



**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. ° 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO  
DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL O  
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE TIROIDES  
DIFERENCIADO, METASTÁSICO, IRRESECABLE, REFRACTARIO A  
TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO**

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

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

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2017*



## EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

4. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 012-SDEPFyOTS-DETS- IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

## LISTA DE ABREVIATURAS



ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food & Drug Administration
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
TRO	Tasa de Respuesta Objetiva







## CONTENIDO


I.	<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	5
II.	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
III.	<b>METODOLOGÍA</b> .....	8
	A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	8
	B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	8
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	8
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	8
	E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR A LA TRO COMO DESENLACE SUBROGADO DE DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES (SG O CALIDAD DE VIDA) EN ECA .....	9
IV.	<b>RESULTADOS</b> .....	10
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	11
V.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	12
VI.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	13
VII.	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	14
VIII.	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	15
IX.	<b>ANEXO N° 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b> .....	17



## I. RESUMEN EJECUTIVO



**ANTECEDENTES:** El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, llegando a representar aproximadamente el 90 % de ellas. Sólo en EEUU, en el año 2017 se han presentado 56,870 nuevos casos, siendo tres veces más frecuente en mujeres (21 vs 7 casos por 100,000 habitantes), y con una mortalidad de 2,010 casos (0.5 casos por 100,000 habitantes). En el Perú, en el año 2012, el cáncer de tiroides representó el 3,3 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 7,0 casos por 100,000 habitantes, presentándose el 83,0 % en mujeres. El objetivo del presente dictamen metodológico fue evaluar la validez de la tasa de respuesta objetiva (TRO) como desenlace subrogado de la sobrevida global (SG) o la calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.



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

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

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

## II. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, llegando a representar aproximadamente el 90 % de ellas. Sólo en EEUU, en el año 2017 se han presentado 56,870 nuevos casos, siendo tres veces más frecuente en mujeres (21 vs 7 casos por 100,000 habitantes), y con una mortalidad de 2,010 casos (0.5 casos por 100,000 habitantes) (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). En el Perú, en el año 2012 el cáncer de tiroides representó el 3,3 % de las neoplasias malignas, presentando una incidencia estandarizada de 7,0 casos por 100,000 habitantes, presentándose el 83,0 % en mujeres (INEN, 2012).

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

Los desenlaces subrogados son usados en los ECA ya que pueden ser medidos de manera precoz y permitir la aprobación de manera acelerada de los medicamentos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos, tal como la Food & Drug Administration (FDA). La TRO es definida por la FDA como la proporción de pacientes con reducción tumoral de un tamaño predeterminado por un tiempo mínimo. La TRO es una medida directa de un actividad antitumoral (Cour, Brok, & Gøtzsche, 2010; FDA, 2007; Kim & Prasad, 2016; Mathoulin-Pelissier, Gourgou-Bourgade, Bonnetain, & Kramar, 2008; NCI, 2017; Rocchi, Khoudigian, Hopkins, & Goeree, 2013).

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





Es por ello que se debe validar un desenlace intermedio si se pretende emplearlo como desenlace subrogado para solicitar la aprobación de un medicamento (Rocchi et al., 2013).

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



### III. METODOLOGÍA

#### A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

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

#### B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de ECA y RS, con o sin MA en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) y una búsqueda libre en Google Scholar hasta diciembre del 2017 empleando los términos de búsqueda mostrados en el Anexo N° 1.

#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

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

Los criterios de elegibilidad y de selección de estudios se encuentran especificados en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 011-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.





DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA  
EN PACIENTES CON CARCINOMA DE TIROIDES DIFERENCIADO, METASTÁSICO, IRRESECABLE, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CON  
YODO RADIOACTIVO

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

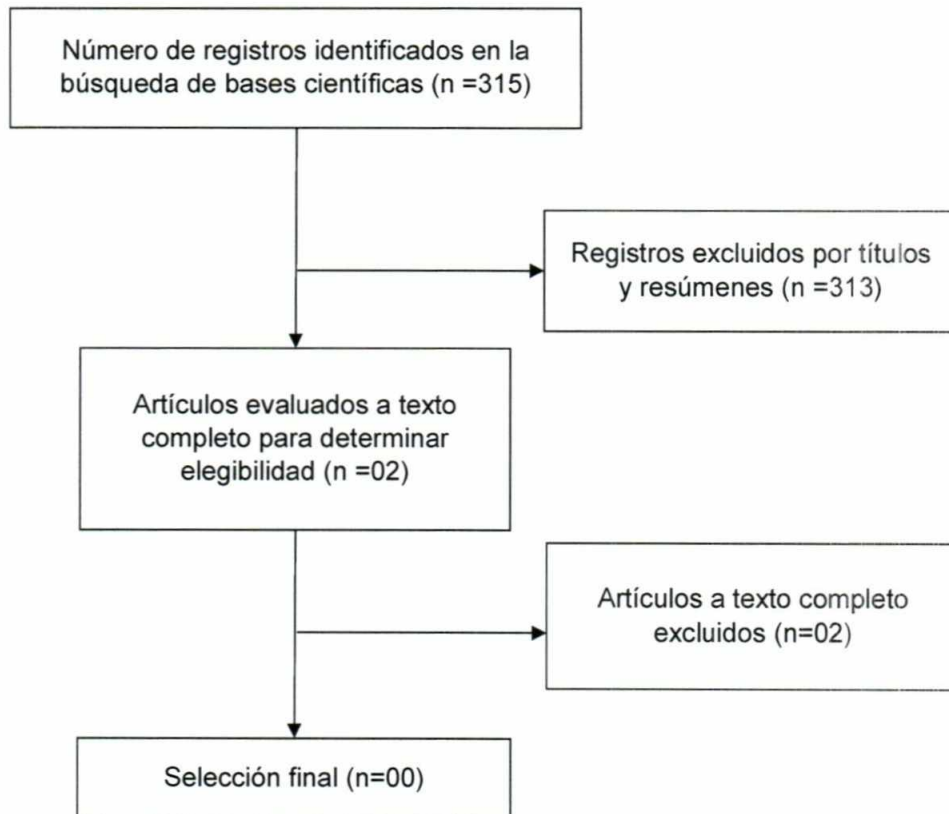


La metodología para validar a la TRO como desenlace subrogado de SG o calidad de vida se encuentra especificado en el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 011-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.



#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

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



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

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





## V. DISCUSIÓN



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



En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se incluyó como evidencia al estudio DECISION, de Brose, M. et al., 2014, que refiere que a pesar de que sorafenib incrementa la TRO, el beneficio no se aprecia a nivel de desenlaces clínicos finales como SG o calidad de vida, mas no se realizó un análisis correlación que pueda servir como evidencia para el presente dictamen.



Lo descrito anteriormente concuerda con Davis et al., 2017 con respecto a que no hay evidencia sobre algún beneficio en la calidad de vida o SG de muchos medicamentos que son aprobados para su uso comercial por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) y la FDA al haber presentado un beneficio en la TRO en los ECA de fase II y III. Esta falta de evidencia perjudica y pone en duda la supuesta relación entre el desenlace considerado subrogado del desenlace duro o final (Davis et al., 2017).

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

## VI. CONCLUSIONES



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



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



- No se encontró evidencia científica que permita evaluar la validez de la TRO como un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. En consecuencia, no es posible establecer que la TRO sea un desenlace subrogado de SG o calidad vida en estos pacientes.

## VII. RECOMENDACIONES

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





## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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>.

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

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

FDA. (2007). Guidance for industry. Recuperado 21 de diciembre de 2017, a partir de <https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKewj9qPmXrJvYAhXG5CYKHZHSB7MQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2FGuidances%2Fucm071590.pdf&usq=AOvVaw3ISmvw0wBSna1rGGUVE0Dq>.

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

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

Hamada, T., Nakai, Y., Isayama, H., Yasunaga, H., Matsui, H., Takahara, N., ... Koike, K. (2016). Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*, 65(Supplement C), 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.016>.

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

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

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

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



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



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

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



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

Sidhu, R., Rong, A., & Dahlberg, S. (2013). Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Survival in Chemotherapy and Targeted Agent Metastatic Colorectal Cancer Trials. *Clinical Cancer Research*, 19(5), 969-976. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2502>.



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

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



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



BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	REFERENCIAS ENCONTRADAS
#01	"Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "thyroid* neoplasm*"[Tiab] OR "thyroid* cancer*"[Tiab] OR "thyroid* tumor*"[Tiab] OR "thyroid adenoma"[Tiab] OR "thyroid carcinoma"[Tiab]	54421
#02	"Neoplasm Metastasis"[mesh] OR Metastas*[tiab]	396821
#03	"Cell Differentiation"[Mesh] OR "cell differentiation"[tiab]	297550
#04	unresectable[tiab]	15747
#05	refractory[tiab]	106163
#06	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)	14138
#07	(response AND (objectiv* OR complet*)) OR "ORR" OR "tumour respons*" OR "tumoral respons**"	789208
#08	endpoint*[Tiab] OR end point*[Tiab] OR surrogat*[tiab] OR validat*[tiab] OR correlat*[tiab] OR predict*[Tiab] OR relation*[Tiab]	4167591
#09	#6 AND #7 AND #08	315