



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. ° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018**

**VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD
DE VIDA EN PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO METASTÁSICO**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida, en pacientes con melanoma maligno metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
FDA	Food & Drugs Administration
HR	Hazard Ratio
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IQWiG	Institut für Qualität und im Wirtschaftlichkeit Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
OMS	Organización Mundial de la Salud
RS	Revisión sistemática
SLP	Sobrevida libre de progresión
SG	Sobrevida global



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 LOS ESTUDIOS	8
E. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLACES SUBROGADOS PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA.....	9
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
i. METAANÁLISIS.....	12
V. DISCUSIÓN	15
VI. CONCLUSIONES	17
VII. RECOMENDACIONES	18
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	22



I. RESUMEN EJECUTIVO



ANTECEDENTES: La supervida 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 melanoma maligno metastásico, y otros cánceres. No obstante, la supervida libre de progresión (SLP) es un desenlace utilizado como subrogado de los 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 y la calidad de vida en pacientes con melanoma maligno metastásico.



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. Los criterios de Buyse y los puntos de corte del Instituto de Calidad en Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) fueron establecidos para valorar la capacidad predictiva de la SLP respecto a la SG o calidad de vida.

RESULTADOS: Se encontraron dos estudios, ninguno de los cuales cumplió con los criterios para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG. Además, no se encontraron estudios que evaluaran la correlación entre la SLP y la 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 melanoma maligno metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

En el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describe la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, en pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas metastásico EGFR positivo. En dicho dictamen se detalla el objetivo final de los medicamentos oncológicos en el paciente, las características de los desenlaces clínicamente relevantes (SG y calidad de vida) y de los desenlaces subrogados (con énfasis en la SLP), y los problemas de aprobar la comercialización de los medicamentos oncológicos usando controvertidos desenlaces subrogados. En este apartado se ampliará las características epidemiológicas del melanoma maligno metastásico y la importancia de interpretar de forma correcta los desenlaces subrogados para dicha patología.

GLOBOCAN es un proyecto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se encarga de estimar la incidencia, mortalidad y prevalencia de la mayoría de los cánceres en 184 países del mundo («Globocan 2012», s. f.). Según GLOBOCAN 2012 (World Health Organization, 2012), en el Perú la prevalencia en 5 años del melanoma de piel va de 5,4 a 25,5 personas por 100 mil personas.

Es importante la toma de decisiones en base a desenlaces subrogados probados en su correlación con su desenlace clínicamente relevante y que dicha información haya provenido de ECA de fase III y metaanálisis (MA), ello garantiza la validez y confiabilidad del proceso. El presente documento 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 SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida, en pacientes con melanoma maligno metastásico.

III. METODOLOGÍA

A. OBJETIVO Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen es evaluar la validez de la SLP como variable subrogada de la SG o calidad de vida en pacientes con melanoma maligno metastásico. 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 melanoma maligno metastásico?

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática rápida de la literatura con respecto a la SLP en melanoma maligno metastásico como variable subrogada válida de la SG o calidad de vida. Esta búsqueda incluyó el motor de búsqueda en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) hasta el 05 de diciembre del 2017 (**Anexo N° 1**). Se decidió prescindir de la búsqueda utilizando los desenlaces clínicamente relevantes con 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.

- Melanoma
- Melanomas
- Malignant Melanoma
- Malignant Melanomas
- 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*



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

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

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

La elección de ECA como fuente de información se debe a que es en este tipo de estudios en el cual es posible definir el momento preciso en que un paciente inicia un tratamiento o es aleatorizado en grupos terapéuticos. A parte, 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

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

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

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

Criterios de Buyse:

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

Puntos de corte de la metodología de IQWiG:

- Considerar a la SLP como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación entre ambos niveles (nivel individual y nivel ensayo clínico):
 - coeficiente de correlación² (límite inferior del 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

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

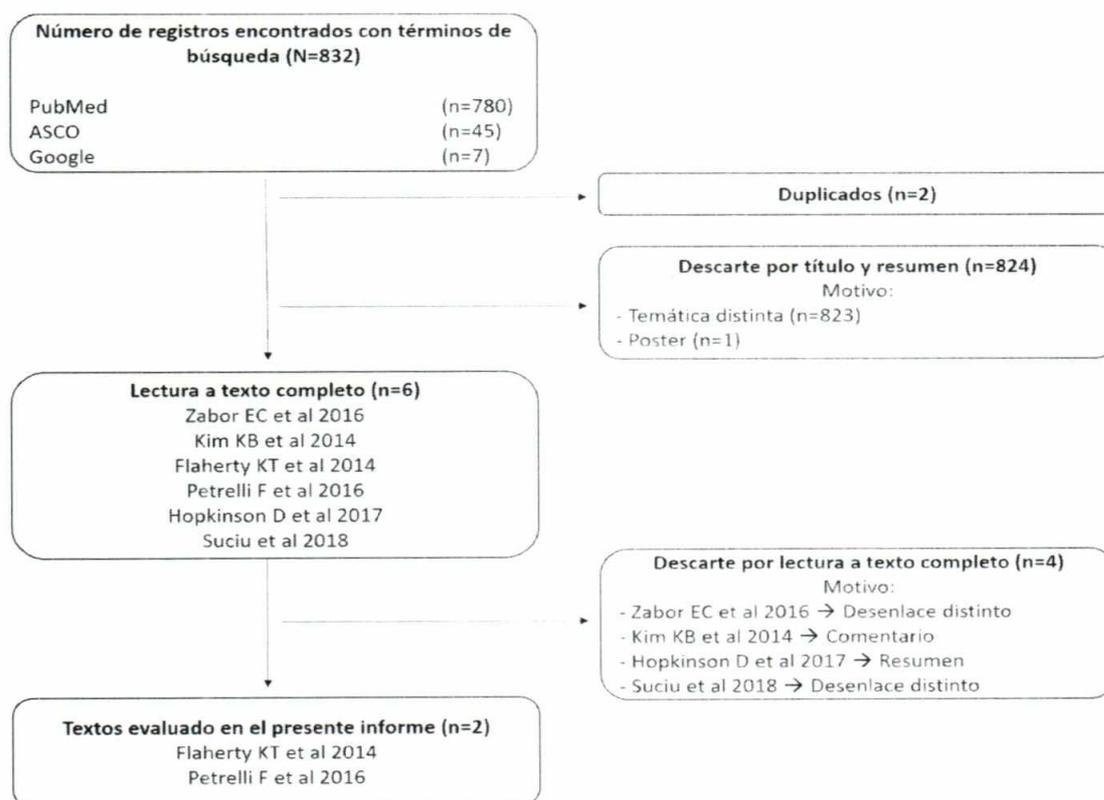
³ Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R^2 .

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.



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 melanoma maligno metastásico como variable subrogada válida de la SG y calidad de vida.

Publicaciones incluidas

- (Flaherty et al., 2014) Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials.
- (Petrelli et al., 2016) Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials.

Publicaciones excluidas

- (Zabor, Heller, Schwartz, & Chapman, 2016) Correlating Surrogate Endpoints with Overall Survival at the Individual Patient Level in BRAFV600E-Mutated Metastatic Melanoma Patient Treated with Vemurafenib.
- (Kim, 2014) PFS as a surrogate for overall survival in metastatic melanoma
- (Hopkinson, Chadwick, Bibi, & Bastian, 2017) Validation of Surrogate Endpoints In Melanoma Therapies and Use In HTA.
- (Suciu et al., 2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. METAANÁLISIS

Flaherty KT, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials (Flaherty et al., 2014)

El objetivo del estudio fue evaluar la correlación entre la SLP y la SG en ECA con dacarbazina para el tratamiento de melanoma metastásico. La aproximación del estudio es metaanalítica utilizando data a nivel de ensayo clínico. En este punto cabe mencionar que para validar un desenlace como subrogado es importante contar con el análisis a nivel de paciente.

Se trata de una RS con MA sin financiamiento y realizado por investigadores de diversas partes del mundo. En setiembre del 2013 se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase, Cochrane y CRD Database (DARE, NSH EED y HTA); y una búsqueda manual en ASCO, SMR y ESMO obteniendo 1520 reportes. La búsqueda fue realizada por dos revisores independientes. Se seleccionaron los artículos de interés de acuerdo a los criterios de inclusión. Se consideraron como criterios de inclusión los ECA de pacientes con melanoma no resecable o metastásico que tenían dacarbazina como grupo control y cualquier terapia sistémica como brazo experimental, que los ECA incluyeran datos de HR para la SG y SLP, y que los HR mostraran beneficio en la droga experimental. A final, fueron incluidos 12 estudios en la revisión, los cuales conformaban una población total de 4416 personas. La evaluación de la calidad de la revisión sistemática fue realizada con la herramienta AMSTAR (Shea et al., 2007).

Para el análisis estadístico se utilizaron análisis de correlación de Pearson con transformación logarítmica para evaluar la subrogación de la SLP con la SG considerando al HR como punto final en cada estudio. Debido a las diferencias de los estudios en cuanto al tamaño de muestra y precisión de los HR, se consideró ponderar los cálculos de

acuerdo al tamaño de la muestra y de acuerdo a la precisión de los efectos del tratamiento observado (ponderaciones por modelos de efectos fijos y efectos aleatorios).

Correlación entre la SLP con la SG

El coeficiente de correlación de Pearson ponderando por el tamaño de la muestra evidencia una fuerte correlación entre la SLP y la SG ($R=0,89$, IC 95 % [0,68; 0,97]; no reporta valor p), ponderado por precisión del HR se evidencia una ligera disminución de la correlación entre SLP y SG en modelos de efectos fijos ($R=0,85$ IC 95% [0,59; 0,95], no reporta valor p) y en modelos de efectos aleatorios ($R=0,71$ IC 95 % [0,29; 0,90]; no reporta valor p).

Correlación entre la SLP con la calidad de vida

No se realizó ya que no fue parte de los objetivos del estudio.

Evaluación y valoración de la subrogación

- De acuerdo a la metodología propuesta de evaluación de desenlaces subrogados, se observa que hay ausencia del criterio de demostración de correlación de nivel individual y el límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 % es menor de 0.85 en todas las ponderaciones. Motivo por el cual, la SLP no cumple con los criterios de validación pre fijados de Buyse e IQWiG para ser denominada subrogado de la SG.
- La calidad de vida no puede ser valorada de acuerdo a los criterios de validación debido a que no se hizo el estudio de la subrogación con esta variable

Petrelli F, et al. Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials (Petrelli et al., 2016)

El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre la mediana de SLP, tasas de SG al año y dos años, y la mediana de la SG para validarlos como desenlaces subrogados de la SG en pacientes con melanoma metastásico maligno. La aproximación del estudio es metaanalítica utilizando data a nivel de ensayo clínico. En este punto cabe mencionar que para validar un desenlace como subrogado es importante contar con el análisis a nivel de paciente.

Se trata de una RS con MA sin financiamiento y realizado por investigadores del Departamento de Oncología de Autoridad Local de Salud de Bérgamo Ovest en Italia. Se realizó una búsqueda sistemática hasta el 3 de julio del 2015 en PubMed, Web of Science, SCOPUS y Embase obteniendo 2184 reportes. Se seleccionaron los artículos de interés de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión fueron realizados por dos

revisores; frente a algún desacuerdo de inclusión, se procedió a resolverlo con el autor senior. Se consideraron como criterios de inclusión los estudios que se encargaron de evaluar los inhibidores de los puntos de control inmunitario para melanoma cutáneo, estudios que reporten mediana de SG y de SLP (o tiempo para la progresión) o tasas de SG al año y los 2 años. Se excluyeron series retrospectivas o prospectivas y los estudios de fase I. A final, fueron incluidos 13 estudios en la revisión, los cuales conformaban una población total de 3373 personas. La evaluación de la calidad de la revisión sistemática fue realizada con la herramienta AMSTAR (Shea et al., 2007).

Para el análisis estadístico se utilizaron modelos de regresión lineal ponderada con transformación logarítmica de los HR y ponderaciones proporcionales a los tamaños de muestra. Se calcularon dos correlaciones a través de dos enfoques. El primer enfoque (subrogación de resultado) evaluó la correlación entre todos los brazos de tratamiento y se describió como coeficiente de correlación R de Pearson o como coeficiente de determinación R^2 . Se definió como una correlación fuerte un $0,6 > R > 0,8$ y muy fuerte un $R > 0,8$. El segundo enfoque (subrogación a nivel de ensayo clínico) se encargó de evaluar la correlación de los efectos del tratamiento a través de un subrogado.

Correlación entre la SLP con la SG

Enfoque "subrogación de resultado"

- La SLP se correlacionó débilmente con la SG ($R=0.45$, IC 95 % [0,12; 0,78]; $p=0,11$ y $R^2=0.21$; p =no significativo).

Enfoque "subrogación a nivel de ensayo clínico"

- No fue posible de realizar debido a la escasez de datos.

Correlación entre la SLP con la calidad de vida

No se realizó ya que no fue parte de los objetivos del estudio.

Evaluación y valoración de la subrogación

- De acuerdo a la metodología propuesta de evaluación de desenlaces subrogados, se observa que hay ausencia del criterio de demostración de correlación de nivel individual y el límite inferior del IC 95 % es menor de 85 en el enfoque "subrogación de resultado". Motivo por el cual, la SLP no cumple con los criterios de validación para ser denominada subrogado de la SG.
- La calidad de vida no puede ser valorada de acuerdo a los criterios de validación debido a que no se hizo el estudio de la subrogación con esta variable.

V. DISCUSIÓN

Los desenlaces subrogados, como la SLP, son utilizados con mucha frecuencia ya que tienen la ventaja de ser medidos mucho antes que los desenlaces clínicamente relevantes, como lo son la SG y calidad de vida (Fiteni, Westeel, & Bonnetain, 2017). Sin embargo, para ser considerados como subrogados de estos últimos, es necesario que cumplan una serie de procesos de validación. El equipo técnico del IETSI se propuso hacer uso de los criterios de Buyse (M. Buyse et al., 2000) y los puntos de corte de IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011) con el objetivo de realizar la validación de la SLP como subrogado de la SG o calidad en vida en pacientes con melanoma maligno metastásico. En dicha metodología se requiere, de forma obligatoria, la demostración de la correlación a nivel individual y 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 melanoma maligno metastásico haciendo uso del subrogado SLP.

El uso de esta metodología se encuentra basada en que al encontrar a nivel individual un coeficiente de determinación R^2 elevado, cercano a uno, indicaría una posibilidad de que los desenlaces se encontrarían conectados causalmente; mientras que a nivel de ECA, un coeficiente de determinación R^2 elevado indicaría que una gran proporción del efecto del tratamiento es captado por el desenlace subrogado. 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 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 estos requisitos, no se podrá realizar la validez de dicho desenlace propuesto como subrogado.

En el presente dictamen, la mayoría de los ECA encontrados, a través de la búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), se encargaron de mostrar resultados de SG y SLP de cada grupo de tratamiento, sin mostrar la existencia de alguna correlación entre ambos desenlaces en cada grupo, ello implicaba que los estudios no cumplan con los criterios de elegibilidad para el presente documento.

En la búsqueda libre en Google Scholar fueron encontrados dos estudios (Flaherty et al., 2014; Petrelli et al., 2016) que fueron motivo de análisis del presente dictamen. Ambas investigaciones no cumplieron con los criterios de elegibilidad, sin embargo, se decidió realizar la discusión de los mismos debido a que muestran conclusiones opuestas y de debate entre el ámbito de la oncología. Flaherty et al., señala que la SLP puede ser considerado como un desenlace subrogado de la SG debido a que hay demostración de una fuerte correlación de Pearson entre ambas variables. Sin embargo, el problema recae en que no muestra reportes de valores p de las correlaciones y los límites inferiores del IC 95% muestran valores incluso debajo de 0.30, teniendo en consideración que los criterios pre definidos de IQWiG delimitan los puntos de corte de los IC 95 %. Dar afirmaciones de correlación en base a estos resultados podría traer gastos innecesarios para EsSalud debido a falta de evidencia fuerte de correlación.

El estudio de Petrelli et al., afirma todo lo contrario a Flaherty et al., Los autores mencionan que existe una correlación débil entre la SLP y la SG ($R=0.45$, IC 95% [0,12; 0,78]; $p=0,11$). Otro punto que desfavorece los resultados es que no hay significancia estadística de los mismos y la correlación no ha sido realizada a nivel de paciente, requisito indispensable para la evaluación de subrogados.

Ningún estudio evaluó la correlación entre SLP con calidad de vida. Tener en cuenta que, en la literatura se reporta que muchos subrogados no son válidos para 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) y existe escasez de literatura publicada que aborde la relación del de la SLP con la calidad de vida (Booth & Eisenhauer, 2012).

En conjunto, la ausencia de un análisis a nivel de pacientes y el límite inferior del IC 95% del coeficiente de correlación de Pearson menor a 0.85 indican que la validez de la SLG como un desenlace subrogado de SG es incierto. Ello quiere decir que la evidencia científica no respalda el uso de SLP como desenlace subrogado de SG en pacientes con melanoma maligno metastásico. La ausencia de resultados de correlación entre la SG y la calidad de vida indican que no se ha encontrado evidencia que respalde la subrogación de la calidad de vida.

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

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó si la SLP podía ser considerada como una variable subrogada válida de la SG o calidad de vida en pacientes con melanoma maligno metastásico.
- En búsqueda realizada se encontró dos estudios que evaluaban la correlación entre la SLP con la SG y calidad de vida, sin embargo, estos estudios no cumplieron con el requisito de evaluar la correlación en ambos niveles: individual y ensayo clínico.
- 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 melanoma maligno metastásico. En consecuencia, para la toma de decisiones, no es posible establecer que la SLP es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes; estas decisiones, en el contexto de EsSalud, tendrán que ser realizadas a partir del efecto directo en la SG y calidad de vida.



VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la supervivencia global o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con melanoma maligno metastásico.



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>

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>

Flaherty, K. T., Hennig, M., Lee, S. J., Ascierto, P. A., Dummer, R., Eggermont, A. M. M., ... Schadendorf, D. (2014). Surrogate endpoints for overall survival in metastatic

melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*, 15(3), 297-304. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70007-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70007-5)

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.

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., Olinick, 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/>

Hopkinson, D., Chadwick, C., Bibi, M., & Bastian, A. (2017). Validation of Surrogate Endpoints In Melanoma Therapies and Use In HTA. *Value in Health*, 20(9), A731. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1992>

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/>

Kim, K. B. (2014). PFS as a surrogate for overall survival in metastatic melanoma. *The Lancet Oncology*, 15(3), 246-248. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70039-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70039-7)

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>

Petrelli, F., Coinu, A., Cabiddu, M., Borgonovo, K., Ghilardi, M., Lonati, V., & Barni, S. (2016). Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials. *Medicine*, 95(26), e3997. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003997>

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>

Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., ... Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>

Suciu, S., Eggermont, A. M. M., Lorigan, P., Kirkwood, J. M., Markovic, S. N., Garbe, C., ... Buyse, M. (2018). Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(1). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx133>

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>

Zabor, E. C., Heller, G., Schwartz, L. H., & Chapman, P. B. (2016). Correlating Surrogate Endpoints with Overall Survival at the Individual Patient Level in BRAFV600E-Mutated Metastatic Melanoma Patients Treated with Vemurafenib. *Clinical Cancer Research*, 22(6), 1341-1347. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1441>

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	05/12/2017		
Opción de búsqueda	Advanced		
Melanoma maligno metastásico	(((melanoma[MeSH Terms]) OR Melanomas[Title/Abstract]) OR Malignant Melanoma[Title/Abstract]) OR Malignant Melanomas[Title/Abstract]	#1	92083
	Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*	#2	397406
#1 AND #2		#3	24160
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	135285
	PFS	#5	17048
#4 OR #5		#6	137721
Términos libre de búsqueda	(((((((endpoint*) OR end point*) OR surrogat*) OR correlat*) OR validat*) OR predict*) OR relation*	#7	4933466
FINAL	#3 AND #6 AND #7	#9	780

