



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. ° 008-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2018**

**VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (COMPLETA O
PARCIAL) COMO DESENLACE SUBROGADO DE 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



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 tasa de respuesta objetiva (completa o parcial) 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. ° 008-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	Institut für Qualität und im Wirtschaftlichkeit Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	6
	III. METODOLOGÍA	7
	A. OBJETIVO Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	7
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	7
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	8
	E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLANCES SUBROGADO PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA	9
	IV. RESULTADOS.....	11
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	12
	V. DISCUSIÓN	13
	VI. CONCLUSIONES.....	15
	VII. RECOMENDACIONES	16
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
	IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20



I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: La supervivencia 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 tasa de respuesta objetiva (TRO) es utilizada como subrogado de dichos desenlaces clínicamente relevantes. Sin embargo, esta TRO tiene un controvertido uso como subrogado frente a muchas patologías y, aun así, se siguen aprobando el uso de medicamento oncológicos valiéndose de los resultados de este posible subrogado. Por ello, el objetivo del presente documento es evaluar si la TRO (completa o parcial) es un desenlace subrogado válido de la SG y calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) 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 (o asociación) a nivel de paciente o a nivel de ensayo clínico. 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 TRO respecto a la SG o calidad de vida.

RESULTADOS: No se encontraron estudios que evalúen la correlación (o asociación) entre la TRO con la SG o calidad de vida.

CONCLUSIÓN: No se ha encontrado evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la TRO (completa o parcial) con la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO 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 supervivencia libre de progresión (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.

Para motivos del presente Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 se describe la validez de la TRO (completa o parcial) como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, en pacientes con NSCLC metastásico EGFR positivo. En dicho dictamen se detalla las características de la TRO (completa o parcial) como posible desenlace subrogado.

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).

La toma de decisiones usando desenlaces subrogados, debe realizarse con aquellos cuyos resultados estén correlacionados o asociados con un 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. 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. Por ello, el presente dictamen tiene como objetivo hacer una valoración de la TRO (completa o parcial) 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 TRO (completa o parcial) como variable subrogada de la SG y 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 TRO (completa o parcial) 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 TRO (completa o parcial) 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
- objective response
- complete response
- partial response
- best response
- objective tumour response
- objective tumor response
- best overall response
- objective response rate
- response rate
- ORR
- Metastas*
- 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 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 asociación entre el desenlace subrogado a evaluar (TRO) con el desenlace clínicamente relevante (SG o calidad de vida) con datos provenientes de ECA en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de asociación 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, situación que no es posible realizar en estudios de menor complejidad teniendo en cuenta que el interés de los pacientes que padecen de cáncer es el tiempo de supervivencia. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos 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 SUBROGADO 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 (o asociación) a nivel individual: la correlación (o asociación) entre la TRO 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 (o asociación) a nivel de ensayo clínico: la correlación (o asociación) entre los efectos del tratamiento de la TRO 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 TRO 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

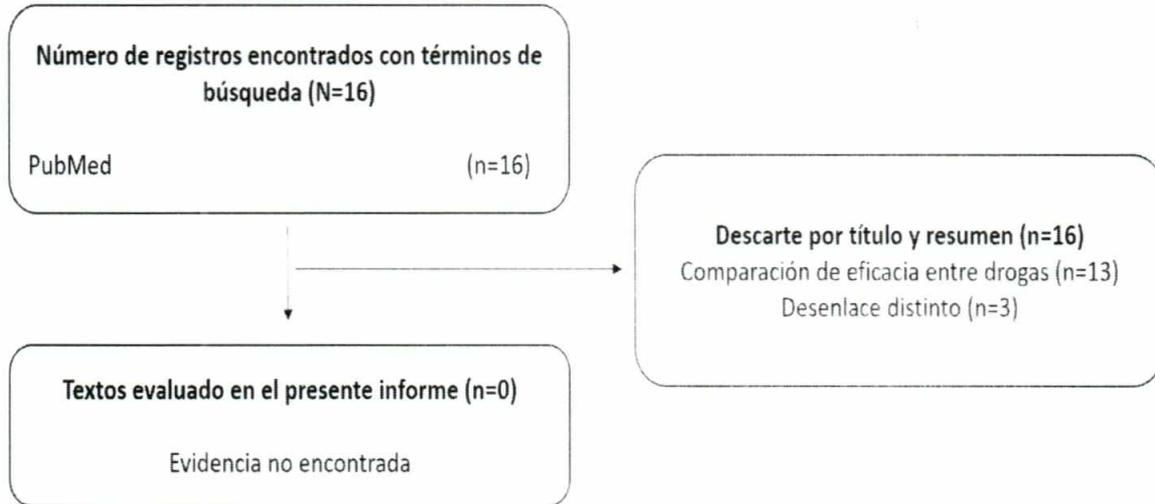
Es importante resaltar que los criterios de Buyse son una metodología de frecuente uso en la validación de los desenlaces subrogados en oncología (Burzykowski et al., 2008, 2008; Marc Buyse et al., 2007; Cortazar et al., 2014; Imai et al., 2015; Miksad et al., 2008; Petrelli & Barni, 2014; Zer, Prince, 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, investigadores 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 también 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 R^2 .

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 TRO (completa o parcial) en NSCLC metastásico ALK positivo como variable subrogada válida de la SG y calidad de vida. 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 16 estudios encontrados en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). Gran parte de ellos (n=13) fueron porque los estudios comparaban eficacia de drogas entre grupos de tratamiento, sin mostrar la existencia de 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:

- **(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.
- **(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 16 posibles estudios para su inclusión, tal como se detalló en el flujograma de los estudios identificados en la búsqueda. Ningún estudio evaluó la TRO (completa o parcial) en NSCLC metastásico ALK positivo como variable subrogada válida 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 TRO (completa o parcial) con la SG

No se encontraron estudios que evalúen esta correlación (o asociación) en la población de la pregunta de interés.

Correlación entre la TRO (completa o parcial) con la calidad de vida

No se encontraron estudios que evalúen esta correlación (o asociación) en la población de la pregunta de interés.

V. DISCUSIÓN

La TRO es un desenlace que puede ser evaluado mucho antes que los desenlaces clínicamente relevantes, como la SG y calidad de vida (Fiteni, Westeel, & Bonnetain, 2017). Sin embargo, para ser considerado como subrogado de estos últimos, debe cumplir una serie de requisitos que el equipo técnico del IETSI ha propuesto emplear basándose en la evidencia disponible a la actualidad. Por ello, se ha establecido usar 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) con el objetivo de realizar la valoración de la TRO (completa o parcial) como posible subrogado de la SG o calidad de vida. Con el uso de esta metodología se exige la demostración de la asociación tanto a nivel de pacientes (asociación a nivel individual) como también la asociación entre el efecto del tratamiento del desenlace subrogado con el efecto del tratamiento del desenlace clínicamente relevante (asociación a nivel de ensayo clínico) (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 TRO.

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 un coeficiente de determinación R^2 elevado, tanto a nivel individual como a nivel de ECA, indicaría la posibilidad que el resultado de los desenlaces subrogados estén relacionados causalmente con el de los clínicamente relevantes, así como que el efecto del tratamiento pueda ser explicado con los desenlaces subrogados (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, tanto a nivel individual como de ensayo clínico, y la metodología de IQWiG permite tomar una decisión con su 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, fue necesario completar lo mencionado por Buyse con la metodología de IQWiG. Quiere decir que 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 TRO como desenlace subrogado de la SG y calidad de vida. De no evidenciar el cumplimiento de los criterios señalados, no se podrá realizar la validez de dicho desenlace propuesto como subrogado.

Una vez realizada la búsqueda sistemática rápida en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), no hubo ECA que evaluara el objetivo de interés del presente documento. En la búsqueda libre en Google Scholar fue encontrado el estudio de Blumenthal et al., el cual se encargó de evaluar a la TRO como posible subrogado de la SG; sin embargo, no menciona si este estudio fue realizado en la población de interés positiva para la mutación ALK. Adicionalmente, el resultado de la correlación de este estudio era el producto del análisis de estudios de diferentes cánceres. También se

encontró el estudio de Pfeiffer et al en el cuál los límites inferiores de IC 95 % del R^2 fue de 0.251 y 0.016, sin embargo, IQWiG señala que este límite inferior de R^2 no puede ser por debajo de 0.72 para considerar a la TRO con subrogado válido de la SG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011). Tener en cuenta que Buyse et al., menciona que un desenlace es un subrogado válido de un desenlace clínicamente relevante 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 TRO con la SG en pacientes con la condición clínica de ser ALK positivo.



Ningún estudio evaluó la correlación entre TRO con calidad de vida. Asimismo, se reporta que muchos subrogados no son válidos para predecir la mejora de la calidad de vida (Amir, Seruga, Kwong, Tannock, & Ocaña, 2012; Booth & Eisenhauer, 2012; FDA, 2007; Gutman et al., 2013; Miller et al., 2007). Se observa que existe escasez de literatura publicada que aborde la relación del de la TRO con la calidad de vida, tal como lo tienen referenciado otros investigadores (Booth & Eisenhauer, 2012).



A la fecha, no se ha encontrado argumentos técnicos que respalden el uso de la TRO como subrogado validado de la SG o 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 TRO, 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 TRO (completa o parcial) 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 (o asociación) entre la TRO 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 TRO (completa o parcial) con la SG o calidad de vida. En consecuencia, para la toma de decisiones, no es posible establecer que la TRO (completa o parcial) es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con NSCLC metastásico ALK positivo; 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 TRO (completa o parcial) 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)

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., Oliansky, 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>

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
Tasa de respuesta objetiva (completa o parcial) + ORR	(objective response OR complete response OR partial response OR best response OR "objective tumour response" OR "objective tumor response" OR "best overall response" OR "objective response rate" OR response rate)	#4	544696
	ORR	#5	11288
#4 OR #5		#6	553224
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	16