



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ETS-EMC N° 010-2025-RENETSA

MAYO 2025

Lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo

**ETS
EMC**



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 012-DETS-IETSI-2024

LENVATINIB PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO, LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y REFRACTARIO A YODO RADIATIVO

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS – DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

*Abril 2025
Lima – Perú*



Lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 012-DETS-IETSI-2025

Dra. Daysi Zulema Díaz Obregón
Directora
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Dra. Silvana Yanire Sam Zavala
Gerente
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Lucy Jesús Gendrau Castillo
Subgerente
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Equipo metodológico

Fabriccio Jose Visconti Lopez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

Yessica Pamela Seguil De La Cruz – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud (estudio de costos).

Revisores

Victor Andrés Velásquez Rimachi – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

José Manuel Montes Alvis – profesional metodólogo que presta servicios especializados para la RENETSA.

Grupo de trabajo

Representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de EsSalud (IAFAS – EsSalud), y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International*. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud – EsSalud, Perú.

Cita recomendada

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud – EsSalud (Perú). Lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo. Elaborado por: Fabriccio Jose Visconti Lopez y Yessica Pamela Seguil De La Cruz. Lima: IETSI – EsSalud, abril de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS–EMC) N° 012-DETS-IETSI-2024.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| SIGLAS Y ABREVIATURAS | 6 |
| MENSAJES CLAVE | 7 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 9 |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 15 |
| 1.1. Cuadro clínico..... | 15 |
| 1.2. Tecnología sanitaria..... | 16 |
| 1.3. Justificación de la evaluación | 17 |
| II. OBJETIVOS..... | 17 |
| III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS–EMC | 18 |
| 3.1. Formulación de pregunta PICO | 18 |
| 3.2. Graduación de los desenlaces | 19 |
| IV. METODOLOGÍA..... | 19 |
| 4.1. Carga de enfermedad | 19 |
| 4.2. Necesidad clínica | 19 |
| 4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)..... | 20 |
| 4.4. Certeza global de la evidencia | 22 |
| 4.5. Balance de efectos..... | 22 |
| 4.6. Nivel de innovación | 23 |
| 4.7. Equidad | 23 |
| 4.8. Recursos necesarios (costos)..... | 24 |
| 4.9. Costoefectividad | 25 |
| 4.10. Formulación de la recomendación | 25 |
| V. RESULTADOS | 26 |
| 5.1. Carga de enfermedad | 26 |
| 5.2. Necesidad clínica | 26 |
| 5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)..... | 26 |
| 5.4. Certeza global de la evidencia | 34 |
| 5.5. Balance de efectos..... | 34 |
| 5.6. Nivel de innovación | 35 |
| 5.7. Equidad | 35 |
| 5.8. Recursos necesarios (costos)..... | 35 |
| 5.9. Costoefectividad | 37 |
| VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS | 37 |
| VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN | 38 |
| VIII. CONCLUSIONES..... | 39 |
| IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS–EMC | 40 |
| X. DECLARACIÓN DE INTERESES | 41 |
| XI. FINANCIAMIENTO | 41 |
| XII. REFERENCIAS | 41 |
| XIII. ANEXOS..... | 46 |

SIGLAS Y ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| AVISA | Años de Vida Saludables Perdidos |
| CFT | Comité Farmacoterapéutico |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas |
| DMI | Diferencia mínima importante |
| DPCAN | Dirección de Prevención y Control de Cáncer |
| EA | Eventos adversos |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| ECOG | Grupo Oncológico Cooperativo del Este (por sus siglas en inglés, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| ETS | Evaluación de tecnología sanitaria |
| ETS-EMC | Evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio |
| FDA | <i>U.S. Food and Drug Administration</i> |
| GPC | Guías de práctica clínica |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i> |
| HR | Hazard ratio |
| IAFA | Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud |
| IC | Intervalo de confianza |
| IETSI | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación |
| INEN | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas |
| IPRESS | Institución Prestadora de Servicios de Salud |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| PNUME | Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales |
| RAI | Terapia con yodo radiactivo (por sus siglas en inglés: <i>radioactive iodine</i>) |
| RENETSA | Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias |
| RoB | <i>Risk of Bias</i> |
| RR | Riesgo relativo |
| RS | Revisión sistemática |
| SG | Sobrevida global |
| SLP | Sobrevida libre de progresión |
| TS | Tecnología sanitaria |

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS–EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- El cáncer diferenciado de tiroides, que incluye principalmente los tipos papilar y folicular, es la forma más común de cáncer tiroideo y suele tener buen pronóstico con tratamiento quirúrgico seguido de yodo radiactivo (RAI). Sin embargo, un subgrupo de pacientes desarrolla enfermedad localmente avanzada o metastásica que resulta irresecable y progresiva a pesar del tratamiento inicial. En estos casos, el tumor pierde la capacidad de captar RAI, lo que define una enfermedad refractaria, caracterizada por síntomas compresivos locales y una evolución más agresiva, que requiere un enfoque de manejo sistémico e individualizado.
- Lenvatinib (Lenvima®) es un inhibidor de tirosina quinasa que actúa sobre múltiples receptores implicados en la angiogénesis y la proliferación celular, como VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, PDGFR α , RET y c-KIT. Su mecanismo de acción se relaciona con la interrupción de vías de señalización asociadas al crecimiento tumoral. En el Perú, lenvatinib cuenta con los registros sanitarios N° EE07285, EE07496, EE07506 y EE07510, otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo; **I**: lenvatinib; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y discontinuación debido a eventos adversos (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de dos ensayos clínicos aleatorizados: el ensayo SELECT (Schlumberger et al., 2015) y el ensayo de Zheng et al. (2021). Ambos estudios reportaron datos sobre supervivencia global y eventos adversos serios, pero no proporcionaron información sobre calidad de vida. Los resultados sobre eventos adversos serios del estudio SELECT fueron extraídos del registro de [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01321554) (NCT01321554).
- El uso de lenvatinib en comparación con la mejor terapia de soporte podría no modificar la supervivencia global, aunque la evidencia es incierta (certeza muy baja). Asimismo, podría aumentar los eventos adversos serios (certeza baja). No se pudo evaluar su efecto sobre la calidad de vida, ya que los estudios incluidos no reportaron este desenlace.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables (beneficios): inciertos (opción "no lo sé"); efectos indeseables (daños): grandes; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: no se pudo determinar (opción "no lo sé"); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: probablemente ningún impacto; recursos necesarios: costos extensos; costoefectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de lenvatinib en adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de tiroides resistente al yodo radioactivo se caracteriza por la incapacidad del tumor de absorber el yodo radiactivo para su tratamiento. A pesar de la extirpación quirúrgica de la tiroides, no hay una mejora en la sintomatología o en los marcadores tumorales, indicando una progresión del cáncer. Aunque las imágenes de diagnóstico no muestran metástasis, este tipo de cáncer sigue siendo un riesgo de progresión a una etapa metastásica en el futuro. Los pacientes pueden experimentar síntomas relacionados con la progresión del cáncer de tiroides, como dolor en el cuello, dificultad para tragar o cambios en la voz debido a la compresión de las estructuras vecinas. Esta condición puede ser desafiante de tratar, ya que los pacientes pueden enfrentarse a la perspectiva de metástasis futuras y una progresión continua de la enfermedad, lo que requiere un manejo integral y cuidadoso por parte de los profesionales médicos.

Tecnología sanitaria

El lenvatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa, lo que significa que actúa bloqueando la acción de ciertas proteínas que están implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerosas. Se dirige específicamente a receptores llamados VEGFR, FGFR, y PDGFR, que son importantes para el crecimiento de los vasos sanguíneos que suministran nutrientes a los tumores, así como a otros factores de crecimiento que promueven la proliferación celular. En el tratamiento del cáncer de tiroides, el lenvatinib se utiliza para retrasar la progresión del cáncer y mejorar la supervivencia libre de progresión de los pacientes. Se administra en forma de cápsulas orales y ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos para su uso en pacientes con cáncer de tiroides que no responden a la terapia con yodo radiactivo o que tienen enfermedad metastásica progresiva.

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS–EMC se realizó a solicitud del CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad para la evaluación multicriterio de lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS–EMC respecto al uso de lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS–EMC sobre lenvatinib para la población de interés, considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad. Para ello se siguió la metodología descrita en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” aprobado por Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales del grupo de trabajo y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare; International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today* y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú).

Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes especializadas en cáncer de tiroides.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 7 de abril de 2024. La selección de estudios en las diferentes bases de datos se realizó en la plataforma electrónica *Rayyan*. Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE. La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace de los ECA seleccionados se realizó empleando la herramienta *Risk of Bias (RoB) 1* de la Colaboración Cochrane.

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad se llevó a cabo siguiendo la metodología propuesta por GRADE. Esta se calificó como alta, moderada, baja o muy baja. Se generó una tabla de perfil de evidencia para presentar información acerca del cuerpo de la evidencia, los juicios explícitos de cada dominio que determinan la certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

Se empleó la metodología del Instituto para la Calidad y la Eficiencia Sanitaria (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*, IQWiG, por sus siglas en alemán) de Alemania. Según ello, se pudo diferenciar entre “no efecto”, y magnitudes de efecto “pequeño”, “moderado” y “grande” siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos “baja” según la metodología GRADE. Caso contrario, se concluyó que el efecto es incierto y por ende no se determinó la magnitud de este. Para evaluar la magnitud del efecto en desenlaces dicotómicos, se utilizaron medidas relativas como el riesgo relativo (RR), el hazard ratio (HR) o el riesgo relativo instantáneo (RTI), aplicando umbrales específicos para cada categoría de magnitud y considerando el intervalo de confianza al 95%. En el caso de desenlaces continuos, se utilizó la diferencia de medias estandarizada (DME), con umbrales basados en la *d* de Cohen. Para desenlaces continuos reportados por pacientes, se requirió que fueran evaluados mediante instrumentos validados. Cuando se contaba con umbrales clínicos específicos, estos se utilizaron si representaban al menos el 15 % del rango de la escala. De no ser así, se recurrió a la diferencia de medias estandarizada, siguiendo el mismo enfoque aplicado a los demás desenlaces continuos.

Certeza global de la evidencia

La certeza global de la evidencia para esta recomendación se basó en la certeza más baja de la evidencia para los desenlaces críticos evaluados.

Balance de efectos

Para la valoración del balance de los efectos se tomó en cuenta la magnitud los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daño, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace, y los valores y preferencias de los pacientes.

Nivel de innovación

La TS fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Equidad

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed. La fecha de búsqueda fue el 7 de abril de 2024.

Recursos necesarios (costos)

La estimación de los recursos necesarios relacionados a las alternativas establecidas en la PICO se desarrolla a través del modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y un enfoque epidemiológico de prevalencia. La estimación no involucra la aplicación de índices inflacionarios, tasas de descuento ni análisis de sensibilidad.

Costoefectividad

Para informar el criterio de costoefectividad de lenvatinib a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú. Así también, se consultó en las

páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costoefectividad de lenvatinib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 7 de abril de 2024.

Formulación de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), la Red Oncológica Nacional a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFA) correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) presentó la evidencia necesaria para apoyar la evaluación de los diez criterios considerados. Se empleó la metodología de diálogo deliberativo para que todos los miembros del grupo de trabajo pudieran expresar sus opiniones y contribuir al desarrollo de la recomendación. Los juicios sobre cada criterio fueron tomados mediante consenso; en su defecto, por mayoría simple, y, de persistir el desacuerdo, se seleccionaba la opción más conservadora, entendida como aquella que favorece el tratamiento descrito en el comparador de la pregunta PICO.

RESULTADOS

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo; **I**: lenvatinib; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y discontinuación debido a eventos adversos (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Carga de enfermedad

Se proyecta que el número de casos de incidencia de cáncer de tiroides a nivel mundial aumentará de 234 mil en 2019 a 305 mil para el año 2030, lo que representa un aumento aproximado del 30.46 %. A nivel de Latinoamérica y el caribe represento 4092 muertes y 103,705.58 AVISA (Intervalo de confianza [IC] 95 %: 103,705.58 a 115,978.58) para el 2019. En lo que respecta al Perú esta enfermedad represento una incidencia de 1,044.58 casos, 264 muertes y 6,607.70 AVISA (IC 95 %: 8,899.65 a 4,732.51) en el 2019.

Necesidad clínica

Para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo se puede dar como alternativa el sorafenib; sin embargo, este no está disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud N° 095-2023 y el PNUME. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el juicio correspondiente sobre la necesidad clínica en la población de interés fue "**no existe alternativa**".

Efectos deseables e indeseables

La evidencia para responder a la pregunta PICO provino de dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de lenvatinib en adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo: el estudio SELECT (Schlumberger et al., 2015; 392 pacientes de América, Europa y Asia) y el estudio de Zheng et al. (2021; 151 pacientes de China). Respecto a la sobrevida global, ambos estudios realizaron análisis interinos en los que no se alcanzó la mediana de sobrevida, con medianas de seguimiento de 17.1 y 17.4 meses en SELECT y de 14.8 y 15.6 meses en Zheng, para los grupos lenvatinib y placebo respectivamente. Los hazard ratios estimados fueron de 0.84 (IC 95 %: 0.39 a 1.83) en Zheng y de 0.73 (IC 95 %: 0.50 a 1.07) en SELECT, sin diferencias estadísticamente significativas. En ambos estudios, la interrupción temprana de la aleatorización, prevista en el protocolo, permitió que pacientes del grupo placebo recibieran tratamiento con lenvatinib debido a la progresión de la enfermedad. Este cruce dificulta atribuir los efectos observados exclusivamente a la asignación inicial y limita la interpretación del impacto del tratamiento en este desenlace. La certeza de la evidencia para este desenlace fue calificada como "muy baja".

No se identificaron estudios que evaluaran calidad de vida relacionada con la salud.

En cuanto a eventos adversos serios, ambos ensayos reportaron tasas elevadas en los grupos tratados con lenvatinib. En el estudio SELECT (Schlumberger et al., 2015; datos de [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), el 65.5 % de los pacientes del grupo lenvatinib presentó al menos un evento adverso serio, en comparación con el 23.7 % en el grupo placebo (riesgo relativo [RR]: 2.77; IC 95 %: 2.01 a 3.81) con una mediana de seguimiento de 17.1 meses. En el estudio de Zheng et al. (2021), el 38.8 % de los pacientes tratados con lenvatinib presentó eventos adversos serios, frente al 33.3 % en el grupo placebo (RR: 1.16; IC 95 %: 0.73 a 1.85) con una mediana de seguimiento de 14.8 meses. Si bien ambos estudios presentan limitaciones metodológicas, la interpretación principal se basó en los resultados del estudio SELECT debido a su mayor tamaño de muestra, tiempo de seguimiento más prolongado y población más diversa. La certeza de la evidencia para este desenlace fue calificada como "baja".

El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de lenvatinib en comparación a la mejor terapia de soporte fue "incierto" (opción "**no lo sé**"). Respecto a los efectos indeseables (daños), por mayoría simple, se consideró que el juicio correspondiente fue "**grande**".

Certeza global de la evidencia

Para valorar la certeza de la evidencia global se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el juicio correspondiente sobre la certeza global de la evidencia fue "**muy baja**".

Balance de efectos

El juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de lenvatinib, en comparación con la mejor terapia de soporte, se calificó como incierto (opción "no lo sé"); el de los efectos indeseables (daños), como "grande"; y la certeza global de la evidencia, como "muy baja". El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el balance entre efectos deseables e indeseables no se pudo determinar (opción "**no lo sé**").

Nivel de innovación

Para considerar una tecnología como innovadora, se requiere evidencia con al menos certeza moderada. Lenvatinib no presenta ningún desenlace con dicha certeza en la población de interés, por lo que no cumple con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora, conforme a lo señalado en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el juicio correspondiente sobre el nivel de innovación de lenvatinib fue "**no innovadora**".

Equidad

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de lenvatinib en la equidad en salud en la población de interés. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que lenvatinib presenta "**probablemente ningún impacto**" en equidad en salud.

Recursos necesarios (costos)

El estudio de costos de la enfermedad (adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo), reportó que dar lenvatinib, en comparación con la mejor terapia de soporte, genera un incremento en los costos por paciente al año de S/ 825,166.05 soles. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que lenvatinib genera "**costos extensos**" en comparación con la mejor terapia de soporte.

Costoefectividad

No se identificaron estudios que evaluaran la costoefectividad del uso de lenvatinib en la población de interés a nivel local o regional. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el juicio correspondiente sobre la costoefectividad de lenvatinib fue "**ningún estudio incluido**".

RECOMENDACIÓN FORMULADA

Recomendación: En adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, no se recomienda el uso de lenvatinib (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

PALABRAS CLAVE: Neoplasias de la Tiroides, Lenvatinib, Evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS).

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cuadro clínico

El cáncer de tiroides un tumor maligno del sistema endocrino que se origina en las células epiteliales foliculares o células parietales de la glándula tiroides, siendo este uno de los más comunes pues representa aproximadamente el 3 - 4 % de todos los cánceres (1). Este cáncer se puede clasificar según su origen en el parénquima: las células foliculares de la tiroides, que originan el cáncer diferenciado de tiroides, y las células parafoliculares o células C, que originan el carcinoma medular de tiroides (2). El cáncer diferenciado de tiroides comprende el cáncer papilar de tiroides, el cáncer folicular de tiroides y el cáncer de células de Hürthle, que representan el 90-95 % de todos los tumores malignos de tiroides. El carcinoma medular de tiroides representa alrededor del 1 al 2 %, y el carcinoma tiroideo anaplásico representa menos del 1 % de todos los cánceres de tiroides (2).

La etiología puede ser variada. Por ejemplo, la ocurrencia familiar de cáncer de tiroides es aproximadamente del 5 % para cáncer papilar de tiroides y cáncer folicular de tiroides, y del 15 al 30 % para carcinoma medular de tiroides. En las últimas décadas, la incidencia de cáncer papilar de tiroides ha aumentado en todo el mundo, principalmente debido a la detección temprana y a la tecnología avanzada de imágenes con el riesgo de sobrediagnóstico (3). Mutaciones y translocaciones en los genes que codifican la vía de señalización celular de la proteína quinasa activada por mitógenos se han implicado en la base genética de la mayoría de los cánceres de tiroides (3). Se han asociado algunos factores de riesgo como el sexo femenino, antecedentes familiares de cáncer de tiroides y la exposición a la radiación de la glándula tiroides durante la infancia son los principales factores de riesgo asociados con el cáncer diferenciado de tiroides (4).

La característica de presentación más común en el cáncer diferenciado de tiroides es la tumoración del cuello (detectada por el paciente o un médico) o la detección incidental de nódulos tiroideos en imágenes del cuello. El riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo en la población general es de alrededor del 5 al 10 %, siendo más alto en hombres y en los extremos de la edad (5). Aspectos en la historia clínica del paciente que podrían ser preocupantes incluyen un aumento repentino en el tamaño del nódulo con síntomas de presión como ronquera, disfagia, disnea o Síndrome de Horner, así como antecedentes familiares de cáncer de tiroides, irradiación infantil en la región de la cabeza y el cuello, o la aparición de efectos sistémicos como pérdida de peso y fatiga (5). Por otro lado, el cáncer de tiroides anaplásico puede presentarse como una masa en el cuello que crece rápidamente y pueden presentar síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso y anorexia (5).

Este cáncer ha surgido como un importante problema de salud pública, ocupando el noveno lugar en incidencia de cáncer a nivel mundial hasta el año 2020 (6). Hasta el año 2019, el cáncer de tiroides había impactado aproximadamente a 234 mil personas a nivel mundial, lo que resultó en 46 mil muertes y representó 1,232,841.05 años de vida saludables perdidos (AVISA) (IC 95 %: 1,327,064.40 a 1,113,585.39) (7). Se proyecta que el número de casos de incidencia de cáncer de tiroides a nivel mundial aumentará de 234 mil en 2019 a 305 mil para el año 2030, lo que representa un aumento aproximado del 30.46 % (8). A nivel de Latinoamérica y el Caribe represento 4092 muertes y 103,705.58 AVISA (IC 95 %: 103,705.58 a 115,978.58) para el 2019.

En lo que respecta al Perú esta enfermedad represento una incidencia de 1,044.58 casos, 264 muertes y 6,607.70 AVISA (IC 95 %: 8,899.65 a 4,732.51) en el 2019 (9).

En el contexto de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, se prefiere una lobectomía tiroidea para el cáncer diferenciado de tiroides unilateral < 1 cm, sin invasión extra tiroidea o ganglionar, a menos que haya indicaciones claras para una tiroidectomía total, como irradiación infantil en la cabeza y el cuello o antecedentes familiares significativos de cáncer de tiroides (10). Para tumores de tamaño entre 1 y 4 cm sin invasión extra tiroidea o ganglionar, el procedimiento de elección puede ser una tiroidectomía total o una lobectomía, dependiendo de las preferencias del paciente. Para tumores > 4 cm o tumores con invasión extra tiroidea o ganglionar, la tiroidectomía total es el procedimiento quirúrgico de elección (10). La terapia con yodo radiactivo después de la tiroidectomía se utiliza para la ablación del remanente de tejido tiroideo normal, como terapia adyuvante para micrometástasis subclínicas, o como tratamiento de metástasis locales o distantes aparentes (10).

Para abordar la enfermedad persistente o recurrente, se prefiere la ablación con yodo radiactivo en casos de recurrencia con mínima avidéz por el yodo. La resección quirúrgica se recomienda para la enfermedad invasiva en el cuello (5). La ablación por radiofrecuencia se emplea para pequeñas metástasis a distancia en huesos o pulmones. Otras opciones de tratamiento incluyen la radiación externa y la quimioterapia sistémica (5).

En cuanto a la quimioterapia sistémica, se reserva principalmente para pacientes con una alta carga de enfermedad metastásica o aquellos cuya enfermedad progresa rápidamente a pesar de los tratamientos anteriores (5). Solo se recomienda cuando los beneficios superan los riesgos significativos asociados. Los agentes comunes incluyen inhibidores de quinasas como lenvatinib, sorafenib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, larotrectinib y selpercatinib, dependiendo de las mutaciones genéticas identificadas. Para pacientes sin mutaciones identificables, los inhibidores de quinasas anti angiogénicos de múltiples objetivos son la terapia de primera línea recomendada (5).

1.2. Tecnología sanitaria

El lenvatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que bloquea selectivamente la actividad de ciertas proteínas implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerosas de tiroides diferenciado. El lenvatinib puede inducir la apoptosis de las células cancerosas, lo que contribuye a la disminución de la carga tumoral (11). Lenvatinib ejerce su mecanismo de acción mediante la inhibición de múltiples receptores de tirosina quinasa: VEGFR-1 (FLT1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (FLT4), FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, PDGFR α , RET y c-KIT. El crecimiento tumoral depende del desarrollo y proliferación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) (11). El crecimiento tumoral y la angiogénesis ocurren cuando los ligandos se unen a sus respectivos receptores de tirosina quinasa en la membrana celular, iniciando una cascada de fosforilación de transducción de señal intracelular que promueve la angiogénesis y la proliferación celular (12). La inhibición simultánea de ambas vías de receptor resulta en la inhibición de la transducción de señal nuclear y la supresión concomitante de la actividad de los factores involucrados en el crecimiento tumoral.

El lenvatinib ha sido aprobado por la FDA en 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado que no responde al yodo radiactivo o que tiene enfermedad metastásica progresiva (13). También ha sido autorizado por la EMA en el 2015 para su uso en pacientes adultos con cáncer de tiroides avanzado, y está aprobado por la DIGEMID hasta junio del 2024 del Perú para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de tiroides resistente al yodo radiactivo (14). Es importante destacar que el lenvatinib se administra en forma de comprimidos orales y su uso debe ser supervisado por un médico especializado.

La dosis recomendada de lenvatinib es de 24 mg una vez al día, administrada en forma de cápsulas orales de 10 mg o 4 mg. Se recomienda continuar con la administración de lenvatinib hasta que se observe progresión de la enfermedad o se presente una toxicidad inaceptable. En Perú, este fármaco está autorizado para la comercialización por la DIGEMID con número de registros: RS EE07285, EE07285, EE07496, EE07506, EE07510, nombre comercial Lenvima® (10 mg o 4 mg) y titular BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C (15). Según los datos del Observatorio de Precios de DIGEMID, en el mercado peruano, el precio de lenvatinib 10 mg y 4mg, oscila entre S/ 536.9 y S/ 448.4 respectivamente (16).

El costo anual por paciente de agregar lenvatinib es de S/ 555,603 sin incluir gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costo anual por paciente de lenvatinib para la población solicitada

| Nombre de la TS/ presentación | Costo unitario (S/) | Dosis recomendada | Cantidad anual por paciente | Costo estimado anual por paciente (S/) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| Lenvatinib 2 capsulas de 10 mg + 1 capsula de 4 mg | 1522.2 (1073.8 + 448.4) (*) | Dosis diaria total de 24 mg | 365 | 555,603 |

(*) Obtenidos del Observatorio de Precios de DIGEMID

1.3. Justificación de la evaluación

Este informe de ETS–EMC se realizó a se realizó a solicitud del CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA (17).

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad para la evaluación multicriterio de lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS–EMC respecto al uso de lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS–EMC

3.1. Formulación de pregunta PICO

Se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) (Tabla 2).

Tabla 2. Pregunta PICO enviada por el CFT del HNERM

| | |
|---------------------|---|
| Población | Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado metastásico refractario a yodo radioactivo ECOG 0-2 |
| Intervención | Lenvatinib 24 mg |
| Comparador | No hay comparador disponible en EsSalud |
| Desenlaces | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta • Calidad de vida |

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS–EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de representantes del CFT, médico especialista tratante de la IPRESS solicitante (HNERM), y el equipo metodológico del IETSI de EsSalud. En base a la revisión de la literatura y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS–EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada

| | |
|---------------------|--|
| Población | Adultos con cáncer de tiroides diferenciado*, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo |
| Intervención | Lenvatinib** |
| Comparador | Mejor terapia de soporte |
| Desenlaces | <p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios |

*Sin evaluación disponible de mutación de la cinasa RET u otros.

** 24 mg VO una vez al día, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

3.2. Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se graduaron los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE, por sus siglas en inglés) (18). Este proceso se realizó con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada (**Tabla 4**).

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que estos no podían calificar como desenlaces críticos. Así, en cuanto al desenlace sobrevida libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta, no se encontró evidencia que demostrara que este fuera un subrogado válido de SG. Por ello, tras un proceso de votación, la SLP y la tasa de respuesta se consideraron no incluirlos en los desenlaces importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

| | Nombre | Importancia |
|------------|-------------------------------|----------------------|
| Desenlaces | Sobrevida global | Crítico |
| | Eventos adversos serios | Crítico |
| | Calidad de vida | Crítico |
| | Sobrevida libre de progresión | Importancia limitada |
| | Tasa de respuesta objetiva | Importancia limitada |

IV. METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS–EMC sobre lenvatinib considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costoefectividad. Para ello, se siguió la metodología descrita en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” aprobado por RJ N°243-2022-J-OPE/INS (19).

4.1. Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME). *GBD Compare* (20); *International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today* (21) y Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades – MINSA: Estudio de Carga de Enfermedad (22).

4.2. Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA (23) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos

recomendados por las GPC internacionales más recientes especializadas en cáncer de próstata, tales como las realizadas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y la *American Thyroid Association*, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para la población objetivo de esta evaluación.

4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS, que incluyó términos de lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 7 de abril de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ECA con o sin metaanálisis.
- ECA de fase III

Se incluyeron a aquellas publicaciones que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (19). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Criterios de exclusión

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

Este proceso se llevó a cabo utilizando la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. El proceso de selección de estudios fue llevado a cabo por un revisor metodológico, con una verificación adicional por parte de otro revisor metodológico. El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente.

La selección del tipo de estudio incluido fue en base a la disponibilidad de la evidencia. Primero se buscaron RS con MA y ECA que respondan a la PICO. En el caso de RS sin MA, estos fueron consultados como fuente de estudios primarios. En caso no haya registros de RS ni ECA, se procedió a identificar estudios observacionales.

Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar la tabla de resumen de la evidencia desarrollada por GRADE.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace seleccionado a partir de estudios aleatorizados se realizó por un solo evaluador y fue verificada por un revisor parte del equipo metodológico. Se empleó la herramienta RoB 1 de la Colaboración Cochrane para estudios aleatorizados. Esta consta de siete dominios: generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización), cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción), notificación selectiva de resultados (sesgo de informe) y otras posibles fuentes de sesgo. Cada dominio se evaluó en uno de los siguientes niveles: "bajo riesgo" de sesgo, "riesgo incierto" de sesgo y "alto riesgo" de sesgo (24). El gráfico "Resumen del riesgo de sesgo" se generó utilizando RevMan web. La evaluación de la calidad se realizó en paralelo con la extracción de datos por el mismo revisor.

E. Certeza de la evidencia

Evaluación de dominios para la calificación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue evaluada por un solo evaluador, siguiendo la metodología propuesta por GRADE (18). Los desenlaces obtenidos a partir de ECA iniciaron con un nivel de certeza de evidencia alta, y los estudios observacionales con un nivel de certeza baja. Los desenlaces incluidos pueden disminuir su nivel de certeza por riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.

Elaboración de tablas de evidencia GRADE

Para resumir la evaluación de la certeza, se empleó la tabla de resumen de la evidencia (SoF, por sus siglas en inglés), como lo establece la metodología GRADE (25). Esta tabla presentó el cuerpo de evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación para cada desenlace. La tabla de evidencia se elaboró en la plataforma GRADEpro disponible en <https://www.gradepr.org/>

Calificación de la certeza de la evidencia para cada desenlace

El significado de los niveles de certeza de evidencia según la metodología GRADE se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia según GRADE

| Nivel | Significado |
|--------------------|--|
| Alta (⊕⊕⊕⊕) | Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. |
| Moderada (⊕⊕⊕○) | Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. |

| | |
|--------------------|---|
| Baja (⊕⊕○○) | Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. |
| Muy baja (⊕○○○) | Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. |

4.4. Certeza global de la evidencia

Es la calificación combinada de la certeza de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados para responder la pregunta clínica y que resultan relevantes para tomar una decisión o formular una recomendación. Para su determinación se consideran los siguientes criterios, de acuerdo con el enfoque GRADE.

- Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces ésta se vuelve la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación.
- Si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia.

4.5. Balance de efectos

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, para realizar la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados. Así, se desarrolló una búsqueda sistemática para identificar estudios sobre los valores y las preferencias de la población objetivo (**Anexo 1b**), los resultados se presentan en la sección 5.5.A. De forma adicional, se intentó consultar a los pacientes, sus familiares o cuidadores; y se consideró la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes. Los resultados han sido descritos en la sección 3.1 (Formulación de la pregunta PICO).

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Para la determinación de umbrales se utilizó la metodología propuesta por IQWiG. Siguiendo sus lineamientos, los umbrales se han establecido según el tipo de desenlace (continuo o dicotómicos) y considerando los resultados relativos del estudio (26) Según esta metodología, los desenlaces incluidos para la valoración de magnitud de efectos deben de tener al menos una certeza de la evidencia baja, y ser estadísticamente significativos.

Para los desenlaces dicotómicos incluidos se utilizaron las medidas relativas como el RR, HR o la razón de tasa de incidencias (RTI) junto con el intervalo de confianza al 95%. Si el efecto de la intervención superaba el valor de 1, tanto para beneficio como para daño, se procedió a realizar una transformación establecida por IQWiG. La **Tabla 6** muestra los umbrales que deben ser alcanzados para cada una de las 3 categorías de magnitud (pequeño, moderado, grande). El límite superior del IC del 95% debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría de magnitud correspondiente.

Tabla 6. Umbrales para determinar la magnitud del riesgo relativo o hazard ratio

| | | Tipo de desenlace con certeza al menos baja* | | |
|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------------|------------------------|
| | | Mortalidad | Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
| Categoría de magnitud | Grande | 0.85 | 0.75 y riesgo $\geq 5\%$ ** | No aplicable |
| | Moderado | 0.95 | 0.90 | 0.80 |
| | Pequeño | 1.00 | 1.00 | 0.90 |
| | Nula (sin diferencia) | Sin diferencia estadística | | 0.90 |

*Los desenlaces con certezas muy bajas no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos (magnitud no cuantificable).

**El riesgo debe ser al menos del 5 % para al menos 1 de los 2 grupos comparados.

C. Valoración del balance de efectos

Se refiere al balance entre los efectos deseables e indeseables y refleja la magnitud y el impacto en la salud de una intervención, teniendo en cuenta la valoración que los afectados por la condición atribuyen a los principales desenlaces. Responde a la pregunta ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o el comparador?

Al momento de decidir se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- La magnitud de los efectos deseables e indeseables, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace.
- Importancia de los desenlaces: valores y preferencias que los pacientes, sus familiares o cuidadores otorgan a estos desenlaces.

4.6. Nivel de innovación

La TS fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los desenlaces para valorar este criterio incluyen: curación de la enfermedad, alteración significativa de su historia natural, supervivencia global, calidad de vida, disminución del riesgo de complicaciones incapacitantes o potencialmente mortales o evitar recurrir a procedimientos clínicos altamente riesgosos.

Para su calificación se consideran las valoraciones de los criterios precedentes: efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos y certeza de la evidencia.

4.7. Equidad

Valora cuál sería el potencial impacto sobre la equidad en salud, al considerar los posibles efectos diferenciales de las intervenciones en las poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas, las cuales pueden identificarse empleando el acrónimo en inglés PROGRESS-Plus (27):

P: Lugar de residencia
R: Raza/etnia/cultura/idioma
O: Ocupación
G: Género o sexo
R: Religión
E: Educación
S: Estatus socioeconómico,
S: Capital social

“Plus” representa otros factores como las características personales (ej. edad, la discapacidad), relaciones que limitan las oportunidades en materia de salud (p. ej. niños en un hogar con padres fumadores) o relaciones dependientes del tiempo (situaciones en las que una persona puede estar temporalmente en desventaja). Emite un juicio final respecto a ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud de recomendarse el uso de la TS?

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 04 de mayo de 2024.

4.8. Recursos necesarios (costos)

Para estimar los recursos necesarios para la incorporación de lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó la enfermedad establecida en la PICO y sus diferentes estados mediante la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN y EsSalud y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN y EsSalud con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad considerada en la PICO. La lista se organizó en una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel.
- **Paso 3:** Se validó y ajustó la lista de procedimientos médicos y sanitarios a través de especialistas. En esta etapa también se consideró las recomendaciones de los profesionales especialistas respecto a la frecuencia y el porcentaje de indicación de los procedimientos clínicos. Asimismo, se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad considerada en la PICO. En primer término, se realizó una revisión de los costos

de fuentes públicas oficiales (MINSA (16), SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS–EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 4:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019/MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 5:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total de la enfermedad considerada en la PICO.

4.9. Costoefectividad

Para informar el criterio de costoefectividad de lenvatinib a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan ETS como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costoefectividad de lenvatinib para la población objetivo, en un contexto local o regional (**Anexo 1e**). La fecha de búsqueda fue el 7 de abril de 2024.

4.10. Formulación de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (HNERM), de la RON, de la DPCAN, de la DIGEMID, y de la IAFA correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de IETSI presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología del diálogo deliberativo para garantizar que todos los miembros del grupo de trabajo tuvieran la oportunidad de expresar sus puntos de vista y contribuyeran al desarrollo de la recomendación. Se buscó el consenso en cuanto a la valoración de cada criterio. En caso de no haberlo, se procedió a votación, escogiéndose la opción que tuviera la mayoría de los votos.

En la valoración global se tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

- En situaciones donde el balance de efectos está a favor de la TS, siendo que los efectos deseables superan ampliamente los efectos indeseables, pero la certeza global es baja, se

deberá efectuar las valoraciones para los criterios restantes, siendo necesario que no existan alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME o sus listas complementarias y que la TS resulte costoefectiva para justificar una recomendación a favor de su uso.

- En situaciones donde el balance de efectos indica que la TS es similar al comparador con certeza global al menos moderada, la valoración del criterio recursos necesarios (costos) debe tener una valoración mínima correspondiente a “costos o ahorros mínimos”, a fin de justificar una recomendación a favor de la TS.
- Para todas las situaciones, se considera la evidencia identificada para los desenlaces finales. En ausencia de esta o cuando la evidencia para desenlaces finales es de certeza baja o muy baja, se considera la evidencia disponible para los desenlaces intermedios que han mostrado ser subrogados válidos de los desenlaces finales.

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de cada criterio para la evaluación lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo.

5.1. Carga de enfermedad

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

5.2. Necesidad clínica

La guía de la *European Society For Medical Oncology* (ESMO) en 2022 recomienda tanto la terapia con lenvatinib y Sorafenib como primeras opciones del tratamiento sistémico (Nivel de evidencia IA) (28); asimismo, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en 2022 recomienda considerar terapia sistémica para estos pacientes (categoría de evidencia 1) (29); además, la *American Thyroid Association* en 2015 indicó que la terapia con inhibidores de la quinasa en estos pacientes tiene una recomendación débil y calidad moderada de la evidencia (5). Las terapias alternativas recomendadas según las guías (los otros inhibidores de la tirosina quinasa) no se encuentran disponibles en el PNUME 2023 (30).

Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo acordaron que **no existe alternativa terapéutica** en el PNUME.

5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda identificó 186 registros, de los cuales se identificaron 32 duplicados. Según la evaluación de los títulos y resúmenes (154 registros), se excluyó 143 estudios y 11 estudios pasaron a la evaluación a texto completo. De estos estudios evaluados a texto completo, 3 estudios fueron RS con población diferente a la PICO, 5 fueron subanálisis de ECA SELECT y 1 resumen de congreso. Finalmente, de los cuales se incluyó dos ECA que evaluaban el lenvatinib para el

tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo (31,32).

Los detalles de la selección de la evidencia se encuentran en el **Anexo 2**. Los motivos de exclusión se muestran en el **Anexo 3**.

B. Características de los estudios identificados

ECA de fase 3 SELECT (31) ClinicalTrials.gov ID: NCT01321554

El estudio SELECT, un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, este tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de lenvatinib (n = 261) comparado con placebo (n = 131) en pacientes hombres de ≥ 18 años con cáncer de tiroides diferenciado confirmado-histológica o citológicamente. Los criterios de inclusión fueron tener enfermedad resistente al yodo radioactivo de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), enfermedad refractaria a yodo radioactivo 131, y evidencia radiológica de progresión en los últimos 13 meses previos al estudio. Se excluyeron pacientes con enfermedad sintomática o que requerían tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. Fue un estudio multicéntrico realizado en 21 países de América, Europa, Asia y Australia entre agosto de 2011 y octubre de 2012, se inscribieron un total de 392 participantes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir lenvatinib 24 mg una vez al día o placebo en ciclos de 28 días. En caso de que los eventos adversos fueran demasiado graves, se consideró la posibilidad de reducir la dosis a 14 mg o 10 mg por día, o incluso interrumpir completamente el tratamiento. Además, si un paciente asignado al grupo placebo mostraba evidencia de progresión en las imágenes radiológicas, tenía la opción de cambiar al grupo que recibía lenvatinib. El ensayo fue patrocinado por Eisai Inc, tanto para el análisis estadístico como para la asistencia editorial.

El desenlace primario evaluado en el estudio SELECT fue la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa. Se consideraron como desenlaces secundarios la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva. Además, se evaluaron los eventos adversos durante todo el estudio a los 33 meses. De los 114 pacientes elegibles que recibieron placebo y tuvieron progresión tumoral confirmada por revisión independiente, 109 (95.6 %) optaron por recibir lenvatinib en etiqueta abierta. De los pacientes asignados aleatoriamente a lenvatinib, 41 (15.7 %) recibieron posteriormente terapias adicionales contra el cáncer después de la progresión de la enfermedad.

Los desenlaces de relevancia para esta evaluación fueron definidos según este estudio de la siguiente manera: SG, como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; EA serios, aquellos eventos que ponen en peligro la vida (intervención urgente indicada) o muerte relacionada con el evento adverso.

Tabla 7. Características del estudio incluido

| | |
|------------------------------|--|
| Estudio | SELECT (Schlumberger et al. 2015) |
| ClinicalTrials.gov ID | NCT01321554 |
| Diseño del estudio | Ensayo Clínico Aleatorizado doble ciego / Fase III |

| | |
|--|---|
| Lugar / periodo de enrolamiento | Multicéntrico: 21 países en América, Europa, Asia y Australia / Desde 05 de agosto del 2011 al 04 de octubre 2012. |
| Participantes | <p>N = 392</p> <p>Características basales (Intervención, n=261/Comparador, n=131)</p> <p>Mediana de edad: 64 / 61</p> <p>Sexo masculino, n (%): 125 (47.9) / 75 (57.3)</p> <p>Región, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa: 131 (50.2) / 64 (48.9) • Norte américa: 77 (29.5) / 39 (29.8) • Otros*: 53 (20.3) / 28 (21.4) <p>ECOG puntuación del estado de rendimiento, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 o 1: 248 (95.0) / 129 (98.5) • 2 o 3: 13 (5.0) / 2 (1.5) <p>Régimen de tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa, n (%): 66 (25.3) / 27 (20.6)</p> <p>Subtipo histológico del cáncer de tiroides diferenciado, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papilar: 132 (50.6) / 68 (51.9) • Pobremente diferenciado: 28 (10.7) / 19 (14.5) • Folicular, no célula de Hürthle: 53 (20.3) / 22 (16.8) • Célula de Hürthle: 48 (18.4) / 22 (16.8) <p>Lesiones metastásicas, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con metástasis óseas: 104 (39.8) / 48 (36.6) • Con metástasis pulmonares: 226 (86.6) / 124 (94.7) |
| Intervención | Lenvatinib (24 mg diarios) |
| Comparador | Placebo en ciclos de 28 días |
| Desenlaces reportados | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta • Seguridad • Efectos adversos |
| Financiamiento | Eisai |

*Brasil, Chile, Japon, Corea del Sur, Rusia, y Tailandia

ECOG: clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group.

ECA de fase 3 por Zheng et. al. (32) CincialTrials.gov ID: NCT02966093

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto del lenvatinib (n = 103) comparado con placebo (n = 48) en pacientes chinos con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir lenvatinib o placebo diariamente, en ciclos continuos de 28 días. La asignación aleatoria se estratificó según el subtipo tumoral (papilar o folicular), el número de terapias previas dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/VEGFR y la edad (≤ 65 años o > 65 años).

El resultado principal evaluado fue la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo transcurrido desde la asignación hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad, confirmada según RECIST v1.1, o la muerte. Los resultados secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia global medida desde la asignación hasta la fecha de muerte por cualquier causa, así como la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento hasta 36 meses aproximadamente.

En el estudio participaron un total de 151 pacientes, de los cuales 103 fueron asignados al grupo de intervención y 48 al grupo comparador.

Tabla 8. Características del estudio incluido

| | |
|--|--|
| Estudio | Zheng et al. 2021 |
| ClinicalTrials.gov ID | NCT02966093 |
| Diseño del estudio | Ensayo Clínico Aleatorizado doble ciego / Fase III |
| Lugar / periodo de enrolamiento | China / No especificado. |
| Participantes | <p>N = 151</p> <p><u>Características basales (Intervención, n=103/Comparador, n=48)</u></p> <p>Edad, años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana: 61.0 / 60.0 • Rango: 28–80 / 22–80 • ≤65, n (%): 73 (70.9) / 33 (68.8) • >65, n (%): 30 (29.1) / 15 (31.3) <p>Sexo masculino, n (%): 57 (55.3) / 21 (43.8)</p> <p>Peso (kg), promedio (desviación estándar): 67.6 (12.9) / 66.0 (13.0)</p> <p>Raza, n (%): asiático (chino) / 103 (100)</p> <p>Histología, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papilar 83 (80.6) / 40 (83.3) • Folicular 20 (19.4) / 8 (16.7) <p>ECOG PS, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 57 (55.3) / 29 (60.4) • 1 41 (39.8) / 16 (33.3) • 2 5 (4.9) / 3 (6.5) <p>Terapia previa con VEGF/VEGFR, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 77 (74.8) / 36 (75.0) • 1 26 (25.2) / 12 (25.0) <p>Estado refractario a radioyodo*, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 60 (58.3) / 35 (72.9) • B 43 (41.7) / 13 (27.1) • C 24 (23.3) / 10 (20.8) <p>Sitios metastásicos**, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmón 91 (88.3) / 38 (79.2) • Hígado 17 (16.5) / 7 (14.6) • Ganglio linfático 72 (69.9) / 35 (72.9) • Hueso 36 (35.0) / 13 (27.1) • Otros 43 (41.7) / 23 (47.9) |
| Intervención | Lenvatinib (24mg diarios) |
| Comparador | Placebo en ciclos de 28 días |
| Desenlaces reportados | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta • Seguridad • Efectos adversos • Tolerabilidad |
| Financiamiento | Eisai |

*Las categorías de estado refractario a radioyodo son: (A) ≥ 1 lesiones mensurables que no mostraron captación de yodo en ningún escaneo de radioyodo; (B) ≥ 1 lesiones mensurables que habían progresado

según RECIST v1.1 dentro de los 12 meses de la terapia con radioyodo, a pesar de demostrar avidez por radioyodo en el momento de ese tratamiento mediante escaneo antes o después del tratamiento; o (C) actividad acumulada de radioyodo de > 600 mCi o 22 gigabecquerels, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes de la entrada al estudio.

** Los sitios metastásicos fueron identificados durante las evaluaciones iniciales del tumor.
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En el estudio de SELECT (Schlumberger et al. 2015) (31) se evaluó la supervivencia global con un seguimiento aproximado de 27 meses y los eventos adversos serios en un periodo aproximado de 33 y 96 meses. Se observaron sesgos poco claros en el sesgo de selección, desempeño y detección; asimismo, se observó alto riesgo en el sesgo de detección y otros sesgos. En contraste, el estudio de Zheng et al. (2021), se evaluó la supervivencia global con un seguimiento aproximado de 30 meses y eventos adversos serios a los 36 meses. Se observó un alto riesgo de sesgo derivado del sesgo de reportes y otros sesgos. Además, se encontraron algunas preocupaciones en cuanto al sesgo de selección, desempeño y desgaste. Cabe mencionar que ambos estudios fueron patrocinados por la industria farmacéutica.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4**.

D. Principales resultados

• Supervivencia global

Respecto a la supervivencia global, el estudio SELECT (Schlumberger et al., 2015) (31) realizó un análisis interino con una mediana de seguimiento de 17.1 meses en el grupo lenvatinib y de 17.4 meses en el grupo placebo. No se alcanzó la mediana de supervivencia en ninguno de los grupos. El hazard ratio estimado fue de 0.73 (IC 95 %: 0.50 a 1.07), sin observarse diferencias estadísticamente significativas. En este estudio, el 95.6 % de los pacientes del grupo placebo (109 de 114) recibió lenvatinib tras la progresión de la enfermedad, conforme a lo estipulado en el protocolo. Esta reasignación de tratamiento limita la interpretación del efecto en la supervivencia, ya que dificulta atribuir los resultados exclusivamente a la asignación inicial. La certeza de la evidencia de los resultados se consideró muy baja debido a múltiples dominios con riesgo alto de sesgo y a la imprecisión.

Adicionalmente, el estudio reportó un hazard ratio ajustado utilizando el método RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time Model*), con un valor de 0.62 (IC 95 %: 0.40 a 1.00). Sin embargo, este estimado ajustado no fue considerado en la presente evaluación debido a las limitaciones metodológicas de dicho modelo, que asume un efecto constante del tratamiento en el tiempo y la ausencia de confusión no medida, condiciones difíciles de garantizar en un contexto oncológico. Estas limitaciones afectan la validez de los resultados ajustados, motivo por el cual se basó el juicio únicamente en el estimado no ajustado de este estudio.

Por su parte, el estudio de Zheng et al., 2021 (32) también realizó un análisis interino, con una mediana de seguimiento de 14.8 meses en el grupo lenvatinib y de 15.6 meses en el grupo placebo.

Tampoco se alcanzó la mediana de sobrevida en ninguno de los grupos. El hazard ratio estimado fue de 0.84 (IC 95 %: 0.39 a 1.83), sin observarse diferencias estadísticamente significativas. En este caso, el 62.5 % de los pacientes asignados al grupo placebo (30 de 48) recibieron lenvatinib en la fase abierta prevista en el protocolo. Al igual que en el estudio SELECT, este cambio de tratamiento dificulta la interpretación del efecto en la sobrevida. La certeza de la evidencia de los resultados se consideró muy baja debido a múltiples dominios con riesgo alto de sesgo y a la imprecisión.

Además del HR global, el estudio reportó estimaciones puntuales de sobrevida a los 12, 18 y 24 meses. A los 12 meses, la tasa de sobrevida fue de 86.0 % (IC 95 %: 76.3 a 91.9) en el grupo lenvatinib y de 81.7 % (IC 95 %: 66.4 a 90.5) en el grupo placebo. A los 18 meses, las tasas fueron de 75.6 % (IC 95 %: 63.5 a 84.2) y 78.3 % (IC 95 %: 61.9 a 88.2), respectivamente. A los 24 meses, se mantuvo en 75.6 % (IC 95 %: 63.5 a 84.2) para lenvatinib y fue de 71.7 % (IC 95 %: 50.7 a 85.0) en el grupo placebo. En todos los puntos evaluados, las tasas de sobrevida fueron en general similares entre los grupos.

El equipo metodológico no considero realizar un metaanálisis con los resultados de sobrevida global por el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

- **Calidad de vida relacionada con la salud**

No se incluyeron estudios que evalúen dicho desenlace.

- **Eventos adversos serios**

En el estudio SELECT (Schlumberger et al., 2015) (31), el 65.5 % de los pacientes del grupo lenvatinib (171 de 261) presentaron al menos un evento adverso serio, frente al 23.7 % de los pacientes en el grupo placebo (31 de 131) (RR: 2.77; IC 95 %: 2.01 a 3.81)¹ con una mediana de seguimiento de 17.1 meses, estos datos fueron extraídos del registro de [ClinicalTrials.gov \(NCT01321554\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01321554). La certeza de la evidencia de estos resultados se consideró baja debido a múltiples dominios con riesgo alto de sesgo.

En el estudio de Zheng et al., 2021 (32), el 38.8 % de los pacientes tratados con lenvatinib (40 de 103) presentó eventos adversos serios, frente al 33.3 % en el grupo placebo (16 de 48) (RR: 1.16; IC 95 %: 0.73 a 1.85)¹ con una mediana de seguimiento de 14.8 meses.

Si bien ambos estudios presentan limitaciones metodológicas, la interpretación principal se basó en los resultados del estudio SELECT debido a su mayor tamaño de muestra, tiempo de seguimiento más prolongado y población más diversa.

¹ Calculado por el equipo metodológico del IETSI

E. Tabla de resumen de la evidencia (SoF) de GRADE

| Población: Adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo Intervención: Lenvatinib Comparador: Mejor terapia de soporte Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: Zheng et al. 2021 (32); SELECT (Schlumberger et al. 2015) (31) • Calidad de vida: No se encontró evidencia para este desenlace. • Eventos adversos serios: SELECT (Schlumberger et al. 2015) (31); ClinicalTrials.gov (NCT01321554) | | | | | | | | |
|--|-------------|---|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------|---|
| Desenlaces (tiempo de seguimiento) | Importancia | Número y tipo de estudios (muestra) | Intervención: Lenvatinib | Comparación: Mejor terapia de soporte | Efecto relativo (IC 95%) | Diferencia absoluta (IC 95%) | Certeza | Interpretación* |
| Sobrevida global (mediana de seguimiento: 14.8 meses) | CRÍTICO | 1 ECA fase III (n=151) | NR | NR | HR: 0.84 (0.39 a 1.83) | NE | ⊕○○○ Muy baja ^{a,b} | La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar lenvatinib en lugar de la mejor terapia de soporte a adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, con respecto a la sobrevida global. |
| Sobrevida global (mediana de seguimiento: 17.1 meses) | CRÍTICO | 1 ECA fase III (n=392) | NR | NR | HR: 0.73 (0.50 a 1.07) | NE | ⊕○○○ Muy baja ^{a,b} | La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar lenvatinib en lugar de la mejor terapia de soporte a adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, con respecto a la sobrevida global. |
| Calidad de vida | CRÍTICO | No se encontró evidencia para este desenlace. | | | | | | |
| Eventos adversos serios (mediana de seguimiento: 17.1 meses) | CRÍTICO | 1 ECA fase III (n=392) | 171/261 (65.5%) | 31/131 (23.7%) | RR: 2.77 (2.01 a 3.81) (**) | 42 más por 100 (de 24 más a 66 más) | ⊕⊕○○ Baja ^a | Por cada 100 adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, a los que brindemos lenvatinib en lugar de la mejor terapia de soporte, podría ser que 42 adultos más presenten eventos adversos serios (IC 95%: de 24 más a 66 más). |

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HR: Razón de riesgos instantáneos; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; NE: No estimable; NR: No reportado; RR: Riesgo relativo.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Calculado por el equipo metodológico del IETSI

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo (no se describen mecanismos claros de aleatorización ni ocultamiento de la asignación, hubo cruce de participantes tras progresión de enfermedad sin claridad sobre cuántos lo hicieron, y el estudio no fue triple ciego).

- b. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión (el intervalo de confianza del valor relativo cruzó dos umbrales según la metodología de IQWiG)
- c. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo (no se describen mecanismos claros de aleatorización ni ocultamiento, hubo cruce de participantes tras progresión, y se realizaron múltiples análisis sin ajuste por multiplicidad, lo que incrementa el riesgo de error tipo I).

5.4. Certeza global de la evidencia

Para determinar la certeza global de la evidencia, se evaluó la certeza de los desenlaces críticos considerados para la toma de decisiones. La certeza fue calificada como muy baja para la sobrevida global y como baja para los eventos adversos serios.

Dado que la certeza global se basa en el desenlace crítico con menor certeza, esta fue calificada como **muy baja**.

5.5. Balance de efectos

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se encontraron estudios que evalúen el valor de los desenlaces en la población de interés.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

En función de la evidencia sobre eficacia y seguridad de lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, presentados en la tabla de resumen de la evidencia (SoF) de GRADE, y los umbrales previamente descritos según la metodología IQWiG se obtuvo las siguientes magnitudes de efecto (**Tabla 9**):

Tabla 9. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

| Desenlace (seguimiento) [importancia] | Efecto relativo (IC del 95%) y certeza de la evidencia | Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos |
|---|--|---|
| Sobrevida global (mediana de seguimiento: 14.8 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.84 (0.39 a 1.183) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto* (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) |
| Sobrevida global (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.73 (0.50 a 1.07) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto* (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) |
| Eventos adversos serios (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | RR: 2.77** (2.01 a 3.81) RR: 0.36** (0.26 a 0.50) ⊕⊕○○ Baja | Efecto grande (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) |

*El efecto de la intervención es incierto debido a la muy baja certeza de la evidencia, por lo que no se puede determinar si existe un efecto ni su magnitud.

**Calculado por el equipo metodológico del IETSI; dirección del efecto invertida para permitir el uso de umbrales predefinidos.

C. Valoración del balance de efectos

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios)

Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? Así, después de una votación, por mayoría, los miembros del grupo de trabajo valoraron que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) con el uso de lenvatinib

para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo fue “**no lo sé**”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños)

De manera similar, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados? Así, después de una votación, por mayoría, los miembros del grupo de trabajo valoraron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo fue “**efecto grande**”.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables

Por lo tanto, tomando en cuenta que los beneficios se consideran “**no lo sé**”, los daños se consideran “**efecto grande**”, y la certeza global de la evidencia se considera “**muy baja**”, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, por mayoría, los miembros del grupo de trabajo opinaron que el balance de los efectos era “**no lo sé**”. Los representantes de INEN y de la IPRESS votaron “**probablemente favorece a la intervención**” ambos justificaron sus respuestas en base a su experiencia como clínicos.

5.6. Nivel de innovación

Una TS se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. En concordancia a esta premisa, se catalogó a la tecnología como **no innovadora**, acorde a la certeza global de evidencia muy baja para todos los desenlaces evaluados.

5.7. Equidad

No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de lenvatinib en la población objetivo de esta ETS–EMC. Lenvatinib es un tratamiento oral por lo que no se prevén barreras ni dificultades de acceso.

Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría las inequidades en salud? e obtuvo consenso, debido a que al deliberar de la vía de administración del medicamento y la posibilidad de suministrar el medicamento en todos los departamentos del país. Por ello, después de una votación, la mayoría de los miembros del grupo de trabajo, consideraron que el uso de lenvatinib **probablemente no tenga impacto en la equidad en salud**.

5.8. Recursos necesarios (costos)

El análisis de costos se basó en la pregunta PICO. Se estimaron los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa (33–35) (consultar el **Anexo 5** para ver el coste de los procedimientos detallado).

En la **Tabla 10** se presenta el coste de los recursos necesarios para cada alternativa bajo evaluación, las mismas que se obtuvieron a partir de los resultados obtenidos para cada alternativa que incluyó el coste de los procedimientos y el uso de medicamentos adicionales (complementarios) en conjunto con las tecnologías de interés y comparadora (**Anexo 5**).

Tabla 10. Costos totales de los recursos necesarios, según alternativa

| Tecnología Sanitaria | Variante clínica | Recursos necesarios costeados (S/.) | | |
|---|--|-------------------------------------|--------------|-------------|
| | | Procedimientos | Medicamentos | Costo total |
| Alternativa comparadora: Mejor terapia de soporte | Adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo | 16,294.00 | 3,814.65 | 20,108.65 |
| Alternativa de interés: Lenvatinib | Adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo | 16,294.00 | 828,980.70 | 845,274.70 |

El costo total del tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irresecable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo con el medicamento lenvatinib es de S/ 845,274.70 y con la alternativa comparador asciende a S/ 20,108.65.

En la **Tabla 11** se aprecia que el uso de lenvatinib en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irresecable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, en comparación con mejor terapia de soporte, genera un incremento en los costos por paciente al año de S/ 825,166.05 soles. En ese sentido, tomando en cuenta esta información, se considera que lenvatinib genera “costos extensos” a diferencia de su comparador.

Tabla 11. Diferencia de costos totales entre alternativas de análisis

| Variante clínica | Recursos necesarios costeados (S/) | | Costos incrementales (S/): B-A |
|--|---|--|--------------------------------|
| | Alternativa comparadora: Mejor terapia de soporte (A) | Alternativa de interés: Lenvatinib (B) | |
| Adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo | 20,108.65 | 845,274.70 | 825,166.05 |

Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la TS? Se obtuvo consenso y por mayoría, después de una

votación, todos los miembros del grupo de trabajo consideraron que el uso de lenvatinib se asociaba con **costos extensos**.

5.9. Costoefectividad

Luego de la búsqueda de información sobre la costoefectividad de lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, no se identificaron estudios. Asimismo, no se identificaron ETS regionales que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación y presentaron resultados de costoefectividad.

Se obtuvo consenso, debido a que no hubo evidencia disponible, por lo tanto, el grupo de trabajo determinó que la costoefectividad de lenvatinib no contó con **ningún estudio incluido**.

VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

| CRITERIO | JUICIO | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|---|---|--|----------------------------|-------|
| Necesidad clínica | | Existe alternativa | | | | No existe alternativa | |
| Efectos deseables | No lo sé | Trivial | Pequeño | | Moderado | Grande | Varía |
| Efectos indeseables | No lo sé | Grande | Moderado | | Pequeño | Trivial | Varía |
| Certeza global de la evidencia | Ningún estudio incluido | Muy baja | Baja | | Moderada | Alta | |
| Balance de efectos | No lo sé | Favorece a la comparación | Probablemente favorece a la comparación | No favorece a la intervención ni a la comparación | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía |
| Nivel de innovación | | TS no innovadora | | | | TS innovadora | |
| Equidad | No lo sé | Reducida | Probablemente reducida | Probablemente ningún impacto | Probablemente aumentada | Aumentada | Varía |
| Recursos necesarios | No lo sé | Costos extensos | Costos moderados | Costos y ahorros mínimos | Ahorros moderados | Ahorros extensos | Varía |
| Costoefectividad | Ningún estudio incluido | Favorece a la comparación | Probablemente favorece a la comparación | No favorece a la intervención ni a la comparación | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía |

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación basada en los juicios emitidos por el grupo de trabajo de la ETS–EMC

De acuerdo con los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo, no existe alternativa para la necesidad clínica; los efectos deseables (beneficios) son inciertos (opción “no lo sé”), los efectos indeseables (daños) son grandes; la certeza global de la evidencia fue muy baja; el balance de efectos no se pudo determinar (opción “no lo sé”), y la TS fue calificada como no innovadora. Asimismo, se consideró que probablemente no haya impacto en la equidad; que los recursos necesarios implican costos extensos; y que no se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de evidencia (opción "ningún estudio incluido").

Recomendación: En adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, no se recomienda el uso de lenvatinib (**recomendación en contra del uso de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Consideraciones de los representantes

- La representante del INEN opinó que la TS debería ser recomendada, menciona que a pesar de que no se haya demostrado un beneficio a favor de la intervención no existe otra alternativa disponible.
- El representante de DIGEMID opinó que la TS no debería ser recomendada, su opinión se basó en la evidencia disponible expuesta, indicó que según el análisis no habrá beneficio comprobado por lo que no habría motivo para aprobar la tecnología.
- El representante de la IAFA opinó que la TS debería no ser recomendada, esta respuesta se basó en que la evidencia indica que los beneficios no son significativos.
- El representante de la DPCAN opinó que la TS debería ser no recomendada, su opinión se basó en los hallazgos expuestos en el diálogo deliberativo y en la evidencia disponible.
- El representante de la IPRESS solicitante opinó que la TS debería ser recomendada, menciona que la mayoría de los medicamentos siempre tendrán costos extensos y que el estudio SELECT a pesar de mencionar que no tiene hallazgos significativos menciona que tras haberlo leído con detenimiento si considera que aporta un beneficio.

b. Justificación

| Criterio | Resultado de valoración (juicios emitidos) | Comentario |
|---|---|---|
| Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura? | El balance entre los efectos deseables e indeseables no se pudo determinar. | En adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, el juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de lenvatinib, en comparación con la mejor terapia de soporte, se calificó como incierto (opción "no lo sé"); el de los efectos indeseables (daños), |

| | | |
|---|---|---|
| | | como “grande”; y la certeza global de la evidencia, como “muy baja”. El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el balance entre efectos deseables e indeseables no se pudo determinar (opción "no lo sé"). |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS | La certeza global fue calificada como muy baja. | Se tomó en cuenta la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. |
| Tipo de desenlace evaluado | Todos fueron desenlaces finales. | La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales. |
| Costoefectividad ¿La TS es costoefectiva? | Ningún estudio incluido. | No se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costoefectividad de la intervención en la población de interés. |
| Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja | | |

VIII. CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS–EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- El cáncer diferenciado de tiroides, que incluye principalmente los tipos papilar y folicular, es la forma más común de cáncer tiroideo y suele tener buen pronóstico con tratamiento quirúrgico seguido de yodo radiactivo (RAI). Sin embargo, un subgrupo de pacientes desarrolla enfermedad localmente avanzada o metastásica que resulta irreseccable y progresiva a pesar del tratamiento inicial. En estos casos, el tumor pierde la capacidad de captar RAI, lo que define una enfermedad refractaria, caracterizada por síntomas compresivos locales y una evolución más agresiva, que requiere un enfoque de manejo sistémico e individualizado.
- Lenvatinib (Lenvima®) es un inhibidor de tirosina quinasa que actúa sobre múltiples receptores implicados en la angiogénesis y la proliferación celular, como VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, PDGFR α , RET y c-KIT. Su mecanismo de acción se relaciona con la interrupción de vías de señalización asociadas al crecimiento tumoral. En el Perú, lenvatinib cuenta con los registros sanitarios N° EE07285, EE07496, EE07506 y EE07510, otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo; **I**: lenvatinib; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y discontinuación debido a eventos adversos (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de dos ensayos clínicos aleatorizados: el estudio SELECT (Schlumberger et al., 2015) y el ensayo de Zheng et al. (2021). Ambos estudios reportaron datos sobre supervivencia global y eventos adversos serios, pero no proporcionaron información sobre calidad de vida. Los resultados sobre eventos adversos serios del estudio SELECT fueron extraídos del registro de [ClinicalTrials.gov \(NCT01321554\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01321554).
- El uso de lenvatinib en comparación con la mejor terapia de soporte podría no modificar la supervivencia global, aunque la evidencia es incierta (certeza muy baja). Asimismo, podría aumentar los eventos adversos serios (certeza baja). No se pudo evaluar su efecto sobre la calidad de vida, ya que los estudios incluidos no reportaron este desenlace.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables (beneficios): inciertos (opción "no lo sé"); efectos indeseables (daños): grandes; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: no se pudo determinar (opción "no lo sé"); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: probablemente ningún impacto; recursos necesarios (costos): costos extensos; costoefectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, luego del diálogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de lenvatinib en adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS–EMC

| Nº | Nombres y Apellidos | Rol | Contribución |
|----|--|---|--|
| 1 | Fabriccio Jose VISCONTI LOPEZ | Equipo metodológico | Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la ETS–EMC para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS–EMC. |
| 2 | Lucy Jesús GENDRAU CASTILLO | Equipo metodológico | Participación en el diálogo deliberativo. |
| 3 | Cristopher Emanuel DAVILA ESPINOZA | Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID | Participación en el diálogo deliberativo. |
| 4 | Luis Alberto MAS LOPEZ | Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN | Participación en el diálogo deliberativo. |

| | | | |
|---|--------------------------------|--|--|
| 5 | Mercedes EGÜES TAPIA | Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN | Participación en el diálogo deliberativo. |
| 6 | Jose Luis CHAVEZ GRANADOS | Grupo de trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud) | Participación en el diálogo deliberativo. |
| 7 | Lucía Leonor MERINO BAQUERIZO | Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS | Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo. |
| 8 | Jorge Alberto SÁNCHEZ SEGURA | Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS | Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo. |
| 9 | Edgardo Octaviano SALINAS ALVA | Grupo de trabajo: Representante del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins | Participación en la validación de la pregunta PICO y graduación de desenlaces |

X. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

XI. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Seguro Social de Salud – EsSalud.

XII. REFERENCIAS

- Cheng F, Xiao J, Shao C, Huang F, Wang L, Ju Y, et al. Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2019 and Projections of Incidence and Mortality Until 2039 in China: Findings From Global Burden of Disease Study. *Front Endocrinol* [Internet]. 6 de octubre de 2021 [citado 5 de mayo de 2024];12:738213. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.738213/full>
- Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 5 de mayo de 2024];26(4):632-41. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/26/4/632/175594/Cancer-Incidence-and-Survival-Trends-by-Subtype>
- Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. abril de 2021 [citado 5 de mayo de 2024];9(4):225-34. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858721000279>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. enero de

- 2018 [citado 5 de mayo de 2024];68(1):7-30. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21442>
5. 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* [Internet]. enero de 2016 [citado 5 de mayo de 2024];26(1):1-133. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
 6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. mayo de 2021 [citado 5 de mayo de 2024];71(3):209-49. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
 7. Bao W, Zi H, Yuan Q, Li L, Deng T. Global burden of thyroid cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Thorac Cancer* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 5 de mayo de 2024];12(18):2494-503. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1759-7714.14099>
 8. Zhao Q, Chen M, Fu L, Yang Y, Zhan Y. Assessing and projecting the global burden of thyroid cancer, 1990–2030: Analysis of the Global Burden of Disease Study. *J Glob Health* [Internet]. 5 de abril de 2024 [citado 5 de mayo de 2024];14:04090. Disponible en: <https://jogh.org/2024/jogh-14-04090>
 9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) [Internet]. 2020 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-visuals/gbd-results>
 10. Chou R, Dana T, Haymart M, Leung AM, Tufano RP, Sosa JA, et al. Active Surveillance Versus Thyroid Surgery for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid* [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 5 de mayo de 2024];32(4):351-67. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2021.0539>
 11. New drug: Lenvatinib for thyroid and renal cell cancer. *Aust Prescr* [Internet]. 3 de octubre de 2017 [citado 5 de mayo de 2024];40(6):242-3. Disponible en: <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/lenvatinib-for-thyroid-and-renal-cell-cancer.html>
 12. Suyama K, Iwase H. Lenvatinib: A Promising Molecular Targeted Agent for Multiple Cancers. *Cancer Control* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 5 de mayo de 2024];25(1):107327481878936. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073274818789361>
 13. Nair A, Lemery SJ, Yang J, Marathe A, Zhao L, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Lenvatinib for Progressive, Radio-iodine–Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 24 de junio de 2024];21(23):5205-8. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/21/23/5205/262475/FDA-Approval-Summary-Lenvatinib-for-Progressive>
 14. Lorusso L, Newbold K. Lenvatinib: a new option for the treatment of advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer? *Future Oncol* [Internet]. junio de 2015 [citado 24 de junio de 2024];11(12):1719-27. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon.15.68>
 15. DIGEMID. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
 16. DIGEMID. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

17. MINSA. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA [Internet]. 2022 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
18. GRADE Handbook. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group [Internet]. 2013 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
19. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnología sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6634631/3668859-documento-tecnico-de-evaluacion.pdf?v=1720798162>
20. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Institute for Health Metrics and Evaluation. [citado 5 de mayo de 2024]. Global Burden of Disease (GBD) Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
21. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
22. Ministerio de Salud del Peru (MINSA) - Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. 2019.
23. MINSA. Resolución Ministerial N.º 1361-2018-MINSA [Internet]. 2018 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/235768-1361-2018-minsa>
24. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 18 de octubre de 2011 [citado 10 de julio de 2024];343(oct18 2):d5928-d5928. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d5928>
25. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol* [Internet]. marzo de 2020 [citado 3 de abril de 2025];119:126-35. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435619304160>
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. General Methods - Version 6.1. *Gen Methods*. 2022;
27. Cochrane Equity. PROGRESS-Plus [Internet]. 2024. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/equity/projects/evidence-equity/progress-plus>
28. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* [Internet]. julio de 2022 [citado 5 de mayo de 2024];33(7):674-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753422006949>
29. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. agosto de 2022 [citado 5 de mayo de 2024];20(8):925-51. Disponible en: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/8/article-p925.xml>
30. MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales [Internet]. 2023 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Normatividad/2023/ANEXO_RM_633-2023-MINSA.pdf
31. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 12 de febrero de

- 2015 [citado 5 de mayo de 2024];372(7):621-30. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406470>
32. 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* [Internet]. 15 de octubre de 2021 [citado 5 de mayo de 2024];27(20):5502-9. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/20/5502/671674/A-Randomized-Phase-III-Study-of-Lenvatinib-in>
 33. Seguro Social de Salud. Resolución de Gerencia General N°1254-ESSALUD-2018 [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/RS_1254_GG_ESSALUD_2018
 34. MINSA. Resolución Ministerial N°243-2020-MINSA [Internet]. 2020. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/671159/RM_243-2020-MINSA.PDF
 35. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tarifario Institucional [Internet]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/05/Tarifario-Institucional.pdf>
 36. Ji X, Liang W, Lv G, Ding C, Lai H, Li L, et al. Efficacy and safety of targeted therapeutics for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 26 de agosto de 2022 [citado 5 de mayo de 2024];13:933648. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.933648/full>
 37. Yan Z, Yang M, Lai C. Clinical efficacy of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 5 de mayo de 2024];95(3):478-88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14479>
 38. Huang D, Zhang J, Zheng X, Gao M. Efficacy and Safety of Lenvatinib in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 6 de mayo de 2024];13:920857. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.920857/full>
 39. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de agosto de 2017 [citado 5 de mayo de 2024];35(23):2692-9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.6472>
 40. Elisei R, Schlumberge M, Tahara M. Subgroup analysis according to differentiated thyroid cancer histology in phase 3 (SELECT) trial of lenvatinib. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2015 [citado 5 de mayo de 2024];38(5):1-288. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/439070>
 41. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 5 de mayo de 2024];106(12):1714-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.12826>
 42. Kiyota N, Tahara M, Robinson B, Schlumberger M, Sherman SI, Leboulleux S, et al. Impact of baseline tumor burden on overall survival in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib in the SELECT global phase 3 trial. *Cancer* [Internet]. 15 de junio de 2022 [citado 6 de mayo de 2024];128(12):2281-7. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34181>
 43. Newbold K, Robinson B, Schlumberge M. Phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT): results and subgroup analysis of patients from europe. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014 [citado 6 de mayo de 2024];3(s1):73-226. Disponible en:

<https://etj.bioscientifica.com/doi/10.1159/000365244>

44. Gao M, Ge M, Xu Z, Ji Q, Shi F, Qin J, et al. 421P A multicenter, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, phase III trial of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) in China. Ann Oncol [Internet]. noviembre de 2020 [citado 6 de mayo de 2024];31:S1407. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420429047>

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Base de datos | PubMed Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2024 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia | #1 (Thyroid Neoplasms[Mesh] OR Thyroid Neoplas*[tiab] OR Thyroid Cancer[tiab] OR Thyroid Tumo*[tiab] OR Thyroid Carcinom*[tiab] OR Thyroid Adenoma*[tiab]) AND (Lenvatinib[Supplementary Concept] OR Lenvatinib[tiab] OR Lenvima[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | 73 |

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2024 | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia | #1 MH Thyroid Neoplasms | 54 |
| | #2 (Thyroid NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw | 844 |
| | #3 (Thyroid NEAR/1 Cancer*):ti,ab,kw | 1346 |
| | #4 (Thyroid NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw | 133 |
| | #5 (Thyroid NEAR/1 Adenoma*):ti,ab,kw | 39 |
| | #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 1788 |
| | #7 Lenvatinib:ti,ab,kw | 669 |
| | #8 Lenvima:ti,ab,kw | 13 |
| | #9 #7 OR #8 | 670 |
| | #10 #6 AND #9 | 123 |

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

| Base de datos | LILACS Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2024 | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia | #1 (lenvatinib OR lenvima AND (db:("LILACS"))) | 5 |

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Concepto | PubMed Fecha de búsqueda: 04 de mayo de 2024 | | Resultado |
|--|---|--|-----------|
| Población | #1 | (Thyroid Neoplasms[Mesh] OR Thyroid Neoplas*[tiab] OR Thyroid Cancer[tiab] OR Thyroid Tumo*[tiab] OR Thyroid Carcinom*[tiab] OR Thyroid Adenoma*[tiab]) | 78,401 |
| Valores y preferencias de los pacientes | #2 | "Patient Preference"[Mesh] OR Patient*Preference*[title/abstract] OR Patient*Expectation*[title/abstract] OR Patient*Value*[title/abstract] OR Patient*View*[title/abstract] OR Patient*Perspective*[title/abstract] OR patient*perception*[title/abstract] OR Patient*Decision*[title/abstract] | 25,294 |
| | #3 | #1 AND #2 | 69 |

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para las diferencias mínimas importantes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Concepto | PubMed Fecha de búsqueda: 04 de mayo de 2024 | | Resultado |
|-------------------------------------|---|---|-----------|
| Población | #1 | (Thyroid Neoplasms[Mesh] OR Thyroid Neoplas*[tiab] OR Thyroid Cancer[tiab] OR Thyroid Tumo*[tiab] OR Thyroid Carcinom*[tiab] OR Thyroid Adenoma*[tiab]) | 78,401 |
| Diferencia mínima importante | #2 | ("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] OR "Clinical Relevance"[Mesh] OR MCID[Tiab] OR MID[Tiab] OR "minimal clinically important difference"[Tiab] OR "minimal important difference"[Tiab] OR "minimal clinically important change"[Tiab] OR "clinically important change"[Tiab] OR "minimal clinical important difference" [Tiab] OR "clinical important difference"[Tiab] OR "meaningful change**"[Tiab] OR minimally important difference[Tiab]) | 163,578 |
| | #3 | #1 AND #2 | 170 |

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Concepto | PubMed Fecha de búsqueda: 04 de mayo de 2024 | | Resultado |
|-----------------|---|---|-----------|
| Población | #1 | (Thyroid Neoplasms[Mesh] OR Thyroid Neoplas*[tiab] OR Thyroid Cancer[tiab] OR Thyroid Tumo*[tiab] OR Thyroid Carcinom*[tiab] OR Thyroid Adenoma*[tiab]) | 78,401 |
| Intervención | #2 | (Lenvatinib[Supplementary Concept] OR Lenvatinib[tiab] OR Lenvima[tiab]) | 2,568 |
| Tipo de estudio | #3 | ((((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbour*[tiab])) OR ("residential environment*" [tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*" [tiab] AND ("mortgage debt*" [tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*" [tiab] OR "live alone"[tiab])))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other | 2,372,222 |

| | | |
|--|---|--|
| | <p> than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp] OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp] OR ("gender differences"[tiab] OR ("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab] OR ("sex role"[tiab] OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab])) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab])) OR ("gender role*[tiab] OR (servicewomen[tiab] OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp] OR (Schooling[tiab] OR ("educational status"[tiab] OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp] OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp] OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp] OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp] OR (disparit*[tiab] OR (inequalit*[tiab] OR (inequit*[tiab] OR (equity[tiab] OR (deprivation[tiab] OR (gini[tiab] OR ("concentration index"[tiab] OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp] OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp] OR ("Social Class"[Mesh] OR ("Poverty"[Mesh] OR ("Income"[Mesh:NoExp] OR ("Social class*[tiab] OR ("social determinants"[tiab] OR ("social status"[tiab] OR ("social position"[tiab] OR ("social background"[tiab] OR ("social circumstance*[tiab] OR (socio-economic[tiab] OR (socioeconomic[tiab] OR (sociodemographic[tiab] OR (socio-demographic[tiab] OR (SES[tiab] OR (disadvantaged[tiab] OR (impoverished[tiab] OR (poverty[tiab] OR ("economic level"[tiab] OR ("assets index"[tiab] OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp] OR ("Social Control, </p> | |
|--|---|--|

| | | |
|----|--|----|
| | <p>Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))</p> | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 80 |

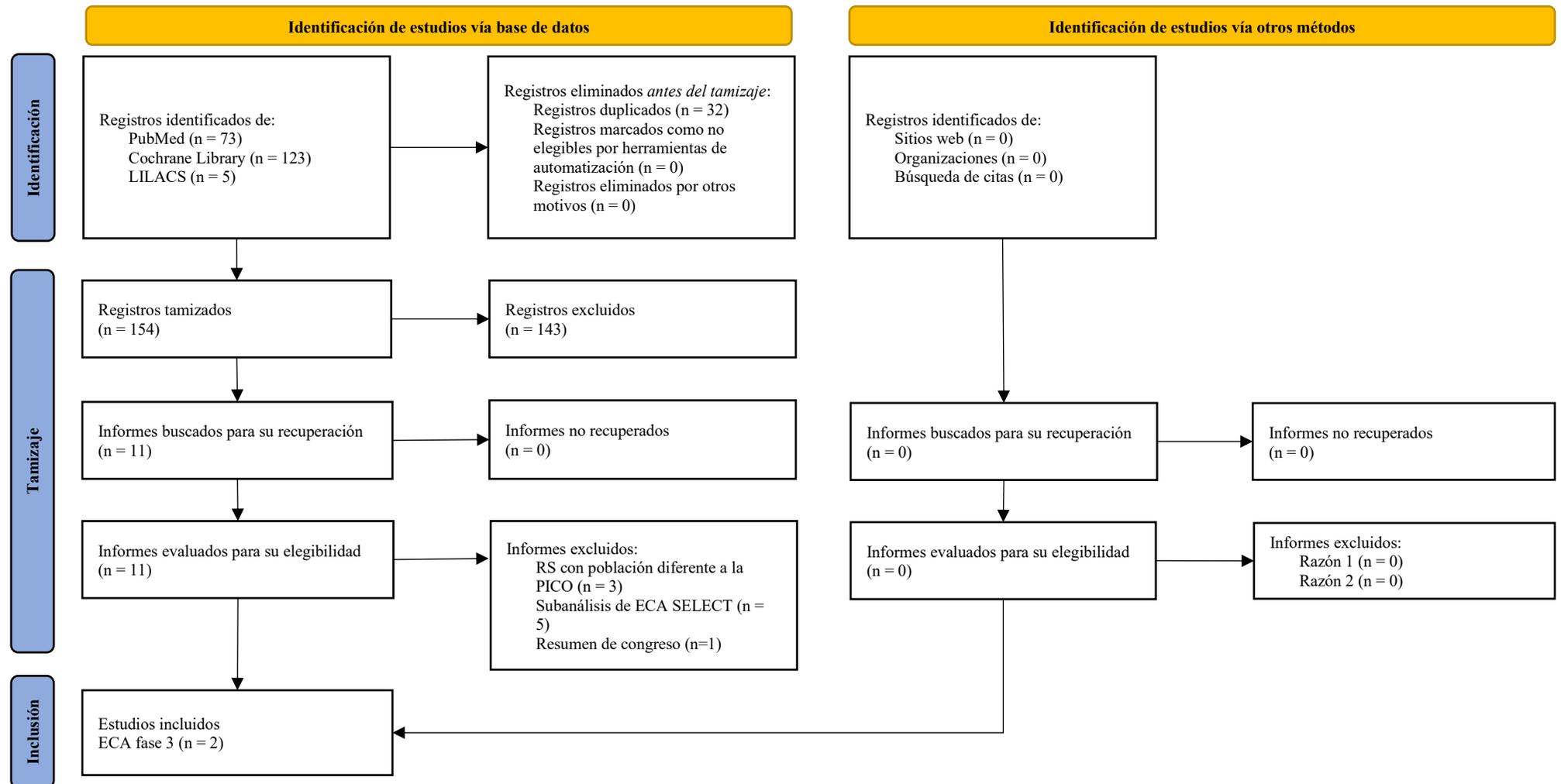
Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Concepto | PubMed Fecha de búsqueda: 07 de abril de 2024 | | Resultado |
|------------------------|--|---|-----------|
| Población | #1 | ("unresectability"[All Fields] OR "unresectable"[All Fields] OR "unresected"[All Fields]) AND ("thyroid neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "thyroid neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cáncer"[All Fields]) OR "thyroid cáncer"[All Fields]) | 377 |
| Intervención | #2 | "lenvatinib"[Supplementary Concept] OR "lenvatinib"[All Fields] | 2,525 |
| Tipo de estudio | #3 | (Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))) | 268,251 |
| | #4 | #1 AND #2 AND #3 | 0 |

ANEXO 2. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

| N° | Artículo excluido | Motivo de exclusión |
|----|--------------------------|---|
| 1 | Ji et al. 2022 (36) | Son revisiones sistemáticas con población diferente a la PICO |
| 2 | Yan et al. 2021 (37) | |
| 3 | Huang et. al. 2022 (38) | |
| 5 | Brose et al. 2017 (39) | Subanálisis de ECA SELECT |
| 6 | Elisei et al. 2015 (40) | |
| 7 | Kiyota et al. 2015 (41) | |
| 8 | Kiyota et al. 2022 (42) | |
| 9 | Newbold et al. 2024 (43) | |
| 10 | Gao et al. 2020 (44) | Resumen de congreso |

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane

| Desenlace | ECA | Ítems del instrumento | | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| | | Sesgo de selección | | Sesgo de realización | Sesgo de detección | Sesgo de desgaste | Sesgo de notificación | Otros sesgos |
| | | Generación de la secuencia aleatoria | Ocultamiento de la asignación | Cegamiento de los participantes y del personal | Cegamiento de los evaluadores del desenlace | Manejo de los datos incompletos | Notificación selectiva de resultados | Otros sesgos |
| Sobrevida global 14.8 meses | Zheng et al. (2021) | ? ^a | ? ^b | ? ^c | ? ^d | ? ^e | - ^f | - ^g |
| Sobrevida global 17.1 meses | Schlumberger et al. (2015) | ? ^a | ? ^b | ? ^c | ? ^d | ? ^e | - ^f | - ^g |
| Calidad de vida | A la fecha de la presente evaluación, no se cuentan con estudios que midan la calidad de vida en la población objetivo. | | | | | | | |
| Eventos adversos serios 17.1 meses | Schlumberger et al. (2015) | ? ^a | ? ^b | ? ^c | - ^d | ? ^e | + ^f | - ^h |

*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo y los amarillos sesgos poco claro.

- a. Se menciona una aleatorización, solo se describe que se utilizó un sistema digital mas no se describe la metodología empleada
- b. No se menciona la forma en la que se ocultó la aleatorización.
- c. El estudio menciona que fue doble ciego y se aseguró mediante la administración de un placebo similar, no obstante, durante el estudio si había progresión de la enfermedad los pacientes pudieron recibir la intervención si así lo quisieran.
- d. El estudio no fue triple ciego.
- e. Los pacientes que recibieron placebo y experimentaron progresión confirmada de la enfermedad fueron elegibles para pasar a recibir tratamiento opcional con lenvatinib en etiqueta abierta, no se sabe cuántos participantes pasaron a esta fase.
- f. Al tener varios análisis de sobrevida en varios periodos de tiempo no se ha mencionado si se hecho un ajuste de multiplicidad y hay mayor probabilidad de cometer un error tipo 1.
- g. Patrocinio del estudio por parte de la industria farmacéutica, esta participo en el diseño, recopilación y análisis de datos, y redacción del manuscrito/decisión de enviar para publicación.
- h. Patrocinio del estudio por parte de la industria farmacéutica, la cual participo en el análisis de datos, y decisión de enviar para publicación.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Tabla 5a. Costeo de los procedimientos médicos empleados en la enfermedad

| Código | Denominación | Nº | Porcentaje | Costo unitario | Costo total ponderado |
|-------------------------|--|----|------------|----------------|-----------------------|
| 101001 | CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA | 15 | 100% | 22 | 330 |
| 101002 | CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO GENERAL | 15 | 100% | 20 | 300 |
| 101003 | EVALUACIÓN MÉDICA | 15 | 100% | 27 | 405 |
| 201008 | SALA DE OBSERVACION EN EMERGENCIA POR HORA.HASTA 12 HORAS | 14 | 100% | 6 | 84 |
| 106001 | JUNTA MEDICA POR ESPECIALISTA. | 3 | 100% | 69 | 207 |
| 401049 | HEMATOCRITO | 15 | 100% | 5 | 75 |
| 401053 | HEMOGLOBINA | 15 | 100% | 10 | 150 |
| 85041 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS | 15 | 100% | 17 | 255 |
| 401077 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS | 15 | 100% | 18 | 270 |
| 401080 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS | 15 | 100% | 7 | 105 |
| 401078 | RECUENTO DE PLAQUETAS | 15 | 100% | 7 | 105 |
| 402050 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE | 15 | 100% | 10 | 150 |
| 402164 | UREA | 15 | 100% | 10 | 150 |
| 82040 | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO | 15 | 100% | 12 | 180 |
| 402024 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL | 15 | 100% | 7 | 105 |
| 82248 | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA | 15 | 100% | 14 | 210 |
| 402081 | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA | 15 | 100% | 19 | 285 |
| 402159 | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP) | 15 | 100% | 12 | 180 |
| 402158 | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO) | 15 | 100% | 12 | 180 |
| 810062 | TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE | 4 | 100% | 423 | 1692 |
| 810048 | TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE | 4 | 100% | 449 | 1796 |
| 0810050 | TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE | 4 | 100% | 440 | 1760 |
| 0810058 | TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS CON CONTRASTE | 4 | 100% | 449 | 1796 |
| 310910 | TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO | 2 | 100% | 1674 | 3348 |
| 201007 | SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA) | 7 | 100% | 165 | 1155 |
| 903001 | ECOGRAFIA DE TIROIDES | 1 | 100% | 117 | 117 |
| 1117019 | GAMMAGRAFIA DE TIROIDES | 1 | 100% | 122 | 122 |
| 402016 | ANTIC. ANTITIROIDEOS TIROGLOBULINA | 4 | 100% | 15 | 60 |
| 1117047 | RASTREO YODO | 4 | 100% | 124 | 496 |
| 402074 | EXAMEN COMPLETO DE ORINA | 15 | 100% | 10 | 150 |
| 102005 | ATENCION DE PSICOLOGIA | 4 | 100% | 19 | 76 |
| TOTAL DE PROCEDIMIENTOS | | | | | 16,294.00 |

Tabla 5b. Costeo de los medicamentos empleados en la alternativa de interés lenvatinib 4 mg

| Código | Principio activo | Dosificación | Forma farmacéutica | Presentación | Unidades | Porcentaje | Precio | Precio total ponderado |
|--------|------------------|--------------|--------------------|--------------|----------|------------|--------|------------------------|
| | Lenvatinib | 24mg | tab | 4mg | 2190 | 100% | 378.53 | 828,980.70 |

Tabla 5c. Costeo de los medicamentos empleados en la alternativa comparadora la mejor terapia de soporte

| Código | Principio activo | Dosificación | Forma farmacéutica | Presentación | Unidades | Porcentaje | Precio | Precio total ponderado |
|---|-----------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------|------------|--------|------------------------|
| 05873 | Sodio Cloruro | 0.009 | INY | 1 L | 98 | 100% | 3.44 | 337.12 |
| 05872 | Sodio cloruro | 0.009 | INY | 100 mL | 98 | 100% | 2.79 | 273.42 |
| 26366 | Dextrosa | 5 g/100 mL | INY | 1 L | 98 | 100% | 4.21 | 412.58 |
| 05551 | Potasio cloruro (20 %) | 20 g/100mL | INY | 10 mL | 196 | 100% | 0.37 | 72.52 |
| 05889 | Sodio cloruro | 20 g/100 mL | INY | 20 mL | 98 | 100% | 2.28 | 223.44 |
| 05658 | Ranitidina | 25 mg/mL | INY | 2 mL | 147 | 50% | 0.54 | 39.69 |
| 05661 | Ranitidina | 300 mg | TAB | - | 147 | 50% | 0.05 | 3.68 |
| 02884 | Dimenhidrinato | 10 mg/mL | INY | 5 mL | 147 | 100% | 0.58 | 85.26 |
| 04743 | Metoclopramida clorhidrato | 5 mg/mL | INY | 2 mL | 147 | 50% | 0.74 | 54.39 |
| 03213 | Escopolamina n-butilbromuro | 20 mg/ml | INY | 1 mL | 147 | 50% | 1.48 | 108.78 |
| 03877 | Haloperidol | 2 mg/mL | SOL | 15 mL | 45 | 50% | 4.53 | 101.93 |
| 05154 | Omeprazol | 20 mg | CAP | - | 147 | 100% | 0.07 | 10.29 |
| 04900 | Morfina clorhidrato | 10 mg | INY | 1 mL | 147 | 50% | 3.63 | 266.81 |
| 04905 | Morfina Sulfato | 30 mg | TAB | - | 147 | 50% | 0.99 | 72.77 |
| 06239 | Tramadol Clorhidrato | 50 mg | TAB | - | 147 | 50% | 0.05 | 3.68 |
| 06231 | Tramadol Clorhidrato | 50 mg | INY | 1 mL | 147 | 50% | 0.41 | 30.36 |
| 18068 | Paracetamol + Tramadol | 325+37,5 mg | TAB | - | 147 | 50% | 0.73 | 53.66 |
| 03718 | Gabapentina | 300 mg | TAB | - | 294 | 70% | 0.08 | 16.46 |
| 00669 | Amitriptilina | 10 mg | TAB | - | 441 | 70% | 0.23 | 71.00 |
| 04254 | Ketorolaco | 10 mg | TAB | - | 441 | 30% | 0.11 | 14.55 |
| 04294 | Lactulosa | 3.33 g/5 ml | SOL | 250 mL | 14 | 100% | 6.50 | 91.00 |
| 04478 | Loperamida | 2 mg | TAB | - | 294 | 30% | 0.09 | 7.67 |
| 05443 | Piperacilina + Tazobactam | 4 gr + 500 mg | INY | - | 196 | 60% | 5.80 | 682.08 |
| 17773 | Meropenem | 1000 mg | INY | - | 147 | 40% | 11.14 | 655.03 |
| TOTAL DE MEDICAMENTOS DEL COMPARADOR | | | | | | | | 3,814.65 |

**ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA
ETS–EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

| N° | Nombres y Apellidos | Profesión / Experticia | Institución de procedencia | Rol |
|-----------|---|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| 1 | Fabriccio Jose VISCONTI LOPEZ | Médico cirujano | IETSI | Equipo metodológico |
| 2 | Lucy Jesús GENDRAU CASTILLO | Médico, gestión en salud | IETSI | Equipo metodológico |
| 3 | Cristopher Emanuel DAVIL ESPINOZA | Químico farmacéutico | DIGEMID | Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID |
| 4 | Luis Alberto MAS LOPEZ | Médico especialista en oncología | INEN | Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN |
| 5 | Mercedes Helga EGÜES TAPIA | Médica especialista en oncología | DPCAN | Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN |
| 6 | Jose Luis CHAVEZ GRANADOS | Economista | IAFA – EsSalud | Grupo de trabajo: Representante de la IAFA (EsSalud) |
| 7 | Lucia Leonor MERINO BAQUERIZO | Médica especialista en oncología | IPRESS solicitante | Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS |
| 8 | Jorge Alberto SÁNCHEZ SEGURA | Médico especialista en oncología | IPRESS solicitante | Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS |

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

| N° | Nombres y Apellidos | Rol | Tipo de interés declarado | Limitación para la participación |
|----|--|--|---|----------------------------------|
| 1 | Fabriccio Jose VISCONTI LOPEZ | Equipo metodológico | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 2 | Lucy Jesús GENDRAU CASTILLO | Equipo metodológico | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 3 | Cristopher Emanuel DAVILA ESPINOZA | Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 4 | Luis Alberto MAS LOPEZ | Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 5 | Mercedes Helga EGÜES TAPIA | Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 6 | Jose Luis CHAVEZ GRANADOS | Grupo de trabajo: Representante de la IAFA (EsSalud) | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 7 | Lucia Leonor MERINO BAQUERIZO | Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS solicitante | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |
| 8 | Jorge Alberto SÁNCHEZ SEGURA | Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS solicitante | Declaró no tener conflictos de intereses. | Ninguna |

ANEXO 8. MARCO DE LA EVIDENCIA PARA LA DECISIÓN (EtD)

PREGUNTA CLÍNICA

| | |
|---------------------|---|
| Población | Adultos con cáncer de tiroides diferenciado*, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo |
| Intervención | Lenvatinib** |
| Comparador | Mejor terapia de soporte |
| Desenlaces | Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios |

*Sin evaluación disponible de mutación de la cinasa RET u otros.

** 24 mg VO una vez al día, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

EVALUACIÓN

La evidencia clave para responder a la pregunta PICO establecida en esta ETS–EMC provino de dos ECA fase 3, que evaluaron la eficacia y seguridad del lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irresecable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo.

El resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo se detalla a continuación:

| Necesidad clínica ¿Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME? | | | | |
|--|---|-------------------------|---|--|
| Juicio | Evidencia de investigación | | Consideraciones adicionales | |
| <input type="radio"/> Existe alternativa <input checked="" type="radio"/> No existe alternativa | Las GPC más recientes especializadas en cáncer de tiroides, incluyendo las realizadas por NCCN, ESMO, ATA, recomiendan el uso de lenvatinib para la población objetivo. Otras alternativas terapéuticas recomendadas por la NCCN incluyen: sorafenib. Esta opción no está disponible en el PNUME. | | Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Existe una alternativa de tratamiento en nuestro contexto? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo acordaron que no existe una alternativa de tratamiento disponible. | |
| Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? | | | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | | Consideraciones adicionales | |
| <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande | Desenlace (seguimiento) [importancia] | Certeza de la evidencia | Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos | Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la |

Lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 012-DETS-IETSI-2025

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No lo sé | Sobrevida global (mediana de seguimiento: 14.8 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.84 (0.39 a 1.83) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | magnitud de los efectos deseables anticipados? Los representantes de INEN y de la IPRESS votaron “pequeño” y “moderado”, respectivamente; ambos justificaron sus respuestas en base a su opinión de expertos. Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo valoraron que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) con el uso de lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo fue “no lo sé”. |
| | Sobrevida global (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.73 (0.50 a 1.07) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | |

Efectos indeseables

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?

| Juicio | Evidencia de investigación | | | Consideraciones adicionales |
|--|---|--|--|---|
| <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé | Desenlace (seguimiento) [importancia] Efectos adversos serios (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRITICO] | Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia 42 más por 100 (de 24 más a 66 más) ⊕⊕○○ Baja | Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos Efecto grande (Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada) | Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo valoraron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de lenvatinib para el tratamiento pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y |
| <p>RR: 2.77 (2.01 a 3.81) → 1/RR = 0.36 (0.26 a 0.50)</p> <p>Ojo: el intervalo de confianza de la medida relativa es el que debe cruzar completamente el umbral</p> | | | | |

| | | refractario a yodo radiactivo fue “grande”. | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|--|---|---|--|---|--|--|--|--|--|---------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido | Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de la evidencia para la SG con seguimiento de 12, 18 y 24 meses y EA serios con 36 meses de seguimiento fue muy baja; y, EA serios con seguimiento de 33 meses fue baja. Para valorar la certeza de la evidencia global se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos evaluados. | La certeza global de la evidencia evaluada se consideró como muy baja , debido a que fue la certeza más baja de todos los desenlaces críticos evaluados. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Balance de efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlace (seguimiento) [importancia]</th> <th>Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia</th> <th>Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sobrevida global (mediana de seguimiento: 14.8 meses) [CRÍTICO]</td> <td>HR: 0.84 (0.39 a 1.183) ⊕○○○ Muy baja</td> <td>Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td> </tr> <tr> <td>Sobrevida global (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO]</td> <td>HR: 0.73 (0.50 a 1.07) ⊕○○○ Muy baja</td> <td>Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos serios (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO]</td> <td>RR: 2.77 (2.01 a 3.81) RR: 0.36 (0.26 a 0.50) ⊕⊕○○ Baja</td> <td>Efecto grande (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida [CRITICO]</td> <td colspan="2">Ningún estudio reporta este desenlace</td> </tr> </tbody> </table> | Desenlace (seguimiento) [importancia] | Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia | Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos | Sobrevida global (mediana de seguimiento: 14.8 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.84 (0.39 a 1.183) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | Sobrevida global (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.73 (0.50 a 1.07) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | Eventos adversos serios (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | RR: 2.77 (2.01 a 3.81) RR: 0.36 (0.26 a 0.50) ⊕⊕○○ Baja | Efecto grande (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | Calidad de vida [CRITICO] | Ningún estudio reporta este desenlace | | Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo opinaron que el balance de los efectos “no lo sé”. Los representantes de INEN y de la IPRESS votaron “probablemente favorece a la intervención” ambos justificaron sus respuestas en base a su opinión de expertos. |
| Desenlace (seguimiento) [importancia] | Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia | Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sobrevida global (mediana de seguimiento: 14.8 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.84 (0.39 a 1.183) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sobrevida global (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | HR: 0.73 (0.50 a 1.07) ⊕○○○ Muy baja | Efecto incierto (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Eventos adversos serios (mediana de seguimiento: 17.1 meses) [CRÍTICO] | RR: 2.77 (2.01 a 3.81) RR: 0.36 (0.26 a 0.50) ⊕⊕○○ Baja | Efecto grande (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Calidad de vida [CRITICO] | Ningún estudio reporta este desenlace | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nivel de innovación ¿Cuál es el estado de innovación de la TS? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ TS innovadora ● TS no innovadora | Ninguno de los desenlaces evaluado alcanzó una certeza al menos moderada. | La TS fue clasificada como no innovadora no generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, no se obtuvo ningún desenlace de | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | certeza al menos moderada | | | | | | | | | | |
|--|---|--|------------------------------------|--|--------------------------------|---|--|---|-----------|------------|------------|--|
| Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud? | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducida <input type="radio"/> Probablemente reducida <input checked="" type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentada <input type="radio"/> Aumentada <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé | No se identificó ninguna evidencia de investigación. | Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría las inequidades en salud? Así, después de una votación, la mayoría de los miembros del grupo de trabajo, consideraron que el uso de lenvatinib probablemente no tenga impacto en la equidad en salud. Los argumentos incluyeron aspectos de la vía de administración del medicamento y la posibilidad de suministrar el medicamento en todos los departamentos del país. | | | | | | | | | | |
| Recursos requeridos ¿Qué tan grandes son las necesidades de recursos (costos)? | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros mínimos <input type="radio"/> Ahorro moderado <input type="radio"/> Grandes ahorros <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variante clínica</th> <th colspan="2">Recursos necesarios costeados (S/)</th> <th rowspan="2">Costos incrementales (S/): B-A</th> </tr> <tr> <th>Alternativa comparadora: Mejor terapia de soporte (A)</th> <th>Alternativa de interés: Lenvatinib (B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo</td> <td>20,108.65</td> <td>845,274.70</td> <td>825,166.05</td> </tr> </tbody> </table> | Variante clínica | Recursos necesarios costeados (S/) | | Costos incrementales (S/): B-A | Alternativa comparadora: Mejor terapia de soporte (A) | Alternativa de interés: Lenvatinib (B) | Pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo | 20,108.65 | 845,274.70 | 825,166.05 | El análisis de costos basado en el precio del medicamento indica que el lenvatinib en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, en comparación con Mejor terapia de soporte, genera un incremento en los costos por paciente al año de S/ 825,166.05 soles. Todos los miembros del grupo de trabajo |
| Variante clínica | Recursos necesarios costeados (S/) | | Costos incrementales (S/): B-A | | | | | | | | | |
| | Alternativa comparadora: Mejor terapia de soporte (A) | Alternativa de interés: Lenvatinib (B) | | | | | | | | | | |
| Pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo | 20,108.65 | 845,274.70 | 825,166.05 | | | | | | | | | |

Lenvatinib para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 012-DETS-IETSI-2025

| | | consideraron la opción de “ costos extensos ”. |
|---|--|---|
| Costoefectividad ¿La costoefectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación? | | |
| Juicio | Evidencia de investigación | Consideraciones adicionales |
| <input type="radio"/> Favorece a la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece a la comparación <input type="radio"/> No favorece ni a la intervención ni a la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No hay estudios incluidos | No se identificó ninguna evidencia de investigación. | Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿La costoefectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo consideraron la opción de “ no hay estudios incluidos ”. |

TIPO DE RECOMENDACIÓN

| | |
|---|--|
| Recomendación en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/> | Recomendación a favor de la intervención <input type="radio"/> |
|---|--|

CONCLUSIÓN

Recomendación

En adultos con cáncer de tiroides diferenciado, localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con progresión de la enfermedad y refractario a yodo radiactivo, no se recomienda el uso de lenvatinib (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).