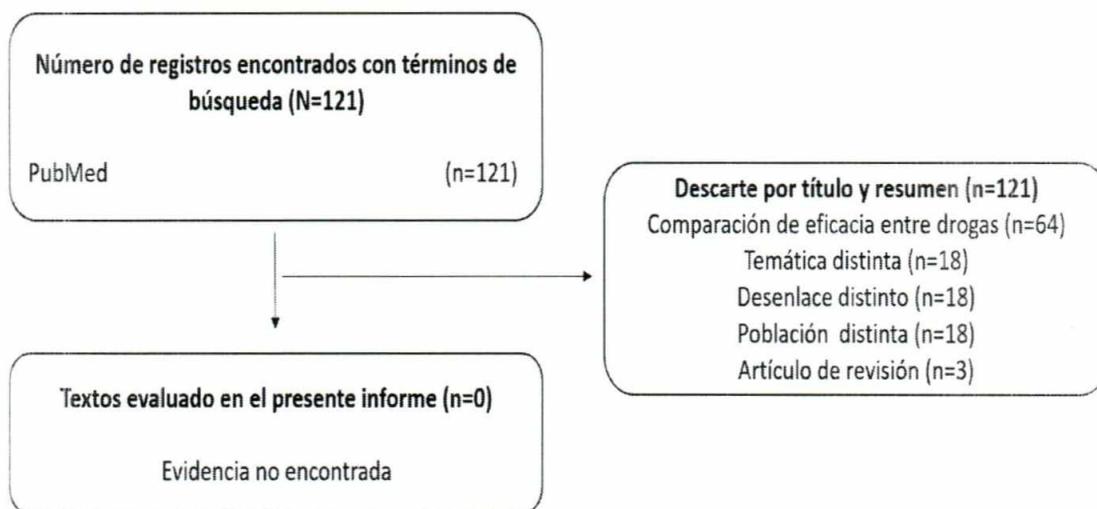
- coeficiente de determinación³ (límite inferior del IC 95 %) ≥ 0.72
- Considerar como falta de validez cuando:
 - coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.7 , o
 - coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.49

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). Además, 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.

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 EGFR positivo como desenlace subrogado válido de la SG o 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 los 121 estudios encontrados en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), gran parte de ellos (n=64) fueron estudios que comparaban eficacia de drogas entre grupos de tratamiento, sin evaluar alguna correlación entre el desenlace clínicamente relevante con su subrogado. El resto de exclusiones se debió a temática distinta, desenlace distinto o 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 EGFR en 2 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 5 estudios analizados fue EGFR 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 EGFR 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 EGFR 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 121 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 EGFR positivo como desenlace subrogado 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

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

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



V. DISCUSIÓN



Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar en relación a la evidencia disponible en la actualidad con respecto a la SLP como desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico EGFR positivo. No se encontraron estudios que evaluaran el objetivo planteado.



Los desenlaces subrogados, como la SLP, son utilizados con mucha frecuencia ya que pueden ser evaluados mucho antes que los desenlaces clínicamente relevantes, como lo son la SG y la calidad de vida (Fiteni, Westeel, & Bonnetain, 2017). Sin embargo, para ser considerados como subrogados de estos últimos, es necesario que cumplan procesos de validación como tal. 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 cáncer de pulmón haciendo uso del subrogado SLP.



El uso de esta metodología se encuentra basada en que al encontrar a nivel individual un coeficiente de determinación elevado, cercano a uno, indicaría una posibilidad de que los desenlaces se encontrarían conectados causalmente; mientras que a nivel de ECA, un coeficiente de determinación elevado indicaría que una gran proporción del efecto del tratamiento es captado por el desenlace subrogado. En caso se obtenga un bajo coeficiente de correlación a nivel individual, es improbable que el desenlace analizado sea un buen desenlace subrogado, aún si presenta un coeficiente de determinación a nivel de ECA cercano al 100 % (M Buyse, Molenberghs, Burzykowski, Renard, & Geys, 2000). Por ello, los criterios de Buyse establecen que la validación de un subrogado es consecuencia de observar una correlación alta, cercana a uno, 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), esto último no está especificado en los criterios de Buyse, et al. Es así que, siguiendo los criterios de Buyse y utilizando los puntos de corte de la metodología IQWiG, una evidencia de alta correlación entre el desenlace subrogado con los desenlaces clínicamente relevantes a nivel individual y de ensayo clínico permitirá validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG y calidad de vida. De no evidenciar el cumplimiento de los pasos señaladas

líneas arriba, no se podrá realizar la validez de dicho desenlace propuesto como 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 fueron encontrados los estudios de Amir et al., y de Laporte et al., en los cuales se evaluó a la SLP como posible subrogado de la SG, sin embargo, no mencionan si fueron realizados en la población de interés positivos para la mutación EGFR. Los estudios de Blumenthal et al., y Amir et al., también valoraron a la SLP con posible variable subrogada 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 resultados de 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). De haber permitido la selección e interpretación de los resultados de dichos estudios, estaríamos planteado suposiciones de subrogación, más no una fuente de evidencia válida que muestre una correlación de la SLP con la SG en la población de interés. 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 EGFR 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 del de la SLP con la calidad de vida (Booth & Eisenhauer, 2012).

En consecuencia, no se ha 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 EGFR positivo. Por tal motivo, no es posible realizar la toma de decisiones en decidir la eficacia de un tratamiento específico basándose sólo en la SLP, para la población de la pregunta de investigación.



VI. CONCLUSIONES



- El presente dictamen evaluó si la SLP podía ser considerada como una variable subrogada válida de la SG y calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico EGFR positivo.



- La búsqueda realizada no encontró estudios que permitan evaluar la correlación entre SLP con la SG o calidad de vida dentro de los pacientes con NSCLC metastásico EGFR 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 EGFR positivo. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP es 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 la SLP con respecto a la SG o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes NSCLC metastásico EGFR positivo.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. (2016). What Is Non-Small Cell Lung Cancer? Recuperado 13 de diciembre de 2017, a partir de <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>



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>



Brega, E., & Brandao, G. (2014). Non-Small Cell Lung Carcinoma Biomarker Testing: The Pathologist's Perspective. *Frontiers in Oncology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00182>

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)

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*, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>

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.

Gelber, R. D., Gelman, R. S., & Goldhirsch, A. (1989). A Quality-of-Life-Oriented Endpoint for Comparing Therapies. *Biometrics*, 45(3), 781. <https://doi.org/10.2307/2531683>

Globocan 2012. (s.f.). Recuperado 21 de diciembre de 2017, a partir de <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

Gutman, S. I., Piper, M., Grant, M. D., Basch, E., Olinisky, 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/>

Kantarjian, H., & Rajkumar, S. V. (2015). Why Are Cancer Drugs So Expensive in the United States, and What Are the Solutions? *Mayo Clinic Proceedings*, 90(4), 500-504. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.014>

Kemp, R., & Prasad, V. (2017). Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0902-9>

Kim, C., & Prasad, V. (2015). 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 internal medicine*, 175(12), 1992-1994.

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*, 91(6), 713-725. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.012>

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>

Lee, D. H., Srimuninnimit, V., Cheng, R., Wang, X., & Orlando, M. (2015). Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: Lessons Learned. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 47(4), 549-554. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.362>

Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S., Giaccone, G., ... Ladanyi, M. (2013). Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 137(6), 828-860. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0720-OA>

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>



Sullivan, E. J. (s. f.). *Clinical Trial Endpoints*.

World Health Organization. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Recuperado 21 de agosto de 2017, a partir de <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>

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	13/11/2017		
Opción de búsqueda	Advanced		
CA de pulmón de células no pequeñas metastásico EGFR positivo	((((((((((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	58143
	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*	#2	395616
#1 AND #2		#3	11495
	((Epidermal Growth Factor Receptor) OR EGF Receptor) OR EGFR	#8	76923
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	134445
	PFS	#5	16835
#4 OR #5		#6	136855
Términos libre de búsqueda	(((((endpoint*) OR end point*) OR surrogat*) OR correlat*) OR validat*) OR predict*) OR relation*	#7	4915285
FINAL	#3 AND #6 AND #7 AND #8	#9	121

