



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## 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.**

**JEFATURA INSTITUCIONAL**

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**Lima, 03 de Agosto del 2021**



<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

**MC. Mg. Eduardo Payet Meza**

Jefe Institucional  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**MC. Mg. Jorge Dunstan Yataco**

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

**MC. Karina Aliaga**

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**Elaborado por:**

Marina Janeth Egoavil Guerra

**Fuente de financiación:**

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

**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:

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.

**Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:  
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>  
[mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe](mailto:mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe)



<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	10
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	24
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	25
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	26
X.	DISCUSIÓN	26
XI.	CONCLUSIONES	28

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## I.RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de tiroides se ubica en el puesto nueve de incidencia de cáncer a nivel mundial y el 85% corresponde al carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).
- En el Perú, según los registros del INEN, el cáncer de tiroides es la octava neoplasia más frecuente diagnosticada durante el año 2018.
- El tratamiento quirúrgico es el pilar de manejo en los pacientes con CDT. Solo un 15% de pacientes con CDT desarrollan enfermedad avanzada. Este grupo representa la principal causa de muerte relacionada con CDT.
- Alrededor de un tercio de CDT avanzado responden al radioyodo. Dos tercios presentan lesiones metastásicas con baja avidéz por yodo radioactivo o progresan a pesar de una captación significativa.
- Los inhibidores multiquinasas (IMK), como el Sorafenib y el Lenvatinib actúan en diferentes vías de la carcinogénesis del CDT.
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado eficacia en la supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (TRO) en pacientes con CDT refractario a yodo radioactivo y sus eventos adversos (EA) son manejables. Una mayor TRO y mayor tiempo de SLP se observó en el estudio de Lenvatinib.
- Existen evaluaciones de tecnologías sanitarias que han mostrado recomendaciones disímiles sobre estas tecnologías. A nivel nacional y latinoamericano, no hay recomendación de uso, basado principalmente por no ser costo efectivo ni obtener beneficio en la supervivencia global (SG). Por el contrario, agencias europeas y canadienses se han mostrado a favor del empleo de IMK, con preferencia de Lenvatinib sobre Sorafenib a pesar de no ser costo - efectivo, debido a que no hay opción de tratamiento para este escenario clínico y se ha demostrado beneficio en la SLP.
- Las revisiones sistemáticas han demostrado la eficacia de los IMK sobre placebo y las comparaciones indirectas muestran resultados a favor de Lenvatinib sobre Sorafenib.
- Realizamos un análisis para evaluar el beneficio neto de ambas tecnologías en base a los ECAs fase 3: DECISION y SELECT. Ambas tecnologías demostraron ser más beneficiosas que perjudiciales. Siendo mayor el beneficio de Lenvatinib.
- Las evaluaciones fármaco económicas muestran a los IMK como una alternativa de tratamiento a pesar de no ser costo - efectivo, debido a que se considera una enfermedad rara.
- Sorafenib y Lenvatinib han sido aprobadas tanto por la FDA como EMA, para su uso en la práctica clínica y se encuentran en el mercado nacional.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

- El costo del tratamiento mensual con Lenvatinib es de S/ 23 976.00 y con Sorafenib es de S/ 24 796.80.
- Por lo expuesto, UFETS en consenso con el panel de ETS, concluye que Sorafenib y Lenvatinib, son alternativas de terapia en pacientes con CDT refractario a yodo radioactivo, con una preferencia de uso para Lenvatinib sobre Sorafenib.

## II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación con la evaluación y aprobación de Lenvatinib y Sorafenib, en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides irreseccable o metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.

## III. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Intervención solicitada:</b>	Lenvatinib Sorafenib
<b>Indicación específica:</b>	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable o metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.
<b>Población</b>	6 casos al año

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides irreseccable o metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con inhibidores multiquinasas?

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides yodo refractario.
<b>I</b>	Inhibidores multiquinasas: - Lenvatinib - Sorafenib
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Tasa de respuesta Seguridad

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

### 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 y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- 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: Pubmed, Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta julio del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>COCHRANE</b>	#1 MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees #2 SORAFENIB #3 LENVATINIB #4 #1 AND (#2 OR #3)  <b>Fecha de búsqueda: julio 2021</b>	<b>26 estudios</b>
<b>PUBMED</b>	(((sorafenib[MeSH Terms]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])) OR ((lenvatinib[MeSH Terms]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])))	<b>31 estudios</b>

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

	AND ((thyroid cancer[MeSH Terms] AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	
	<b>Fecha de búsqueda: julio 2021</b>	

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

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<sup>1</sup>. En Perú se encuentra en el octavo lugar; se reportaron 2656 casos nuevos por año con una tasa de mortalidad del 1%.<sup>2</sup> En INEN se reportaron 649 casos nuevos en el año 2018.<sup>3</sup>

Las opciones de tratamiento, dependiendo de la extensión de la enfermedad, la edad del paciente y la presencia o ausencia de comorbilidades, pueden ser variables. Los factores pronósticos más importantes son la edad al diagnóstico, el tamaño del tumor primario, la presencia de afectación de partes blandas y metástasis a distancia.<sup>4, 5</sup>

La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento en los pacientes con CDT localizado. En pacientes con factores de mal pronóstico (invasión vascular, subtipos histológicos agresivos, etc) se plantea ablación con radioyodo tras la intervención quirúrgica.

Después de la cirugía inicial, se estima que entre el 5% y el 20% de los pacientes con CDT desarrollan recidivas locales o regionales (aproximadamente dos tercios de estas involucran ganglios linfáticos cervicales) y entre el 10% y 15% de los pacientes con CDT desarrollan metástasis a distancia.<sup>6</sup>

Una prueba de absorción de yodo radiactivo (yodo -123) se usa comúnmente para

<sup>1</sup> <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

<sup>2</sup> <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

<sup>3</sup> <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

<sup>4</sup> Higgins MJ, Forastiere A, Marur S: New directions in the systemic treatment of metastatic thyroid cancer. *Oncology*. 2009 Aug; 23(9):768-75.

<sup>5</sup> Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al: BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6373-6379.

<sup>6</sup> Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Hounsome J, Duarte R, Shenoy A. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jan;24(2):1-180. doi: 10.3310/hta24020. PMID: 31931920; PMCID: PMC6983913.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

determinar si el CDT se ha propagado o no. La prueba implica que un paciente reciba yodo radiactivo para que lo trague. Se obtienen frecuentemente dos mediciones de captación separadas en diferentes puntos de tiempo dentro de un período de 24 horas. Luego, se escanea al paciente para ver cuánto de este yodo radiactivo ha sido absorbido por la tiroides (captación radiactiva). Los resultados positivos (evidencia de captación de yodo-123) denotan la presencia de enfermedad, mientras que los resultados negativos (sin captación radiactiva) denotan la ausencia de enfermedad.

Las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes con CDT y evidencia de captación de yodo radiactivo deben someterse a un tratamiento con yodo radiactivo (ablación de yodo radiactivo) para tratar la enfermedad residual, recurrente o metastásica.

El tratamiento con yodo radiactivo implica la ingestión de yodo radiactivo en forma líquida o en cápsulas; sin embargo, el yodo radiactivo es una forma diferente (yodo-131) a la que se usa para las exploraciones (yodo-123): el propósito del tratamiento con yodo radiactivo es destruir las células cancerosas. Por tanto, los pacientes con captación de yodo-131 responden al tratamiento, lo que puede confirmarse mediante estudios de imagen.

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 %.<sup>7</sup>

A pesar de que en muchos pacientes el yodo radiactivo es un tratamiento eficaz, algunos pacientes se vuelven resistentes al tratamiento (disminución o ausencia de la captación de yodo radiactivo) o no pueden tolerar de forma segura dosis adicionales. Se considera que estos pacientes tienen CDT refractario al yodo radiactivo (CDT - RR) y son la población objetivo de esta evaluación de tecnología.

No hay un consenso sobre la definición precisa para CDT - RR, sin embargo, las características claves que se pueden considerar para definirla son:<sup>8</sup>

- Enfermedad metastásica que no capta yodo radiactivo en el momento del primer tratamiento con yodo radiactivo.
- La capacidad de absorber yodo radiactivo se ha perdido después de pruebas previas de absorción de yodo radiactivo.
- La captación de yodo radiactivo se retiene en algunas lesiones, pero no en otras.
- Enfermedad metastásica que progresa a pesar de la captación sustancial de yodo radiactivo.
- Ausencia de respuesta completa al tratamiento después de > 600 mCi de actividad acumulada de yodo radiactivo.
- Evidencia de alta captación de fludesoxiglucosa (FDG) 18F en tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada.

<sup>7</sup> Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>

<sup>8</sup> Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:81–9. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000245>



<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

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 supervivencia 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.

La proporción de pacientes cuya enfermedad se vuelve refractaria al tratamiento con yodo radiactivo 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%.

Al igual que con el CDT en estadio temprano, muchos pacientes con CDT-RR son inicialmente asintomáticos, incluso los pacientes con metástasis a distancia pueden tener una enfermedad que no progresa durante muchos años; sin embargo, el cáncer continúa progresando sin síntomas obvios. Para los pacientes con una enfermedad que progresa rápidamente, que se caracteriza por una enfermedad sintomática, los síntomas pueden ser graves, profundamente debilitantes y hacer que los pacientes se vuelvan cada vez más dependientes, sufrir una mala calidad de vida y el impacto psicológico de la enfermedad también puede ser sustancial.<sup>5</sup>

Debido a que muchos tratamientos, en particular los sistémicos, pueden tener efectos secundarios graves e impactar significativamente en la calidad de vida relacionada con la salud, la mejor atención de apoyo (BSC) tiende a ser la opción de tratamiento preferida, al menos hasta que aparezcan los síntomas. El BSC generalmente implica terapia de supresión de TSH e imágenes cada 3 a 12 meses. También se ofrecen radioterapia paliativa para alivio de los síntomas cuando es necesario.<sup>5</sup>

Los pacientes que experimentan síntomas de CDT - RR y/o progresión rápida son los que necesitan tratamiento sistémico, como se refleja en las guías clínicas<sup>9, 10, 11</sup>. El objetivo es lograr el control local de la enfermedad en el cuello y manejar la enfermedad sistémica. Otro objetivo importante del tratamiento es prolongar la supervivencia; sin embargo, las opciones de tratamiento para estos pacientes son limitadas. Tanto la NCCN, ESMO y ATA han desestimado el empleo de la quimioterapia, ya que se asocia con una toxicidad significativa sin evidencia comprobada de efectividad.

En los últimos años, el grupo de fármacos que más se ha desarrollado es el de los inhibidores de tirosinquinasa. Estos agrupan una serie de moléculas dirigidas a bloquear las señales químicas que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento

<sup>9</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

<sup>10</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634–57

<sup>11</sup> B.R. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible, G.M. Doherty, S.J. Mandel, Y.E. Nikiforov, F. Pacini, G.W. Randolph, A.M. Sawka, M. Schlumberger, K.G. Schuff, S.I. Sherman, J.A. Sosa, D.L. Steward, R.M. Tuttle, L. Wartofsky, 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. 26(1), 1–133 (2016).

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

hacia el núcleo.<sup>3,4, 12</sup>

Sorafenib, es un inhibidor oral multiquinasas (IMK) selectivo de VEGFR-1-3, RET, RAF y PDGFR- beta. Lenvatinib, es un inhibidor oral multiquinasas selectivo de VEGFR-1-3, FGFR-1-4, RET, c-KIT, and PDGFR - alfa. Ambos IMK tienen aprobación de uso por la FDA y EMA en el escenario de CDT yodo refractario. Así mismo, cuentan con recomendación de uso en reconocidas guías de práctica clínica.

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de los inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides irsecable o metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.

## VI.RESUMEN DE LA EVIDENCIA

### 6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA			
INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
<b>Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS - Argentina - 2019)</b>	Lenvatinib	Cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario.	No
<b>Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados (NICE - Reino Unido - 2019)</b>	Lenvatinib y sorafenib	Lenvatinib y sorafenib para tratar cáncer diferenciado de tiroides después de yodo radiactivo.	Sí
<b>Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2016)</b>	Lenvatinib	Para el tratamiento de pacientes con recidiva local o metastásico, progresivo, refractario al yodo radiactivo cáncer de tiroides diferenciado.	Sí
<b>Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2015)</b>	Sorafenib	Tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado progresivo (CDT) refractario al yodo radiactivo localmente avanzado o metastásico.	No
<b>Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - 2020)</b>	Lenvatinib	Eficacia y seguridad de lenvatinib para pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo.	No
<b>Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - 2016)</b>	Sorafenib	Eficacia y seguridad de sorafenib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.	No

<sup>12</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Se obtuvieron 6 informes de ETS. Todas ellas tuvieron el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Sorafenib y/o Lenvatinib en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides yodo refractario. Se describen a continuación:

**1.- Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS - Argentina - 2019)<sup>13</sup>:** En esta revisión rápida, se tuvo como objetivo valorar la mejor evidencia sobre eficacia, seguridad y políticas de cobertura de Lenvatinib en pacientes con Cáncer de tiroides yodo refractario. Se describen los autores, fuentes de financiación y conflictos de interés.

Se plantea una pregunta PICO en la cual emplean un comparador, Sorafenib. Ellos pudieron incluir en su revisión: 2 ECAs, 2 Revisiones sistemáticas con Meta-análisis, 4 GPC, 1 Evaluación económica y 17 informes de políticas de cobertura. No encontraron estudios que comparen de forma directa Lenvatinib y Sorafenib.

Como conclusiones, mencionan que la evidencia de alta calidad muestra que Lenvatinib incrementa la SLP (sobrevida libre de progresión) y TRO (Tasa de respuesta objetiva) respecto al placebo en pacientes con CDT refractarios a la terapia con yodo.

Sobre la comparación entre lenvatinib y sorafenib en pacientes con CDT yodo refractario, hay evidencia de muy baja calidad que no permite concluir sobre la comparación entre ambas tecnologías. Solo hubo 2 estudios aleatorizados, los cuales tenían poblaciones con pronósticos diferentes y la respuesta clínica antitumoral fue evaluada por distintas versiones de criterios RECIST.

Mencionan el consenso de las diferentes GPC en recomendar el uso de Lenvatinib como primera línea de tratamiento en pacientes con CDT yodo refractario.

Por último, refieren que su cobertura es contemplada en países de altos ingresos: Canadá y Reino Unido consideran lenvatinib no costo-efectivo en este escenario clínico, sin embargo, recomienda su incorporación por ser una patología poco frecuente, con escasas opciones terapéuticas y, a pesar de no estar claro el beneficio en la supervivencia global, permite obtener beneficios en la TRO con control de síntomas.

**2.- Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados (NICE - Reino Unido - 2019):<sup>14</sup>** En su guía sobre la aprobación de tecnología, que evaluaba lenvatinib y sorafenib para tratar pacientes con cáncer diferenciado de tiroides después de yodo radiactivo, realizaron una comparación de ambas tecnologías de forma indirecta. Basaron su evaluación en los estudios SELECT y DECISION.

Sobre la evidencia de ensayos clínicos, estos muestran que tanto lenvatinib como sorafenib son efectivos para retrasar la progresión de la enfermedad, pero hay una tasa de respuesta más alta con lenvatinib y puede retrasar la progresión por más tiempo. Según opinión de un experto clínico, esta respuesta se asocia con una mejoría de los síntomas, que es valorada por los pacientes. El lenvatinib y el sorafenib también

<sup>13</sup> Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 746, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

<sup>14</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/chapter/3-Committee-discussion>

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

aumentan el tiempo de vida de las personas, pero no se sabe con certeza cuánto tiempo.

Las estimaciones de rentabilidad son más altas de lo que NICE normalmente considera aceptable, pero no hay otros tratamientos disponibles para esta afección. Además, las estimaciones de rentabilidad no valoran los beneficios de que las personas tengan una respuesta al tratamiento, es decir, una mejora de los síntomas.

Teniendo todo esto en cuenta, proceden a recomendar lenvatinib y sorafenib como opciones de tratamiento para CDT después del yodo radiactivo. Sin embargo, se recomiendan solo para personas que no han recibido inhibidores de la tirosina quinasa antes, o que deben suspenderlos antes de tiempo debido a la tolerabilidad (específicamente, la toxicidad que no se puede controlar mediante un retraso o modificación de la dosis). Esto se debe a que no hay suficiente evidencia clínica ni evidencia de costo-efectividad para determinar si los tratamientos son efectivos cuando se usan secuencialmente.

Solo recomiendan lenvatinib y sorafenib si las empresas los proporcionan según acuerdo comercial.

Estas recomendaciones sobre lenvatinib y sorafenib se otorgaron debido a que ambas drogas son las únicas opciones de tratamiento para el cáncer de tiroides diferenciado metastásico, localmente avanzado o progresivo después de la cirugía y al yodo radiactivo. Para las personas que no pueden recibir lenvatinib o sorafenib, la mejor terapia de soporte es una opción.

**3.- Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2016)<sup>15</sup>:** Esta agencia de ETS, recomienda el reembolso de lenvatinib (Lenvima) para el tratamiento de pacientes con recidiva local o metastásica, progresión de pacientes con CDT refractario al yodo radiactivo, condicionado a que la rentabilidad se mejore a un nivel aceptable.

El tratamiento debe ser para pacientes con un buen estado funcional y que, por lo demás, cumplan con los criterios de elegibilidad del ensayo SELECT, y debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se hizo esta recomendación porque en comparación con el placebo, lenvatinib demostró un beneficio clínico general basado en una mejora clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión y toxicidades manejables. El Comité también consideró que puede haber un beneficio de sobrevida global con lenvatinib en comparación con placebo. Además, el comité señaló que existía una clara necesidad insatisfecha de pacientes con CDT localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al yodo radiactivo.

El comité también reconoció que el uso de lenvatinib se alinea con los valores del paciente, ya que proporciona una opción de tratamiento para una necesidad insatisfecha, tiene un perfil de efectos secundarios manejable, se administra como una terapia oral y proporciona un retraso en la progresión de la enfermedad.

<sup>15</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_lenvatinib\\_lenvima\\_dtc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenvatinib_lenvima_dtc_fn_rec.pdf)

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b> Versión: <b>V.01</b>

A pesar de lo anterior, la agencia consideró que, al precio presentado, lenvatinib no podía considerarse rentable en comparación con la mejor atención de apoyo.

**4.- Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2015)<sup>16</sup>:** El Comité de Revisión de Expertos no recomienda financiar sorafenib (Nexavar) en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico que progresa después del tratamiento con yodo radiactivo. El Comité hizo esta recomendación porque no pudo concluir que existiera un beneficio clínico neto con sorafenib en comparación con placebo en esta población. Sin embargo, reconoció la clara necesidad insatisfecha de tratamiento en este entorno.

Si bien se observó una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión, el panel expresó su preocupación por la disminución de la calidad de vida, las tasas de toxicidad de alto grado y la incertidumbre en el beneficio de sobrevida global de sorafenib frente a placebo. El comité reconoció que sorafenib se alineaba con los valores de los pacientes, ya que les brindaba opciones de tratamiento. El Comité también concluyó que sorafenib no era rentable.

**5.- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - 2020)<sup>17</sup>:** En el dictamen preliminar que tuvo como objetivo valorar la eficacia y seguridad de lenvatinib para pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la literatura hasta diciembre de 2019. En este escenario, la evidencia recae en los resultados del ensayo clínico de fase III SELECT: lenvatinib versus placebo.

La evidencia del estudio SELECT muestra que el uso de lenvatinib aumenta la SLP y la TRO en comparación con el uso de placebo. Sin embargo, a pesar de la mejoría observada en la SLP y en la TRO, indicadores de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como sobrevida global (SG) no difirió entre lenvatinib y el placebo, y la calidad de vida no fue evaluada en el estudio.

Además, el estudio SELECT reportó una mayor tasa de eventos adversos (EA) totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, y muertes debido a EA, con lenvatinib en comparación con el placebo. En el estudio se observó que más del 80 % del grupo placebo cruzó al grupo de lenvatinib, por lo tanto, los investigadores realizaron un ajuste estadístico para corregir el efecto de dicho cruce. Luego de ello, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre lenvatinib y el placebo.

Esta ETS concluye que la evidencia muestra que lenvatinib es un medicamento altamente tóxico, que no ha demostrado un beneficio en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente como SG o calidad de vida, sino que únicamente ha demostrado tener efectos en desenlaces intermedios.

<sup>16</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_sorafenib\\_nexavar\\_dtc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_sorafenib_nexavar_dtc_fn_rec.pdf)

<sup>17</sup> IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de lenvatinib para pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b> Versión: <b>V.01</b>

Discuten si la SLP y la TRO son desenlaces adecuados para sustituir desenlaces finales y si tienen la capacidad de predecir un beneficio clínico para los pacientes. Para ello, realizaron una búsqueda adicional de literatura para encontrar meta-análisis de ECA que hayan evaluado la validez de la SLP y la TRO como desenlaces subrogados de SG o calidad de vida, sin embargo, no se identificaron estudios que permitieran corroborar que estos desenlaces intermedios, considerados subrogados, realmente predigan un beneficio clínico en pacientes con CDT metastásico, refractario a yodo radiactivo.

Refieren que se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio de lenvatinib versus la mejor terapia de soporte en esta población de interés, pues la evidencia proveniente del ensayo SELECT no permite identificar una ganancia neta con lenvatinib.

En consecuencia, se concluye que no existen argumentos técnicos que justifiquen la aprobación de uso de lenvatinib en la institución.

**6.- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - 2016)<sup>18</sup>:** En el dictamen preliminar que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Para ello realizaron una búsqueda sistemática hasta Julio 2016, con la cual basaron la respuesta a esta solicitud en base al estudio de Fase III: DECISION. En este estudio, si bien se establece un beneficio en cuanto a SLP de 5 meses sobre el placebo, no hay resultados de SG.

Además, comentan sobre la toxicidad y muertes debido a la droga. Así mismo hacen descripción de diferentes GPC que recomiendan el uso de esta droga, pero haciendo hincapié que algunas la limitan a ser empleadas como última opción debido a la incertidumbre sobre calidad de vida y SG.

Hacen una revisión de Evaluación económica escocesa, en la cual menciona que se aprueba su recomendación, pero considerándola “enfermedad huérfana” y en el contexto de “alternativa de tratamiento al final de la vida” debido a que no hay opciones de tratamiento.

Con todo lo anterior, emiten opinión en contra del uso de esta tecnología en este contexto clínico, pero recomiendan una actualización de la evidencia analizada.

## **6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.**

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)<sup>9</sup>.**
  - Las guías NCCN en su última versión: V1.2021, recomiendan Sorafenib y Lenvatinib para el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides irresecable o metastásico, refractario a tratamiento con yodo

<sup>18</sup> IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de sorafenib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

radioactivo. El panel prefiere Lenvatinib sobre Sorafenib, basándose en las TRO (65% vs 12.2%) (Categoría 2A).

- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés)<sup>10</sup>:**
  - La guía ESMO, publicada en septiembre de 2019, menciona que Sorafenib y Lenvatinib, se recomiendan como primera línea de tratamiento en cáncer diferenciado de tiroides irresecable o metastásico, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. (Categoría 1A).
  
- **Guías de la Sociedad Americana de Tiroides: (ATA por sus siglas en inglés)<sup>11</sup>:**
  - La guía ATA, publicada en 2016, recomienda el uso de IMK en pacientes con CDT refractarios a yodo radioactivo con enfermedad metastásica, rápidamente progresiva, sintomática y/o de amenaza inminente que de otro modo no es susceptible de control local mediante otros enfoques. Se pueden considerar los inhibidores de quinasa que están aprobados por la FDA para el carcinoma diferenciado de tiroides u otros inhibidores de quinasa disponibles (preferiblemente en el contexto de ensayos clínicos terapéuticos), ya que aún no se ha definido el impacto de estos agentes en la supervivencia global y la calidad de vida. (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
  - Así mismo, recalca que los pacientes que son candidatos para la terapia con inhibidores de la quinasa deben recibir asesoramiento exhaustivo sobre los posibles riesgos y beneficios de esta terapia, así como enfoques terapéuticos alternativos, incluida la mejor terapia de soporte. Se debe obtener el consentimiento informado apropiado y documentarlo en el registro médico antes de iniciar cualquier terapia, independientemente de si el paciente está siendo tratado en el contexto de un ensayo clínico. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja)

### 6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis se obtuvo tres referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

<b>NOMBRE DEL ESTUDIO</b>	<b>RESUMEN DE LA RS/MA</b>	<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>
Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of	Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de IMK en CDT y CM.  Metodología: MA en red  Resultados: CDT → Lenvatinib más eficaz y mayor toxicidad.	Alta

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Randomized Controlled Trials.  (Tsoli Et.al- 2020) <sup>19</sup>	Conclusiones: Existe una mayor eficacia de lenvatinib en CDT yodo refractario. Los IMK incluidos exhiben un perfil de eventos adversos variable en diferentes órganos / sistemas que favorecen un enfoque adaptado al paciente con las toxicidades anticipadas que guían las decisiones de los médicos.	
<b>Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib.</b>  (Kawalec P, Et.al- 2016) <sup>20</sup>	Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de Lenvatinib vs Sorafenib en CDT-RR.  Metodología: MA y comparación indirecta.  Resultados: Lenvatinib más eficaz en SLP y mayor toxicidad.  Conclusiones: Lenvatinib muestra una mayor eficacia en SLP en CDT yodo refractario. Ambas drogas muestran perfil de toxicidad aceptable, con una mayor toxicidad en Lenvatinib.	Alta
<b>Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation.</b>  (Fleeman N, Et.al- 2020) <sup>5</sup>	Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de Lenvatinib vs Sorafenib en CDT-RR.  Metodología: RS y Evaluación Económica.  Resultados: Ambos mejoran la SLP.  •Lenvatinib vs soporte: índice de rentabilidad incremental (ICER) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado de £ 65,872, •Sorafenib vs soporte: ICER de £ 85.644 por AVAC ganado.  •Análisis de sensibilidad: Ninguna de las variaciones redujo el ICER del caso base a <£ 50 000 por AVAC ganado.	Alta

<sup>19</sup> Tsoli M, Alexandraki KI, Spei ME, Kaltsas GA, Daskalakis K. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2020 Jan;52(1):25-31. doi: 10.1055/a-1023-4214. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Horm Metab Res.* 2020 Jan;52(1):e1. PMID: 31665790.

<sup>20</sup> Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Dec;16(12):1303-1309. doi: 10.1080/14737140.2016.1247697. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27734713.



<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

	<p>Conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Lenvatinib o sorafenib vs placebo/soporte: Mejora la SLP, TRO y posiblemente la SG, pero requieren modificaciones de la dosis para tratar los EA.</li> <li>•Ambos tratamientos exhiben ICER estimados de &gt; £ 50,000 por AVAC ganado.</li> </ul>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

### Análisis de la evidencia

Tsolli y colaboradores, realizaron una RS con meta análisis en red (MAR). El objetivo era evaluar la tasa de control de la enfermedad (TCE: Tasa de respuesta objetiva más enfermedad estable), tasa de respuesta objetiva (TRO), sobrevida libre de progresión (SLP) y seguridad. Realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Web of Science, SCOPUS y Clinicaltrials.gov. La presencia de sesgo se evaluó mediante los criterios GRADE. Se evaluaron los ensayos clínicos aleatorios (ECA) que compararon dos o más terapias sistémicas en pacientes con cáncer de tiroides avanzado o metastásico. Se revisaron un total de 1347 artículos y 548 ensayos clínicos en Clinicaltrials.gov. Se incluyeron siete ECA relevantes que comprendían 1934 pacientes únicos asignados a diferentes inhibidores multiquinasas (IMK). Dos metaanálisis de red separados incluyeron cuatro ECA sobre cáncer de tiroides bien diferenciado refractario al yodo radiactivo y tres ECA sobre cáncer de tiroides medular (CMT), respectivamente; todos con un bajo riesgo de sesgo.

En el escenario para CDT - RR, identificaron tres terapias: sorafenib [odds ratio (OR) de la tasa de control de la enfermedad (TCE): 0,11 (IC del 95%: 0,03-0,40); cociente de riesgo (HR) de sobrevida libre de progresión (SLP): 1,99 (IC del 95%: 1,62-2,46)], vandetanib [TCE\_OR: 0,26 (IC del 95%: 0,06-1,24); PFS\_HR: 0,99 (IC del 95%: 0,82-1,20)] y lenvatinib [TCE\_OR: 0,26 (IC del 95%: 0,05-1,33); PFS\_HR: 0,99 (IC del 95%: 0,81-1,22)]. Con estos resultados podemos comentar que las tres drogas mostraron ser superiores al placebo, aunque solo sorafenib mostró ser estadísticamente significativo. Por otro lado, los autores clasificaron las terapias usando la superficie bajo la curva acumulativa (SCURA) en STATA para identificar la superioridad entre los tratamientos investigados. Los datos se presentaron con gráficos de clasificación y gráficos de clasificación agrupados (gráfico TCE-SLP) de terapias para CDT - RR y CMT. En el primer grupo, lenvatinib mostró ser superior en SLP y TCE, en comparación a placebo y también sobre sorafenib y vandetanib. Así mismo, estratificaron el meta análisis por subgrupos de perfil de EA grave en diferentes órganos/sistemas. Para explorar la heterogeneidad entre los estudios se utilizaron las estadísticas I<sup>2</sup>. Cuando I<sup>2</sup> era > 0,50%, la heterogeneidad estadística se consideró sustancial. El nivel de significación estadística se fijó en 5% (p < 0,05 de dos colas).

El análisis de eventos adversos serios (EAS) por órgano/sistema, demostró un perfil de EAS de IMK variable en los diagnósticos de CDT - RR y CMT. Los EA más

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

comúnmente involucran trastornos metabólicos/nutricionales [OR: 2.07 [IC 95%: 0.82–5.18]] y EAS gastrointestinal [OR: 1,63 (IC del 95%: 1,0–2,66)]. Este metaanálisis en red sobre Cáncer de Tiroides avanzado y/o metastásica apunta hacia una mayor eficacia de lenvatinib en CDT - RR.

Como observación de este estudio es que los end points medidos en este MAR no se incluía la Sobrevida global. Sin embargo, hasta la fecha de publicación del estudio, ninguno de los ECA ha demostrado beneficio en la SG. Esto posiblemente se deba al entrecruzamiento en los grupos placebos y a la data inmadura.

Los IMK incluidos exhiben un perfil de EAS variable en diferentes órganos / sistemas que favorecen un enfoque adaptado al paciente con las toxicidades conocidas que guían las decisiones de los médicos, esto debido a que la calidad de vida se puede ver repercutida y el beneficio de SG aún no se tiene definido. El momento y agente correcto de acuerdo al paciente es lo que se debería promover.

Kawalec y colaboradores realizaron una revisión sistemática y comparación indirecta entre Lenvatinib y Sorafenib en el 2016. Se hizo una búsqueda de las bases de datos médicas para recopilar todos los ensayos clínicos elegibles. Debido a la falta de ensayos clínicos directos que comparan los fármacos, utilizaron una comparación indirecta ajustada de la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa por el método de Bucher.

Lenvatinib y sorafenib son fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de CDT - RR. Según los datos clínicos actualmente disponibles, lenvatinib resultó más eficaz que sorafenib. El perfil de seguridad de los fármacos fue aceptable y comparativo. Los inhibidores de la quinasa constituyen un progreso sustancial en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado, han logrado una respuesta duradera y han mejorado la supervivencia sin progreso de la enfermedad.

Con respecto al resultado primario de eficacia, lenvatinib fue significativamente ( $P < 0,05$ ) más eficaz que sorafenib con respecto a la mejora de la SLP (HR = 0,36; IC del 95%: 0,22 - 0,57).

La comparación indirecta no indicó diferencias estadísticamente significativas entre lenvatinib y sorafenib en la sobrevida global (HR = 0,78; IC del 95%: 0.42 - 1.42).

Los resultados de la comparación indirecta demostraron que lenvatinib fue tan eficaz como sorafenib ( $P > 0.05$ ) para lograr una respuesta objetiva al tratamiento, definida como la respuesta completa o parcial (HR = 1.72; IC del 95%: 0.15 - 19.40) y también fue eficaz en el control de enfermedad (respuesta completa o parcial o enfermedad estable) con un HR = 0,98; IC del 95%: 0,74 - 1,31.

El perfil de seguridad de los tratamientos con lenvatinib y sorafenib fue similar, no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos generales (OR = 2,55; IC del 95%: 0,59-11,57); así como para los eventos adversos graves (RR = 1,54; IC del 95%: 0,99-2,40) y el riesgo de interrupción del tratamiento debido a cualquier evento adverso no difirió significativamente entre los fármacos investigados (RR = 1,26; IC del 95%: 0,32 -4,96); también se reveló que los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron significativamente más a menudo en el grupo de lenvatinib en comparación con sorafenib 4.02 (1.69-9.6).

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Lenvatinib en comparación con sorafenib aumentó significativamente el riesgo de aparición de hipertensión de cualquier grado. Por otro lado, el tratamiento con lenvatinib se asoció con una reducción significativa del riesgo de alopecia en comparación con sorafenib. Considerando otros efectos adversos emergentes del tratamiento de cualquier grado notificados en  $\geq 10\%$  de los pacientes, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos inhibidores de tirosina quinasa analizados en la incidencia de: diarrea, náuseas, fatiga o astenia, disminución del apetito o anorexia, disminución peso, estomatitis (mucositis oral), vómitos, dolor de cabeza, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (reacción cutánea mano-pie), erupción cutánea, disfonía (cambios en la voz), estreñimiento, dolor abdominal, dolor orofaríngeo e hipocalcemia; Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron significativamente más a menudo en el grupo de lenvatinib.

Como comentario, es que los dos ECA muestran ciertas diferencias: 25% en el grupo de intervención habían recibido una terapia antiangiogénica previa (SELECT), hubo un mayor porcentaje de pacientes con metástasis óseas en el estudio SELECT vs DECISION (36.6% vs 26.7%), hubo un comité evaluador independiente (confirmaba la progresión de enfermedad antes de la aleatorización en SELECT, y no en DECISION), la evaluación de respuesta oncológica fue a través de diferentes criterios RECIST (RECIST 1.1 vs 1.0 en estudio SELECT y DECISION, respectivamente).

Fleeman y colaboradores, realizaron una revisión sistemática y evaluación económica cuyo objetivo fue evaluar la efectividad clínica y la rentabilidad de lenvatinib y sorafenib para el tratamiento de pacientes con CDT - RR.

Se realizaron búsquedas de ECA, revisiones sistemáticas, estudios observacionales prospectivos y evaluaciones económicas de lenvatinib o sorafenib. En ausencia de evaluaciones económicas relevantes, construyeron un modelo económico *de novo* para comparar la rentabilidad de lenvatinib y sorafenib con la mejor terapia de soporte (BSC por sus siglas en inglés).

Se identificaron dos ECA: SELECT y DECISION. Se informó que tanto lenvatinib como sorafenib mejoraron la mediana de SLP en comparación con placebo: 18,3 meses (lenvatinib) frente a 3,6 meses (placebo) y 10,8 meses (sorafenib) frente a 5,8 meses (placebo). El cruce de pacientes fue alto ( $\geq 75\%$ ) en ambos ensayos, lo que confunde las estimaciones de SG. Utilizando los datos de SG ajustados para el cruzamiento, los autores del ensayo informaron una mejora estadísticamente significativa en la SG de los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con los que recibieron placebo (SELECT), pero no de los pacientes tratados con sorafenib en comparación con los que recibieron placebo (DECISION). Tanto lenvatinib como sorafenib aumentaron la incidencia de eventos adversos (EA) y se requirieron reducciones de dosis (para  $> 60\%$  de los pacientes). Los resultados de nueve estudios observacionales prospectivos y 13 revisiones sistemáticas de lenvatinib o sorafenib fueron ampliamente comparables a los de los ECA. Los datos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se recopilaron solo en DECISION. Se consideró la viabilidad de comparar lenvatinib con sorafenib mediante una comparación indirecta, pero se llegó a la conclusión de que esto no sería apropiado debido a las diferencias en las características del ensayo y de los participantes y los perfiles de riesgo de los participantes en los brazos de placebo. En el análisis económico del caso base, utilizaron únicamente los precios de lista, la comparación de rentabilidad de lenvatinib frente a BSC arroja un índice de rentabilidad

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

incremental (ICER) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado de £ 65,872, y la comparación de sorafenib frente a BSC produce una ICER de £ 85.644 por AVAC ganado. Los análisis de sensibilidad muestran que ninguna de las variaciones redujo el ICER del caso base a <£ 50 000 por AVAC ganado.

En comparación con placebo/BSC, el tratamiento con lenvatinib o sorafenib produce una mejora en la SLP, la TRO y posiblemente la SG, pero se requirieron modificaciones de la dosis para tratar los EA. Ambos tratamientos exhiben ICER estimados de > £ 50,000 por AVAC ganado.

#### 6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

- Se encontró 2 ensayos clínicos aleatorizado que responden a las preguntas PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p><b>Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial</b> <b>(Brose,et.al. - 2014)<sup>21</sup></b></p>	<p>Tipo de estudio: ECA Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.</p> <p>Objetivo: SLP</p> <p>Metodología: Los pacientes fueron randomizados en una proporción de 1 a 1. Brazo experimental (N=207) • Sorafenib 800 mg diarios hasta progresión o toxicidad inaceptable. Brazo comparador (N=210) • Placebo.</p> <p>Resultados: La SLP evaluada por el investigador coincide estrechamente con la revisión central: HR, 0.49; IC 95%, 0.39–0.61; p &lt;0.0001; mediana 10.8 meses (Sorafenib) versus 5.4 (placebo) meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue 12.2% (n = 24/196) versus 0.5% (n = 1/201) Sorafenib versus placebo, respectivamente (p&lt;0.0001).</p> <p>Conclusión: Sorafenib mejoró significativamente la SLP en comparación con placebo en pacientes con CDT progresivo refractario a RAI. Los eventos adversos fueron consistentes con la seguridad conocida de sorafenib.</p>	Alta

<sup>21</sup> Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

<b>Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer (Schlumberger, et.al. - 2015)<sup>22</sup></b>	<p>Tipo de estudio: Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego</p> <p>Objetivo: SLP</p> <p>Metodología: Los pacientes fueron randomizados en una proporción de 2 a 1 y estratificados de acuerdo a su edad, procedencia geográfica, uso previo de inhibidores de tirosin kinasa. Brazo experimental (N=392): Lenvatinib 24 mg diarios hasta progresión o toxicidad inaceptable. Brazo comparador (N=131): Placebo.</p> <p>Resultados: SLP Lenvatinib = 18.3meses (IC 95%, 15.1–no estimado) Placebo = 3.6 meses (IC 95% 2.2–3.7) HR = 0.21; (IC 99%, 0.14 - 0.31); P&lt;0.001.</p> <p>Conclusión: El lenvatinib, en comparación con el placebo, se asoció con mejoras significativas en la SLP y la tasa de respuesta entre los pacientes con cáncer de tiroides refractario al yodo-131. Los pacientes que recibieron lenvatinib tuvieron más efectos adversos.</p>	Alta
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

### a. Análisis de la evidencia

Brose y colaboradores,<sup>21</sup> desarrollaron un ECA, en el contexto de que los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) localmente avanzado o metastásico refractario al yodo radiactivo tienen un pronóstico desfavorable debido a la ausencia de opciones de tratamiento eficaces. En este estudio, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del sorafenib administrado por vía oral en el tratamiento de pacientes con este tipo de cáncer.

Realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3 (DECISION). Se investigó sorafenib (400 mg por vía oral dos veces al día) en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo que había progresado en los últimos 14 meses. Se inscribieron pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) con este tipo de cáncer en 77 centros en 18 países. Para ser elegibles, los participantes debían tener al menos una lesión medible por tomografía o resonancia de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST); Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group 0-2; función adecuada de la médula ósea, el hígado y los riñones; y concentración

<sup>22</sup> Schlumberger, M. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N. Engl. J. Med. 2015; 372, 621–630.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

sérica de hormona estimulante de la tiroides inferior a 0,5 mUI / L. Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz para asignar participantes al azar en una proporción de 1:1 a sorafenib o al placebo correspondiente. Los pacientes, los investigadores y el patrocinador del estudio fueron enmascarados en la asignación del tratamiento. El outcome principal fue la supervivencia libre de progresión, evaluada cada 8 semanas por una revisión central independiente. El análisis fue por intención de tratar. Los pacientes del grupo placebo podían pasar a sorafenib de etiqueta abierta tras la progresión de la enfermedad. Se examinó el tejido tumoral de archivo en busca de mutaciones en BRAF y RAS, y se midió la tiroglobulina sérica al inicio del estudio y en cada visita. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00984282, y en el Registro de ensayos clínicos de la UE, número EudraCT 2009-012007-25.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 a sorafenib o placebo. La población por intención de tratar comprendió 417 pacientes (207 en el grupo de sorafenib y 210 en el grupo de placebo), sin embargo un paciente en el grupo placebo nunca recibió la droga, por lo cual la población de seguridad fue de 416 pacientes (207 en el grupo de sorafenib y 209 en el grupo de placebo). La mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de sorafenib (10.8 meses) que en el grupo de placebo (5.8 meses; cociente de riesgo [HR] 0.59, 95% CI 0.45-0.76;  $p < 0.0001$ ). La supervivencia libre de progresión mejoró en todos los subgrupos de biomarcadores genéticos y clínicos pre especificados, independientemente del estado de la mutación. Los eventos adversos ocurrieron en 204 de 207 (98.6%) pacientes que recibieron sorafenib durante el período doble ciego y en 183 de 209 (87.6%) pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes en el grupo de sorafenib fueron reacción cutánea mano-pie (76,3%), diarrea (68,6%), alopecia (67,1%), y erupción o descamación (50,2%).

El estudio concluye que Sorafenib mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado progresivo y refractario al yodo radiactivo. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de sorafenib. Estos resultados sugieren que sorafenib es una nueva opción de tratamiento para pacientes con cáncer de tiroides diferenciado progresivo y refractario al yodo radiactivo.

Algo resaltante es que el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis y la interpretación de los resultados fueron financiados por Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals Inc, una subsidiaria de Amgen. Empleados de Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals participaron en el diseño del estudio, el análisis de datos y la interpretación. Los datos se obtuvieron localmente y la base de datos central del estudio fue auditada por Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals.

Schlumberger y colaboradores,<sup>22</sup> realizaron un estudio en el cual su objetivo fue evaluar la eficacia de lenvatinib en carcinoma de tiroides diferenciado refractario al yodo radioactivo. El estudio SELECT, es un ECA fase III, multicéntrico, doble ciego. La población que se incluyó fue pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides irreseccable o metastásico refractario a yodo radioactivo. Los pacientes fueron randomizados en una proporción de 2:1 y estratificados de acuerdo a su edad, procedencia geográfica, uso previo de

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

inhibidores de tirosin kinasa. El brazo experimental (N=261) recibió Lenvatinib 24 mg diarios hasta progresión o toxicidad inaceptable. El brazo comparador (N=131) recibió placebo. El objetivo primario fue la Sobrevida libre de progresión (SLP). Dentro de los resultados, se obtuvo que la SLP para Lenvatinib fue de 18.3 meses (IC 95%, 15.1–no estimado) y en el grupo de placebo fue 3.6 meses (IC 95% 2.2–3.7), hubo un HR = 0.21; (IC 99%, 0.14 - 0.31);  $P < 0.001$ .

Este estudio incluyó 392 pacientes con CDT refractario a Iodo 131 y evidencia de progresión radiológica (por criterios RECIST 1.1) en los 12 meses previos al reclutamiento. Dicha progresión fue evaluada de forma centralizada e independiente en cada caso. Se definió refractariedad al tratamiento con Iodo 131 como la presencia de al menos una de las siguientes situaciones: a) existencia de una o más lesiones sin evidencia de captación de Iodo 131 en rastreo tras dosis diagnóstica o terapéutica; b) progresión radiológica de la enfermedad a pesar del tratamiento con Iodo 131 en los 12 meses previos; o c) haber recibido una actividad acumulada de Iodo 131 superior a 600mCi (22,2GBq) si la última dosis fue administrada al menos 6 meses antes de la entrada en el estudio. La aleatorización fue estratificada por edad ( $\leq 65$  años y  $> 65$  años), tratamiento previo o no con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR (se permitió la inclusión de pacientes con 0 o 1 líneas previas de terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR) y región geográfica (Europa, Norteamérica y otras). El objetivo principal del estudio fue demostrar una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP, definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte por cualquier causa evaluada por revisión radiológica centralizada, independiente y ciega de acuerdo con criterios RECIST 1.1. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la tasa de respuesta radiológica objetiva global (TRO) y la supervivencia global (SG). Los pacientes asignados al brazo placebo pudieron acceder al tratamiento con lenvatinib tras la confirmación de progresión radiológica.

De los 392 pacientes aleatorizados, un 49% eran mujeres, un 49,7% europeos y la mediana de la edad, 63 años. El diagnóstico histológico fue de carcinoma papilar de tiroides en el 51,0% de los casos; folicular en el 19,1%; de células de Hürthle en el 17,8% y pobremente diferenciado en el 12,0%. El 99% de los pacientes presentó enfermedad metastásica: pulmonares en un 89,3%; linfáticas en un 51,5%; óseas en un 38,8%; hepáticas en un 18,1%; pleurales en un 16,3% y cerebrales en un 4,1% de los casos. La mayoría de los pacientes (54%) tenían una calidad de vida basal grado 0 de acuerdo con la escala ECOG, un 42,1% grado 1 y un 3,9% 2 o superior. La mediana de actividad acumulada de Iodo 131 recibida antes de la entrada en el estudio fue 350mCi. Un 23,7% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR (77% sorafenib, 9% sunitinib, 5% pazopanib, 9% otras). Estas características demográficas y de enfermedad basales estaban distribuidas de forma similar entre ambos grupos de tratamiento, bien balanceadas, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

El estudio demostró un incremento estadísticamente significativo de la SLP en el grupo tratado con lenvatinib en comparación con el grupo placebo (HR 0,21 IC 99% (0,14-0,31); 18,3 meses vs 3,6 meses). La tasa de SLP a los 6 meses fue 77,5% en el brazo lenvatinib y 25,4% en el brazo placebo. El beneficio en términos de SLP se observó en todos los subgrupos pre especificados, independientemente de la edad, sexo, subtipo histológico, criterio de refractariedad a Iodo 131 o tratamiento previo

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR. La SLP con lenvatinib fue 18,7 meses (vs. 3,6 en el brazo placebo; HR 0,20 (0,14-0,27)  $p < 0,0001$ ) en los pacientes que no habían recibido una línea previa de tratamiento contra VEGF/VEGFR y 15,1 meses (vs. 3,6 en el brazo placebo; HR 0,22 (0,12-0,41)  $p < 0,0001$ ) en los que sí. El beneficio en SLP de lenvatinib frente a placebo se mantuvo independientemente de la presencia o no de mutaciones somáticas en BRAF o RAS. La mediana de tiempo hasta la evidencia radiológica de respuesta con lenvatinib fue 2 meses (IC 95% 1,9 a 3,5 meses), si bien hasta en un 70,4% de los pacientes que mostraron respuesta radiológica completa o parcial a lenvatinib, esta se produjo en los primeros 30 días de tratamiento con 24 mg al día. Lenvatinib fue eficaz asimismo sobre la enfermedad metastásica ósea (evidencia de progresión radiológica ósea en 23,7% de los pacientes tratados con lenvatinib frente a un 59,0% en el grupo placebo). La diferencia en supervivencia global entre los grupos no alcanzó la significancia estadística en el momento del primer análisis de eficacia (SG 6 meses 90,7% vs. 85,3%; 12 meses 81,6% vs. 70,0%; 18 meses 72,3% vs. 63%; HR 0,73; IC 95% 0,50-1,07;  $p=0,1$ ). Se trata de un análisis prematuro ya que la mediana de supervivencia no se había alcanzado en ninguno de los grupos en el momento del análisis. Por otra parte, tras la confirmación de progresión radiológica por revisión independiente y centralizada, 109 (un 83,2%) pacientes aleatorizados al grupo placebo recibieron tratamiento con lenvatinib, hecho que puede afectar a los datos de supervivencia global. Si bien no se puede considerar como definitivo, un análisis posterior, realizado con mayor número de eventos y empleando un modelo RPSFT para ajustar por los efectos de cruzamiento, parece confirmar un beneficio en supervivencia global (mediana SG no alcanzada, superior a 30,9 meses vs. 19,7 meses, HR 0,53; IC 95% 0,34-0,82;  $p=0,0051$ ).

## VII.RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Sorafenib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para Nexavar 200mg comprimido recubierto, el titular del producto es BAYER S.A. Su registro sanitario es EE03299 el cual se encuentra vigente hasta el 23/11/2021.<sup>23</sup>

Lenvatinib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para Lenvima cápsulas de 10mg y 4mg, el titular del producto es BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C. Sus registros sanitarios son EE07285, EE07510, EE07496 y EE07506, los cuales se encuentran vigentes hasta el 2024.

<sup>23</sup><http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>



<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## VIII.RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
<b>Lenvatinib</b>	Cápsula dura	10mg - 4 mg	vía oral	24 mg  2 cap. (10 mg) 1 cap. (4 mg)	S/ 799.2  (S/. 583.2 + S/ 216)	Crónico	S/ 23 976.00
<b>Sorafenib</b>	Comprimido recubierto	200 mg	vía oral	800 mg  4 cap. una vez al día.	S/ 826.56	Crónico	S/ 24 796.80

(\*) Costos proporcionados por CFT

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA
<b>Lenvatinib<sup>24, 25</sup></b>	Para el tratamiento de pacientes con recidiva local o metastásica, cáncer de tiroides diferenciado progresivo, refractario al yodo radiactivo.	Lenvima está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CDT localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo.
<b>Sorafenib<sup>26, 27</sup></b>	CDT progresivo, localmente recurrente o metastásico, refractario al tratamiento con yodo radiactivo.	Nexavar está indicado para el tratamiento de pacientes con CDT progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo.

## X.DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)<sup>28</sup> para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia es alta. La evidencia analizada ha consistido en revisiones sistemáticas tanto con meta análisis y de red, los cuales encabezan la pirámide de calidad de evidencia, así como ECA, GPC y ETS de agencias reconocidas. Los ensayos clínicos muestran que lenvatinib y sorafenib son efectivos para retrasar la progresión de la enfermedad, pero hay una tasa de respuesta más alta con lenvatinib y puede retrasar la progresión por más tiempo. Evaluación económica en la región no se tiene, sin embargo, en Reino Unido se realizó una, en la cual, las estimaciones de rentabilidad son más altas de lo que NICE normalmente considera aceptable. Pero los tratamientos aumentan la duración de la vida y no hay otros tratamientos disponibles

<sup>24</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206947s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206947s007lbl.pdf)

<sup>25</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima#authorisation-details-section>

<sup>26</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf)

<sup>27</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar#authorisation-details-section>

<sup>28</sup> Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019).Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

para la afección. Además, las estimaciones de rentabilidad no capturan los beneficios de que las personas tengan una respuesta al tratamiento, es decir, una mejora de los síntomas.

En la actualidad, ningún ensayo clínico ha demostrado una ventaja de SG o una mejor calidad de vida con el uso de cualquier terapia en el CDT - RR. En consecuencia, las decisiones terapéuticas se basan actualmente en la convergencia de la opinión de los expertos y la preferencia del paciente, lo que enfatiza la necesidad de abordarlos a través de ensayos clínicos. Las GPC favorecen la recomendación de uso de estas tecnologías. Las ETS muestran opiniones disímiles sobre todo en lo referente a costo - efectividad, ya que los datos de SG no han demostrado ser mejoradas con estas tecnologías.

La magnitud del beneficio al momento es incierto, no se tiene experiencia de uso en el INEN de estas tecnologías en este escenario clínico. Además, con los resultados de los ECA fase tres: SELECT y DECISION, se hizo los cálculos para el Riesgo relativo (RR) de eventos (Progresión de enfermedad + muerte) para Sorafenib y Lenvatinib, siendo de 0.77 y 0.47 respectivamente; la reducción relativa del riesgo (RRR), es de 22.6% y 52.6%; la reducción absoluta del riesgo (RAR) es de 15.9% y 45.3%, respectivamente. Con estos datos el cálculo del número necesario a tratar (NNT) es de 6.28 y 2.20 para Sorafenib y Lenvatinib, respectivamente. A partir de los datos de EA serios, calculamos el Incremento del riesgo de eventos adversos (IRA), siendo estos de 11% y 26.9% para Sorafenib y Lenvatinib, respectivamente. Con estos datos se calculó el número necesario de daño (NND) para cada uno, siendo 9.09 y 3.71 para Sorafenib y Lenvatinib, respectivamente. Así pues, el beneficio neto de las tecnologías (NNT/NND) son 0.69 y 0.59 para Sorafenib y Lenvatinib, respectivamente. Estos datos nos hacen observar que ambas tecnologías son más beneficiosas que perjudiciales, siendo Lenvatinib superior a pesar de su mayor riesgo de toxicidad. Además, Lenvatinib ha mostrado tener mayores tasas de respuesta y SLP en el mismo escenario clínico que Sorafenib. En ese sentido, debido a que los pacientes con sintomatología serían los más beneficiados y los EA podrían manejarse según los perfiles de toxicidad conocidos, una selección adecuada de los pacientes es importante para poder evidenciar los beneficios de estas tecnologías. Otro punto a considerar es que esta entidad de CDT - RR, es una enfermedad poco frecuente y sin opciones de tratamiento, por lo cual aprobar el uso y contar con data propia, permitirá tener mejores luces sobre el verdadero beneficio de estas tecnologías en el mundo real y debido a que necesitaríamos menos pacientes a tratar con Lenvatinib en comparación a Sorafenib (según el NNT) para obtener beneficio con la droga, el primero sería preferido.

Tecnología	RR de eventos	RRR de eventos	RAR de eventos	NNT	NND	Beneficio neto
<b>Sorafenib</b>	0.77	22.6%	15.9%	6.28	9.09	0.69

<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

<b>Lenvatinib</b>	0.47	52.6%	45.3%	2.20	3.71	0.59
-------------------	------	-------	-------	------	------	------

El impacto económico de esta tecnología para el INEN pareciera no ser perjudicial, debido a los pocos casos que se asumirán y su potencial beneficio en la percepción del paciente, ya que no hay opciones de tratamiento.

El área usuaria, mencionó que alrededor de 10 pacientes por año cumplirían los criterios para prescripción de estas tecnologías. Así mismo refiere que no han tenido hasta la fecha pacientes con uso de estas tecnologías, pero que al tratarse de medicación de alto costo, siempre son tributarios de Junta Médica previa para poder seleccionar correctamente al paciente. Mencionan que ambas drogas pueden ser prescritas, pero se prefiere Lenvatinib sobre Sorafenib. Consideran que, al no haber opciones de tratamiento, el empleo de estas drogas se hace pertinente.

Luego de la discusión, el panel estuvo de acuerdo con la aprobación para ambas tecnologías porque han demostrado eficacia y toxicidad manejable. Si no hay ninguna contraindicación o un perfil de mayor riesgo por una u otra droga según sus toxicidades ya conocidas, se prefiere el uso de Lenvatinib. De haber mala tolerancia a Lenvatinib, a la luz de la evidencia, no se recomendaría el uso de Sorafenib. Lamentablemente, la secuenciación no está aún establecida. El Panel también discutió la posibilidad de viabilizar la mejor forma de disminuir los costos, por lo cual se solicitó facilitar los nombres de los proveedores para poder realizar las gestiones pertinentes, acción que se presenta en el ítem VII de esta ETS.

## XI.CONCLUSIONES

- El cáncer de tiroides es una enfermedad oncológica de buen pronóstico en la mayoría de los casos. Existe un porcentaje de pacientes que desarrollará una progresión recurrencia o enfermedad metastásica refractaria a yodo radioactivo, siendo esta, de mal pronóstico.
- El tratamiento sistémico para los pacientes con CDT - RR se basa en inhibidores multiquinasas: Sorafenib y Lenvatinib.
- Sorafenib y Lenvatinib, han demostrado eficacia sobre placebo respecto a la SLP, sin embargo, también se ha demostrado la presencia de EA que han llevado a reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento.
- Nuestro análisis para evaluar el beneficio neto de ambas tecnologías en base a los ECAs fase 3, demuestra una superioridad de Lenvatinib sobre Sorafenib.
- Las RS analizadas han demostrado la eficacia de ambos IMK versus placebo y una mayor eficacia de Lenvatinib sobre Sorafenib, a pesar de la mayor cantidad de eventos adversos.
- No se cuenta con evaluaciones económicas en la región, sin embargo, en la EE realizada por la NICE, se concluyó que a pesar de no ser costo - efectiva, al tratarse de una enfermedad rara, ambas drogas deben ser aprobadas para el manejo de pacientes con CDT - RR.



<b>Revisión Rápida N° 018-2021 Inhibidores multiquinasas en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo radioactivo</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 018-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, concluye que Sorafenib y Lenvatinib, son alternativas de terapia en pacientes con CDT - RR con una preferencia de uso para Lenvatinib sobre Sorafenib.