



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LENVATINIB PARA PACIENTES ADULTOS
CON CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO, METASTÁSICO,
REFRACTARIO A YODO RADIOACTIVO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Enero 2020



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente. Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Subgerente. Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora. Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
4. Pavel Jaime Contreras Carmona – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de lenvatinib para pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
ATA	American Thyroid Society
CT	Cáncer de tiroides
CTD	Cáncer de tiroides diferenciado
CTDm	Cáncer de tiroides diferenciado metastásico
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ITK	Inhibidores de la tirosina kinasa
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
Pcodr	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TSH	Hormona estimulante de tiroides



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
A.	ANTECEDENTES.....	7
B.	ASPECTOS GENERALES.....	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LENVATINIB.....	9
III.	METODOLOGÍA	12
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	13
IV.	RESULTADOS.....	14
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	15
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	19
iii.	ENSAYOS CLÍNICOS.....	24
V.	DISCUSIÓN	27
VI.	CONCLUSIONES.....	30
VII.	RECOMENDACIONES	31
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	35



I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- El cáncer de tiroides diferenciado es el más frecuente de todos los cánceres tiroideos (90 %) con una tasa de supervivencia a los 10 años de aproximadamente 90 %. No obstante, los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado metastásico (CTDm) tienen una tasa de supervivencia a los 10 años de alrededor del 10 %. La opción terapéutica de primera línea para el CTDm es la cirugía parcial o total de la glándula, seguida de radioterapia con yodo y supresión de la hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) en los casos pertinentes. Por otro lado, cuando el CTDm es catalogado como refractario al yodo radioactivo, las opciones terapéuticas implican el uso de inhibidores de la tirosina kinasa (ITK).
 - Actualmente en EsSalud, no existe una alternativa de tratamiento para los pacientes con CTDm que presentan refractariedad al yodo radioactivo. Por ello, los especialistas de la institución han enviado al IETSI la solicitud de evaluación del ITK lenvatinib para dicha población.
 - Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia a la fecha con respecto a la eficacia y seguridad de lenvatinib, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo.
 - Los resultados de la búsqueda sistemática de la literatura, realizada con fecha diciembre de 2019, muestran que toda la evidencia existente en torno al uso de lenvatinib, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo, recae en los resultados del ensayo clínico de fase III SELECT (lenvatinib versus placebo).
 - En resumen, la evidencia del estudio SELECT muestra que el uso de lenvatinib aumenta la sobrevida libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) en comparación con el uso de placebo. Sin embargo, a pesar de la mejoría observada en la SLP y en la TRO, indicadores que se supone predicen un beneficio clínico en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como sobrevida global (SG) o calidad de vida, la SG no difirió entre lenvatinib y el placebo, y la calidad de vida no fue evaluada en el estudio. Sumado a ello, el estudio SELECT reportó una mayor tasa de eventos adversos (EA) totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, y muertes debido a EA, con lenvatinib en comparación con el placebo. Durante el desarrollo del estudio se observó que más del 80 % del grupo placebo cruzó al grupo de lenvatinib, por lo tanto, los
- 
- 

realizaron un ajuste estadístico para corregir el efecto de dicho cruce. Luego de ello, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre lenvatinib y el placebo.



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



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

- De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio de lenvatinib versus la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés, pues la evidencia proveniente del ensayo SELECT no permite identificar una ganancia neta con lenvatinib. En consecuencia, se concluye que no existen argumentos técnicos que justifiquen la aprobación de uso de lenvatinib en la institución.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) no aprueba el uso de lenvatinib como tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de lenvatinib, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo. Así, el médico oncólogo Miguel Ángel Ticona Castro del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico lenvatinib según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado metastásico resistente a terapia con yodo radio ablativo, ECOG 0-3.
I	Lenvatinib 24 mg diarios
C	Placebo Mejor cuidado de soporte
O	Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Sobrevida global ajustada (<i>crossover</i>)

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con médico especialista en oncología y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado metastásico resistente a terapia con yodo radio ablativo.
I	Lenvatinib

C	Mejor terapia de soporte*
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos Tasa de respuesta

* Para el contexto de un ensayo clínico controlado la mejor terapia de soporte corresponde al placebo.

B. ASPECTOS GENERALES

La condición de cáncer de tiroides diferenciado metastásico refractario a yodo radioactivo, su genética y tratamiento han sido ampliamente detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI, 2016a).

El cáncer de tiroides (CT) representa al 1 a 2 % de todos los cánceres. Puede ser primario si se origina en la glándula tiroides o secundario si es producto de la diseminación del cáncer de otro órgano. La prevalencia anual del CT en el mundo es de 454,474 casos y la incidencia de 6.9 por 100,000 personas (WHO, 2018). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Perú la prevalencia anual es de 1,646 casos y la incidencia de 6.7 casos por año, identificándose que la tasa de incidencia estandarizada por edad en mujeres peruanas es 4 veces la de los varones. Sin embargo, la tasa de mortalidad es baja con menos de 1 muerte por 100,000 personas (Lortet-Tieulent, Franceschi, Dal Maso, & Vaccarella, 2019).

El CT se divide en tipo diferenciado, indiferenciado o anaplásico y medular. El de tipo diferenciado puede ser papilar, folicular o de Hürthle según el tipo de células que compromete (Perrier, Brierley, & Tuttle, 2018). El cáncer de tiroides diferenciado (CTD) es el más frecuente, agrupando a más del 90 % de los casos. Al momento del diagnóstico, el CTD tiene una tasa de supervivencia a los 10 años del 90 %. No obstante, los pacientes con CTD metastásico, refractario a yodo radioactivo tienen una tasa de supervivencia a los 10 años menor al 10 % (Ye, Zhu, & Cai, 2015).

El tratamiento inicial del CTD implica tiroidectomía -parcial o total- y terapia con yodo radioactivo como adyuvante o ablativa post cirugía con la intención de eliminar remanentes glandulares, con ello más del 90 % de los casos responde satisfactoriamente. Sin embargo, un grupo reducido no responde al tratamiento estándar y el CTD progresa en metástasis empeorando la calidad de vida de los pacientes y condicionando disminución de la sobrevida (Gild et al., 2018). Este último grupo de pacientes recibe terapia con yodo radiactivo con la intención de detener la

progresión, sin embargo, muchos de ellos experimentan progresión de la enfermedad pasando a ser catalogados como pacientes con respuesta refractaria a yodo radioactivo (Haugen et al., 2016). Actualmente en EsSalud no existe una alternativa de tratamiento curativo para los pacientes con CTD metastásico que no responden a la terapia quirúrgica y al yodo radioactivo.

Por tal motivo, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de lenvatinib, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LENVATINIB

Lenvatinib (LENVIMA® - Eisai inc.) se encuentra dentro del grupo de fármacos anticancerosos inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa que ocupan el lugar de unión de la adenosina trifosfato (ATP). Lenvatinib es un inhibidor múltiple que a nivel celular actúa como inhibidor selectivo de los receptores 1, 2 y 3 del Factor de Crecimiento derivado del Endotelio Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), de los receptores 1, 2, 3 y 4 del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR, por sus siglas en inglés), así como del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas, RET¹, y KIT² (Weitzman & Sherman, 2019). Adicionalmente, se le ha implicado cierta actividad en atenuar la angiogénesis patógena, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer (Okamoto et al., 2014).

Lenvatinib está aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, progresivo, localmente recurrente o metastásico, refractario al yodo radioactivo. Asimismo, está aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, y resistente al tratamiento con yodo radioactivo (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019).

La posología propuesta es de 24 mg vía oral cada 24 horas hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, con posibilidad de reducción y readecuación de la dosis en razón de los eventos adversos con 20 mg o 18 mg (Hayato et al., 2018), alcanzando reducciones de hasta 14 mg de la dosis estándar (Schlumberger et al., 2015).

¹ RET, siglas en inglés de *Rearranged during Transfection*, receptor que se une a una forma de tirosina quinasa conocida como Factor Neurotrófico derivado de Células Gliales (GDNF, por sus siglas en inglés).

² KIT, siglas en inglés de Receptor de Tirosina quinasa.

Los eventos adversos descritos para lenvatinib son: síndrome palmo-plantar, alopecia, fatiga, diarrea, hipertensión arterial, hipotiroidismo, disfunción cardiaca, tromboembolia arterial, hepatotoxicidad, falla renal, proteinuria, perforación gastrointestinal, generación de fistulas, prolongación del segmento QT, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior, entre otros (Tumino, Frasca, & Newbold, 2017), los cuales requerirán un manejo según su frecuencia y severidad (Cabanillas & Takahashi, 2019).

En el Perú, según lo registrado en el portal de DIGEMID, lenvatinib cuenta con cuatro Registros Sanitarios vigentes para la misma marca y para dos presentaciones (10 mg y 4 mg) de uso vía oral, tal como se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 3. Registros sanitarios de lenvatinib (DIGEMID - MINSA 2019)

Registro Sanitario (RS)	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento de RS
EE07285	LENVIMA® 10 mg	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.	6/5/2024
EE07496	LENVIMA® 4 mg	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.	25/6/2024
EE07506	LENVIMA® 4 mg	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.	27/6/2024
EE07510	LENVIMA® 10 mg	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.	27/6/2024

Fuente: registro sanitario de productos farmacéuticos de DIGEMID. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe> Fecha de consulta: 13/12/2019.

Dado que no se encontró información sobre el precio de lenvatinib a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (observatorio de precios de DIGEMID), se consultaron las listas de precios de medicamentos de otros países de la Región. Según la Lista de Precios de Medicamentos de Brasil (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>), el precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil³ para lenvatinib (Lenvima®) en la presentación 10 mg por caja de

³ El precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil (PMVG) es el resultado de la aplicación del Coeficiente de ajuste de precio (CAP) en el Precio de fábrica (PF), $PMVG = PF * (1 - CAP)$. El CAP, regulado por la Resolución no. 3, del 2 de marzo de 2011, es un descuento obligatorio mínimo que se aplica cada vez que se realizan las ventas de los medicamentos enumerados en el Comunicado No. 15, con fecha 31 de agosto de 2017 - Versión consolidada o para cumplir con una orden judicial. Según el Comunicado de Prensa No. 15, con fecha 21 de septiembre de 2018, el CAP es de 20.16% (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>).

10 unidades es de R\$1769.50 a R\$2281.58 (Reales brasileños) y en la presentación 4 mg por caja de 10 unidades es de R\$718.28 a R\$926.14 reales brasileños (precios actualizados con fecha 12 de octubre de 2019). Esto quiere decir que, para el contexto de Brasil, el costo diario del tratamiento con lenvatinib (24 mg: dos cápsulas de 10 mg y una de 4 mg) es de aproximadamente R\$425.73 a R\$518.93 reales brasileños, que es equivalente a S/ 348.57 a S/ 424.87 soles peruanos, respectivamente (tasa de cambio a soles peruanos = 0.819, fecha 13 de diciembre de 2019, <https://www.xe.com/currencyconverter/>).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de lenvatinib, comparadas con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a terapia ablativa con yodo radioactivo. Se utilizó la base de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, LILACS y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.



Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguida de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH⁴, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1 a 3 del Material Suplementario.

⁴ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ECA y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

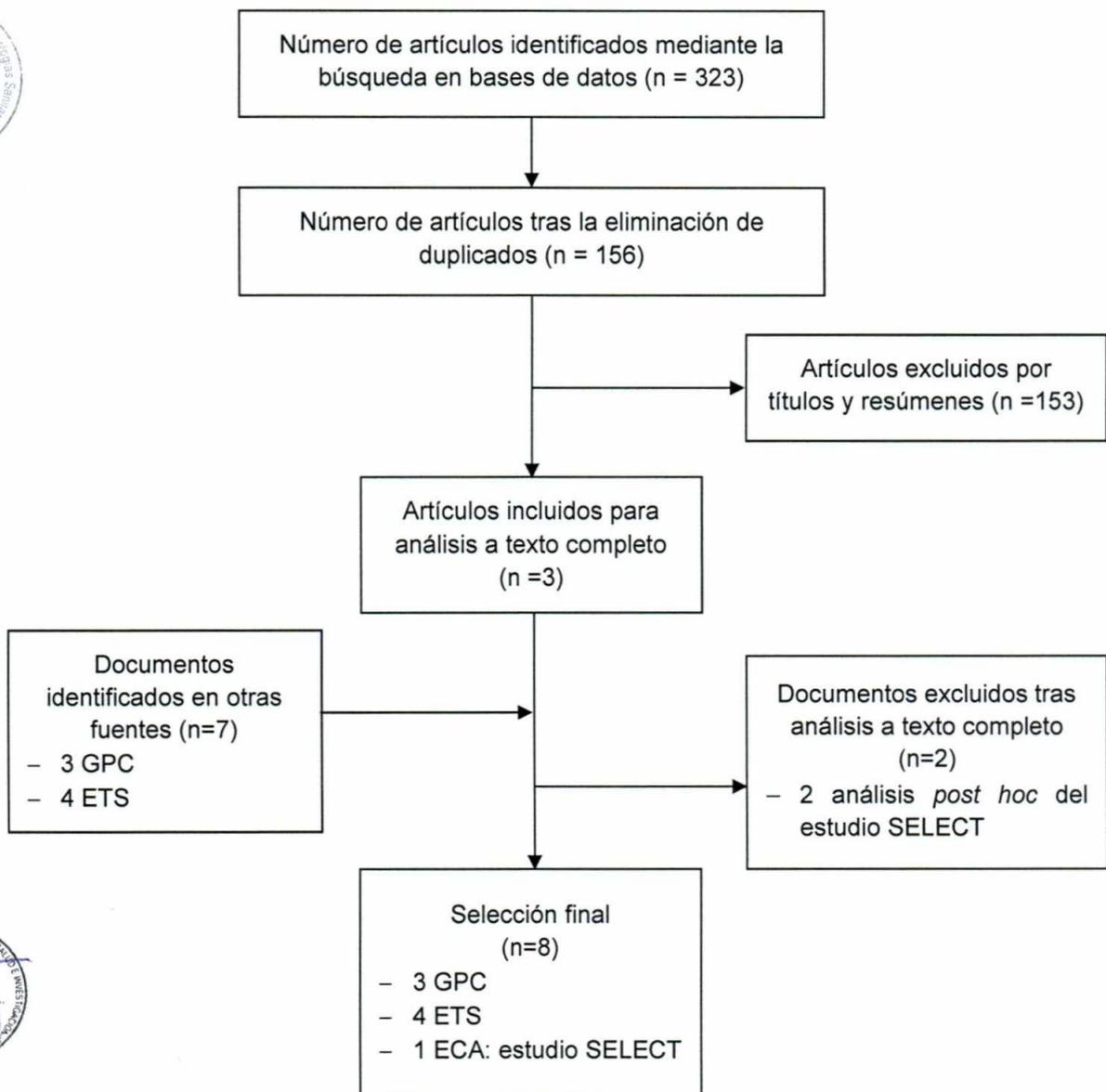
La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, lo que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o a los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos 4 años que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. En cuanto a las ETS y RS, se seleccionaron las publicadas en los últimos 5 años.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

La sinopsis a continuación describe la evidencia disponible de acuerdo al tipo de publicación encontrada.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- American Thyroid Association (ATA) – “*Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*” (Haugen et al., 2016).
- Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) – “*Diagnosis and treatment guidelines for persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer 2018*” (CSCO, 2019).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “*NCCN Guidelines Insights Thyroid Carcinoma, Version 2.2019, Featured Updates to the NCCN Guidelines*” (NCCN, 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) - “*Lenvatinib en carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo*” (AETSA, 2015).
- Pan-Canadian Oncology Drug Review (Pcodr) – “*Lenvatinib (Lenvima) for Differentiated Thyroid Cancer*” Final Clinical Guidance Report (Pcodr, 2016).
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – “*Treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/fillicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI)*” (SMC, 2016).
- National Institute for Health and care Excellence (NICE) – “*Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine – Technology appraisal guidance [TA535]*” (NICE, 2018).



Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Schlumberger et al., 2015 – “*Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*” (Schlumberger et al., 2015) (estudio SELECT).

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Brose et al., 2017 – “*Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial*” (Brose et al., 2017).

Se trata de un análisis *post hoc* del estudio SELECT que evaluó el rol de la edad sobre los desenlaces de interés de SELECT, sin embargo, dicho análisis secundario no aporta a responder a la pregunta PICO ni al objetivo del presente dictamen. Además, los autores reconocen que el estudio SELECT no fue diseñado para el análisis que realizaron en este estudio secundario.

- Gianoukakis et al., 2018 – “*Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer*” (Gianoukakis et al., 2018).

Se trata de un análisis *post hoc* del estudio SELECT que evaluó la duración de la respuesta global para el grupo de pacientes respondedores, a partir de la tasa de respuesta objetiva, análisis que se considera un resultado intermedio y no contribuye al objetivo del presente dictamen. Con respecto a los resultados de seguridad, estos coinciden con lo descrito en el estudio SELECT.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Thyroid Association (ATA) – “Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer”(Haugen et al., 2016)

La presente GPC fue desarrollada por un equipo de expertos de diversas especialidades médicas designados por los directivos de la ATA y con el objetivo de actualizar la evidencia con respecto a la versión anterior del 2009 en relación a los métodos diagnósticos y el tratamiento de los nódulos tiroideos y del cáncer de tiroides diferenciado. La evidencia que encontraron en su búsqueda sistemática fue valorada metodológicamente con el Sistema de Calificación del American College of Physicians (ACP) para establecer la calidad y fuerza de las recomendaciones elaboradas por cada acápite.



En la sección C se detalla el tratamiento del CTD avanzado y en las subsecciones C41-C44 se describe el rol de los inhibidores de la tirosina quinasa, incluyendo en dicho grupo a lenvatinib, sugiriendo su uso con un grado de recomendación débil (los beneficios se encuentran estrechamente balanceados con los daños) y una calidad de evidencia moderada (ECA con limitaciones importantes o evidencia sólida de estudios observacionales). La evidencia utilizada para sustentar el uso de lenvatinib fue el estudio SELECT. En esta sección se menciona que los ITK mejoran la SLP, así como la regresión tumoral inducida sostenible. Sin embargo, menciona también que los ensayos clínicos no han demostrado que el uso de ITK mejore la supervivencia global o la calidad de vida en pacientes con CTDm refractario a yodo radioactivo. Esta guía recomienda valorar el balance riesgo – beneficio en el uso de ITK en pacientes con CTDm refractario a yodo radioactivo, con progresión acelerada, sintomático, y/o enfermedad que constituye una amenaza inminente para la vida del paciente.



Entre las principales limitaciones metodológicas de esta guía se encuentra la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, y la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Dos de los 16 autores de la guía declararon tener conflicto de interés con Eisai, la compañía farmacéutica que produce lenvatinib.

Así, esta GPC sugiere el uso de un ITK, como lenvatinib, para el tratamiento de pacientes con CTDm, refractario a yodo radioactivo.



Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) – “Diagnosis and treatment guidelines for persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer 2018” (CSCO, 2019)

Esta GPC de la CSCO agrupa sus recomendaciones en el enfoque diagnóstico y de evaluación del CTDm persistente o recurrente, así como en el manejo multidisciplinario del mismo.

En cuanto a las recomendaciones de tratamiento del CTDm refractario a yodo radiactivo, en el apartado 2.6 página 112, se recomienda considerar el uso de la terapia sistémica incluyendo la quimioterapia y la terapia molecular dirigida, haciendo hincapié en que se deben valorar los potenciales beneficios y riesgos. Sobre la quimioterapia se menciona que este solo representa un método paliativo o experimental, y que el único fármaco indicado para esta condición es la adriamicina (nombre genérico: doxorubicina, disponible en EsSalud). Sin embargo, con respecto al uso de lenvatinib, no se detalla un nivel de recomendación ni de evidencia, a pesar de existir una tabla de recomendaciones para la terapia sistémica en donde no se incluye a este producto. Lenvatinib solo se menciona en la tabla N° 11 en donde se

detalla información sobre los antitumorales candidatos. La evidencia utilizada para informar el uso de lenvatinib fue el estudio SELECT.

Entre las limitaciones metodológicas debe mencionarse que esta guía no proporciona suficiente información que permita al lector conocer cuáles fueron los métodos empleados para buscar y seleccionar la evidencia, ni tampoco cuáles fueron las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Además, no se detalla información sobre los métodos utilizados para formular las recomendaciones, ni tampoco sobre si estos consideraron los beneficios y los riesgos de las intervenciones. Asimismo, esta guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación. No se hace un informe de los conflictos de interés de los autores de la guía.

En resumen, según la GPC de la CSCO, el manejo de pacientes con CTDm refractario a yodo radioactivo incluye el uso de la terapia sistémica, pero no existe recomendación explícita para el uso de lenvatinib.

National Comprehensive Cancer Network NCCN – “NCCN Guidelines Insights Thyroid Carcinoma, Versión 2.2019, Featured Updates to the NCCN Guidelines” (NCCN, 2019)

La presente GPC presenta recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento inmediato y a largo plazo de cáncer de tiroides en todos sus tipos, incluido el CTD, así como el manejo de las recurrencias, metástasis y la refractariedad a terapia con yodo radioactivo.

Describe los principios del uso de terapia con ITK en cáncer de tiroides avanzado indicando: 1) Los ITK pueden estar asociados a mejora en la supervivencia libre de progresión, pero no es una terapia curativa; 2) Se espera que la terapia con ITK provoque eventos adversos que pueden tener un efecto significativo en la calidad de vida de los pacientes; 3) La historia natural de la enfermedad del CTD es variable extendiéndose de meses hasta unos pocos años.

Luego de detallar las recomendaciones sobre el diagnóstico inmunológico, de imágenes y el genético, se exponen las recomendaciones de tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado, en las que plantea el manejo quirúrgico inicial de lobectomía parcial versus total/completa, el uso de yodo radioactivo, la terapia hormonal, la radioterapia de haz externo y la terapia sistémica. La terapia sistémica estaría indicada en los casos de CTD metastásico y que experimentan progresión durante al menos 6 a 12 meses. Dentro de las opciones de terapia sistémica se menciona que estudios clínicos sugieren que lenvatinib tiene un beneficio clínico parcial en 50 % a 60 % de los pacientes que la reciben, beneficio expresado en términos de tasa de respuesta y de enfermedad estable, usualmente durante 12 a 24 meses. Describe también que los

eventos adversos con lenvatinib, incluyen eventos severos y fatales. Entre los mencionados están el sangrado, hipertensión arterial, isquemia cerebral y toxicidad hepática.

Para el caso del CTDm refractario a yodo radioactivo, la guía recomienda continuar con la supresión de TSH y un estudio genómico para identificar mutaciones accionables. Adicionalmente, remienda en el caso de que la enfermedad sea progresiva y/o sintomática se considere el uso de lenvatinib (categoría 2A: basado en evidencia de baja calidad con un consenso uniforme de que la intervención es apropiada; opción preferida), esto además de otras opciones posibles como manejo de la metástasis a distancia con resección y con fines paliativos. Sin embargo, especifica que la decisión de emplear lenvatinib es individualizada por paciente y según la probabilidad de respuesta y comorbilidades, es decir, que no existe una recomendación de uso estandarizado. La recomendación de uso de lenvatinib se basó en los resultados del estudio SELECT, que es evaluado al detalle en la sección de ECA del presente dictamen.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos. Cinco de 43 miembros del panel elaborador de la guía declararon tener conflicto de interés con Eisai, la compañía farmacéutica que produce lenvatinib.

De este modo, la guía de la NCCN recomienda el uso de lenvatinib en los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía AETSA “Lenvatinib en carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radioactivo” (AETSA, 2015)

La Junta de Andalucía de la Consejería de Salud, a través de AETSA, realizó una revisión de la evidencia de la eficacia y seguridad del uso de Lenvatinib para el tratamiento del carcinoma de tiroides diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, refractario al tratamiento con yodo radiactivo.

La revisión contempla el análisis de los datos publicados por el estudio fase III SELECT (lenvatinib versus placebo). Identificaron que las variables evaluadas fueron SLP (variable principal), tasa de respuesta y SG, y que se realizaron análisis



exploratorios para tasa de control de enfermedad y tasa de beneficio clínico. Informaron que la edad promedio fue de 64 años en el grupo de intervención y 61 en grupo placebo. Al momento del análisis el promedio de seguimiento fue de 17.1 meses (14.4 – 20.4) para lenvatinib y 17.4 (14.8 – 20.4) para placebo. El 83 % de los pacientes de placebo (109) recibieron lenvatinib por presentar progresión de enfermedad. La SLP fue 18.3 meses en el grupo de lenvatinib y 3.6 en el grupo placebo con un *hazard ratio* (HR) 0.21 [IC 99 % (0.14 – 0.31) $p < 0.001$]. La SG en noviembre 2013 no se encontraba disponible en números absolutos, pero se reportó un HR de 0.73 [IC 99 % (0.50 – 1.07) $p = 0.10$]. Asimismo, en junio 2014, se reportó un HR de SG de 0.80 [IC 99 % (0.57 – 1.12) $p = 0.1993$]. La tasa de respuesta con lenvatinib fue de 64.8 % y con placebo de 1.5 %, con un OR de 28.87 [IC 95 % (12.46 – 66.86) $p < 0.001$]. La tasa de control de la enfermedad fue de 87.7 % para lenvatinib y de 55.7% para el placebo, con un *odds ratio* (OR) de 5.05 [IC 95 % (2.98 – 8.54)]. La tasa de beneficio clínico fue de 80.1 % con lenvatinib y de 31.1 % con placebo, con un OR de 7.63 [IC 95 % (4.55 – 12.79)]. En cuanto a la seguridad, se identificó un 97.3 % de eventos adversos, siendo de grado 3 o 4 el 75.9 % de estos.



Esta ETS identificó las siguientes limitaciones para el estudio SELECT: 1) era el único estudio para sostener la autorización de comercialización; 2) no consideró la evaluación de variables de relevancia clínica, notificadas por el paciente, como calidad de vida; 3) no logró demostrar una mejoría en la sobrevida global, al margen de que en un análisis alternativo (RPSFT⁵) se intentó disminuir el sesgo generado por la alta migración de los pacientes del grupo placebo al grupo de tratamiento (83 %), dejando la posibilidad de una tendencia a mejora de SG; 4) la comparación se realizó versus el placebo y no versus otro tratamiento específico; 5) la población del estudio se encontraba mayoritariamente en estadio ECOG 0-1 (96 %) y sólo un 4 % en ECOG 2-3, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a ese tipo de población.



En resumen, esta ETS identifica que lenvatinib, comparado con placebo, mejora la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado en progresión, localmente avanzado o con metástasis, refractario a yodo radioactivo. También indica que lenvatinib no ha demostrado mejorar la sobrevida global y que no se ha evaluado la calidad de vida en los pacientes tratados con este medicamento. Al mismo tiempo, señala que lenvatinib tiene una alta tasa de eventos adversos, mayoritariamente severos, así como también, de reducciones de dosis y de interrupciones de tratamiento debido a eventos adversos.

⁵ RPSFT: del inglés, *Rank preserving structural failure time*, método de análisis estadístico utilizado para corregir el sesgo originado cuando en un ensayo aleatorizado los pacientes pasan de un brazo de tratamiento al otro.

**Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee –
“Final Recommendation for Lenvatinib (Lenvima) for Differentiated Thyroid
Cancer” (CADTH, 2016)**



En esta revisión realizada por el Comité de Expertos Revisores de Medicamentos Oncológicos de CADTH (pCODR) se opta por recomendar el reembolso de lenvatinib (Lenvima®) para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario a yodo radioactivo, condicionado al hecho de que la costo-efectividad se mejore a un nivel aceptable para el contexto de salud canadiense. El uso de lenvatinib se indicó para los pacientes con un buen estado funcional y que de otro modo cumplan con los criterios de elegibilidad del ensayo SELECT.



El Comité hizo esta recomendación porque consideró que lenvatinib, en comparación con el placebo, había demostrado un beneficio clínico basado en una mejora clínicamente y estadísticamente significativa en la SLP así como presentando toxicidades manejables. El Comité también consideró que podría haber un beneficio en la supervivencia global con lenvatinib en comparación con placebo. Adicionalmente, el Comité identificó que había una necesidad médica insatisfecha para tratar la condición clínica de interés. En cuanto a las limitaciones, el comité discutió la falta de datos de calidad de vida para lenvatinib en comparación con placebo en esta población de pacientes, así como también la alta proporción de pacientes en el grupo de placebo que cambiaron de grupo para recibir lenvatinib tras la progresión de la enfermedad (más del 83 % de los pacientes), que pudo haber alterado los resultados de SG. Sobre este último punto menciona que, si bien se realizó un ajuste estadístico para corregir el *crossover*⁶, aun con ello existió una incertidumbre en la magnitud del beneficio de la SG con lenvatinib.



Además, el Comité consideró que el uso de lenvatinib estaba alineado con los valores y preferencias de los pacientes, al ser una opción de tratamiento para pacientes con una necesidad insatisfecha, con un perfil manejable de efectos secundarios, administrado como terapia oral y que proporciona un retraso en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el Comité consideró que, al precio presentado por la compañía farmacéutica que produce lenvatinib, este no podía considerarse costo-efectivo en comparación con la mejor terapia de soporte para el sistema de salud canadiense.

En ese sentido, esta ETS recomienda el uso de lenvatinib en los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo, siempre y cuando, la compañía farmacéutica que produce lenvatinib ofrezca un descuento sobre el precio del medicamento con el objetivo de alcanzar un nivel de costo-efectividad aceptable para el contexto canadiense.

⁶ Crossover: Cambio al otro grupo de tratamiento

Scottish Medicines Consortium SMC – “Treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI)”(SMC, 2016)



Esta ETS fue realizada por el SMC para evaluar el uso de lenvatinib (Lenvima®) como tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle) progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radiactivo, esto luego de que EMA autorizara su comercialización. Para la revisión se utilizó como base los resultados del estudio SELECT.

En cuanto al análisis de seguridad de lenvatinib, la ETS encontró que el perfil de lenvatinib era similar al de otros ITK, describiendo eventos adversos como hipertensión arterial y proteinuria, de aparición al inicio del tratamiento. Otros eventos adversos fueron diarrea, hiporexia, pérdida de peso, fatiga, náuseas, vómitos, estomatitis, disfonía, cefalea y eritrodisestesia palmo-plantar. Además, se describe una frecuencia de eventos adversos severos de 53 % con lenvatinib y 24 % con placebo.

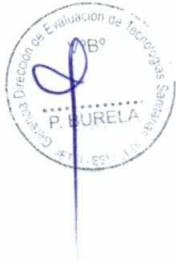
En relación a la efectividad clínica, se describe que lenvatinib mostró una mejora en la SLP de aproximadamente 15 meses en comparación con el placebo. Además, se refiere que al momento de la evaluación, los datos de SG se encontraban inmaduros y que más del 80 % de los pacientes en el grupo placebo habían pasado al grupo de lenvatinib debido a la progresión de enfermedad. Asimismo, se menciona que el análisis con el modelo estadístico *rank preserving structural failure time* (RPSFT) llevado a cabo para intentar disminuir el sesgo de *crossover* presentó serias limitaciones como el hecho de considerar que el efecto del tratamiento era constante desde su inicio, lo que conlleva a una sobreestimación del efecto del tratamiento.

Adicionalmente, esta ETS consideró los beneficios de lenvatinib en el contexto de los modificadores de la decisión del SMC, que pueden ser tomados en cuenta cuando existen niveles altos de costo-efectividad. Al respecto se acordó que, dado que lenvatinib es un medicamento huérfano, el SMC aceptaría una mayor incertidumbre en la evaluación económica de lenvatinib. Asimismo, se tomaron en cuenta los beneficios de un “esquema de acceso de pacientes” que mejoraba la costo-efectividad de lenvatinib y que consistía en una reducción del precio del medicamento. Así, después de considerar toda la evidencia disponible, de aplicar los modificadores apropiados del SMC y de tener en cuenta el descuento sobre el precio del medicamento, el Comité optó por aceptar el uso de lenvatinib en Sistema de Salud de Escocia.

De este modo, esta ETS acepta el uso de lenvatinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de tiroides, progresivo, localmente avanzado o metastásico, diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle), refractario al yodo radiactivo, para su uso dentro del Sistema de Salud de Escocia, siempre y cuando la compañía farmacéutica que produce lenvatinib ofrezca un descuento sobre el precio del medicamento.



National Institute for Health and care Excellence NICE - “Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine – Technology appraisal guidance [TA535]” (NICE, 2018)



Esta ETS realiza una comparación entre lenvatinib y sorafenib con la intención de determinar la pertinencia de su uso en Inglaterra y Gales para pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle), progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo radiactivo.

Con respecto al estudio SELECT (lenvatinib versus placebo), se describe que la población del estudio incluyó pacientes con estadios ECOG de 0 a 2, hecho que limita la extrapolación de los resultados a ese tipo de población, sin embargo, dado que muchos pacientes se encuentran en estos estadios, se menciona que los resultados del ECA serían relevantes para la práctica clínica. También se refiere que el estudio encontró una mejora significativa en el desenlace de SLP comparado con placebo, con un HR de 0.24 (IC 95 %, 0.16 a 0.35) a favor de lenvatinib. Además, se menciona que el estudio no determinó la SG debido al alto porcentaje de *crossover*, sin embargo, se refiere que, cuando se corrigió el estimado utilizando el modelo *Rank Preserving Structural Failure Time*, el HR fue de 0.54 (IC 95%, 0.36 a 0.80) a favor de lenvatinib. Al respecto, se manifiesta que los resultados pudieron haber estado afectados por diversos factores de confusión, como el uso de tratamientos post progresión, y el ajuste estadístico, por lo que no quedó clara la magnitud de la SG alcanzada.

En relación a los eventos adversos, se describe una frecuencia de 99.6 %, por lo que el comité evaluador concluye que la decisión para el uso de lenvatinib debe ser individualizado considerando riesgos y beneficios. Por otro lado, el comité evaluador resalta que hubo una incertidumbre en cuanto a la sobrevida global y la calidad de vida; la primera, por la inmadurez de los datos, y la segunda, porque no fue evaluada.

De este modo, NICE a través de este evaluación recomienda el uso de lenvatinib como una opción de tratamiento en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, progresivo, localmente avanzado o metastásico (papilar, folicular o células de Hürthle), refractario a yodo radiactivo, siempre que se cumplan con las siguientes condiciones: los pacientes no han tomado un ITK previamente, los pacientes han dejado de tomar un ITK dentro de los 3 meses posteriores a su inicio debido a la toxicidad (específicamente, una toxicidad que no se puede controlar mediante el retraso o la modificación de la dosis), y, la compañía farmacéutica que produce lenvatinib cumple con los acuerdos comerciales negociados con la institución, esto es, un descuento sobre el precio del medicamento de carácter confidencial.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Schlumberger et al., 2015 – “Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer”(Schlumberger et al., 2015)



Se trata del estudio SELECT, con registro en clinicaltrials.gov NCT01321554, un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 21 países, que evaluó primariamente la SLP con lenvatinib versus el placebo en el tratamiento de pacientes adultos con CTDm, progresivo, refractario a yodo radiactivo. La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad por revisión radiológica independiente o hasta la muerte, lo que ocurriera primero. Secundariamente analizó la tasa de respuesta (definida como la mejor respuesta objetiva [completa o parcial]), la SG y la seguridad. Las evaluaciones exploratorias de eficacia incluyeron la tasa de control de la enfermedad (definida como una respuesta completa o parcial o enfermedad estable) y la tasa de beneficio clínico (definida como una respuesta completa o parcial o enfermedad estable duradera durante ≥ 23 semanas). El estudio se diseñó para tener una potencia de 90 %, un error alfa de 1 % y 214 eventos de progresión o muerte. El estudio fue financiado por Eisai.



El estudio asignó pacientes a lenvatinib o placebo en una proporción 2:1, con lo que se tuvo una muestra de 392 pacientes; 261 para el grupo de intervención y 131 para el grupo placebo, estratificando la asignación por edad, región geográfica y por si recibieron o no una ITK previamente. Se reclutó a los pacientes desde agosto del 2011 hasta octubre del 2012. Los criterios de inclusión fueron tener edad igual o mayor a 18 años, cáncer de tiroides diferenciado medible y confirmado por anatomopatología 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.



Los pacientes en el grupo lenvatinib recibieron 24 mg diarios del medicamento en ciclos de 28 días. Si los eventos adversos eran intolerables se contempló la reducción de la dosis a 14 mg o 10 mg por día o la discontinuación del tratamiento. Si un paciente del grupo placebo experimentaba progresión por evidencia radiológica podía elegir pasar al grupo de lenvatinib.

El plan de análisis contempló utilizar el método de Kaplan-Meier para los desenlaces de SLP y SG, y las curvas entre los grupos de estudio se compararon con una prueba estratificada de *log-rank*. La tasa de respuesta objetiva, el beneficio clínico y el control de la enfermedad fueron analizados con la prueba Cochran-Mantel-Haenszel para dos colas y con un error aceptable de 0.05. El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención a tratar. Para el caso de la SG los autores reportaron un

análisis basado en el modelo *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT), el cual decidieron presentar como anexo en el suplemento.

Resultados

A continuación se describen los resultados disponibles para los desenlaces establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen:

Sobrevida libre de progresión

En relación a los resultados del estudio, los pacientes en el grupo de lenvatinib evidenciaron una mediana de SLP de 18.3 meses (IC 95 %, 15.1 a no estimable) comparado con 3.6 meses en el grupo placebo (IC 95 %, 2.2 a 3.7), con un HR de 0.21 (IC 95 %: 0.14 a 0.31, $p < 0.001$).

Tasa de respuesta objetiva

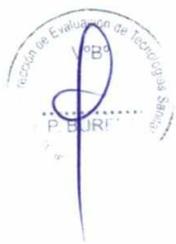
La tasa de respuesta objetiva fue de 64.8 % con lenvatinib y de 1.5 % con el placebo, con un OR de 28.87 (IC 95 %: 12.46 a 66.86, $p < 0.001$).

Sobrevida global

En la publicación la diferencia de SG se reportó como no significativa con un HR de muerte para lenvatinib de 0.73 (IC 95 %: 0.50 a 1.07, $p = 0.10$) comparado con el grupo placebo. En el momento del análisis la mediana de SG no había sido alcanzada en cada grupo. Adicionalmente, en el suplemento del artículo se muestra un análisis de SG utilizando el modelo RPSFT con la intención de ajustar el sesgo por el alto porcentaje de pacientes del grupo placebo que cruzó al grupo de lenvatinib (83 %), obteniendo un HR ajustado de 0.62 (IC 95 %: 0.40 a 1.00, $p = 0.051$), resultado estadísticamente no significativo con lo que se concluye que lenvatinib no mejora la sobrevida global.

Eventos adversos

Los eventos adversos (EA) se presentaron en un 97.3 % de los pacientes del grupo de lenvatinib y 59.5 % del grupo control, observándose una tasa de EA de grado 3 o mayor de 75.9 % en el grupo de lenvatinib versus 9.9 % en el grupo control. Los EA serios se presentaron en un 49.8 % (130/261) en el grupo lenvatinib y en un 22.9 % (30/131) en el grupo placebo. A partir de ello, el equipo técnico del IETSI calculó un riesgo relativo (RR) de 2.18 (IC 95 %, 1.55 a 3.05, $p < 0.0001$) de EA serios para el grupo de lenvatinib versus el grupo placebo, lo que indica un mayor riesgo de EA serios con lenvatinib. Los EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento se informaron en 37 pacientes que recibían lenvatinib (14.2 %) y en 3 pacientes que recibían placebo (2.3 %). Además, el 7.7 % (20/261) de los pacientes en el grupo de lenvatinib versus el 4.6 % (6/131) en el grupo placebo experimentaron eventos adversos fatales.



En resumen, la evidencia del estudio SELECT muestra que el uso de lenvatinib aumenta la SLP y la TRO en comparación con el uso de placebo. Sin embargo, a pesar de la mejoría observada en la SLP y en la TRO, desenlaces que se supone predicen un beneficio clínico en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como SG o calidad de vida, la SG no difirió entre el uso de lenvatinib y el uso de placebo, y la calidad de vida no fue evaluada en el estudio. Sumado a ello, el estudio SELECT reportó una mayor tasa de EA totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, y muertes debido a EA, con lenvatinib en comparación con el placebo. Lo antes mencionado indica que lenvatinib es un medicamento altamente tóxico, que no ha demostrado un beneficio clínico en términos de desenlaces finales e importantes para el paciente como SG y calidad de vida.



V. DISCUSIÓN



La literatura científica reciente sobre el manejo de cáncer de tiroides identifica opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas y de manera escalonada según estadios y/o severidad. En el caso del cáncer de tiroides diferenciado las opciones terapéuticas son empleadas de la misma manera alcanzando una tasa de curación de aproximadamente 90 %, sin embargo, existe la probabilidad de que un grupo de pacientes progrese a enfermedad metastásica debido a que no responden al tratamiento curativo (terapia quirúrgica y con yodo radiactivo). En el contexto de los pacientes con CTDm refractario a yodo radiactivo, se han publicado resultados de ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de fármacos antitumorales del grupo de los ITK para el manejo del CTD localmente avanzado o metastásico (NICE, 2018) tal como lenvatinib.



En virtud de dichos estudios y en respuesta a una solicitud de uso de lenvatinib en EsSalud, en la presente evaluación de tecnología sanitaria se realizó una revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de lenvatinib en el manejo de pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado metastásico, refractario a yodo radioactivo comparado con la mejor terapia de soporte.

Tras una búsqueda sistemática de literatura se identificaron tres GPC (Haugen et al., 2016; CSCO, 2019; NCCN, 2019), cuatro evaluaciones de tecnología sanitarias (AETSA, 2015; CADTH, 2016; SMC, 2016; NICE, 2018), y un ensayo clínico aleatorizado: el estudio SELECT (Schlumberger et al., 2015). La selección y valoración de la información científica recabada se mantuvo circunscrita a los desenlaces de la pregunta PICO validada.



Las GPC revisadas realizan recomendaciones para el diagnóstico por medio de imágenes, por histopatología y el genético, así como para el manejo del cáncer de tiroides diferenciado en sus tres tipos, considerando el tratamiento quirúrgico curativo o paliativo, parcial o total, seguido de terapia con yodo radiactivo curativa o paliativa, supresión de TSH y dieta. En relación al tratamiento del cáncer de tiroides metastásico, las opciones terapéuticas fundamentales implican el tratamiento quirúrgico en primera instancia, generalmente seguido de terapia con yodo radiactivo, y en el caso de refractariedad a la terapia con yodo radiactivo (que es la condición clínica de interés del presente dictamen) el empleo de terapia sistémica con inhibidores de la tirosina kinasa. Los ITK recomendados en las GPC incluyen el uso de lenvatinib, recomendándose a este como opción de tratamiento con base en los resultados del estudio SELECT; sin embargo, solamente las GPC americanas de la ATA y la NCCN presentan recomendaciones con grados de recomendación y/o nivel de evidencia, otorgando a la terapia con lenvatinib un grado de recomendación débil y/o una calidad de evidencia baja o moderada.



Las ETS recomiendan el uso de ITK en los países en los que se encuentran circunscritos, no obstante, sugieren que la decisión de uso de ITK en CTDm refractario a yodo radioactivo sea individualizado a las características del paciente y teniendo en cuenta el perfil de seguridad del fármaco. Las agencias de ETS resaltan los beneficios de lenvatinib basado en los efectos en la SLP. Además, describen las limitaciones del estudio SELECT que incluyen la ausencia de diferencias estadísticas en la SG entre lenvatinib y el placebo o la inmadurez de los datos de SG, y el no haber evaluado la calidad de vida. Otras limitaciones reportadas fueron el ajuste estadístico para controlar el cruce de los pacientes del grupo placebo a lenvatinib en el análisis de SG y el uso de terapias subsecuentes. Por último, las aprobaciones realizadas por CADTH, SMC y NICE mantienen un contexto de acuerdo comercial que implica un descuento sobre el precio de compra de lenvatinib para el sistema sanitario de Canadá, Escocia, Inglaterra y Gales, respectivamente, enfatizando que el uso de lenvatinib está supeditado al cumplimiento de dicho acuerdo, el cual tuvo un carácter confidencial en todos los casos.



El estudio SELECT, un estudio aleatorizado de fase III, multicéntrico, doble ciego, evaluó la eficacia y seguridad de lenvatinib versus el placebo en pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo. Los resultados del estudio, con una mediana de seguimiento de 17 meses, mostraron que los pacientes tratados con lenvatinib tuvieron un menor riesgo de progresión en comparación con el placebo (HR 0.21; IC 95 %, 0.14 a 0.31; $p < 0.001$). La mediana de SLP con lenvatinib fue de 18.3 meses y con placebo de 3.6 meses. Los resultados para la TRO también fueron favorables para lenvatinib. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticas en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente, como SG, entre lenvatinib y el placebo. Tampoco se evaluó la calidad de vida del paciente. Además, se informaron eventos adversos significativos asociados al tratamiento con lenvatinib, incluyendo una mayor tasa de EA totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, mortalidad debido a EA y discontinuación del tratamiento debido a EA, comparado con el placebo. Los análisis estadísticos realizados por el equipo técnico del IETSI mostraron que el riesgo de EA serios fue dos veces mayor en el grupo tratado con lenvatinib que en el grupo tratado con el placebo (49.8 % vs 22.9 %; RR 2.18; IC 95 %, 1.55 a 3.05; $p < 0.0001$). Durante el desarrollo del estudio se observó que más del 80 % de pacientes en el grupo placebo cruzó al grupo de lenvatinib. Por ello, los autores del estudio realizaron un ajuste estadístico que permitiera corregir dicho cruce. A pesar de realizar dicho ajuste, tampoco se observaron diferencias en la SG estadísticamente significativas entre lenvatinib y el placebo.



Lo antes mencionado indica que, a la fecha, lenvatinib no ha demostrado un beneficio en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente como la SG o la calidad de vida, sino que únicamente ha demostrado tener efectos en desenlaces subrogados de relevancia clínica cuestionable. Al respecto, debe reiterarse que para que un desenlace subrogado sea utilizado para medir la eficacia de un



medicamento, este debería haber demostrado previamente predecir un efecto en un desenlace clínico final, es decir, debería haber demostrado su capacidad predictiva como desenlace subrogado de un beneficio clínico. El equipo evaluador del IETSI realizó una búsqueda adicional de literatura para encontrar meta-análisis de ECA que hayan evaluado la validez de la SLP y la tasa de respuesta objetiva como desenlaces subrogados de SG o calidad de vida; sin embargo, no se identificaron estudios que permitieran corroborar que estos desenlaces subrogados predigan un beneficio clínico en pacientes con CTDm refractario a yodo radiactivo.



En ese sentido, es importante resaltar la importancia de evaluar el beneficio clínico que ofrecen los medicamentos oncológicos, basado en desenlaces finales y clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida. Esta postura se ve sustentada en los dictámenes metodológicos del IETSI que investigan si la SLP y la TRO pueden ser considerados desenlaces subrogados válidos para la SG y la calidad de vida en diversos tipos de cánceres, incluyendo el cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radiactivo: Dictamen N° 011-SDEPFyOTS-IETSI-2017 (IETSI, 2018a) y el Dictamen N° 012-SDEPFyOTS-IETSI-2017 (IETSI, 2018b), así como también en publicaciones internacionales, en las que se resalta la importancia de evaluar los desenlaces finales e importantes para el paciente, SG y calidad de vida (Kim & Prasad, 2015), dado que muchos medicamentos oncológicos obtienen autorización de comercialización solamente con base en desenlaces subrogados, con cargo a evaluar posteriormente los desenlaces finales, pero en la mayoría de casos no se cumple con tal compromiso (Davis et al., 2017).



En síntesis, la evidencia del estudio SELECT muestra que lenvatinib, en comparación con el placebo, aumenta la SLP y la TRO en pacientes con CTDm refractario a yodo radiactivo. Sin embargo, estos resultados no se tradujeron en una mayor SG con lenvatinib, en comparación con el placebo. Sumado a ello, el estudio reportó una mayor tasa de EA totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, y muertes debido a EA, con lenvatinib en comparación con el placebo. Considerando esta alta toxicidad, surge una preocupación respecto a la ausencia de información sobre la calidad de vida de lenvatinib versus el placebo. Con ello, la evidencia muestra que lenvatinib es un medicamento altamente tóxico, que no ha demostrado un beneficio clínico en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes, con posibilidad de repercutir sobre la calidad de vida de los pacientes.

Con todo lo mencionado se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio de lenvatinib versus la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés, pues la evidencia proveniente del ensayo SELECT no permite identificar una ganancia neta con lenvatinib aun frente al placebo. En consecuencia, se concluye que no existen argumentos técnicos que justifiquen la inversión de los recursos disponibles de EsSalud en la incorporación de lenvatinib.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente documento fue evaluar la eficacia y seguridad de lenvatinib, comparado con la mejor terapia de soporte, en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radiactivo.
- La búsqueda sistemática de la literatura, realizada con fecha diciembre de 2019, permitió identificar al estudio SELECT como el único ensayo clínico controlado que evaluó la eficacia y seguridad de lenvatinib en la condición de interés de la pregunta PICO.
- La evidencia del estudio SELECT muestra que lenvatinib, en comparación con el placebo, aumenta la SLP y la TRO en pacientes con CTDm refractario a yodo radiactivo. Sin embargo, estos resultados no se tradujeron en una mayor SG con lenvatinib, en comparación con el placebo. Sumado a ello, el estudio reportó una mayor tasa de EA totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, y muertes debido a EA, con lenvatinib en comparación con el placebo. Considerando esta alta toxicidad, surge una preocupación respecto a la ausencia de información sobre la calidad de vida de lenvatinib versus el placebo.
- Lo anterior indica que lenvatinib es un medicamento altamente tóxico, que no ha demostrado un beneficio en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente como SG o calidad de vida, sino que únicamente ha demostrado tener efectos en desenlaces intermedios que no han probado predecir los desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente.
- De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio de lenvatinib versus la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés, pues la evidencia proveniente del ensayo SELECT no permite identificar una ganancia clínica neta con lenvatinib. En consecuencia, se concluye que no existen argumentos técnicos que justifiquen la aprobación de uso de lenvatinib en la institución.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de lenvatinib como tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radiactivo.



VII. RECOMENDACIONES



Seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales respecto al mejor tratamiento de soporte (tratamiento paliativo) en pacientes con cáncer, como la elaborada por la NCCN, disponible en <https://www.nccn.org/professionals/>

Los médicos especialistas; de identificar una nueva tecnología que consideren pueda ser una alternativa para la población de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer, de tiroides diferenciado, metastásico, refractario a yodo radioactivo; enviar sus solicitudes de evaluación siguiendo lo mencionado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



AETSA. (2015). Lenvatinib en carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastático, refractario a yodo radioactivo. Recuperado 19 de diciembre de 2019, de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) website: <https://www.aetsa.org/publicacion/lenvatinib-en-carcinoma-de-tiroides-diferenciado-progresivo-localmente-avanzado-o-metastatico-refractario-a-yodo-radioactivo/>

Cabanillas, M. E., & Takahashi, S. (2019). Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in Oncology*, 46(1), 57-64. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.11.004>

CADTH. (2016). Lenvima for Differentiated Thyroid Cancer – Details | CADTH.ca. Recuperado 19 de diciembre de 2019, de <https://cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details>



ClinicalTrials. (2018). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC)—Study Results—ClinicalTrials.gov. Recuperado 3 de septiembre de 2019, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01321554>

CSCO. (2019). Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for persistent/recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer 2018 (English version). *Chinese Journal of Cancer Research*, 31(1), 99-116. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.06>

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*, 359, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>

Gild, M. L., Topliss, D. J., Learoyd, D., Parnis, F., Tie, J., Hughes, B., ... Robinson, B. G. (2018). Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 88(4), 529-537. <https://doi.org/10.1111/cen.13508>



NCCN (2019). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma V2.2019*. Recuperado de https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

Haugen, R., K, A., C, B., M, D., J, M., E, N., ... WartofskyLeonard. (2016). 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*. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

Hayato, S., Shumaker, R., Ferry, J., Binder, T., Dutcus, C. E., & Hussein, Z. (2018). Exposure–response analysis and simulation of lenvatinib safety and efficacy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 82(6), 971-978. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3687-4>

IETSI. (2016a). Eficacia y seguridad de Sorafenib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Recuperado 12 de agosto de 2019, de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_056_SDEPFYOTS_DETS.pdf

IETSI. (2016b). Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. Recuperado 12 de agosto de 2019, de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

IETSI. (2018a). Dictamen metodológico de Sobrevida libre de progresión (SLP) en CTDm irreseccable y refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Recuperado 23 de agosto de 2019, de <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT-MET-011-SDEPFYOTS-2017.pdf>

IETSI. (2018b). Dictamen metodológico sobre Tasa de respuesta objetiva (TRO) en CTDm irreseccable y refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Recuperado 23 de agosto de 2019, de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html

Kim, C., & Prasad, V. (2015). Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Internal Medicine*, 175(12), 1992-1994. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>

Lortet-Tieulent, J., Franceschi, S., Dal Maso, L., & Vaccarella, S. (2019). Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *International Journal of Cancer*, 144(9), 2082-2087. <https://doi.org/10.1002/ijc.31884>

NICE. (2018). Overview | Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine | Guidance | NICE. Recuperado 19 de diciembre de 2019, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>

Okamoto, K., Ikemori-Kawada, M., Jestel, A., von König, K., Funahashi, Y., Matsushima, T., ... Matsui, J. (2014). Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6(1), 89-94. <https://doi.org/10.1021/ml500394m>

Perrier, N. D., Brierley, J. D., & Tuttle, R. M. (2018). Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 55-63. <https://doi.org/10.3322/caac.21439>

Prasad, V. (2017). Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ*, 359, j4528. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4528>

Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S., Elisei, R., ... Sherman, S. I. (2015). Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 621-630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>

SMC. (2016). Lenvatinib (Lenvima). Recuperado 19 de diciembre de 2019, de Scottish Medicine Consortium website: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/>



Tumino, D., Frasca, F., & Newbold, K. (2017). Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00312>

Tuttle, R. M., Haugen, B., & Perrier, N. D. (2017). Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*, 27(6), 751-756. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0102>

Weitzman, S. P., & Sherman, S. I. (2019). Novel Drug Treatments of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(1), 253-268. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.009>

WHO. (2018). Globocan: Thyroid Cancer statistics. Recuperado 2 de agosto de 2019, de Cancer Today website: <http://gco.iarc.fr/today/home>



Ye, X., Zhu, Y., & Cai, J. (2015). Relationship between toxicities and clinical benefits of newly approved tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: A meta-analysis of literature. Recuperado 5 de agosto de 2019, de JCRT website: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2015;volume=11;issue=6;spage=185;epage=190;aulast=Ye>

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed		N° de resultados
	Fecha de búsqueda: 10 de diciembre de 2019		
Estrategia	#1	(Differentiated Thyroid Cancer) AND (lenvatinib)	145
	#2	((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Cancer"[tiab]) AND radioiodine[tiab]) AND lenvatinib[tiab] AND Clinical Trial[ptyp])	12

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda en Trip Data Base

Base de datos	Trip Data Base		N° de resultados
	Fecha de búsqueda: 10 de diciembre de 2019		
Estrategia	#1	(Differentiated Thyroid Cancer) AND (lenvatinib)	122
	#2	(title:Thyroid Cancer OR Thyroid Neoplasms) (title:lenvatinib) (SURVIVE)	33

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (RS)		N° de resultados
	Fecha de búsqueda: 10 de diciembre de 2019		
Estrategia	#1	"thyroid cancer" OR "Thyroid Neoplasms"	6
	#2	"thyroid cancer" OR "Thyroid Neoplasms" AND "Lenvatinib"	5