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

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 58-2022

LENVATINIB
10 mg y 4 mg Cápsula o
SORAFENIB
200 mg Tableta

TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE TIROIDES DIFERENCIADO PROGRESIVO, LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, REFRACTARIO A YODO RADIOACTIVO

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Agosto 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 y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion 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. Lenvatinib 10 mg y 4 mg Cápsula o Sorafenib 200 mg Tableta para el tratamiento de carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 58-2022. Lima, Perú. Agosto 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
www.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 5

1.1. Descripción de la condición de salud de interés 5

1.1.1. Descripción de la condición clínica 5

1.1.2. Datos epidemiológicos 6

1.1.3. Tratamiento 6

1.2. Descripción de la tecnología de interés 8

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 8

1.2.2. Farmacodinamia 8

1.2.3. Farmacocinética 8

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. 9

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 CLÍNICA 10

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 10

3.1. Estrategia de búsqueda 10

3.2. Criterios de inclusión 11

3.3. Criterios de exclusión 11

3.4. Estudios identificados y seleccionados 11

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 12

4.1 SUMARIOS 12

4.2 Guías de Práctica Clínica 14

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 17

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 19

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis 19

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados 21

6.3 Estudios observacionales 24

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 25

7.1 Revisiones sistemáticas 25

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados 26

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 27

7.4 VigiAccess 27

7.5 Eudravigilancia 28

8. DATOS DE CONSUMO 29

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 29

10. RESUMEN 30

11. CONCLUSIONES 33

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 Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Ministerio de Salud solicitó la inclusión de Lenvatinib 10 mg y 4 mg Cápsula o Sorafenib 200 mg Tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento del carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

Denominación Común Internacional:	**Lenvatinib**	**Sorafenib**
Formulación solicitada	Lenvatinib 10 mg/ 4mg Cápsula	Sorafenib 200 mg Comprimido
Registro Sanitario[1]:	02 registros sanitarios vigentes	03 registros sanitarios vigentes
Alternativas en PNUME[2]	-	-

La lista de registros sanitarios vigentes para las formas solicitadas de la IFAs incluye:

Tabla 1. Registros sanitarios vigentes para sorafenib y lenvatinib

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular
EE07506	Lenvima 4 mg	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.
EE07510	Lenvima 10 mg	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.
EE03299	Nexavar 200 mg	Comprimido recubierto	BAYER S.A.
EE10057	Zoracord-200 200 mg	Tableta recubierta	ACCORD HEALTHCARE S.A.C.
EE10283	Sorafenib 200 mg	Tableta recubierta	SEVEN PHARMA S.A.C.

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

El cáncer diferenciado de tiroides comprende varias entidades que suelen tener un comportamiento indolente, pero podría manifestarse como una neoplasia letal. El cáncer diferenciado de tiroides suele permanecer confinado a la glándula durante mucho tiempo, pero a medida que avanza la edad de presentación se relaciona con mayor agresividad local y capacidad metastásica. La agresividad local se refiere a la extensión extratiroidea

[1] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018.

y, en consecuencia, a la infiltración de los tejidos adyacentes, incluidos los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, la laringe, la hipofaringe, el esófago e incluso la piel. Las metástasis ganglionares son comunes en el cáncer papilar y más frecuentes en los jóvenes; sin embargo, su presencia no significa un pobre pronóstico de supervivencia. Las metástasis distantes son raras, pero indican un pronóstico menos favorable, principalmente en pacientes de edad avanzada y se localizan con más frecuencia en el pulmón, el hueso, el hígado y el cerebro. En cambio, el carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero en este tipo de carcinoma las metástasis a distancia se observan con más frecuencia.[3]

1.1.2. Datos epidemiológicos[4]

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es una de las neoplasias malignas endocrinas más frecuentes, representan cerca del 85% de las neoplasias tiroideas. La incidencia de este tumor ha aumentado en los últimos años, debido probablemente a la detección cada vez más precoz de la enfermedad subclínica, sin embargo, la mortalidad se ha mantenido estable. A nivel mundial el cáncer de tiroides, ocupa el noveno lugar en incidencia por cáncer con 586,202 casos nuevos por año. En el Perú, se encuentra en el octavo lugar; se reportaron 2,656 casos nuevos por año con una tasa de mortalidad del 1%. En el INEN se reportaron 649 casos nuevos en el año 2018.

Aproximadamente el 33% de los pacientes con enfermedad avanzada pueden curarse y muchos otros logran la estabilización de la enfermedad a largo plazo. La tasa de supervivencia a 10 años para los pacientes con metástasis a distancia que respondieron con éxito al tratamiento con yodo radiactivo es 92%. La proporción de pacientes cuya enfermedad se vuelve refractaria al tratamiento con yodo radiactivo (CDT-RR) es relativamente pequeña, por lo que el CDT-RR se describe como una condición ultra huérfana. Las estimaciones de la proporción de pacientes que se vuelven refractarios varían, pero comúnmente se encuentran dentro del rango de 5 a 15%. No obstante, el CDT-RR es una forma de cáncer de tiroides potencialmente mortal con tendencia a progresar y hacer metástasis. La tasa de supervivencia a 10 años y la sobrevida global media (SG) para pacientes con metástasis a distancia que fracasaron para responder al tratamiento (sin absorción de yodo-131) fue del 10% y 3 años, respectivamente.

1.1.3. Tratamiento[5,6,7]

Los cánceres papilares y foliculares se consideran cánceres diferenciados, y los pacientes con estos tumores a menudo reciben un tratamiento similar, a pesar de las numerosas diferencias biológicas. Sin embargo, el tratamiento óptimo sigue siendo controvertido debido a la falta de ensayos controlados aleatorios que comparen diversas modalidades en el cáncer folicular de tiroides. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento para el cáncer de tiroides folicular se basan principalmente en la evidencia indirecta de los datos del cáncer de tiroides papilar.

---

[3] Granados GM, León TAM, Guerrero HFJ, et al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. Gac Med Mex. 2014;150(1):65-77.
[4] UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria Revisión Rápida N° 018-2021. Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Lima, agosto de 2021.
[5] Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. En T.W. Post, D. Ross, & J. Mulder (Eds.), UptoDate. [Internet] [actualizado 04 May 22, citado 07 Ago 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management
[6] Sherman S, Gianoukakis AG. Differentiated thyroid cancer refractory to standard treatment: Systemic therapy. En T.W. Post, D. Ross, & J. Mulder (Eds.), UptoDate. [Internet] [actualizado 20 May 22, citado 07 Ago 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-refractory-to-standard-treatment-systemic-therapy
[7] Tuttle RM. Follicular thyroid cancer (including Hürthle cell cancer). En T.W. Post, D. Ross, & J. Mulder (Eds.), UptoDate. [Internet] [actualizado 24 Ago 21, citado 07 Ago 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/follicular-thyroid-cancer-including-hurthle-cell-cancer

El tratamiento debe basarse en la evaluación del riesgo de cada paciente individual. Una parte importante del tratamiento es la reevaluación continua de los riesgos de recurrencia y mortalidad a medida que se recopila nueva información durante las evaluaciones de seguimiento.

Las recomendaciones de tratamiento incluyen:

- La cirugía es el principal modo de tratamiento para los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. Las opciones quirúrgicas incluyen tiroidectomía total/casi total y lobectomía unilateral con istmectomía. El abordaje quirúrgico depende de la extensión de la enfermedad (p. ej., el tamaño del tumor primario y la presencia de extensión extratiroidea o metástasis en los ganglios linfáticos), la edad del paciente y la presencia de condiciones comórbidas.
- El manejo posoperatorio incluye tratamiento con terapia de supresión de la hormona tiroidea y yodo radiactivo. Después de la tiroidectomía total, todos los pacientes requieren terapia posoperatoria con hormonas tiroideas (T4 [levotiroxina]) para reemplazar la producción normal de hormonas o para suprimir el nuevo crecimiento del tumor. El manejo postoperatorio depende del riesgo de recurrencia o enfermedad persistente.
- Otras modalidades de tratamiento menos comunes incluyen la radioterapia de haz externo y la quimioterapia. La radioterapia de haz externo generalmente se reserva para pacientes mayores con enfermedad metastásica irresecable que no capta yodo o que ha sido resistente a la terapia con yodo radiactivo.
- Para los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado persistente o recurrente o metastásico las opciones incluyen cirugía, yodo radiactivo (si las exploraciones demuestran captación), quimioterapia y radioterapia externa.
- Sin embargo, para los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico que progresa a pesar del tratamiento sistémico o tratamientos focales (cirugía y la radioterapia de haz externo), las opciones de tratamiento son limitadas y se limitan a:
  - Monitorización o vigilancia activa (para determinar la progresión de la enfermedad) en pacientes con tumores metastásicos asintomáticos generalmente de menos de 1 a 2 cm de diámetro y que crecen en diámetro menos del 20% por año.
  - Terapia sistémica en pacientes con tumores metastásicos de al menos 1 a 2 cm de diámetro que no responden y que crecen 20% o más por año, o los pacientes con síntomas relacionados con múltiples focos metastásicos que no pueden aliviarse con cirugía o a la radioterapia de haz externo.
- La elección del inhibidor de la cinasa inicial depende del resultado de las pruebas de mutación somática, en caso estén disponibles. En ausencia de una mutación, o si los resultados no están disponibles, se sugiere el uso de lenvatinib seguido de sorafenib en lugar de otro inhibidor multiquinasa antiangiogénico.
- Si los resultados de la mutación del tumor están disponibles se sugiere el uso de un inhibidor de la cinasa específico de la mutación (vemurafenib, dabrafenib, selpercatinib, larotrectinib o entrectinib).
- En caso de intolerancia o falla la terapia inicial con un inhibidor de la cinasa específico de la mutación, inhibidor multiquinasa antiangiogénico (aaMKI) como lenvatinib es una alternativa.
- Aunque no están aprobados para el tratamiento del cáncer de tiroides papilar, los inhibidores de BRAF pueden considerarse para aquellos pacientes con cáncer de tiroides papilar con mutación BRAF V600 refractario al yodo radiactivo y radiológicamente progresivo para quienes la terapia antiangiogénica podría estar contraindicada.
- Finalmente, la doxorrubicina es una alternativa para los pacientes que no pueden tolerar o que fracasan en varios intentos de terapia con inhibidores de la quinasa.

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Lenvatinib 10 mg y 4 mg Cápsula
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos - Inhibidores de la protein cinasa[8]
Código ATC: L01EX08

Sorafenib 200 mg comprimido
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos - Inhibidores de la protein cinasa[9]
Código ATC: L01EX02

1.2.2. Farmacodinamia[10]

Sorafenib es un inhibidor multicinasa que inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis al inhibir las cinasas Raf intracelulares (CRAF, BRAF y BRAF mutante) y los receptores de cinasas de la superficie celular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3, RET y RET).

Lenvatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (FLT4), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, FGFR1, 2, 3 y 4), receptor de factor crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRα), KIT y RET.

La inhibición de estas tirosinas quinasas receptoras conduce a una disminución del crecimiento tumoral y una ralentización de la progresión del cáncer.

1.2.3. Farmacocinética[10]

	LENVATINIB	SORAFENIB
Absorción	La administración con una comida rica en grasas (~900 calorías; ~55% de grasas, ~15% de proteínas y ~30% de carbohidratos) disminuyó la tasa de absorción y retrasó la mediana de Tmax de 2 horas a 4 horas, pero no afectó el grado de absorción.	Biodisponibilidad de 38% a 49%; se reduce en un 29% cuando se administra con una comida rica en grasas (900 calorías; 50% de grasa).
Volumen de distribución	97 L	No disponible
Unión a proteínas	97% a 99%	99,5%

[8] Lenvatinib. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 06 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01EX08
[9] Sorafenib. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 06 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01EX02
[10] In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version].Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Retrieved June 16, 2022, from http://www.micromedexsolutions.com/

Metabolismo	Principalmente enzimático a través de CYP3A y aldehído oxidasa; también se produce metabolismo no enzimático	Hepático, a través de CYP3A4 (principalmente oxidado a N-óxido de piridina; activo, menor) y UGT1A9 (glucuronidación).
Eliminación de la vida media	~28 horas	25 a 48 horas
Tiempo de pico	1 a 4 horas	~3 horas
Excreción	Heces (~64%); orina (~25%)	Heces (77%, 51% de la dosis como fármaco sin cambios); orina (19%, como metabolitos).

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA[11]	**EMA[12]**
SORAFENIB 200 MG TABLETA	●Carcinoma de tiroides diferenciado localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al tratamiento con yodo radiactivo ●Carcinoma hepatocelular irresecable ●Carcinoma de células renales avanzado	●Carcinoma de tiroides diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle) progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo ●Carcinoma hepatocelular avanzado ●Carcinoma de células renales avanzado
LENVATINIB 10 MG y 4 MG CÁPSULA	●Cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radioactivo, progresivo, localmente recurrente o metastásico. ●Carcinoma hepatocelular irresecable. ●Carcinoma de endometrio avanzado ●Carcinoma de células renales avanzado	●Carcinoma de tiroides diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle) progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo. ●Carcinoma hepatocelular avanzado ●Carcinoma de endometrio avanzado

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

Sorafenib y Lenvatinib no se encuentran incluidos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.[13]

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

Sorafenib y Lenvatinib no se encuentran incluidos en el PNUME.[14]

[11] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 06 Ago 22]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
[12] European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 06 Ago 22]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_medicine?search_api_views_fulltext=
[13] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 29 Mar 22]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[14] MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo, el uso de lenvatinib o sorafenib es más eficaz y seguro que la mejor terapia de soporte?

Formulación PICO:

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo
Intervención	Lenvatinib o sorafenib
Comparador	Mejor terapia de soporte
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida Eventos adversos

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[15] 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 o el 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 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.

[15]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

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

Sumarios
- DYNAMED: Follicular Thyroid Cancer
- UPTODATE: Cáncer diferenciado de tiroides refractario al tratamiento estándar: terapia sistémica.
- BEST PRACTICE: Thyroid cancer

Guías de práctica clínica
Se encontraron 6 guías de práctica clínica
- Guía para el manejo del cáncer de tiroides. Asociación Británica de Tiroides, 2014
- Guía de manejo de la Asociación Americana de la Tiroides para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides – 2015
- Guía de la Asociación Europea de Tiroides para el tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides avanzado refractario al yodo radiactivo – 2019
- Guía de práctica clínica revisada sobre el tratamiento de los tumores de tiroides por las Asociaciones de Cirujanos Endocrinos de Japón: Preguntas fundamentales y recomendaciones para los tratamientos del cáncer de tiroides – 2020
- Actualización de la Guía de práctica clínica sobre el uso de la terapia sistémica en el cáncer de tiroides avanzado (ESMO) – 2022
- Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)
Se encontró 6 países con ETS:
- Canadá (2015-2016)
- Francia (2015-2016)
- UK, NICE, 2018 – NIHR, 2020
- Singapur (2022)
- Argentina (2019)
- Perú (2016-2021)

Revisiones sistemáticas
Dos revisiones sistemáticas de efectividad y seguridad

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
Un ensayo clínico aleatorizado
Un estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED

Follicular Thyroid Cancer[16]

Las recomendaciones del apartado de cáncer de tiroides folicular son las mismas que las del apartado de cáncer de tiroides papilar[17]:

- Considere los inhibidores de la cinasa para pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a terapia con yodo radiactivo, metastásico, sintomático, rápidamente progresivo y/o inminentemente amenazante que no es susceptible a otras terapias (*Recomendación débil*).
- Considere la quimioterapia citotóxica para pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a terapia con yodo radiactivo, metastásico, sintomático, rápidamente progresivo y/o inminentemente amenazante que no es susceptible de otras terapias, incluidos los inhibidores de la cinasa (*Recomendación débil*).

Los estudios considerados para lenvatinib se basan en el ensayo clínico NCT01321554 publicados por Schlumberger (2015) y Robinson (2016) cuyos detalles indican que lenvatinib puede aumentar la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo (Nivel DynaMed 2) y la presencia de una reducción del 43% en el diámetro del tumor asociada con el tratamiento con lenvatinib (Nivel Dynamed 3).

Los estudios considerados para sorafenib se basa en el ensayo clínico de Brose (2014) que indican que sorafenib aumenta la sobrevida libre de progresión en adultos con cáncer de tiroides diferenciado metastásico o localmente avanzado refractario al yodo radiactivo (Nivel DynaMed 3) y por la revisión sistemática realizada por Thomas (2014) que refiere que el uso de sorafenib está asociado con respuesta parcial o enfermedad estable en aproximadamente el 79% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario al yodo radioactivo, pero con una alta tasa de eventos adversos (Nivel DynaMed 3).

BEST PRACTICE

Thyroid cancer[18]

El uso de sorafenib o lenvatinib se menciona como terapia inmediata de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico refractario al yodo radiactivo (Figura 1).

papillary, follicular, or Hurthle		
newly diagnosed	1st	surgery + radioactive iodine ablation + TSH suppression
recurrent or metastatic	1st	radioactive iodine ablation + TSH suppression ± surgery
	2nd	sorafenib or lenvatinib

[16] Dynamed. Follicular Thyroid Cancer. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 07 Ago 2022. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/follicular-thyroid-cancer-21
[17] Dynamed. Papillary Thyroid Cancer. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 07 Ago 2022. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/papillary-thyroid-cancer
[18] Best Practice. Thyroid cancer. [Internet] [actualizado 26 Jul 22, citado 06 Ago 22]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/

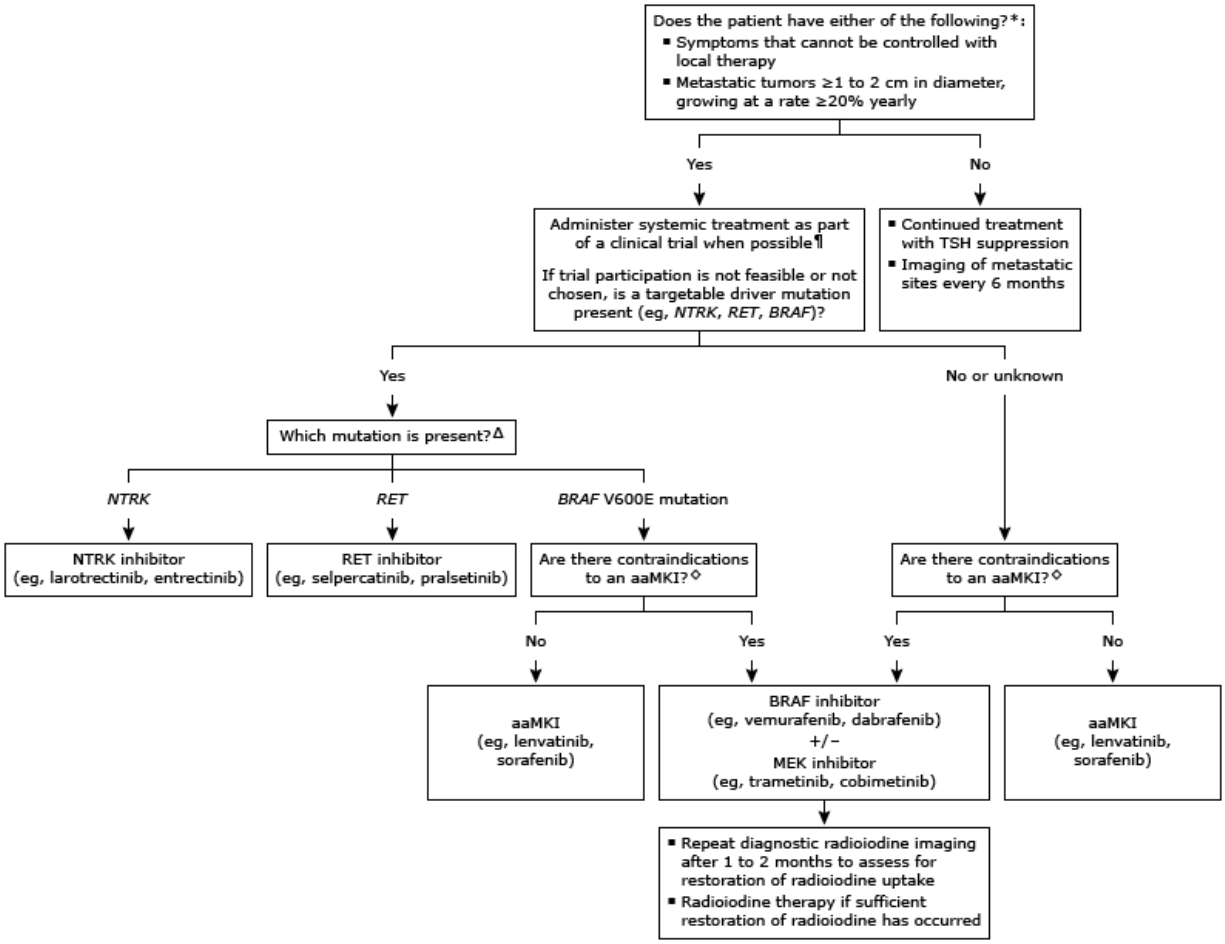
El algoritmo se basa en los estudios realizados por Schlumberger (2015, para lenvatinib) y Brose (2014, para sorafenib). Ambos están asociados con mejores resultados; sin embargo, menciona que puede haber efectos tóxicos significativos y sólo deben administrarse a pacientes en los que haya evidencia documentada de progresión de la enfermedad y las toxicidades sean manejables.

UPTODATE

Cáncer diferenciado de tiroides refractario al tratamiento estándar: terapia sistémica[19]

El sumario indica que, en ausencia de una mutación dirigida específica, o si los resultados del perfil de mutación no se encuentran disponibles, se sugiere el uso de lenvatinib como primera opción entre los Inhibidores de multiquinasa antiangiogénicos orales (aaMKI, Figura 2). Sorafenib es una opción alternativa.

El sumario indica que se prefiere lenvatinib como terapia de primera línea debido a la alta tasa de eficacia y la evidencia de una mejor supervivencia en pacientes mayores, aunque no se ha comparado directamente con otros aaMKI en ensayos aleatorios. La evidencia para estos medicamentos se basa en los ensayos aleatorizados de Schlumberger (2015, fase III) y Cabanillas (2015, fase II) para lenvatinib, y el estudio de Brose (2014, fase III) para sorafenib.



[19] UpToDate. Differentiated thyroid cancer refractory to standard treatment: Systemic therapy. [Internet] [actualizado Ago 22, citado 10 Ago 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase-after-failure-of-initial-therapy

4.2 Guías de Práctica Clínica

Guía para el manejo del cáncer de tiroides. Asociación Británica de Tiroides, 2014[20]

Terapias dirigidas para el cáncer diferenciado de tiroides recurrente o persistente:

Se ha demostrado la eficacia para la sobrevida libre de progresión, pero no la sobrevida global, para varios agentes en estudios de fase 2 o 3, incluidos axitinib, motesanib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, sunitinib, cabozantinib, vandetanib y talidomida. Los agentes que han demostrado la mayor actividad y beneficio clínico hasta la fecha son sorafenib y lenvatinib.

Debido a la fecha en la cual salió la guía, se indica que el uso de terapias dirigidas es un área en rápida evolución y en la actualidad no se puede dar una guía clara, por lo cual, las siguientes recomendaciones son de bajo nivel (opinión de expertos, nivel de evidencia 4, grado de recomendación bajo, D)

I. La principal indicación de los tratamientos dirigidos es la enfermedad radiológicamente progresiva, sintomática, refractaria a los tratamientos convencionales (4, D).
II. Las terapias dirigidas sólo deben administrarse en el marco de unidades de cáncer que tengan experiencia en el control y manejo de los efectos adversos de las terapias dirigidas (4, D).
III. Por lo tanto, se debe considerar la entrada en estudios clínicos (4, D).

Guía de manejo de la Asociación Americana de la Tiroides para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides – 2015[21]

La recomendación de la guía se realizó en base a los resultados de los estudios SELECT (2015, para lenvatinib) y DECISION (2014, para sorafenib). Se indica lo siguiente:

(A) La terapia con inhibidores de la cinasa se debe considerar en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a yodo radioactivo con enfermedad metastásica, rápidamente progresiva, sintomática y/o amenazante inminente que de otro modo no es susceptible de control local usando otros enfoques. Se pueden considerar los inhibidores de la cinasa que están aprobados por la FDA (vandetanib, sorafenib y lenvatinib) para el carcinoma diferenciado de tiroides u otros inhibidores de la cinasa disponibles (preferiblemente dentro del contexto de ensayos clínicos terapéuticos), ya que queda por definir el impacto de estos agentes en la supervivencia general y la calidad de vida. (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada)

(B) Los pacientes que son candidatos para la terapia con inhibidores de la cinasa deben recibir un asesoramiento exhaustivo sobre los posibles riesgos y beneficios de esta terapia, así como sobre los enfoques terapéuticos alternativos, incluida la mejor atención de apoyo. Se debe obtener y documentar en la historia clínica el consentimiento informado adecuado antes de iniciar cualquier tratamiento, independientemente de si el paciente está siendo tratado en el contexto de un ensayo clínico. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

[20] Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122.
[21] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133.

Guía de la Asociación Europea de Tiroides para el tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides avanzado refractario al yodo radiactivo – 2019[22]

Si bien la guía menciona que la eficacia de ambos fármacos se ha demostrado en estudios de fase III mencionados en la guía anterior (DECISION y SELECT) y se ha confirmado en cinco estudios de la "vida real", la recomendación se realizó sólo en base a los estudios pivotales.

La guía menciona que dado que actualmente no existen tratamientos farmacológicos curativos para cáncer de tiroides refractario con yodo radiactivo, y los inhibidores multiquinasa se acompañan de efectos secundarios, los expertos están de acuerdo en que éste tratamiento sólo debe considerarse en pacientes con enfermedad refractaria progresiva, con una carga tumoral considerable y cuando, según un grupo multidisciplinario de expertos, la ausencia del tratamiento con inhibidores multiquinasa conduciría a daños o complicaciones clínicas considerables en un futuro próximo. Antes de iniciar inhibidores multiquinasa, se deben considerar los tratamientos locales.

La decisión de iniciar terapia con inhibidores multiquinasa debe incluir los factores médicos relacionados con el paciente (edad, estado de salud, comorbilidades y contraindicaciones) y las preferencias del paciente con respecto a los objetivos y valores del tratamiento, y la aceptación de los efectos adversos.

Guía de práctica clínica revisada sobre el tratamiento de los tumores de tiroides por las Asociaciones de Cirujanos Endocrinos de Japón: Preguntas fundamentales y recomendaciones para los tratamientos del cáncer de tiroides – 2020[23]

Se recomienda el uso de medicamentos de diana molecular para el cáncer de tiroides diferenciado definitivamente progresivo refractario a la terapia con yodo radioactivo (Buena calidad de evidencia, fuertemente recomendado, consenso +++).

Al igual que las otras guías, la guía japonesa se sustenta en los resultados de los estudios DECISION y SELECT, y se menciona que, aunque tanto lenvatinib como sorafenib fueron aprobados para el tratamiento del "carcinoma de tiroides irresecable", cualquiera de los dos fármacos no debe indicarse únicamente en función de la afección denominada "irresecable", siendo su uso sólo cuando la terapia con yodo radioactivo no tiene ningún papel en el tratamiento.

Lenvatinib y sorafenib están disponibles para cáncer de tiroides diferenciado inoperable en Japón. El objetivo de la terapia es mantener vivos a los pacientes el mayor tiempo posible sin afectar su calidad de vida. Aunque no se han publicado datos comparativos directos entre lenvatinib y sorafenib, su eficacia y perfil de eventos adversos difieren entre sí según los estudios comparativos con placebo.

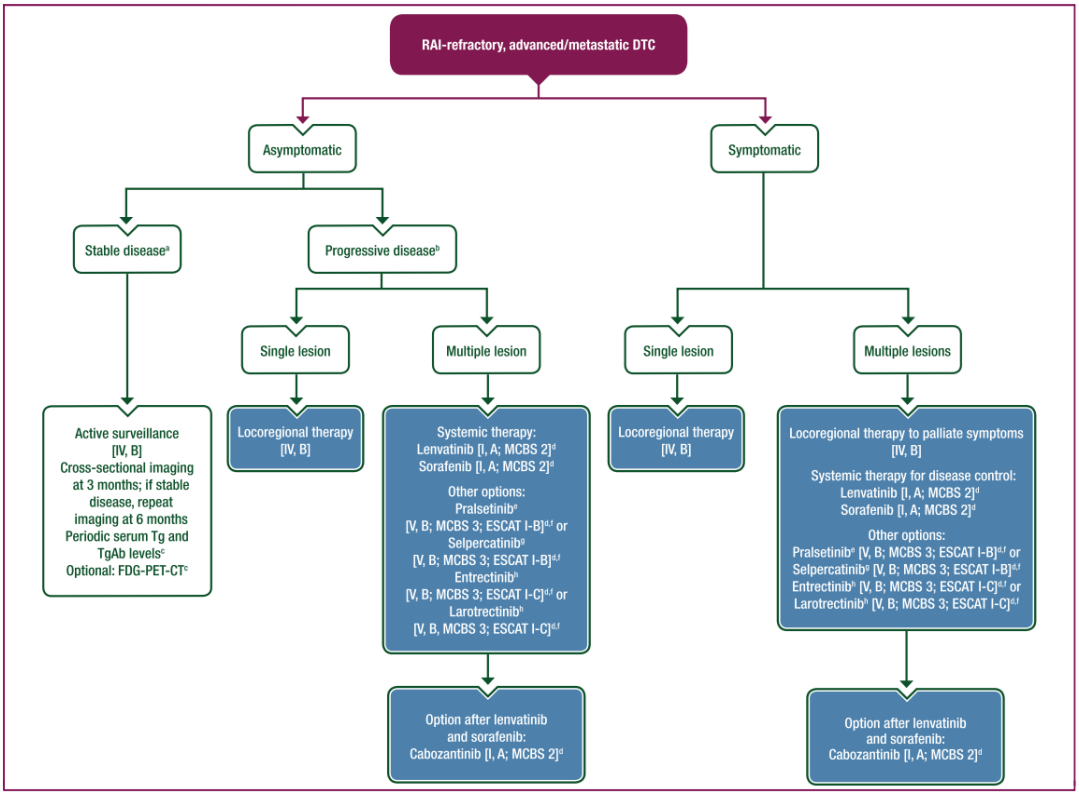
Sorafenib tiene una alta frecuencia de toxicidad cutánea, y en pacientes japoneses, con mayor frecuencia, se produce la interrupción debido a estos eventos adversos que en pacientes extranjeros. Por el contrario, en lenvatinib se observa con frecuencia la incidencia de hipertensión, pérdida de apetito y fatiga, pero podrían controlarse mediante la suspensión y la reducción de la dosis del fármaco.

[22] Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2019 Oct;8(5):227-245.
[23] Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. Endocr J. 2020 Jul 28;67(7):669-717.

Actualización de la Guía de práctica clínica sobre el uso de la terapia sistémica en el cáncer de tiroides avanzado (ESMO) – 2022[24]

La secuencia óptima de los inhibidores de la multicinasa e inhibidores selectivos de la cinasa en el cáncer de tiroides diferenciado avanzado/metastásico refractario a yodo radioactivo no se puede determinar en función de la evidencia disponible actualmente.

Actualmente, las restricciones regulatorias representan el principal factor de toma de decisiones en varios países. Cuando ambas estrategias terapéuticas son viables, varios elementos entran en el algoritmo de toma de decisiones: estos incluyen la respuesta esperada al tratamiento, el perfil de seguridad del fármaco y la preferencia de los pacientes. Según el algoritmo, el uso de lenvatinib y sorafenib se encuentra recomendado como terapia sistémica (Nivel de recomendación I A, Escala de Magnitud de Beneficio Clínico 2) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides metastásico/avanzado refractario a yodo radioactivo sintomático o asintomático con enfermedad progresiva, ambos con múltiples lesiones.



Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022[25]

En enfermedad metastásica locorregional estructuralmente persistente/recurrente avanzada o metastásica no susceptible de tratamiento con yodo radioactivo, el régimen preferido es Lenvatinib (categoría 1).

Para la enfermedad clínicamente progresiva o sintomática de cáncer de tiroides diferenciado (papilar, folicular, incluido el carcinoma de células de Hürthle) se debe considerar la terapia sistémica. Las opciones recomendadas incluyen: lenvatinib

[24] Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022 Jul;33(7):674-684.
[25] NCCN. Thyroid Carcinoma. Version 2. 2022. [Internet] [actualizado 05 May 22, consultado 07 Ago 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

(preferido) o sorafenib, inclusión en un ensayo clínico, uso de otros inhibidores de la cinasa de molécula pequeña si no se dispone de un ensayo clínico; o resección de metástasis a distancia y/o radioterapia de haz externo o de intensidad modulada.

Lenvatinib y sorafenib son opciones de categoría 1 en este entorno según los ensayos aleatorizados de fase 3. El Panel de NCCN considera que lenvatinib es el agente preferido en este entorno en función de una respuesta tasa del 65% para lenvatinib en comparación con el 12% para sorafenib, aunque estos agentes no se han comparado directamente. La decisión de usar lenvatinib o sorafenib debe individualizarse para cada paciente según la probabilidad de respuesta y las comorbilidades.

Se debe de tener en cuenta que la terapia con inhibidores de la cinasa puede no ser apropiada para pacientes con enfermedad indolente estable o lentamente progresiva, y se debe tener precaución en pacientes con metástasis del sistema nervioso central no tratadas debido al riesgo de hemorragia asociado. La eficacia de lenvatinib o sorafenib para pacientes con metástasis cerebrales no ha sido establecida; por lo que se recomienda consultar con neurocirujanos y oncólogos radioterápicos.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

A continuación, se presentan los estudios bajo los cuales se realizó cada ETS:

PAÍS	SORAFENIB	LENVATINIB
Canadá (2015-2016)	DECISION TRIAL[26]	SELECT TRIAL[27]
Francia (2015-2016)	DECISION TRIAL[28]	SELECT TRIAL[29]
UK, NICE (2018) [30]	DECISION TRIAL	SELECT TRIAL
Singapur (2022) [31]	DECISION TRIAL	SELECT TRIAL
Argentina (2020) [32]	-	SELECT TRIAL + 2 RS
Perú (2016-2021) [33,34]	DECISION TRIAL + 3 RS	SELECT TRIAL
UK (NIHR, 2020) [35]	DECISION TRIAL + 6 estudios observacionales	SELECT TRIAL + 2 estudios observacionales

[26] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nexavar for Metastatic Progressive Differentiated Thyroid Carcinoma. Actualizado 29 Set 2015, consultado 05 Ago 2022. Disponible en: https://www.cadth.ca/nexavar-metastatic-progressive-differentiated-thyroid-carcinoma-details
[27] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lenvima for Differentiated Thyroid Cancer. Actualizado 05 Oct 2016, consultado 05 Ago 2022. Disponible en: https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details
[28] Hauté Autorite de Santé. NEXAVAR (sorafenib), inhibiteur de protéine kinase. Actualizado 04 Set 2015, consultado 05 Ago 2022. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2044336/fr/nexavar-sorafenib-inhibiteur-de-proteine-kinase
[29] Hauté Autorite de Santé. LENVIMA (lenvatinib), inhibiteur de protéine kinase. Actualizado 04 Set 2015, consultado 05 Ago 2022. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581320/fr/lenvima-lenvatinib-inhibiteur-de-proteine-kinase
[30] The National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Technology appraisal guidance [TA535]. Actualizado 08 Ago 2018, consultado 05 Ago 2022. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta535
[31] Agency for Care Effectiveness, Ministry of Health, Republic of Singapore. Technology Guidance from the MOH Drug Advisory Committee. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer.
[32] Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Alcaraz A, Ciapponi A. Lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado iodo refractario. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 746, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793.
[33] IETSI-EsSalud. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°083-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.
[34] UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria Revisión Rápida N° 018-2021. Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Lima, agosto de 2021.
[35] Fleeman N, Houten R, Bagust B, Richardson M, Beale S, Boland A, et al. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2020;24(2)

Las recomendaciones realizadas por las instituciones a cargo fueron opuestas dependiendo de la autoridad y la tecnología de interés a evaluar. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (NICE), el Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud de Singapur y el comité de la Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS) recomendaron lenvatinib y sorafenib como opción de tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides tras el yodo radiactivo. NICE realizó la recomendación solo para personas que nunca antes han recibido inhibidores de la tirosina quinasa o que deben suspenderlos antes debido a la tolerabilidad (específicamente, la toxicidad que no se puede controlar mediante el retraso o la modificación de la dosis).

La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú, en consenso con el panel de evaluación de tecnologías sanitarias, concluyó que sorafenib y lenvatinib son alternativas de terapia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo, con una preferencia de uso para lenvatinib sobre sorafenib. De la misma manera, el Comité de Revisión de Expertos de pCODR (Canadá) recomendó solo el reembolso de lenvatinib siempre que la relación costo-efectividad se mejore a un nivel aceptable en pacientes con un buen estado funcional y que cumplan con los criterios de elegibilidad del ensayo SELECT, y debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable y decidió no recomendar el financiamiento de sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico o localmente avanzado que progresa después del tratamiento con yodo radiactivo. El Comité hizo esta recomendación porque no pudo concluir que hubiera un beneficio clínico neto con sorafenib en comparación con el placebo en esta población, la decisión se basó principalmente por la preocupación por la disminución de la calidad de vida, las tasas de toxicidad de alto grado y la incertidumbre en el beneficio de supervivencia general de sorafenib frente a placebo.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina agregó en su evaluación las revisiones sistemáticas de Kawalec y col (2016) y Tsoli y col (2019), no obstante, la revisión sistemática de Kawalec se basó en el análisis combinado de los estudios SELECT y DECISION; y la revisión sistemática de Tsoli analizó cuatro estudios, de los cuales dos fueron del medicamento vandetanib y los otros dos fueron de los estudios pivotales ya mencionados (SELECT y DECISION), motivo por el cual, la decisión final corresponde al análisis de los estudios pivotales iniciales ya mencionados para cada medicamento. En base a esa información disponible, el IECS no pudo hacer una recomendación definitiva indicando que, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación, se deberían de valorar otros factores.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú no aprobó el uso de ninguno de los medicamentos según sus evaluaciones de tecnologías respectivas. En la evaluación de sorafenib se incluyeron 3 revisiones sistemáticas, de las cuales dos (Schutz, 2012 y Yang, 2015) estuvieron relacionadas a la seguridad del medicamento en cualquier tipo de cáncer y la tercera revisión sistemática (Shen y col, 2014) presentó ciertos problemas metodológicos, tales como la falta de claridad de los grupos de comparación utilizados para la hipótesis dado que los estudios incluidos no fueron comparativos, con lo que su valor p de significancia estadística resultó ser confuso y difícil de interpretar.

Finalmente, la evaluación de tecnología sanitaria que incluyó otros estudios de interés fue la realizada por el Instituto Nacional para Investigación en Salud (NIHR) de Reino Unido. A continuación, se describe los puntos más importantes:

- Un aspecto interesante a tener en cuenta de esta evaluación de tecnología fue el hecho mismo de la evaluación de los supuestos estadísticos de proporcionalidad

del Hazard (PH) que fueron la base de la evaluación de los ensayos clínicos. La validez de este método se basa en que los riesgos de eventos asociados con la intervención y los datos de comparación sean proporcionales a lo largo del tiempo dentro de cada ensayo, sin embargo, el equipo evaluador concluyó que la suposición de la PH no era válida para la sobrevida libre de progresión (PFS) ni para sobrevida global (OS no ajustado o ajustado) en los estudios SELECT o DECISION, lo cual significó que la mayoría de los Hazard ratio de supervivencia generados con datos de esos estudios y, en consecuencia, las afirmaciones sobre la significación estadística de los resultados deben interpretarse con cautela.

- La evaluación de tecnología incluyó además 9 estudios observacionales (2 para lenvatinib y 7 para sorafenib). La conclusión de la evaluación fue que, en comparación con el placebo, el tratamiento con lenvatinib o sorafenib produce una mejora en la sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y, posiblemente, la sobrevida global.
- Sin embargo, en comparación con el placebo, ambos fármacos también aumentan la incidencia de eventos adversos, en particular hipertensión, síndrome mano-pie y diarrea. Por lo tanto, con frecuencia se requieren reducciones de dosis con ambos fármacos.
- El equipo evaluador consideró que no es posible comparar la eficacia clínica ni la costo efectividad de lenvatinib con las de sorafenib. Principalmente, esto se debe a que los perfiles de riesgo de los pacientes en los brazos de placebo de SELECT y DECISION no parecen ser comparables.
- Usando precios de lista, en comparación con la mejor terapia de soporte, ambos tratamientos exhibieron un ICER estimado > £50,000 por QALY ganado. En comparación con la mejor terapia de soporte, la probabilidad de que sorafenib fuese costo efectivo en un umbral de £50 000 por AVAC ganado fue < 0,05% y la probabilidad de que lenvatinib fuese costo efectivo fue del 5,4%.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas para la evaluación de las tecnologías sanitarias de interés, que tuvieron como objetivo de explorar la eficacia y la seguridad del tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario al yodo radioactivo (RR-DTC):

Feng y col (2022)[36]

Realizaron una revisión sistemática que incluyó 15 estudios, de los cuales DECISION fue el único ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III que incluyó un total de 417 pacientes (sorafenib: n = 207 y placebo: n = 210).

Los resultados indicaron que, en comparación con el placebo, sorafenib mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión (10,8 vs 5,8 meses, respectivamente; HR 0,59; IC 95% 0,45–0,76; P < 0,0001) pero no la sobrevida global (HR 0,80; IC 95%, 0,54–1,19; P = 0,14). Las tasas de respuesta fueron del 12,2 % (24/196) y del 0,5 % (1/201) para los grupos de sorafenib y placebo, respectivamente (p < 0,0001). La respuesta parcial y la enfermedad estable se meta-analizaron. Se encontró que el 26% de los pacientes (IC 95%: 0,19–0,34) lograron respuesta parcial y el 44 % (IC 98%: 0,39–0,48) lograron enfermedad estable (Tabla 5).

[36] Feng, Guoli; Luo, Yi; Zhang, Qi; Zeng, Feng; Xu, Jie; Zhu, Jingqiang (2020). Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. Endocrine, (), –. doi:10.1007/s12020-019-02167-6

Tabla 5. Medidas de eficacia en los estudios incluidos en el meta-análisis

Author	No.	Subtypes	PR *N* (%)	PFS (m)	OS (m)	SD *N* (%)	Dose reduction *N* (%)
Gupta-Abramson	30	DTC	7 (23)	–	–	16 (53)	14 (47)
Hoftize	32	DTC	8 (25)	14.5	–	11 (34)	–
Kloos	33	DTC	5 (15)	16	23	19 (57)	11 (58)
Ahmed	19	DTC	3 (16)	–	–	–	–
Chen	9	DTC	3 (33)	10.5	–	4 (44)	–
Capdevila	16	DTC	3 (19)	13.3	23.6	8 (50)	–
Schneider	31	DTC	8 (31)	18	34.5	11 (42)	18 (58)
Marotta	17	DTC	5 (30)	9	10	7 (41)	17 (100)
Pitoia							
	8	DTC	1 (12.5)	–	–	5 (62.5)	–
Benekli	14	DTC	–	21.3	–	6 (43)	–
Brose	207	DTC	–	10.8	–	82 (42)	133 (64)
Dadu	51	DTC	–	–	56	–	27 (59)
Gallo	20	DTC	13 (65)	–	–	–	–
Luo	8	DTC	4 (50)	9.4	12.8	3 (37.5)	5 (62.5)
Kim	98	DTC	25 (25)	9.7	–	41 (42)	–

DTC differentiated thyroid cancer, *PR* partial response, *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival, *SD* stable disease

Yan y Col (2020)[37]

Lenvatinib aumentó la probabilidad de una sobrevida libre de progresión prolongada (HR 0,24, IC 95% 0,19 a 0,31, p < 0,001) y la sobrevida global (HR 0,65, IC 95% 0,52 a 0,81, p < 0,001, Figura 4). Todos los estudios mostraron consistentemente que la mediana de SLP se prolongó en el grupo de lenvatinib (de 7,3 meses a 33,1 meses), en comparación con el grupo de placebo (de 3 meses a 12,9 meses). Lenvatinib aumentó la probabilidad de una tasa de respuesta objetiva (ORR: HR 35,41, IC 95%, 19,42-64,58, p < 0,001). La mediana de la SLP y la SG fue de 25,8 meses (IC 95%, 18,4 - no alcanzada) y 31,8 meses (IC 95%, 31,8 - no alcanzada) respectivamente y ORR fue del 68 %.

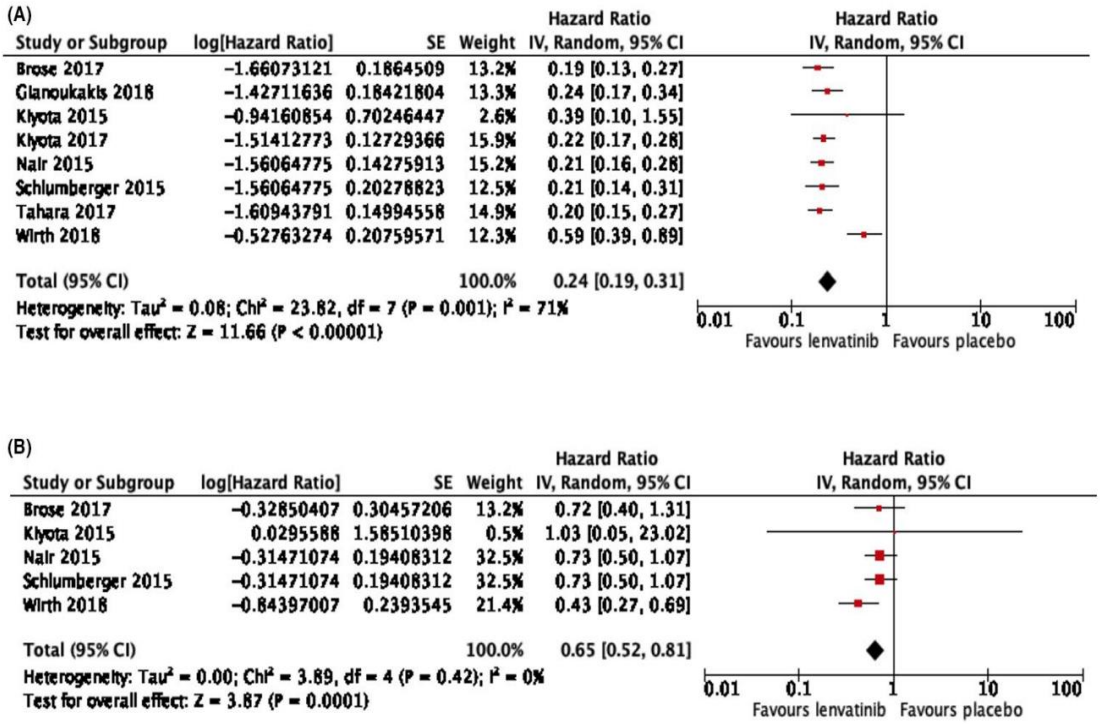


Figura 4. Sobrevida libre de progresión (A) y sobrevida global (B) asociada al uso de lenvatinib

[37]Yan Z, Yang M, Lai CL. Clinical efficacy of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Sep;95(3):478-488.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Zheng y Col (2021)[38]

Realizaron un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de lenvatinib en pacientes chinos con cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario (NCT02966093). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir lenvatinib o placebo diariamente en ciclos continuos de 28 días. La aleatorización se estratificó por subtipo de tumor (papilar o folicular), número de terapias previas dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/VEGFR y edad (≤ 65 años o > 65 años).

El desenlace principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de progresión de la enfermedad confirmada según RECIST v1.1, o muerte. Los desenlaces secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la sobrevida global (SG) medida desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa, y la seguridad y la tolerabilidad.

La SLP general mejoró significativamente con lenvatinib (23,9 meses; IC 95%, 12,9–NE) versus placebo (3,7 meses; IC 95%, 1,9–5,6; HR=0,16; IC 95%, 0,10–0,26; P < 0,0001; Figura 5).

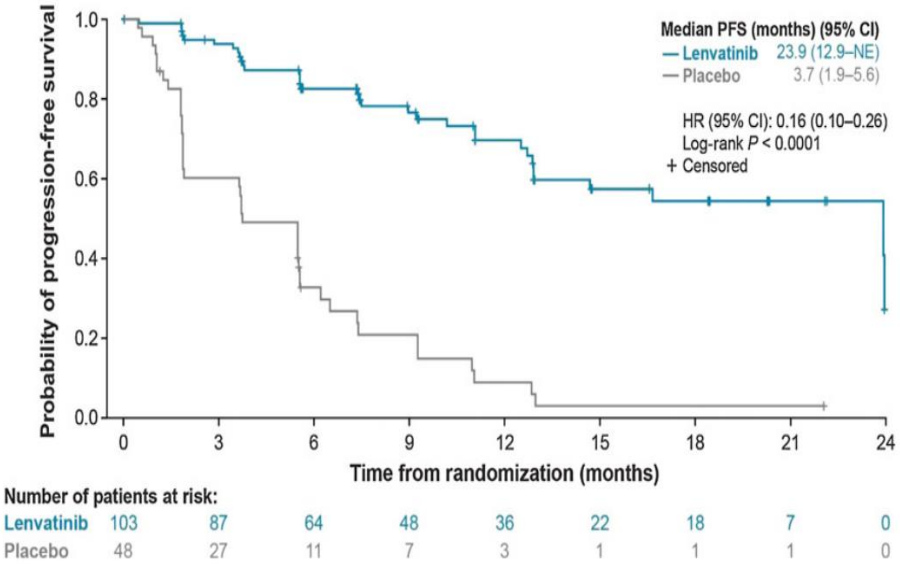


Figura 5. Sobrevida libre de progresión con el uso de lenvatinib

La ORR fue de 69,9% (IC 95%, 61,0–78,8) versus 0% (IC 95 %, 0–0) en los brazos de lenvatinib y placebo respectivamente (diferencia de 69,9%, IC 95% 61,0–78,8, P < 0,0001; Tabla 6).

En la fecha de corte de los datos, no se había alcanzado la mediana de SG ni para el brazo de lenvatinib ni para el de placebo (HR 0,84, IC 95%, 0,39–1,83), que incluía a los pacientes que habían cruzado a lenvatinib.

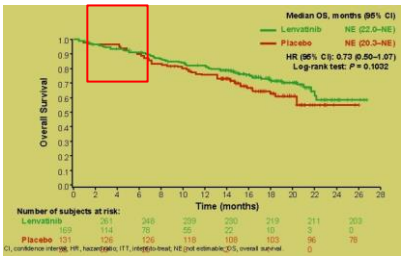
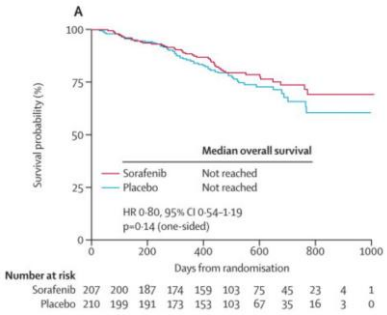
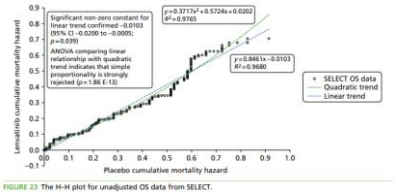
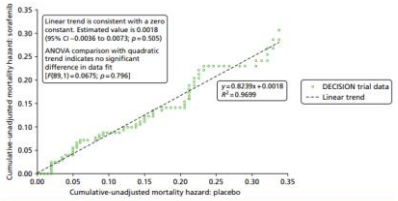
[38] Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Clin Cancer Res. 2021 Oct 15;27(20):5502-5509.

Estudios pivotales:

Tabla 7. Características de los estudios SELECT y DECISION

Parámetro	Estudio	
	SELECT[39]	**DECISION[40]**
Referencia Primaria	Schlumberger et al. 2015	Brose et al. 2014
Número de centros	117	81
Factores de estratificación	Los sujetos fueron estratificados por edad (≤ 65 años o > 65 años), región geográfica (Europa, Norte América u otro) y la recepción o no recepción de terapia previa dirigida a VEGFR (0 o 1)	Los sujetos fueron estratificados por edad (< 60 años o ≥ 60 años) y región geográfica (América del Norte, Europa o Asia)
Países	Europa, 60 (51,3%); Norteamérica, 31 (26,5%); Asia Pacífico, 13 (11,1%); Japón, 6 (5,1%); y América Latina, 7 (6,0%)	18 países de Europa (59,7 %) (Austria, Bélgica, Bulgaria, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Rusia, España, Suecia, Países Bajos y Reino Unido), EE. UU. (17,3 %) y Asia (23 %) (China, Japón, Corea del Sur y Arabia Saudita)
Período	Agosto 2011 - Octubre 2012	Noviembre 2009 - Agosto 2012
Participantes	612 evaluados, 392 aleatorizados	556 evaluados, 4 19 aleatorizados
Grupo de intervención	Lenvatinib 24 mg (n=261)	Sorafenib 400 mg (n=207)
Grupo comparador	Placebo (n=131)	Placebo (n=210)
Desenlace primario	SLP, evaluada cada 8 semanas y determinada mediante una revisión de imágenes independiente ciega realizada por el laboratorio central de imágenes utilizando RECIST 1.1	SLP, evaluada cada 8 semanas por revisión central independiente ciega utilizando RECIST 1.0
Desenlaces secundarios	Sobrevida global Seguridad Tasa de respuesta objetiva	Sobrevida global Seguridad Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida

[39] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-630. doi:10.1056/NEJMoa1406470
[40] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-328. doi:10.1016/S0140-6736(14)60421-9

Población		
Edad	I: 64 (27 a 89 años) C: 61 (21 a 81 años)	I: 63 (24 a 82 años) C: 63 (30 a 87 años)
Sexo (masculino)	I: 125 (47.9) vs C: 75 (57.3)	I: 104 (50.2) vs C: 95 (45.2)
Histología **Papilar** **Folicular** **Cel. Hurthle**	 132 (50.6) vs 68 (51.9) 53 (20.3) vs 22 (16.8) 48 (18.4) vs 22 (16.8)	 118 (57.0) vs 119 (56.7) 13 (6.3) vs 19 (9.0) 37 (17.9) vs 37 (17.6)
Sobrevida global		
Muertes	121 (46.4) vs 70 (53.4)	103 (49.8) vs 109 (51.9)
SG en meses, media (IC 95%)	41.6 vs 34.5 (31.2-NE) (21.7-NE)	39.4 vs 42.8 (32.7-51.4) (34.7-52.6)
HR no ajustado	0.84 (0.62-1.13); p = 0.2475	0.92 (0.71-1.21); p = 0.28
HR ajustado RPSFTM, cox	NR	0.77 (0.58 - 1.02)
HR ajustado RPSFTM, bootstrapping	0.54; p = 0.0025 (0.36 - 0.80)	0.77 (0.42 - 1.79)
HR ajustado IPE, cox	No aplicable	0.80 (0.61 - 1.05)
HR ajustado IPE, bootstrapping	No aplicable	0.80 (0.48 - 1.71)
Kaplan Meier		
H–H (cumulative hazard vs. cumulative hazard) plot	 No hay proporcionalidad de hazard	 No hay proporcionalidad de hazard

Sobrevida Libre de progresión		
Eventos, n (%)	93 (35.6) vs 109 (83.2)	113 (54.6) vs 137 (65.2)
Muertos antes de progresión, n (%)	14 (5.4) vs 4 (3.1)	No reportado en ninguno de los grupos.
SLP en meses, media (95%IC)	18.3 (15.1 - NE) vs 3.6 (2.2 - 3.7)	10.8 (NR) vs 5.8 (NR)
HR estratificado (95%IC); p-valor	0.21 (0.14 - 0.31); < 0.001	0.59 (0.45 - 0.76); < 0.0001
Seguridad (Eventos asociados a un evento adverso)		
Interrupciones de dosis debido a EA	215 (82.4) vs 24 (18.3)	137 (66.2) vs 54 (25.8)
Reducciones de dosis debido a EA	177 (67.8) vs 6 (4.6)	133 (64.3) vs 19 (9.1)
Discontinuación del tratamiento debido a EA	43 (16.5) vs 6 (4.6)	39 (18.8) vs 8 (3.8)

* RPSFTM= rank-preserving structural failure time model, IPE = Iterative parameter estimation. NE= No estimable, NR =no reportado, EA = Evento adverso

6.3 Estudios observacionales

Porcelli y col (2021)[41]

Evaluaron retrospectivamente la seguridad y eficacia de lenvatinib a largo plazo en 23 pacientes tratados con lenvatinib por un cáncer de tiroides diferenciado desde abril de 2015 hasta septiembre de 2020.

En total, 21 pacientes recibieron lenvatinib como tratamiento sistémico de primera línea. La mediana de edad al inicio del tratamiento con lenvatinib fue de 68 (44–90) años. La mediana de duración del estudio desde el inicio de lenvatinib hasta el final del estudio fue de 23 (2–65) meses. Las mejores respuestas al tratamiento fueron: respuesta parcial en 6 pacientes, enfermedad estable en 14, enfermedad progresiva en 1 y no evaluable en 2. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 25 meses (IC 95 %: 12–40) y la mediana de sobrevida global fue de 46 meses (IC 95%: 28-65).

Tres pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento con lenvatinib debido a efectos adversos graves y no se observó ninguna muerte relacionada con el fármaco. Diez pacientes continuaron con lenvatinib durante más de 24 meses y el único evento adverso registrado recientemente después de este período de tiempo fue un caso de proteinuria de grado dos.

Las características y resultados del estudio se resumen en la Tabla 8.

[41] Porcelli T; Luongo C; Sessa F; Klain M; Masone S; Troncone G, et al. Long-term management of lenvatinib-treated thyroid cancer patients: a real-life experience at a single institution. Endocrine. 2021;73(2):358-366. doi:10.1007/s12020-021-02634-z

Tabla 8. Detalles del tratamiento y eficacia del lenvatinib

		N
Treatment duration (m)		
Mean ± SD	23.7 ± 19.1	
Median	15	
Range	2–64	
Q1–Q3 (IQR)	7.5–40 (32.5)	
Follow-up after lenvatinib start		
Mean ± SD	27.7 ± 19.9	
Median	23	
Range	2–65	
Q1–Q3 (IQR)	11–43 (32)	
Start dose (mg)		
24	69.6%	16
20	8.7%	2
14	13%	3
<14	8.7%	2
Best treatment response		
PR	26.1%	6
SD	60.9%	14
PD	4.3%	1
Not evaluable	8.7%	2
Time to best treatment response		
Mean ± SD	7.4 ± 6.6	
Median	5	
Range	2–25	
Q1–Q3 (IQR)	3–9.5 (6.5)	
Duration of treatment beyond tumor progression		
Mean ± SD	20.7 ± 14.1	
Median	18.5	
Range	8–42	
Q1–Q3 (IQR)	8.5–28.5 (20)	
Status at study end		
Alive	60.9%	14
Dead	39.1%	9
Clinical outcome at study end		
Partial response/stable disease	92.9%	13
Progressive disease	7.1%	1

Los resultados de esta cohorte en el mundo real son similares al grupo de intervención del ensayo SELECT, sin embargo, no se estableció un grupo comparador que compruebe el efecto de la mejor terapia de soporte, considerando que en el ensayo SELECT no hubo diferencia significativa en la SG al comparar lenvatinib con placebo (HR 0.84; IC 95% 0.62-1.13; p = 0.2475).

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

Feng y col (2022)[42]

En su revisión sistemática encontraron que los eventos adversos más frecuentes observados incluyeron: síndrome mano-pie (71%), diarrea (60%), fatiga (59%), alopecia (55%), pérdida de peso (51%) y erupción cutánea (50%).

Hubo un 68% de los pacientes (252/368) en los que se redujo la dosis debido a las toxicidades del fármaco y los efectos adversos.

[42]Feng, Guoli; Luo, Yi; Zhang, Qi; Zeng, Feng; Xu, Jie; Zhu, Jingqiang. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2020;68(1):56-63. doi:10.1007/s12020-019-02167-6

Tabla 9. Medidas de seguridad en cada uno de los estudios incluidos

Author	HFS	WS	Diarrhoea	Alopecia	Rash	Mucositis	Hypertension	Fatigue	Anorexia
Gupta-Abramson	–	18 (60)	24 (80)	13 (43)	24 (80)	14 (47)	13 (43)	19 (63)	6 (20)
Hoftize	21 (66)	18 (56)	16 (50)	15 (47)	15 (47)	14 (44)	13 (41)	–	–
Kloos	13 (69)	12 (63)	16 (84)	15 (79)	15 (79)	3 (16)	9 (47)	16 (85)	11 (53)
Ahmed	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Chen	5 (56)	4 (44)	4 (44)	9 (100)	4 (44)	–	2 (22)	6 (67)	–
Capdevila	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Schneider	22 (71)	18 (58)	16 (52)	16 (52)	17 (55)	15 (48)	13 (42)	–	–
Marotta	7 (88)	3 (35)	5 (65)	4 (53)	–	2 (29)	–	6 (67)	3 (35)
Pitoia	1 (13)	–	3 (38)	–	1 (13)	1 (13)	0 (0)	3 (38)	–
Benekli	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Brose	158 (76)	97 (47)	142 (69)	139 (67)	104 (50)	48 (23)	84 (41)	103 (50)	66 (32)
Dadu	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gallo	14 (70)	17 (85)	–	10 (50)	8 (40)	11 (55)	9 (45)	20 (100)	16 (80)
Luo	–	5 (63)	4 (50)	6 (75)	1 (13)	1 (13)	5 (63)	4 (50)	1 (13)
Kim	74 (76)	–	46 (47)	30 (31)	32 (33)	26 (27)	31 (32)	–	7 (7)

N (%) presents the format of number in Table

HFS hand-foot syndrome, *WS* weight loss

Yan y Col (2020)[43]

Encontraron que lenvatinib aumenta significativamente el riesgo de eventos adversos de grado 3 o superior (RR 8,25; IC 95% 6,50-10,46; p < 0,001; Figura 6).

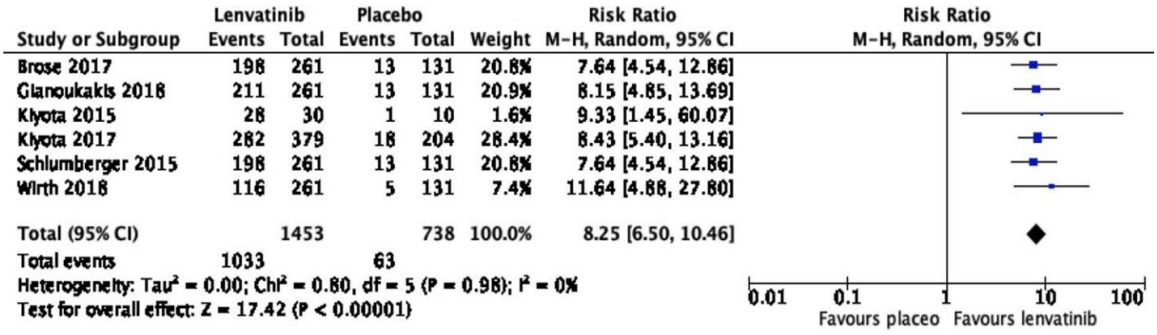


Figura 6. Cociente de riesgos de eventos adversos de grado 3 o superior

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Zheng y Col (2021)[44]

Encontraron un perfil de seguridad consistente con el perfil de seguridad ya conocido del medicamento, diez pacientes (9,7%) que recibieron lenvatinib experimentaron un evento adverso fatal y 5 (4,9%) de esos eventos se consideraron relacionados con el tratamiento; estos resultados fueron comparables a los de SELECT, en el que 20 pacientes (7,7%) que recibieron lenvatinib experimentaron un evento adverso mortal y 6 (2,3%) de esos eventos se consideraron relacionados con el tratamiento. La incidencia numéricamente más baja de evento adverso emergente del tratamiento que condujo a la retirada del fármaco fue 8,7%. Específicamente, la hipertensión de grado ≥ 3 ocurrió a una tasa del 62,1%. Otros eventos adversos se resumen en la Tabla 10.

[43]Yan Z, Yang M, Lai CL. Clinical efficacy of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Sep;95(3):478-488.
[44] Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Clin Cancer Res. 2021 Oct 15;27(20):5502-5509.

Tabla 10. Resumen de los eventos adversos

TEAEs, *n* (%)	Lenvatinib (*n* = 103)		Placebo (*n* = 48)	
Any TEAEs	103 (100)		47 (97.9)	
Any related TEAEs	103 (100)		34 (70.8)	
Grade ≥ 3 TEAEs	90 (87.4)		22 (45.8)	
Grade ≥ 3 related TEAEs	88 (85.4)		8 (16.7)	
Serious TEAEs	40 (38.8)		16 (33.3)	
Fatal TEAEs	10 (9.7)		3 (6.3)	
TEAEs leading to study-drug withdrawal	9 (8.7)		3 (6.3)	
TEAEs leading to study-drug dose reduction	83 (80.6)		3 (6.3)	
TEAEs leading to study-drug interruption	69 (67.0)		4 (8.3)	
TEAEs with incidence rates ≥ 20% in the lenvatinib arm				
Preferred term	**Any grade**	**Grades 3–4**	**Any grade**	**Grades 3–4**
Hypertension	84 (81.6)	64 (62.1)	10 (20.8)	4 (8.3)
Proteinuria	83 (80.6)	24 (23.3)	4 (8.3)	0
PPES	60 (58.3)	10 (9.7)	2 (4.2)	0
Diarrhea	51 (49.5)	7 (6.8)	2 (4.2)	0
Weight decreased	49 (47.6)	3 (2.9)	5 (10.4)	0
Hypocalcemia	30 (29.1)	4 (3.9)	8 (16.7)	1 (2.1)
Platelet count decreased	27 (26.2)	7 (6.8)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	26 (25.2)	0	2 (4.2)	0
Cough	22 (21.4)	0	8 (16.7)	0
Decreased appetite	21 (20.4)	2 (1.9)	3 (6.3)	0
Hematuria	21 (20.4)	0	3 (6.3)	0

Abbreviations: PPES, palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome; TEAE, treatment-emergent adverse event.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[45]

El CENAFyT, al 10 de agosto de 2022, tiene registrado 198 casos de reacciones adversas asociadas a sorafenib, de las cuales 112 (56.6%) fueron consideradas como serias.

A la fecha de consulta, el CENAFyT no se tiene reportes de sospechas de reacciones adversas a lenvatinib.

7.4 VigiAccess[46]

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que, desde 2012 hasta el 2022, se recuperaron un total de 11,111 registros que reportaron 30,898 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento lenvatinib y 30,806 registros que reportaron 72,274 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento sorafenib, divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	Lenvatinib	Sorafenib
1	Blood and lymphatic system disorders	345	1,799
2	Cardiac disorders	551	1,179
3	Congenital, familial and genetic disorders	13	42
4	Ear and labyrinth disorders	72	236
5	Endocrine disorders	283	145
6	Eye disorders	205	413
7	Gastrointestinal disorders	**4,662**	**11,544**
8	General disorders and administration site conditions	**4,249**	**9,784**
9	Hepatobiliary disorders	606	1,864

[45] MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 10 Ago 22, consultado 10 Ago 22]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/
[46] WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 10 Ago 22]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

10	Immune system disorders	94	226
11	Infections and infestations	1,261	2,363
12	Injury, poisoning and procedural complications	929	2,858
13	Investigations	**3,212**	4,649
14	Metabolism and nutrition disorders	2,318	3,606
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1,493	3,335
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	1,027	3,683
17	Nervous system disorders	2,477	3,850
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2	6
19	Product issues	26	59
20	Psychiatric disorders	736	1,423
21	Renal and urinary disorders	859	1,086
22	Reproductive system and breast disorders	121	354
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1,821	3,415
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	1,481	**11,171**
25	Social circumstances	60	143
26	Surgical and medical procedures	96	728
27	Vascular disorders	1,899	2,313
	TOTAL DE REGISTROS	**30,898**	**72,274**

7.5 Eudravigilancia[47]

La base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que, a junio de 2022, se reportaron 6,445 y 13,201 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a lenvatinib y sorafenib, respectivamente; divididos de la siguiente forma:

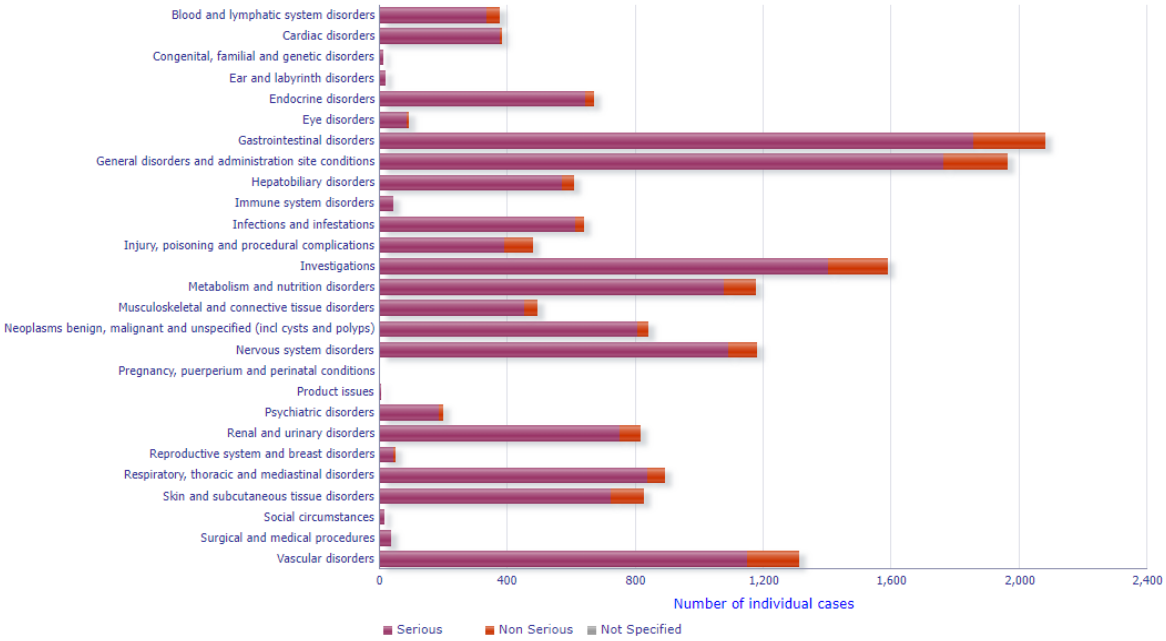


Figura 7. Sospechas de reacciones adversas a Lenvatinib según EudraVigilance

[47] EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [actualizado Junio 22, consultado 10 Ago 22]. Disponibles en: https://www.adrreports.eu/es/index.html

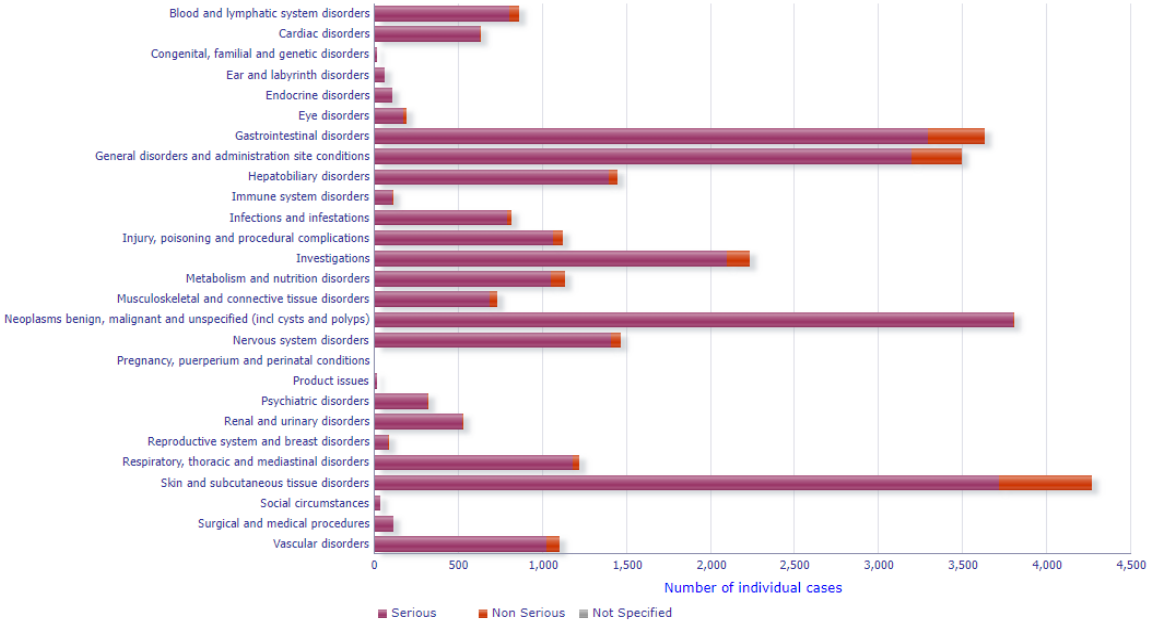


Figura 8. Sospechas de reacciones adversas a Sorafenib según EudraVigilance

8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Sorafenib 200 mg Tableta en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), donde se consumieron 9,687 unidades durante el periodo abril 2021 a marzo 2022[48].

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Se reportan los precios brindados por el Seguro Social de Salud – EsSalud, el Ministerio de Salud – MINSA y el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos[49].

Reporte de Precio de Medicamento

Institución	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Precio promedio por unidad (S/.)
EsSalud	Sorafenib 200 mg	TAB	163.50
MINSA	Sorafenib 200 mg	TAB	252.51
Privado	Lenvatinib 10 mg	TAB	571.17
Privado	Lenvatinib 4 mg	TAB	448.40

[48] MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [consultado Agosto 22]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

[49] DIGEMID-MINSA. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado Agosto 22]. Disponible en: http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

Costo tratamiento por paciente

Institución	Medicamento	Dosis	Costo tratamiento/ día S/.	Costo tratamiento/mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/año/ paciente S/.
EsSalud	Sorafenib 200 mg Tab	Sorafenib 800 mg /día	654.00	19,620.00	235,440.00
MINSA	Sorafenib 200 mg Tab	Sorafenib 800 mg /día	1,010.04	30,301.20	363,614.40
Privado	Levantinib 10 mg Cap Levantinib 4 mg Cap	Lenvatinib 24 mg /día	1,590.74	47,722.20	572,666.40

10. RESUMEN

- El cáncer diferenciado de tiroides comprende varias entidades que suelen tener un comportamiento indolente, pero podría manifestarse como una neoplasia letal y que representan cerca del 85% de las neoplasias tiroideas. Aproximadamente el 33% de los pacientes con enfermedad avanzada pueden curarse y muchos otros logran la estabilización de la enfermedad a largo plazo. No obstante, la proporción de pacientes cuya enfermedad se vuelve refractaria al tratamiento con yodo radiactivo (CDT-RR) es relativamente pequeña, por lo que el CDT-RR se describe como una condición ultra huérfana. Las estimaciones de la proporción de pacientes que se vuelven refractarios varían, pero comúnmente se encuentran dentro del rango de 5- 15%.

- Lenvatinib y sorafenib pertenecen al grupo farmacoterapéutico de agentes antineoplásicos Inhibidores de la protein cinasa.

- Ambos medicamentos están aprobados por las agencias reguladoras FDA y EMA para el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo.

- Lenvatinib y sorafenib no se encuentran incluidos dentro de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

- DYNAMED: Las recomendaciones del apartado de cáncer de tiroides folicular son las mismas que las del apartado de cáncer de tiroides papilar e indican considerar los inhibidores de la cinasa para pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a terapia con yodo radiactivo, metastásico, sintomático, rápidamente progresivo y/o inminentemente amenazante que no es susceptible a otras terapias (Recomendación débil).

- BEST PRACTICE: El uso de sorafenib o lenvatinib se menciona como terapia inmediata de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico refractario al yodo

radiactivo. Sin embargo, menciona que puede haber efectos tóxicos significativos y sólo deben administrarse a pacientes en los que haya evidencia documentada de progresión de la enfermedad y las toxicidades sean manejables.

- UPTODATE: El sumario indica que, en ausencia de una mutación dirigida específica, o si los resultados del perfil de mutación no se encuentran disponibles, se sugiere el uso de lenvatinib como primera opción entre los inhibidores de multiquinasa antiangiogénicos orales. Sorafenib es una opción alternativa.

- En base a la publicación de los resultados de los ensayos clínicos fase III SELECT y DECISION, se recomienda el uso de levantinib y sorafenib en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo en las guías de práctica clínica de la Asociación Americana de Tiroides (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada), la Asociación Europea de Tiroides (2019), la Asociación de Cirujanos Endocrinos de Japón (2020; buena calidad de evidencia, fuertemente recomendado, consenso +++), ESMO (2022, Nivel de recomendación I A, Escala de Magnitud de Beneficio Clínico 2) y del National Comprehensive Cancer Network (2022, categoría 1).

- Respecto a las recomendaciones realizadas en las evaluaciones de tecnologías sanitarias por las instituciones a cargo. Estas fueron opuestas dependiendo de la autoridad y la tecnología de interés a evaluar.
    - NICE, HAS y el Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud de Singapur, recomendaron lenvatinib y sorafenib como opción de tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides tras el yodo radiactivo.
    - INEN concluyó que sorafenib y lenvatinib, son alternativas de terapia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo, con una preferencia de uso para lenvatinib sobre sorafenib.
    - De la misma manera, el Comité de Revisión de Expertos de pCODR (Canadá) recomendó solo el reembolso de lenvatinib siempre que la relación costo-efectividad se mejore a un nivel aceptable en pacientes con un buen estado funcional y que cumplan con los criterios de elegibilidad del ensayo SELECT, y debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable y decidió no recomendar el financiamiento de sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico o localmente avanzado que progresa después del tratamiento con yodo radiactivo.
    - El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina no pudo hacer una recomendación definitiva indicando que, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación se deberían de valorar otros factores. IETSI, por su parte, no aprobó el uso de ninguno de los medicamentos según sus evaluaciones de tecnologías respectivas.
    - La evaluación de tecnología sanitaria que incluyó otros estudios de interés fue la realizada por el Instituto Nacional para Investigación en Salud (NIHR) de Reino Unido. En la evaluación de los supuestos estadísticos de proporcionalidad de Hazard (PH) que fueron la base de la evaluación de los ensayos clínicos, el equipo evaluador concluyó que la suposición de la PH no era válida para la sobrevida libre de progresión (PFS) ni para sobrevida global (OS no ajustado o ajustado) en los estudios SELECT o DECISION, lo cual significó que la mayoría de los Hazard ratio de supervivencia generados con datos de esos estudios y, en consecuencia,

las afirmaciones sobre la significación estadística de los resultados deberían interpretarse con cautela.

- **Feng y col (2022)** realizaron una revisión sistemática que incluyó 15 estudios, los resultados indicaron que, en comparación con el placebo, sorafenib no mejoró la sobrevida global (HR 0,80; IC 95%, 0,54–1,19; P = 0,14). Encontraron que los eventos adversos más frecuentes observados incluyeron síndrome mano-pie, diarrea, fatiga, alopecia, pérdida de peso y erupción cutánea, cuya incidencia fue del 71%, 60%, 59%, 55%, 51% y 50%, respectivamente. En 68% de los pacientes (252/368) se redujo la dosis debido a las toxicidades del fármaco y los efectos adversos.

- La revisión sistemática realizada por **Yan y Col (2020)** indicó que lenvatinib aumentó la probabilidad de sobrevida global (HR 0,65, IC 95%, 0,52 a 0,81, p < 0,001). La mediana de la SLP y la SG fue de 25,8 meses (IC 95% 18,4 - no alcanzada) y 31,8 meses (IC 95% 31,8 - no alcanzada), respectivamente; y la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 68%. Respecto a la seguridad, encontraron que lenvatinib aumenta significativamente el riesgo de EA de grado 3 o superior (RR 8,25, IC 95% 6,50-10,46, p < 0,001).

- **Zheng y Col (2021)** realizaron un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de lenvatinib en pacientes chinos con cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario (NCT02966093). A la fecha de corte de los datos, no se había alcanzado la mediana de sobrevida global ni para el brazo de lenvatinib ni para el de placebo (HR 0,84, IC 9 %, 0,39–1,83), que incluía a los pacientes que habían cruzado lenvatinib. Encontraron un perfil de seguridad consistente con el perfil de seguridad ya conocido del medicamento. Diez pacientes (9,7%) que recibieron lenvatinib experimentaron un evento adverso fatal y 5 (4,9%) de esos eventos se consideraron relacionados con el tratamiento; estos resultados fueron comparables a los de SELECT, en el que 20 pacientes (7,7%) que recibieron lenvatinib experimentaron un evento adverso mortal y 6 (2,3%) de esos eventos se consideraron relacionados con el tratamiento. La incidencia numéricamente más baja de evento adverso emergente del tratamiento que condujo a la retirada del fármaco fue 8,7%. Específicamente, la hipertensión de grado ≥ 3 ocurrió a una tasa del 62,1%.

- En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que, desde 2012 hasta el 2022, se recuperaron un total de 11,111 registros que reportaron 30,898 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento lenvatinib; y 30,806 registros que reportaron 72,274 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento sorafenib.

- En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Sorafenib 200 mg Tableta en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), donde se consumieron 9,687 unidades durante el periodo abril 2021 a marzo 2022.

- Costo anual de Sorafenib 200 mg Tableta asciende a S/. 235,440.00 soles para EsSalud y S/. 363,614.40 soles para el MINSA; mientras que el costo para Lenvatinib Cápsula asciende a S/. 572,666.40 soles, considerando los precios de establecimientos privados.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Sorafenib 200 mg Tableta para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides irresecable, en progresión, recurrente o metastásico, refractario a yodo radioactivo y Lenvatinib 10 mg y 4 mg Cápsula para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** estos medicamentos en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al 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
	Árbol de búsqueda Resultados	
MEDLINE PUBMED	*((Lenvatinib) OR Sorafenib) AND Thyroid* *Resultados: 863* *Revisiones Sistemáticas: 31* *Ensayos clínicos:27*	Sumarios: 3 GPC: 6 ETS: 6 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos clínicos aleatorizados: 1 Estudios observacionales: 1
DYNAMED	Thyroid cancer Resultados: 02	
UPTODATE	"Thyroid cancer" Resultados: 2	
BEST PRACTICE	"Thyroid cancer" Resultados:1	
HAS	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 2	
CADTH	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 2	
NICE	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 1	
NCCN	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 1	
BUSQUEDA MANUAL	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 4	