PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 011-2022

TIROTROPINA ALFA 0.9 mg

Polvo para solución inyectable

PARA EL RASTREO CORPORAL CON RADIOYODO (131I) EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES INTOLERANTES A LA SUSPENSIÓN DE LEVOTIROXINA, CON SOSPECHA DE RECURRENCIA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, Febrero de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos yDrogas:

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Nùñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Tirotropina Alfa 0.9 mg polvo para solución inyectable, para el rastreo corporal con radioyodo (131I) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerantes a la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 011-2022. Lima, Perú. Febrero de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4
1.1.1. Descripción de la condición clínica 4
1.1.2. Datos epidemiológicos 6
1.1.3. Tratamiento 6
1.2. Descripción de la tecnología de interés 7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 7
1.2.2. Farmacodinamia 8
1.2.3. Farmacocinética 8
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. 8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 9
2. PREGUNTA CLINICA 9
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 9
3.1. Estrategia de búsqueda 9
3.2. Criterios de inclusión 10
3.3. Criterios de exclusión 10
3.4. Estudios identificados y seleccionados 10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÌNICA 11
4.1 SUMARIOS 11
4.2 Guías de Práctica Clínica 13
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 15
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 18
6.1 Revisiones Sistemáticas 18
6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados 20
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 22
7.1 Revisiones sistemáticas 22
7.2 Ensayos clínicos aleatorizados 22
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 23
7.4 VigiAccess 23
7.5 Eudravigilancia 23
8. DATOS DE CONSUMO 24

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 24

10. RESUMEN 24

11. CONCLUSIONES 26

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicita la inclusión tirotropina alfa 0.9 mg- polvo para suspensión inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el rastreo corporal con radioyodo (131I) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerantes a la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia. El Nº de casos al año es de 482 según la solicitud.

Denominación Común Internacional:	TIROTROPINA ALFA 0.9 mg
Formulación solicitada	TIROTROPINA ALFA 0.9 mg Polvo para suspensión inyectable.
Registro Sanitario[1]:	01 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME[2]:	Ninguno

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica[3]

El cáncer comprende un gran grupo de enfermedades que pueden comenzar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando las células anormales crecen sin control, van más allá de sus límites habituales para invadir partes del cuerpo contiguas o diseminarse a otros órganos. Este último proceso se denomina metástasis y es una de las principales causas de muerte por cáncer.

Los cuidados paliativos, que se centran en mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, son un componente esencial de la atención del cáncer. La atención de supervivencia incluye un plan detallado para monitorear la recurrencia del cáncer y la detección de nuevos cánceres, evaluar y controlar los efectos a largo plazo asociados con el cáncer y/o su tratamiento, y servicios para garantizar que se puedan satisfacer las necesidades de los sobrevivientes de cáncer.

CÁNCER DE TIROIDES[4]

El cáncer de tiroides comienza en la glándula tiroides. La glándula tiroides es parte del sistema endocrino, esta absorbe yodo del torrente sanguíneo para producir hormonas tiroideas, que regulan el metabolismo de una persona.

Una glándula tiroides normal tiene dos lóbulos, uno a cada lado de la tráquea, unidos por una tira estrecha de tejido llamada istmo. Una glándula tiroides sana es apenas palpable, lo que significa que es difícil de encontrar al tacto. Una glándula tiroides inflamada o agrandada se llama bocio y puede ser causada cuando una persona no obtiene suficiente

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Febrero 2022.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Febrero 2022.
[3] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles, cáncer: Temas de salud. [Internet]. [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
[4] American Society of Clinical Oncology. Thyroid Cancer: Introduction 01/2021. Citado el 22 febrero 2022. Disponible en: https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/introduction

yodo. Sin embargo, la mayoría reciben suficiente yodo de la sal, y el bocio en estas circunstancias es causado por otras razones.
El cáncer de tiroides comienza cuando las células sanas de la tiroides cambian y crecen sin control, formando una masa llamada tumor. La glándula tiroides contiene 2 tipos de células:

a) Células foliculares. Estas células son responsables de la producción de la hormona tiroidea. La hormona controla el metabolismo básico del cuerpo. Controla la rapidez con la que se queman las calorías. Esto puede afectar la pérdida y el aumento de peso, ralentizar o acelerar los latidos del corazón, aumentar o disminuir la temperatura corporal, alterar la digestión, controlar la forma en que se contraen los músculos y controlar la rapidez con que se reemplazan las células.
b) Células C. Estas células especiales de la tiroides producen calcitonina, una hormona que participa en el metabolismo del calcio.

Un tumor canceroso es maligno, lo que significa que puede crecer y propagarse a otras partes del cuerpo. Los tumores tiroideos también pueden llamarse nódulos, y alrededor del 90 % de todos los nódulos tiroideos son benignos.
Existen 5 tipos principales de cáncer de tiroides:

1) Cáncer papilar de tiroides. El cáncer de tiroides papilar se desarrolla a partir de células foliculares y, por lo general, crece lentamente. Es el tipo más común de cáncer de tiroides. Por lo general, se encuentra en 1 lóbulo. Solo del 10% al 20% del cáncer papilar de tiroides aparece en ambos lóbulos. Es un cáncer de tiroides diferenciado, lo que significa que el tumor se ve similar al tejido tiroideo normal bajo un microscopio y a menudo se puede propagar a los ganglios linfáticos.

2) Cáncer folicular de tiroides. El cáncer folicular de tiroides también se desarrolla a partir de células foliculares y, por lo general, crece lentamente. El cáncer folicular de tiroides también es diferenciado, pero mucho menos común que el cáncer papilar de tiroides además rara vez se disemina a los ganglios linfáticos.

3) Cáncer de células de Hurthle. También llamado carcinoma de células de Hurthle, es un cáncer que surge de cierto tipo de célula folicular. Los cánceres de células de Hurthle tienen muchas más probabilidades de propagarse a los ganglios linfáticos que otros cánceres de tiroides foliculares.

4) Cáncer medular de tiroides (MTC). El MTC se desarrolla en las células C y, a veces, es el resultado de un síndrome genético llamado neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). Este tumor tiene muy poca o ninguna similitud con el tejido tiroideo normal. El MTC a menudo se puede controlar si se diagnostica y trata a tiempo. El MTC representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres de tiroides. Alrededor del 25% de todos los MTC son hereditarios. Esto significa que los familiares del paciente tendrán la posibilidad de un diagnóstico similar.

5) Cáncer de tiroides anaplásico. Este tipo es raro y representa alrededor del 1% de los casos de cáncer de tiroides. Es un cáncer de tiroides pobremente diferenciado y de crecimiento rápido que puede comenzar a partir de un cáncer de tiroides diferenciado o un tumor tiroideo benigno. El cáncer de tiroides anaplásico se puede subtipificar en clasificaciones de células gigantes. Debido a que este tipo de cáncer de tiroides crece tan rápidamente, es más difícil de tratar con éxito.

El cáncer folicular de tiroides y el cáncer papilar de tiroides son los cánceres de tiroides diferenciados más comunes. Con mucha frecuencia son curables, especialmente cuando se detectan temprano y en personas menores de 50 años. Juntos, los cánceres de tiroides folicular y papilar representan aproximadamente el 95% de todos los cánceres de tiroides.

1.1.2. Datos epidemiológicos[5]

El año 2020 según el GLOBOCAN, el cáncer de tiroides se ubicó en el puesto 9 de incidencia en relación a todos los tipos de cáncer a nivel mundial con un total de 586,202 casos reportados, con una tasa de mortalidad baja 43,646 y una tasa cruda de 0.56%, aun siendo el cáncer endocrino más común de los últimos cinco años con 1´984,927 de casos en el mundo en personas de todas las edades.

En el Perú 2020 detalla que en los últimos cinco años se reportaron 8,601 casos, el año 2020 se produjeron 2656 casos con una tasa de mortalidad baja en relación a otros tipos de cáncer con 365 casos en todas las edades siendo menos frecuente en menores de 15 años y muy raro de presentar en este grupo etario en el cual se reportaron solo 4 casos; donde existe un predominio muy marcado es en las mujeres con 2,154 casos con un 81.1% del total, en relación a los hombres con 502 casos un 18.9% de los casos totales.

1.1.3. Tratamiento[6]

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino. La tasa de incidencia se caracteriza por un aumento constante. Sin embargo, no se acompaña de un aumento de la mortalidad, al contrario se observa una reducción significativa debido a que se diagnostica el cáncer en etapas más tempranas y se mejora la efectividad del tratamiento.

Más del 90% de todos los CT son cánceres diferenciados de tiroides (CDT), que se caracterizan por un pronóstico favorable, es decir, una supervivencia de 10 años en el 90-95% de los casos. Como resultado del tratamiento, más del 80% de los pacientes se recuperan, aunque en un 15% de los casos se observa recidiva local, diagnosticándose metástasis a distancia en un 5-10% de los casos. La recaída ocurre con frecuencia dentro de los primeros cinco años, pero ha habido informes de recurrencias o metástasis a distancia incluso 40 años después; por lo tanto, se requiere un seguimiento oncológico de por vida.

La mayor carga para los pacientes con CDT resultante del tratamiento y seguimiento oncológico es el uso de un yodo radioactivo (131 I) y los períodos de hipotiroidismo necesarios para evaluar la tiroglobulina (Tg) estimulada por TSH, un marcador sensible y específico para CDT.

Los períodos de hipotiroidismo que duran aproximadamente 4-6 semanas se asocian con alteraciones en los síntomas de hipotiroidismo de los pacientes, deteriorando el funcionamiento físico, intelectual y social de los pacientes.

La introducción de la TSH recombinante humana (rhTSH) fue un gran avance en el cuidado de los pacientes con CDT. La rhTSH es una proteína producida por líneas de

[5] WHO (2020). Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Internet [Citado el 23 de febrero del 2022], Disponible en: http://gco.iarc.fr
[6] Kowalska, A. Comparación de la eficacia de la estimulación con rhTSH y la retirada de la hormona tiroidea en el tratamiento del cáncer de tiroides. Tiroides Res 8, A16 (2015). https://doi.org/10.1186/1756-6614-8-S1-A16

células ováricas de hámsteres transferidas con ADN que codifica ambas subunidades de la proteína. La bioactividad de la TSH recombinante depende del grado de saturación del componente carbohidrato con los residuos de ácido siálico y es tan alta como la de la endoTSH en el hipotiroidismo manifiesto y significativamente mayor que la de la endoTSH en el estado de equilibrio hormonal. La TSH recombinante estimula fuertemente la captación de yodo, así como la síntesis de Tg y hormona tiroidea tanto en los tirocitos como en las células CDT.

Las indicaciones registradas se relacionan con el uso de rhTSH para la ablación después de una tiroidectomía total sin evidencia de metástasis a distancia, así como en el seguimiento del curso de la enfermedad. Numerosos estudios confirman la misma eficacia de la ablación para 131I a 1100 MBq y 3700 MBq independientemente del método de estimulación: rhTSH o retirada de hormona tiroidea. Estimable -T1 -T2, N0, N1, M0.

Una indicación importante para el uso de rhTSH es el control de la enfermedad. La primera evaluación sobre la eficacia de la terapia de ablación se lleva a cabo 6-12 meses después del tratamiento con yodo radiactivo. La evaluación incluye niveles de Tg estimulada por rhTSH, niveles de anticuerpos anti-Tg, ultrasonido de tiroides y gammagrafía de cuerpo completo. En más del 80% de los pacientes, los niveles séricos de Tg alcanzan los valores más altos el día 5 después de la administración de rhTSH. La evaluación de los niveles séricos de Tg después de la estimulación con TSH es el método más efectivo para monitorear la enfermedad. La sensibilidad de la medición de Tg durante el tratamiento con L-T4 es definitivamente menor: en el 20% de los pacientes con metástasis a los ganglios linfáticos y en el 5% con metástasis a distancia puede ser un falso negativo.

El seguimiento periódico de los pacientes con remisión completa de la enfermedad debe realizarse durante un período de muchos años. En pacientes con bajo riesgo de recaída, en ausencia de anti-Tg, es posible omitir la gammagrafía de cuerpo entero y solo evaluar la Tg estimulada y realizar el examen de ultrasonido del cuello y la radiografía de tórax.
El uso de rhTSH en la preparación de pacientes para el tratamiento de la enfermedad metastásica está justificado si la condición del paciente no permite una interrupción en la administración de LT4 por temor a la exacerbación de los síntomas de la neoplasia o comorbilidades, y si es imposible lograr la estimulación endógena debido a hipopituitarismo o metástasis hormonalmente activas.

1.2. Descripción de la tecnología de interés[7]

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

TIROTROPINA ALFA 0.9 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable
Grupo farmacoterapéutico: Hormonas de la hipófisis y del hipotálamo y sus análogos. Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos
Código ATC: H01AB01

[7] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica THYROGEN 0,9 MG Polvo para solucion inyectable (Tirotropina Alfa) [Internet]. [actualizado Mar 2010, citado 23 Feb 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99122002/FT_99122002.html#4-datos-cl-nicos

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La tirotropina alfa es una glucoproteína heterodimérica producida mediante tecnología de ADN recombinante. Está compuesta por dos subunidades unidas por enlaces no covalentes. El ADNc codifica una subunidad alfa de 92 aminoácidos residuales que contiene dos lugares de glicosilación ligados a N, y una subunidad beta de 118 que contiene un lugar de glicosilación. Tiene propiedades bioquímicas comparables a la hormona estimulante del tiroides (TSH). La unión de la tirotropina alfa a los receptores de TSH en las células epiteliales del tiroides estimula la captación y la organificación del yodo, así como la síntesis y liberación de tiroglobulina, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).

1.2.3. Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas se estudiaron en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado después de una dosis única intramuscular de 0,9 mg. La concentración plasmática máxima obtenida fue de 116 ± 38 mU/L, produciéndose aproximadamente a las 13 ± 8 horas después de la administración. La vida media de eliminación fue de 22 ± 9 horas. Se cree que la vía principal de eliminación de la tirotropina alfa es renal y, en menor medida, la hepática.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

FDA[8]

- Está indicado para su uso como una herramienta de diagnóstico adyuvante para la tiroglobulina sérica (Tg) examen con o sin imágenes de yodo radiactivo en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado que se han sometido previamente a una tiroidectomía.
- Está indicado para su uso como tratamiento adyuvante para la ablación con yodo radioactivo de la tiroides, restos de tejido en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía total o casi total por cáncer de tiroides bien diferenciado y que no tienen evidencia de cáncer de tiroides metastásico a distancia.

EMA[9]

- Se utiliza en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía (cirugía de tiroides) debido al cáncer, para detectar cualquier tejido tiroideo que pudiera haber quedado después de la cirugía.
- También se puede usar en combinación con yodo radiactivo para extirpar (eliminar) cualquier resto tejido tiroideo en pacientes a los que se les ha extirpado toda o casi toda la glándula tiroides y cuando el cáncer no se ha propagado a otras partes del cuerpo.

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó un registro sanitario vigente para Tirotropina Alfa 0.9 mg.[10]

[8] FDA uses. THYROGEN® (thyrotropin alfa) for injection. [actualizado 23 Marzo 2020, , citado 24 de febrero del 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process
[9] European Medicines Agency (EMA). Thyrogen. [Internet]. [actualizado 24 Nov 2021, citado 24 de febrero 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/thyrogen-epar-summary-public_en.pdf
[10] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Febrero 2022

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

TIROTROPINA ALFA 0.9 mg- Polvo para solución inyectable. No se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.[11]

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

TIROTROPINA ALFA 0.9 mg- Polvo para solución inyectable no se encuentra incluido en el PNUME.[12]

2. PREGUNTA CLINICA

En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerantes a la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia ¿El uso de tirotropina alfa polvo para solución inyectable para el rastreo corporal con radioyodo (131I), es eficaz y seguro?

Formulación PICO:

Población	Paciente con cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia.
Intervención	rhTSH para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo (131I)
Comparador	Sin comparador
Outocome (Desenlace)	Eficacia, seguridad, calidad de vida

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[13] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health

[11] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [citado 24 de febrero del 2022]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[12] Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.
[13] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.

- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>

- DYNAMED. Agente de diagnóstico, función tiroidea.
- UPTODATE. Cáncer diferenciado de tiroides: descripción general del tratamiento. Cáncer diferenciado de tiroides: tratamiento con yodo radiactivo

<u>Guías de práctica clínica</u>

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- Procedimiento estándar SNMMI/Guía de práctica EANM
- Directrices de práctica clínica de la ESMO

<u>Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)</u>

Se encontró 2 ETS:

- Una evaluación del Centro Colaborador del SUS.
- Evaluación de Tecnologías y Excelencia en Salud - Brasil. Un informe del IETSI-PERÚ.

<u>Revisiones sistemáticas y Meta-análisis</u>

Dos meta-análisis

<u>Estudios comparativos de eficacia y seguridad</u>

Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA)

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÌNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED - Agente de diagnóstico, función tiroidea[14]

- Empleado en el cáncer de tiroides para el diagnóstico y para ablación con yodo radiactivo.
- La tirotropina alfa se une a los receptores de TSH en las células epiteliales tiroideas normales o en las células cancerosas tiroideas bien diferenciadas, estimulando la captación y organificación de yodo, y la síntesis y secreción de tiroglobulina (Tg), triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). Luego, se monitorea a los pacientes para detectar aumentos en la captación de tiroglobulina y yodo en las exploraciones de diagnóstico, lo que indicaría un remanente de tiroides residual o cáncer de tiroides. Como fuente de TSH exógena, la tirotropina alfa se utiliza como herramienta diagnóstica adicional para el seguimiento de pacientes con antecedentes de cáncer de tiroides bien diferenciado.
- La exposición a productos tiroideos es común, pero los efectos clínicos son raros. La mayoría de los casos de toxicidad grave están relacionados con exposiciones prolongadas y repetidas por abuso involuntario o deliberado, existen informes de toxicidad en niños después de ingestiones únicas grandes (más de 10 mg).
- Se ha informado hipertiroidismo transitorio pero significativo inducido por tirógeno en pacientes que tienen tejido tiroideo residual o metástasis de cáncer tiroideo funcional; mayor riesgo en pacientes de edad avanzada y aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca. Se ha informado muerte dentro de las 24 horas posteriores a la administración en pacientes no tiroidectomizados y en aquellos con cáncer de tiroides metastásico a distancia; monitoreo recomendado.
- El crecimiento del tumor repentino, rápido y doloroso puede ocurrir en tejido residual o metástasis a distancia y puede provocar síntomas agudos (p. ej., hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión).
- Se han informado accidentes cerebrovasculares y hallazgos neurológicos sugestivos de accidente cerebrovascular dentro de los 20 minutos a las 72 horas posteriores a la administración en pacientes sin metástasis conocidas en el SNC.

UpToDate

Cáncer diferenciado de tiroides: descripción general del tratamiento[15]

La cirugía es el modo primario de tratamiento para los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, seguida de la terapia con yodo radiactivo y la terapia de supresión de la hormona tiroidea. Después de la cirugía inicial, los pacientes con cáncer de tiroides generalmente son manejados por endocrinólogos que se especializan en el tratamiento del cáncer de tiroides.

- La tiroglobulina sérica se puede medir mientras se toman dosis supresoras de hormona tiroidea (TSH suprimida) o con estimulación de TSH (después de la suspensión de la hormona tiroidea o después de la administración de rhTSH, las

[14] (Tirotropina Alfa). En: IBM Micromedex® DRUGDEX® (versión electrónica). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos. Disponible en: https://www.dynamed.com (citado: 24/2/2022).
[15] UpToDate [Internet]. Topic 7838 Version 25.0, Differentiated thyroid cancer: Overview of management; [actualizado el 15 de julio 2021, Citado el 24 de febrero del 2022]. Disponible en https://www.uptodate.com/

mediciones de Tg estimuladas generalmente no son necesarias en pacientes de bajo riesgo que no reciben yodo radiactivo para extirpar los restos de tiroides, o en pacientes de riesgo intermedio/alto que tienen una Tg detectable en la supresión, los valores de Tg estimulada son útiles en pacientes de riesgo intermedio y alto con una Tg suprimida indetectable para documentar una excelente respuesta a la terapia o, por el contrario, para identificar la presencia de enfermedad persistente o recurrente**.**

- Dos estudios sugirieron que la exploración de todo el cuerpo es innecesaria si las concentraciones de Tg en suero estimuladas por rhTSH son inferiores a 2 mg/mL. Otro estudio informó que una combinación de Tg estimulada con rhTSH y ultrasonido del cuello tiene un mejor valor predictivo que la Tg estimulada con rhTSH sola o en combinación con gammagrafía con yodo radiactivo.

- Cuando se realiza una exploración con yodo radiactivo de diagnóstico, se sugiere usar la estimulación con rhTSH cuando la probabilidad de requerir una terapia adicional con yodo radiactivo es baja. Si es muy probable que el paciente necesite terapia adicional con yodo radiactivo (pacientes de alto riesgo), el enfoque preferido es la suspensión de la hormona tiroidea.

Cáncer diferenciado de tiroides: tratamiento con yodo radiactivo[16]

La terapia con yodo radiactivo se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado desde la década de 1940. El tejido tiroideo tiene una capacidad única para absorber el yodo de la sangre. Al igual que el yodo, el yodo radiactivo se absorbe y se concentra en las células foliculares de la tiroides porque tienen un transportador de yoduro de sodio en la membrana.

- Existen dos métodos para aumentar la TSH, al retirar la hormona tiroidea o la administración de rhTSH para la ablación rutinaria de restos de yodo radiactivo (destrucción del tejido tiroideo residual normal) con exploración de seguimiento y cuando se administra yodo radiactivo como tratamiento adyuvante (destrucción de la enfermedad residual microscópica) en pacientes de riesgo bajo e intermedio.
- En un ensayo multicéntrico, 752 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo (papilar o folicular; tumor, ganglio, metástasis [TNM] estadio T1 y N1 o NX, T1 >1 a 2 cm con cualquier N, o T2N0; M0) fueron asignados aleatoriamente en un diseño factorial de dos por dos a dosis bajas o altas de 131-I (30 versus 100 mCi) y a la ablación con la retirada de la hormona tiroidea frente a la administración de rhTSH. Las tasas de ablación completa a los 6 a 10 meses fueron similares (89,1% y 88,9% en pacientes que recibieron rhTSH y en los que se les retiró la hormona tiroidea. Los resultados no cambiaron cuando el análisis se restringió a los 684 pacientes que recibieron yodo radiactivo y pudieron ser evaluados (91,7% y 92,9%). La eficacia también fue equivalente con cualquier dosis.
- En un ensayo multicéntrico similar, 438 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado de bajo riesgo (etapa TNM T1 a T3 con posible afectación de los ganglios linfáticos pero sin metástasis a distancia y sin enfermedad residual microscópica) se asignaron al azar a dosis bajas o altas de yodo radiactivo (30 frente a 100 mCi [1,1 frente a 3,7 GBq]) cada una combinada con la abstinencia

[16] UpToDate [Internet]. Topic 7818 Version 35.0, Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment; [actualizado el 24 de junio 2020, Citado el 24 de febrero del 2022]. Disponible en https://www.uptodate.com/

de rhTSH o de hormona tiroidea. Las tasas de ablación exitosa fueron similares (87.2% y 86.8% para quienes recibieron rhTSH versus retiro de hormona tiroidea).

- En un estudio prospectivo que informó datos de seguimiento de 10 años, los resultados fueron similares en pacientes tratados con yodo radiactivo (30 mCi [1,1 GBq]) después de la estimulación con rhTSH versus la suspensión de la hormona tiroidea. De manera similar, un estudio retrospectivo con una mediana de seguimiento de nueve años demostró una efectividad similar de la rhTSH y la suspensión de la hormona tiroidea en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto.
- Para los pacientes tratados con yodo radiactivo para la ablación de restos de tiroides, el hipotiroidismo se puede evitar por completo mediante la administración de rhTSH antes de la administración de 131-I.Con este método, el paciente continúa con su dosis habitual de T4; La rhTSH (0,9 mg) se administra por inyección intramuscular en dos días consecutivos, seguida de la administración de yodo radiactivo al día siguiente de la segunda inyección (es decir, el tercer día). Los niveles séricos de tiroglobulina (Tg) se obtienen 72 horas después de la segunda inyección de rhTSH (el quinto día) y se realiza una exploración de todo el cuerpo posterior al tratamiento de dos a siete días después de la administración de yodo radiactivo.
- En los pacientes en los que se realiza una exploración previa al tratamiento (diagnóstico), la dosis de exploración se administra posterior a la segunda dosis de rhTSH, y la exploración de diagnóstico y la terapia, si es necesario, se realizan al día siguiente.
- Debido al mayor costo y la vida media más corta del 123-I, la mayoría de los centros usan el 131-I (aproximadamente 4 a 5 mCi) como isótopo principal para el rastreo de cuerpo entero de seguimiento de 6 a 12 meses después. En nuestro centro, la exploración de diagnóstico inicial realizada antes de la ablación de rhTSH se realiza con 2 a 4 mCi de 123-I, mientras que todas las demás exploraciones de seguimiento de rutina se realizan con 5 mCi de 131-I.
- Sugieren utilizar el apoyo de rhTSH en todos los pacientes que requieren gammagrafía con yodo radiactivo, a menos que se crea que es probable que necesiten una terapia posterior con yodo radiactivo que se realiza preferiblemente mediante la suspensión de la hormona tiroidea. Por lo general, las imágenes se realizan a las 48 horas con el enfoque de rhTSH o de 48 a 72 horas después de la suspensión de la hormona tiroidea.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Procedimiento estándar SNMMI/Guía de práctica EANM para la evaluación y terapia de medicina nuclear de cáncer de tiroides diferenciado[17]

La estrategia actual para la gestión es un enfoque estratificado por riesgo basado en información de histopatología quirúrgica, marcadores moleculares, niveles de tiroglobulina (Tg) postoperatoria y estudios de imagen anatómicos/funcionales.

Tradicionalmente, la tiroidectomía (casi) total se realizaba en la mayoría de los pacientes con CDT, con lobectomía reservado para nódulos citológicamente indeterminados, la decisión de vigilancia activa se basa principalmente en el riesgo de progresión relacionado con la edad.

[17] Anca M. Avram, Katherine Zukotynski, Helen Ruth Nadel, Luca Giovanella. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer. Journal of Nuclear Medicine Feb 2022, Disponible en: https://jnm.snmjournals.org/content/63/2/189

En la evaluación posoperatoria en pacientes con 131I terapia se considera:

- La preparación del paciente para la óptima captación de 131I, 1 o 2 semanas de dieta baja en yodo y estimulación adecuada de TSH 30 mUI/L medida 1 - 3 días antes de la administración de 131I ya sea por retiro de la hormona tiroidea o por estimulación con rhTSH.
- Para mujeres en edad fértil (12años – 50años) se requiere una prueba de embarazo negativa dentro de las 72 horas antes de la primera inyección de rhTSH
- El protocolo de estimulación hipotiroidea tiene 2 variantes: a) Retirar el L-T4 (levotiroxina) o b) Sustitución de T4/ T3 (levotiroxina/ iotironina).
- Para pacientes con limitada función de la hipófisis se aconseja proceder a la administración de estimulación con TSH exógena (rhTSH inyectable)
- La elevación de TSH se obtiene mediante la administración de rhTSH (Thyrogen ® Stimulation Protocol): 0,9mg de rhTSH se administra por vía intramuscular durante 2 días consecutivos, seguida de 131I, la actividad trazador 131I se administra después de la 2ª inyección de rhTSH.
- La elección e relación al retiro de la hormona tiroidea frente al empleo de rhTSH debe individualizarse para cada paciente. En el contexto de la enfermedad metastásica, es posible utilizar la estimulación con rhTSH, sin embargo, la combinación de preparación de retiro de la hormona tiroidea (THW) y guía por dosimetría es clínicamente seguro ya que después del empleo de rhTSH se requiere una mayor evaluación del paciente.
- El tratamiento adyuvante es más complejo en cuanto al uso de rhTSH ya que este concepto solo se introdujo mucho después de que se completaran los estudios que empleaban rhTSH para la ablación de restos. Sin embargo, la rhTSH está registrada para su uso en el postoperatorio inicial.
- Por lo tanto, en caso de tratamiento adyuvante, tanto rhTSH como THW deben ser consideradas de acuerdo con las características médicas individuales del caso, factibilidad económica, calidad de vida y eficacia esperada.

Cáncer de tiroides: Directrices de práctica clínica de la ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento[18]

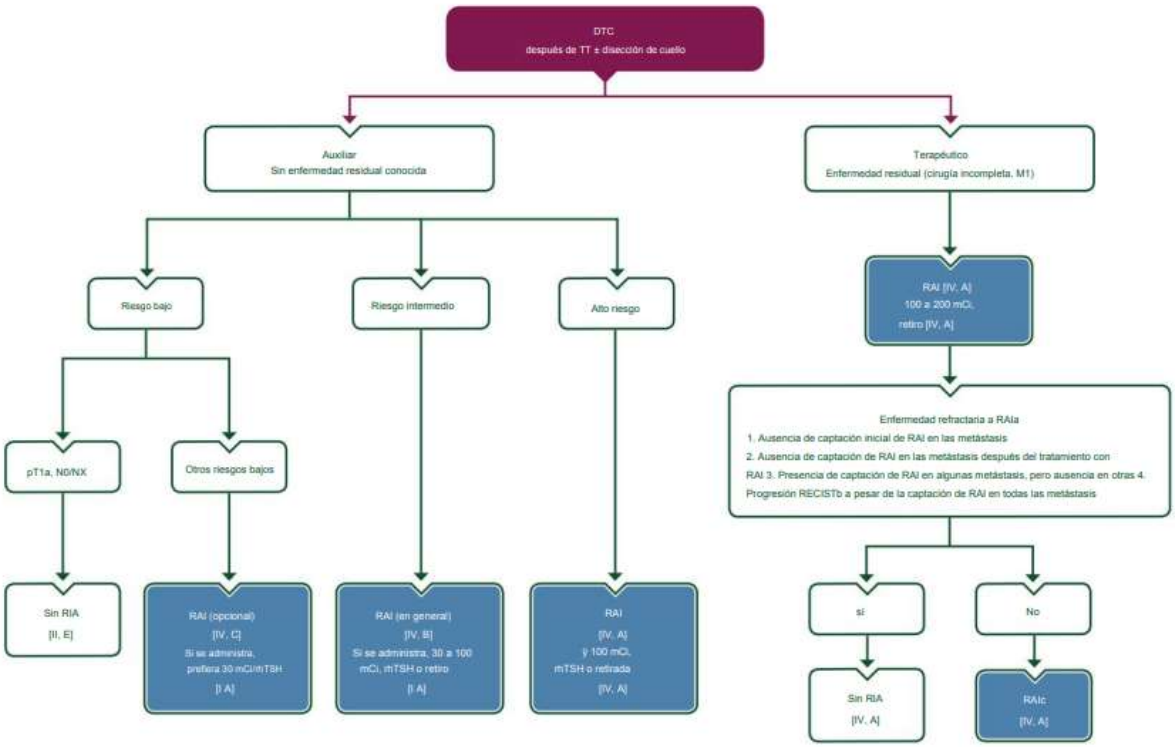
El manejo de los tumores está determinado de acuerdo a la valoración preoperatoria del paciente, siendo la tiroidectomía el tratamiento estándar en la mayoría de casos.

- El empleo del yodo radio activo (RAI) se administra después de la tiroidectomía total por muchas razones: Para eliminar el remanente tiroideo normal, asegurando así los niveles de Tg sérica indetectables (en ausencia de tejido neoplásico), que facilitan el seguimiento (ablación de remanentes); para irradiar presuntos focos de células neoplásicas, reduciendo así el riesgo de recurrencia (terapia adyuvante); y para tratar enfermedades persistentes o recurrentes (tratamiento de enfermedad).
- En los tres casos, la administración de RAI debe ir seguida de una exploración de cuerpo entero con yodo-131 (131I) para clasificar la enfermedad y documentar la avidez de 131I de cualquier lesión estructural.
- Para optimizar la captación de isótopos, se debe administrar RAI después de la estimulación con hormona estimulante de la tiroides (TSH), lo que se puede lograr retirando la levotiroxina durante 4 a 5 semanas, idealmente hasta que los niveles séricos de TSH alcancen 30 mUI/ml. Alternativamente, se puede administrar TSH

[18] Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K. (2019). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. doi:10.1093/annonc/mdz400

humana recombinante (rhTSH) (dos inyecciones diarias de 0,9 mg de rhTSH seguidas de RAI el día 3). El nivel de TSH resultante no suele medirse (a menos que surjan dudas sobre si las inyecciones se han administrado correctamente).

- Se prefiere la suspensión de levotiroxina si hay metástasis a distancia. El uso de rhTSH se asocia con una calidad de vida superior a corto plazo.
- En la terapia con RAI Los pacientes con metástasis a distancia deben recibir 100–200 mCi (3,7–7,4 GBq) de 131I después de la estimulación con TSH [IV, A]. Esto último se puede lograr con la retirada de levotiroxina o, si la retirada está clínicamente contraindicada o el paciente tiene hipopituitarismo, con inyecciones de rhTSH.



5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

BRASIL

Centro Colaborador del SUS. Evaluación de Tecnologías y Excelencia en Salud.[19] Thyrogen® (alfatirotropina) para la elevación de TSH en pacientes con cáncer de tiroides postiroidectomía. 2016

De acuerdo a la evaluación realizada para el uso de tirotropina alfa, esta describe:
Esta indicado como tratamiento adyuvante para la ablación con yodo radiactivo del tejido tiroideo remanente en pacientes que también se han sometido a una tiroidectomía total o subtotal por cáncer de tiroides diferenciado.

[19] Ribeiro, M., Barbosa, W., & Barreto, J. (2016). Thyrogen® (alfatirotropina) para elevação do TSH em pacientes com câncer de tireoide pós tireidectomia. Citado 25 de febrero de 2022, de http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434375.pdf website: https://sites.bvsalud.org/redetsa/en/brisa/?lang=en&sort=&format=summary&count=10&page=1&q=tirotropina+alfa+

Pregunta: Eficacia y seguridad de la tirotropina alfa en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado o medular.

Resultados de la evidencia: Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas que evaluaron los efectos de la TSH humana recombinante (rhTSH) y la retirada de la hormona tiroidea (THW) para la ablación con yodo radiactivo2 de tejidos tiroideos remanentes en el DTC no encontrando resultados en la evaluación del CMT.

- Tu et al (2014) realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios compararon los efectos de rhTSH y THW en la estimulación de TSH antes de la ablación de los restos de CDT con un total de 1535 pacientes Las tasas de ablación del grupo rhTSH y el grupo THW no fueron significativamente diferentes. Los resultados indican que la administración de rhTSH resultó en una tasa de ablación similar a la de THW para pacientes con DTC, pero la rhTSH proporcionó una mejor calidad de vida en el momento de la ablación.
- Pak et al. (2014) evaluaron la eficacia de rhTSH versus THW antes de la ablación del remanente con yodo radiactivo en el CDT, revisaron seis ensayos clínicos de 1660 pacientes que compararon el éxito de la ablación entre rhTSH y THW a los 6 a 12 meses. Cuando el éxito de la ablación se definió como un límite de tiroglobulina (Tg) de 1 ng/mL o un límite de Tg de 1 ng/mL además de la modalidad de imagen, los resultados de rhTSH y THW fueron similares.
- El Sistema Único de Salud (SUS) cuenta actualmente con un Protocolo Clínico y Directriz Terapéutica en Oncología. De acuerdo con esta Ordenanza, el tratamiento de la CDT en el ámbito de la asistencia sanitaria incluye cirugía (tiroidectomía), radioterapia, radioterapia externa y quimioterapia, esta última restringida al tratamiento paliativo y en casos específicos.
- No encontraron recomendaciones de agencias internacionales u organismos internacionales.

Conclusiones: El tratamiento postiroidectomía con yodo radiactivo está indicado para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, pero no para el cáncer medular de tiroides. No hay diferencias entre la rhTSH y la suspensión de la hormona tiroidea en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado.

PERÚ

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI[20] Uso de tirotropina recombinante humana (rhTSH) en rastreo corporal total con radioyodo (131 I), en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia.

De acuerdo al IETSI, el informe expone la evaluación de la tecnología del uso de la tirotropina alfa o tirotropina recombinante humana (rhTSH) como preparación para el rastreo corporal total con radioyodo. Esta evaluación es específica para pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de tiroides diferenciado en los que el retiro de levotiroxina no es tolerado. Realizado a solicitud del comité del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

[20] INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI. (2016). Uso de tirotropina recombinante humana (rhTSH) en rastreo corporal total con radioyodo (131 I), en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia (DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016). ESSALUD.

El rhTSH se distribuye cómo un producto liofilizado estéril y no pirogénico para ser administrado por vía intramuscular después de su reconstitución. Al ser usado como preparación para el RCT con radioyodo 131I, el rhTSH se administra durante dos días seguidos, administrándose radioyodo a las 48 horas de la segunda dosis.

Metodología: Realizaron una búsqueda sistemática respecto al uso de rhTSH para realizar un rastreo corporal total con radioyodo para la detección cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia incluyendo estudios publicados desde el año 1990. En fuentes como: FDA, DIGEMID, MEDLINE, Web of Science, ScienceDirect, Cochrane, OMS, NIH.

Resultados:

- En las guías de práctica clínica mencionan a la American Thyroid Asociation(2016) que determina en tres casos clínicos primarios pueden usar de forma indistinta el rhTSH o la suspensión de la terapia hormonal. La British Thyroid Associatión (2015) recomienda el uso de rhTSH como método de estimulación de Tg y preparación de RCT en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado, en comparación a la suspensión de la terapia hormonal, debido a una mejor calidad de vida y costo efectividad. La NCCN (2015) Menciona que esta prueba no es específica para carcinoma de tiroides en pacientes que no han tenido una tireidoctomía y ablación de tejido remanente, además que es indistinto el uso de rhTSH o suspensión de la terapia hormonal.
- La revisión sistemática cita a Blamey et al (2005) evaluaron la eficacia, seguridad y costo efectividad de la rhTSH de documentos entre 1980 y 2002, determinando que el uso del rhTSH como agente diagnóstico aparenta ser seguro, pero tiene menor precisión diagnóstica que la preparación mediante suspensión temporal de la terapia hormonal.
- En sus estudios primarios Landenson et al (1997) evaluó la eficacia y efectos secundarios de la administración de rhTSH en comparación con el retiro de la terapia hormonal en pacientes con carcinoma de tiroides previamente tratado, donde la media de captación 131I fue más alta al retiro de la hormona tiroidea comparado con rhTSH(n=47, 0,4+/-0,7% vs 0,3+/-0,6%), además los pacientes reportaron más síntomas de hipotiroidismo al retirar la terapia hormonal. Haugen et al (1999) compararon el efecto de dos regímenes de rhTSH contra el retiro de la terapia hormonal los pacientes fueron aleatorizados en 2 brazos recibiendo 0.9mg de rhTSH cada 24 horas en 2 dosis un grupo y el otro grupo con 0,9mg de rhTSH cada 72 horas en 3 dosis. 76,85% contaron con imágenes concordantes, no encontraron diferencias significativas en el número de imágenes superiores en general (p=0,108) los pacientes manifestaron más síntomas con el retiro de la terapia hormonal que después de aplicar rhTSH.
- Ninguno de los estudios aleatorizó la secuencia de pruebas.
- A la fecha de elaboración del informe, el IETSI no encontró evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Aunque la evidencia no fue contundente con respecto al uso de la rhTSH como una primera opción para el rastreo corporal total con radioyodo consideran que es útil y la única alternativa como prueba diagnóstica para pacientes que no puedan suspender el tratamiento hormonal, por tal motivo el IETSI aprobó el uso de la tirotropina recombinante humana (rhTSH).

ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la administración tirotropina recombinante humana (rhTSH) con radioyodo debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

Diagnóstico/condición de salud	Paciente postoperado de cáncer diferenciado de tiroides, con sospecha de recurrencia en el que se requiera realizar una evaluación diagnostica mediante rastreo corporal total con radioyodo, debidamente sustentado por el médico tratante
Grupo Etario	Sin restricciones
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Intolerante la suspensión de levotiroxina por alguna de la siguientes condiciones: • Pacientes que no elevan TSH por causas diversas • Hipotiroidismo secundario • Panhipopituitarismo • Pacientes donde no es recomendable retirar la terapia supresiva y presenta riesgos a su salud por permanecer en un estado hipotiroideo clínico por tiempo prolongado
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.	Solicitud firmada por el médico asistente tratante, adjuntando exámenes auxiliares que sustenten la intolerancia a la suspensión de levotiroxina. En casos en los que no se pueda demostrar la intolerancia a la suspensión de la terapia hormonal por medio de exámenes auxiliares, se debe presentar evidencias de signos y síntomas marcados de hipotiroidismo, posterior a la suspensión de la terapia hormonal mediante el uso de escalas estandarizadas como la escala de Billewicz
Presentar la siguiente información debidamente documentada trimestralmente para el seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.	Documentación del uso de la rhTSH para la preparación del rastreo corporal total con radioyodo (I^{131}): • Resultado de niveles de TSH 24 horas después de aplicación de dosis final de rhTSH

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

You et al (2014)[21] realizaron un meta-análisis para comparar los efectos de la tirotropina humana recombinante (rhTSH) y la abstinencia de la hormona tiroidea (THW) en la estimulación de la tirotropina antes de la ablación remanente del cáncer diferenciado de tiroides (DTC). El resultado principal del meta-análisis fue una comparación de la tasa de éxito de la ablación del tratamiento con yodo-131, Los resultados secundarios del meta-

[21] You, J., Wang, S., Huo, Z., Lin, Y., Li, X. y Wang, S. (2014) Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: A meta-analysistotal: Radiotherapy and Oncology, 110(1), 25–30. doi:10.1016/j.radonc.2013.12.018

análisis fueron las comparaciones de la calidad de vida (CdV), los niveles de tiroglobulina previos a la ablación, los eventos adversos, los días de aislamiento hospitalario y los gastos entre los dos métodos de estimulación con tirotropina. Se incluyeron en el análisis siete ECA que involucraron un total de 1535 pacientes

Resultados primarios:

- **Las tasas de ablación del grupo rhTSH y el grupo THW no fueron significativamente diferentes** (RR = 0,97, IC del 95 %: 0,94–1,01, p = 0,1).
- El análisis de los subgrupos que recibieron diferentes dosis de yodo radioactivo se realizó tanto para el grupo rhTSH como para el grupo THW.
- En el subgrupo de dosis alta, no hubo diferencias significativas en las tasas de éxito de la ablación entre el tratamiento con rhTSH y THW (Cociente de riesgo RR = 0,98, IC del 95 %: 0,94–1,03, p= 0,44).
- Se encontró un resultado similar en el subgrupo de dosis baja (RR = 0,96, IC del 95 %: 0,92–1,01, p = 0,13).
- En el grupo de rhTSH, el RR agrupado para la tasa de ablación entre el tratamiento con dosis bajas de yodo-131 y el tratamiento con dosis altas de yodo-131 fue de 0,92 (IC del 95 %: 0,55–1,55, p = 0,75).
- Se observó un resultado similar en el grupo THW: RR = 1,00 (IC del 95 %: 0,95–1,06, p = 0,88).

Resultados secundarios:

- Los pacientes del grupo rhTSH tuvieron una mejor calidad de vida (QoL) que los del grupo THW el día de la ablación (RR = 3,92, IC del 95 %: 3,44–5,40, p < 0,00001).
- No hubo diferencia en la CdV 3 meses después de la ablación (RR = 0,9, IC del 95 %: 2,20–0,39, p = 0,17).
- No hubo diferencias significativas en los niveles séricos de tiroglobulina (Tg) medidos justo antes de la ablación de restos de yodo radiactivo (niveles de tiroglobulina previos a la ablación) (RR = 0,14, IC del 95 %: 0,73–0,45, p = 0,65).
- No hubo diferencias significativas en los días de aislamiento hospitalario (RR = 10,51, IC 95%: 32,79-11,73, p = 0,35).

Resultado clínico	Nº de estudios	Cociente de riesgos (IC 95 %, p)	valor de p para Chi2	I^2 (95% IC) para RR (%)
QoL el día de la ablación	3	3,92 (3,10–4,74, <0,00001) 3,30	0,20	32
CdV en el subgrupo de dosis bajas el día de la ablación	2	(2,19–4,41, <0,00001) 4,22 (3,08–	0,69	0
QoL en el subgrupo de dosis alta el día de la ablación	3	5,36, <0,00001) 0,90 (2,20–0,39,	0,13	42
CV a los 3 meses de la ablación	1	0,17) 0,14 (0,37–0,45, 0,65)	0,27	19
Nivel de tiroglobulina	5	04,8 0,4,04) 0,13 (5,13–4,88,	0,08	52
Nivel de tiroglobulina en el subgrupo de dosis baja	3	0,96) 10,51 (32,79–11,73, 0,35)	0,27	24
Nivel de tiroglobulina en el subgrupo de dosis alta	3		0.06	64
Días de aislamiento hospitalario	2		0.0006	91

CV: calidad de vida; Razón de riesgo: grupo THW vs. grupo rhTSH.

La calidad de vida el día de la ablación, evaluada a través del SF-36, fue significativamente diferente para los pacientes que habían recibido rhTSH en comparación con aquellos sometidos a THW, probablemente debido a los efectos del hipotiroidismo aunque estos síntomas duran poco tiempo.

Los revisores sugieren que el tratamiento con rhTSH es más costoso y requiere más consultas para el paciente.

El uso de rhTSH puede conducir a una mejor calidad de vida durante el período inicial de tratamiento con yodo radioactivo, pero puede ser más costoso y requerir más visitas a la clínica. La elección del método de estimulación con TSH debe basarse en la situación clínica y económica de cada paciente. Además, en DTC los pacientes deben recibir dosis bajas de yodo-131 siempre que sea posible.

Pak et al (2014)[22] Realizaron una evaluación sistemática con meta-análisis dónde evaluaron la eficacia de la hormona recombinante humana (rhTSH) frente a la retirada de la hormona tiroidea (THW) antes de la ablación de restos de yodo radiactivo (RRA) en el cáncer de tiroides. En este estudio se incluyeron ensayos controlados aleatorios que compararon el éxito de la ablación entre rhTSH y THW entre 6 y 12 meses después de la ARR. Se incluyeron seis ensayos con un total de 1660 pacientes.

- No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de éxito de la ablación entre los estudios, cuando la ablación exitosa de la tiroides remanente se definió únicamente como un valor de corte de Tg de 1 ng/mL
- Cuando se combinaron los estudios que utilizaron dosis bajas y altas, el meta-análisis de efectos fijos tampoco mostró diferencias significativas en las tasas de éxito de la ablación (RR, 0,99; IC del 95 %: 0,96-1,03, P = 0,73, I 2 = 0 %).
- Cuando el éxito de la ablación se definió como un valor de corte de Tg de 1 ng/ml más la modalidad de imagen, no hubo una diferencia significativa en la tasa de éxito de la ablación entre rhTSH y THW (RR, 0,97; IC del 95 %: 0,90-1,05,P = 0,49, I2 = 0%).
- Cuando se adoptó un valor de corte de Tg de 2 ng/mL como criterio para el éxito de la ablación, no hubo una diferencia significativa en la tasa de éxito de la ablación entre rhTSH y THW (RR, 1,03; IC del 95 %: 0,95-1,11, P = 0,48, I2 = 0%).
- Cuando el éxito de la ablación se definió como un valor de corte de Tg de 2 ng/mL más la modalidad de imagen, nuevamente no hubo una diferencia significativa en la tasa de éxito de la ablación entre los dos métodos de preparación (RR, 1,02; IC del 95 %: 0,95-1,09, P = 0,66, I2 = 3%).
- Cuando el éxito de la ablación se definió como solo un 131 I-WBS negativo, no se encontraron diferencias entre los subgrupos que utilizaron un valor bajo (RR, 0,99; IC del 95 %: 0,93-1,06, P = 0,84) y alto (RR, 0,96; IC del 95 % 0,90-1,01, P = 0,13).
- En general, las diferencias entre rhTSH y THW no fueron estadísticamente significativas (RR, 0,97; 0,93-1,02, P = 0,21, I 2 = 25%).

Además de mostrar una tasa de éxito de ablación similar a la THW, se han sugerido otras ventajas de la rhTSH sobre la THW. La rhTSH preserva una mejor calidad de vida, ya que fue desarrollado para evitar el hipotiroidismo.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

Borget et al. (2015)[23] Evaluaron datos a nivel de paciente del ensayo ESTIMABL (enfoque basado en ensayos). Este fue un ensayo multicéntrico de fase III en el que los pacientes con cáncer de tiroides que se sometieron a tiroidectomía total se asignaron al

[22] Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, Kim EE, Lee DS, Chung JK. The Effectiveness of Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal Prior to Radioiodine Remnant Ablation in Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Korean Med Sci. 2014 Jun;29(6):811-817. https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.811
[23] Borget I, Bonastre J, Catargi B, Déandréis D, Zerdoud S, Rusu D, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2885-92. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6722. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240230.

azar a una de cuatro estrategias, y cada estrategia combinó un método de estimulación con TSH (THW o rhTSH) y una actividad de 131 I (1,1 o 3,7 GBq)

- Los objetivos de este artículo fueron presentar los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y una evaluación del costo efectividad realizada junto con este ensayo.
- **Los pacientes que se habían sometido a THW exhibieron un deterioro significativo (P < 0,001) de la CVRS con la administración de 131 I en comparación con los pacientes con rhTSH.**
- La actividad de 131 I no tuvo ningún impacto en la CVRS.
- Utilizando el cuestionario EQ-5D, en la administración de 131 I, los pacientes THW tenían significativamente más problemas con la movilidad y las actividades habituales que los pacientes rhTSH.
- Los costos se evaluaron desde la perspectiva de la sociedad francesa y se expresaron en euros del 2013.

Table 1. Unit Cost and Sources

Resource	Unit Cost (€)	Source
Drug		
rhTSH (Thyrogen; Genzyme, Cambridge, MA)	€379 per vial	Drug consumption database published in France[21]
Hospital stay		
Variable cost (per stay)	€508	French National Cost Survey, using the 10M121 diagnosis-related group code
Fixed cost for 1 day in the hospital (inpatient) for radioiodine administration	€510	
Transportation cost		
Ambulance	€57 + €2/km	French health insurance reimbursement tariffs
Patient transport car	€13 + €1/km	
Taxi	€2 + €1/km	
Personal car	€0.32/km	
Indirect costs		
Average daily wage (loss of productivity)	€198 per day	National added value per inhabitant

NOTE. €1 = US$1.066.

El horizonte de tiempo se fijó en 8 ± 2 meses porque no se esperaba ninguna diferencia en los puntajes de utilidad o costos entre las estrategias después de la evaluación de la ablación tiroidea, no se produjo ninguna muerte durante el período de 8 meses.

En la administración de 131 I, la CVRS fue significativamente mejor en todos los dominios de SF-36 para pacientes con rhTSH que después de THW, porque la rhTSH evita el hipotiroidismo.

Los análisis de costo-efectividad sobre el uso de rhTSH han reportado resultados heterogéneos en la literatura. Mernagh et al 12 encontraron que la rhTSH era rentable (ICER, 958 €/QALY) en el contexto alemán, utilizando un modelo de Markov y un horizonte de vida.

Aplicando el mismo modelo en el contexto canadiense, la rhTSH siguió siendo muy rentable, con una ICER de $1520/QALY.

En el contexto de EE. UU., la ICER de rhTSH fue de $52 554/QALY. El costo de las inyecciones de rhTSH se vio compensado por la reducción de los costos de licencia por enfermedad y hospitalización. Aunque es considerado poco rentable.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

Los resultados ya incluye el ensayo que se describe a continuación, Mallick et al (2012).

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Mallick et al (2012)[24] Realizaron un ensayo aleatorizado que comparaba dosis bajas y altas de yodo radiactivo, cada una en combinación con la retirada de tirotropina alfa o de hormona tiroidea antes de la ablación. En 29 centros del Reino Unido los pacientes entre16 a 80 años que tenían un estadio tumoral T1 a T3, con posible diseminación a los ganglios linfáticos cercanos pero sin metástasis. Los criterios de valoración fueron la tasa de éxito de la ablación a los 6 a 9 meses, los eventos adversos, la calidad de vida y la duración de la estancia hospitalaria.

- Los criterios de elegibilidad fueron una edad de 16 a 80 años.
- El escaneo de diagnóstico de todo el cuerpo se realizó de 6 a 9 meses después de la ablación con el uso de yodo-131 (140 a 185 MBq).
- Los criterios de valoración secundarios fueron el número de días de hospitalización; eventos adversos durante la ablación y 3 meses después de la ablación, según Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 3.0

Durante la ablación y hasta 1 semana después del procedimiento, ningún paciente presentó un evento adverso con un grado de severidad. La proporción de pacientes que tuvo algún evento adverso fue del 21 % entre los que recibieron dosis bajas de yodo radioactivo frente al 33 % entre los que recibieron dosis altas de yodo radioactivo (p = 0,007), con tasas de dolor de cuello (7 % frente a 17 %) y náuseas (4% vs. 13%) a favor del grupo de dosis baja.

Las tasas de eventos adversos fueron similares en el grupo de tirotropina alfa y en el grupo al que se le retiró la hormona tiroidea, aunque hubo una tendencia a favor del grupo de tirotropina alfa (23 % frente a 30 %, P = 0,11). Tres meses después de la ablación, las tasas de eventos adversos fueron del 27 % en el grupo de dosis baja frente al 24 % en el grupo de dosis alta (p = 0,55) y del 27 % en el grupo de tirotropina alfa frente al 24 % en el grupo tratado con hormona tiroidea. Retiro (P = 0,34).

Seis pacientes tuvieron un evento adverso grave, uno en el grupo de dosis baja (una fractura de columna) y cinco en el grupo de dosis alta (vómitos de sangre, dolor torácico [en dos pacientes], dolor pélvico e insuficiencia renal aguda). El médico a cargo de la atención del paciente consideró que ninguno de los eventos estaba causalmente relacionado con las intervenciones del ensayo sobre la base de la evaluación clínica. La tasa de eventos adversos fue menor para los pacientes que recibieron dosis bajas de yodo radiactivo más tirotropina alfa (16 %) que para los que recibieron dosis altas de yodo radiactivo más retiro de hormona tiroidea (35 %, P = 0,001) o dosis altas de yodo radiactivo más tirotropina alfa (30%, P=0.01).

[24] Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med. 2012 May 3;366(18):1674-85. doi: 10.1056/NEJMoa1109589. PMID: 22551128.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[25]

El CENAFyT al 7 de marzo del 2022, tiene registrados 4 casos de reacciones adversas asociada al principio activo tirotropina alfa en la base de datos nacional de farmacovigilancia. Los reportes fueron emitidos en el 2017 (01), 2018 (02) y 2019 (01).

Tres casos se reportaron en pacientes de sexo femenino, todos los casos en pacientes mayores de 18 años, las reacciones adversas reportadas fueron: Nauseas (03) fatiga (01), mareo (01), cefalea, (01), hipertensión (01), parestesia (01), faringitis (01), erupción eritematosa (01), vómitos (01).

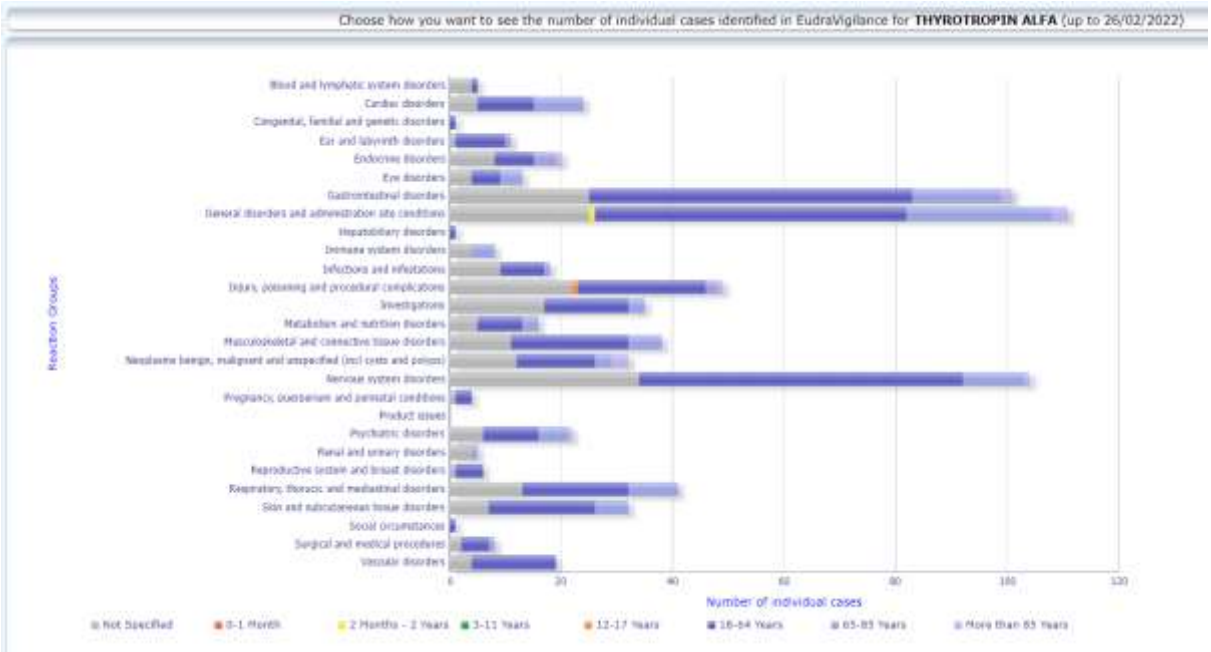
7.4 VigiAccess[26]

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde el año 2000 hasta el 2022 se recuperaron un total de 1536 tipos de reacciones adversas del medicamento tirotropina alfa.

En relación al número de reacciones adversas reportados podemos observar en Europa 858 casos (56%) seguido de América 612 casos (40%), siendo más prevalente en mujeres 1,105 casos (72%).

7.5 Eudravigilancia[27]

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta 26 de febrero del 2022 se reportaron 303 casos de sospecha de reacciones adversas para tirotropina alfa, divididos de la siguiente forma:



[25] Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: 07 Mar 2022]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/
[26] WHO. Uppsala Monitoring Centre. Tirotropina alfa. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 01 Mar 2022]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/
[27] EMA. EudraVigilance.Tirotropina alfa. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 01 Marz 2022]. Disponible en: https://www.adrreports.eu/en/index.html

8. DATOS DE CONSUMO

No se ha reportado consumo de Tirotropina alfa 0.9 mg inyectable por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud en la plataforma SISMED[28], se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

De acuerdo a la solicitud de EsSalud para la inclusión del medicamento, indica los valores de consumo en el 2019:

V.- EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA:

El costo del producto farmacéutico tirotropina alfa está descrito en la siguiente tabla:

Costos del año 2019 de producto farmacéutico tirotropina alfa – 0, 9 mg – FR

PRODUCTO FARMACÉUTICO	PRECIO UNITARIO PROMEDIO	COSTO TOTAL 2019	UNIDADES CONSUMIDAS 2019
Tirotropina alfa	2478,99	123.949,50	50

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

A la fecha de la revisión, no se cuenta con registros de precios en el sector público. El observatorio de precios de DIGEMID refiere el precio de la cadena Boticas y Salud.

Reporte de Precio de Medicamento

Se registra la venta del producto en un establecimiento farmacéutico privado.

Costo tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad por mes	Costo tratamiento/ mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/ año/ paciente S/.
THYROGEN 0.9 mg Polvo para Solución Inyectable	Cada 24 horas por 2 días	2851.22	2	5,702.44	5,702.44

10. RESUMEN

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicita la inclusión TIROTROPINA ALFA 0,9 mg-FR al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de

[28] MINSA. SISMED. Pravastatina. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 27 Feb 2022; Fecha de consulta: 01 Mar 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerantes a la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia. El Nº de casos al año es de 482 según la solicitud.

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino. La tasa de incidencia se caracteriza por un aumento constante. Sin embargo, no se acompaña de un aumento de la mortalidad, al contrario se observa una reducción significativa debido a que se diagnostica el cáncer en etapas más tempranas y se mejora la efectividad del tratamiento.
Más del 90% de todos los CT son cánceres de tiroides diferenciados (DTC), con una supervivencia de 10 años en el 90-95% de los casos. Como resultado del tratamiento, más del 80% de los pacientes se recuperan, aunque en un 15% de los casos se observa recidiva local, diagnosticándose metástasis a distancia en un 5-10% de los casos, el seguimiento debe realizarse durante un período de muchos años. En pacientes con bajo riesgo de recaída, en ausencia de anti-Tg, es posible omitir la gammagrafía de cuerpo entero y solo evaluar la Tg estimulada y realizar el examen de ultrasonido del cuello y la radiografía de tórax. El uso de rhTSH en la preparación de pacientes para el tratamiento de la enfermedad metastásica está justificado si la condición del paciente no permite una interrupción en la administración de LT4.

La tirotropina alfa es una glucoproteína heterodimérica producida mediante tecnología de ADN recombinante. La unión de la tirotropina alfa a los receptores de TSH estimula la captación y la organificación del yodo, así como la síntesis y liberación de tiroglobulina, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). La práctica habitual para conseguir niveles de TSH elevados, ha sido la supresión hormonal, lo cual normalmente provoca que los pacientes experimenten signos y síntomas de hipotiroidismo. Con el empleo de tirotropina alfa, se consigue la estimulación necesaria para la captación de yodo radioactivo y la liberación de tiroglobulina, después de la inyección, la concentración plasmática máxima obtenida fue de 116 ± 38 mU/l, produciéndose aproximadamente a las 13 ± 8 horas después de la administración. La vida media de eliminación fue de 22 ± 9 horas. La vía de eliminación de la tirotropina alfa es renal y en menor medida la hepática.

Su uso está aprobado por la FDA y la EMA indicado como una herramienta de diagnóstico en pruebas de yodo radiactivo en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado que se han sometido previamente a una tiroidectomía y como tratamiento adyuvante para la ablación con yodo radioactivo de la tiroides, en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía total o casi total por cáncer de tiroides bien diferenciado y que no tienen evidencia de cáncer de tiroides metastásico a distancia.

Tirotropina alfa 0.9 mg polvo para solución inyectable no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, y no se encuentra incluido en el PNUME.

En los sumarios y guías de práctica clínica describen el beneficio de la aplicación de la tirotropina alfa en casos específicos, siempre que no sea posible suspender la hormona tiroidea en el paciente.

Respecto a la eficacia comparativa, los estudios incluidos en el presente informe refieren en sus resultados que las tasas de ablación del grupo tirotropina humana recombinante (rhTSH) y el grupo de la abstinencia de la hormona tiroidea (THW) no fueron significativamente diferentes (RR = 0,97, IC del 95 %: 0,94–1,01, p = 0,1). En cuanto a la seguridad comparativa, los estudios incluidos en el presente informe refieren en sus resultados que las tasas de eventos adversos fueron similares en el grupo de tirotropina

alfa y en el grupo al que se le retiró la hormona tiroidea. Así mismo, los pacientes que se habían sometido a THW exhibieron un deterioro significativo (P < 0,001) de la calidad de vida con la administración de 131 I, en comparación con los pacientes con rhTSH.

A la fecha, el CENAFyT , tiene registrados 4 casos de reacciones adversas asociada al principio activo tirotropina alfa en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

Los consumos de Tirotropina alfa 0.9 mg inyectable reportados por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud durante el año 2019 fue de 50 unidades de acuerdo a su hoja de solicitud.

El costo de tirotropina alfa 0.9 mg Polvo para Solución Inyectable para el tratamiento de un paciente al año asciende a S/. 5,702.44 soles.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento tirotropina alfa 0.9 mg polvo para solución inyectable, para el rastreo corporal con radioyodo (yodo 131) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con sospecha de recurrencia, intolerantes a la suspensión de levotiroxina, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** (thyroid cancer) AND (rhTSH OR thyrogen OR alpha thyrotropin) AND (efficacy OR safety) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones. **Resultados:** 106 *Meta-Analysis, Systematic Review: 3* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 8* (thyroid cancer) AND (rhTSH OR thyrogen OR alpha thyrotropin) AND (safety OR adverse event): **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones **Resultados:** 6 *Meta-Analysis, Systematic Review: 2* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 4*	**2 MA** You, 2014 Pak, 2014 **2 ECA** Borget, 2015 **1ECA** Mallick, 2012
COCHRANE	(thyroid cancer) AND (rhTSH OR thyrogen OR alpha thyrotropin) AND (efficacy OR safety) Resultados: Meta-análisis 1	**00**
TRIPDATABASE	Thyrogen OR rhtsh **Fecha de búsqueda:** Últimos cinco años. **Resultados:** 38 Guías de Práctica Clínica: 6 Revisiones sistemáticas: 8	**2 GPC**
DYNAMED	Thyrogen Resultados: 2 monografías	**01**
UPTODATE	Thyrogen	**02**
INAHTA	rhtsh or thyrogen Resultados: 03 ETS	**00 ETS** **No responde a la pregunta clínica.**
REDETSA	Tirotropina alfa Resultados: 03 ETS	**02 ETS** ETES, 2016 IETSI, 2016
NICE	RhTSH or Thyrogen Resultados: 0 GPC	**0 GPC**
IBM MICROMEDEX	Thyrogen	**01**