



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.º 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018**

**VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (COMPLETA O
PARCIAL) COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA
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 tasa de respuesta objetiva (completa o parcial) 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. ° 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
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
MA	Metaanálisis
OMS	Organización Mundial de la Salud
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	8
E.	METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLANCES SUBROGADOS PARA DESENLANCES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA	9
IV.	RESULTADOS	11
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
V.	DISCUSIÓN	14
VI.	CONCLUSIONES	16
VII.	RECOMENDACIONES	17
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
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 tasa de respuesta objetiva (TRO) es un desenlace utilizado como subrogado de los desenlaces clínicamente relevantes. Sin embargo, existe controversia respecto a la validez de la TRO 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 TRO (completa o parcial) 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 de la TRO con la SG o calidad de vida. Los criterios de Buyse y los puntos de corte del Instituto de Calidad en Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) fueron establecidos para valorar la capacidad predictiva de la TRO.

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 melanoma maligno metastásico. 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 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, y los problemas de aprobar la comercialización de los medicamentos oncológicos usando controvertidos desenlaces subrogados. Para motivos del presente dictamen, en el 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 cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas metastásico EGFR positivo, en este dictamen se detalla las características de la TRO (completa o parcial) como posible desenlace subrogado. 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, proyecto de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encarga de estimar la incidencia, mortalidad y prevalencia de la mayorías de los cánceres en 184 países del mundo («Globocan 2012», s. f.). Según GLOBOCAN 2012 (World Health Organization, 2012), 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 confirmados y que dicha información prevenga 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, se 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 melanoma maligno metastásico.

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 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 TRO (completa o parcial) 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 TRO en melanoma maligno metastásico 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 05 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

- Melanoma
- Melanomas
- Malignant Melanoma
- Malignant Melanomas
- Neoplasm Metastasis
- Metastas*
- Objective response
- Complete response
- Partial response
- Best response
- Objective tumour response
- Objective tumor response
- Best overall response
- Objective response rate
- Response rate
- ORR
- endpoint*
- end point*
- surrogat*
- correlat*
- validat*
- predict*
- relation*

D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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 (o asociación) entre el desenlace subrogado a evaluar TRO 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 (o asociación) 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 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 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 (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 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 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;

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

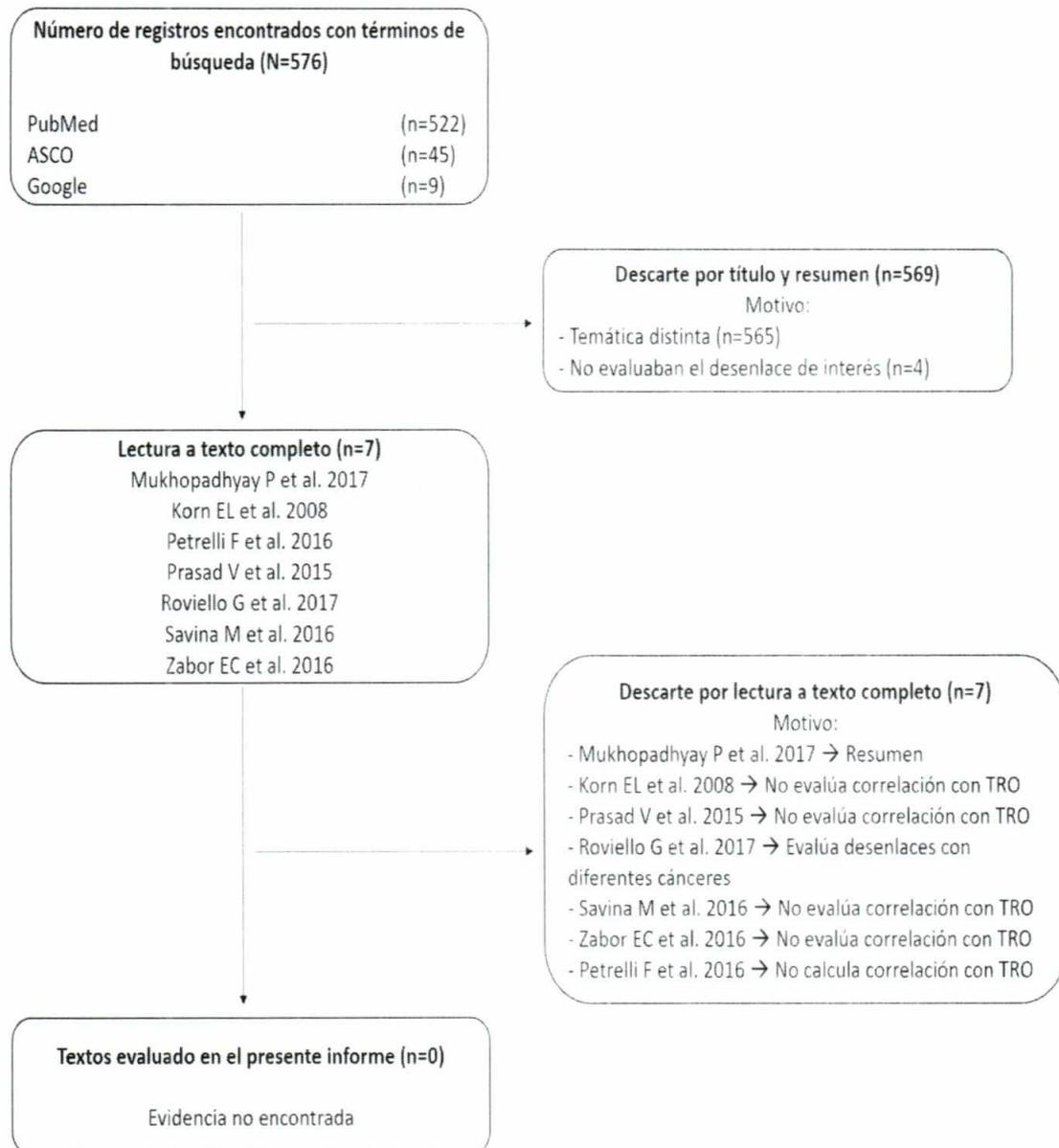
³ Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R².

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.



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 melanoma maligno metastásico como variable subrogada válida de la SG o calidad de vida. No se encontró evidencia disponible con la pregunta de investigación de interés.

Publicaciones excluidas

- (Mukhopadhyay & Ye, 2017) Association Between Objective Response Rate (ORR), Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) for All Comer and PDLI Positive Patients in Immune-Oncology Trials with Anti PDI/PDLI Agent (300439).
- (Korn et al., 2008) Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials.
- (Prasad, Kim, Burotto, & Vandross, 2015a) The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses.
- (Roviello et al., 2017) Response rate as a potential surrogate for survival and efficacy in patients treated with novel immune checkpoint inhibitors: A meta-regression of randomised prospective studies.
- (Savina et al., 2017) Meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in cancer randomized trials: A critical review.
- (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.
- (Petrelli et al., 2016) Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Resultados de la búsqueda

La búsqueda electrónica en PubMed, American Society of Clinical Oncology (ASCO) y Google Scholar permitió identificar 576 posibles estudios para su inclusión, tal como se detalló en el flujograma de los estudios identificados en la búsqueda. Se incluyeron a 7 estudios para su lectura a texto completo, sin embargo, ninguno de ellos evaluó la TRO (completa o parcial) en la población objetivo.

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

Los desenlaces subrogados, como la TRO, 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 emplear los criterios de Buyse (M. Buyse et al., 2000) y los puntos de corte de la metodología de IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2011) con el objetivo de realizar la validación de la TRO (completa o parcial) como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida. El uso de esta metodología exige la demostración de la asociación de los desenlaces 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).

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). Tener 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. De no evidenciar el cumplimiento de los criterios señalados, no se podrá realizar la validez de dicho desenlace propuesto como subrogado.

Se realizó una búsqueda sistemática en *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), una búsqueda direccionada en portales electrónicos de organizaciones oncológicas, como ASCO, y una búsqueda libre en Google Scholar en relación a la evidencia disponible en la actualidad con respecto a la TRO como subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con melanoma maligno metastásico.

No se encontró estudios que evaluaran la correlación entre la TRO con la SG o calidad de vida, a excepción de un resumen encontrado en la ASCO que evaluó la correlación con la SG. Sin embargo, no fue posible encontrar el documento a texto completo para poder evaluar la calidad del estudio; incluso, cabe comentar que los valores encontrados de R2 en dicho estudio eran muy por debajo del valor permitido por IQWiG. Respecto a la calidad de vida, existe escasez de literatura publicada que aborde la relación 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 melanoma maligno metastásico. 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 y calidad de vida en pacientes con melanoma maligno metastásico.
- 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 melanoma maligno metastásico.
- 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 pacientes con melanoma maligno metastásico. 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 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 la TRO (completa o parcial) con respecto a la SG 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>

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>

Ciani, O., Davis, S., Tappenden, P., Garside, R., Stein, K., Cantrell, A., ... Taylor, R. S. (2014). Validation of surrogate endpoints in advanced solid tumors: systematic review of statistical methods, results, and implications for policy makers. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 30(3), 312-324. <https://doi.org/10.1017/S0266462314000300>

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>

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/>

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, C., & Prasad, V. (2016). Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration's Approval of Oncology Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(6), 713-725. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.012>

Korn, E. L., Liu, P.-Y., Lee, S. J., Chapman, J.-A. W., Niedzwiecki, D., Suman, V. J., ... Kirkwood, J. M. (2008). Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(4), 527-534. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7837>

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>

Mukhopadhyay, P., & Ye, J. (2017). Association Between Objective Response Rate (ORR), Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) for All Comer and PDL1 Positive Patients in Immune-Oncology Trials with Anti PD1/PDL1 Agent (300439). Recuperado a partir de <https://www2.amstat.org/meetings/biopharmworkshop/2017/onlineprogram/AbstractDetails.cfm?AbstractID=300439>

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>

Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., ... Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(12), 2357-2362. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu456>

Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., & Vandross, A. (2015a). The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Internal Medicine*, 175(8), 1389-1398. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2829>

Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., & Vandross, A. (2015b). The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA internal medicine*, 175(8), 1389–1398.

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>

Roviello, G., Andre, F., Venturini, S., Pistilli, B., Curigliano, G., Cristofanilli, M., ... Generali, D. (2017). Response rate as a potential surrogate for survival and efficacy in patients treated with novel immune checkpoint inhibitors: A meta-regression of randomised prospective studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 86, 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.018>

Saad, E. D., Katz, A., & Buyse, M. (2010). Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(11), 1958-1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5414>

Savina, M., Gourgou, S., Italiano, A., Dinart, D., Rondeau, V., Penel, N., ... Bellera, C. (2017). Meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in cancer randomized trials: A critical review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.014>

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>

Wilkerson, J., & Fojo, T. (2009). Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 15(5), 379-385. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181bef8cd>

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
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	544870
	ORR	#5	11296
#4 OR #5		#6	553403
Términos libre de búsqueda	((((((endpoint*) OR end point*) OR surrogat*) OR correlat*) OR validat*) OR predict*) OR relation*	#7	493346 6
FINAL	#3 AND #6 AND #7	#9	522

