



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 004-DETS-IETSI-2020

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROTROPINA RECOMBINANTE PARA
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS POSOPERADOS DE
CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO QUE REQUIEREN TERAPIA
RADIOABLATIVA Y NO TIENEN CONTRAINDICACIÓN DE
SUSPENSIÓN DEL REEMPLAZO HORMONAL CON HORMONA
TIROIDEA EXÓGENA



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

Agosto, 2020



IETSI
EsSalud | INSTITUTO DE
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 – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.



REVISORES CLÍNICOS

- Lorenzo Magallanes de la Cruz – Médico especialista en Medicina Nuclear, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de tiotropina recombinante para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado que requieren terapia radioablativa y no tienen contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-DETS-IETSI-2020. Lima-Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ATA	American Thyroid Association.
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality.
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CCATES	Centro de colaboración del SUS: evaluación de tecnología & excelencia en salud.
CTD	Cáncer de tiroides diferenciado.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú.
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados.
EMA	European Medicines Agency.
ESMO	European Society for Medical Oncology.
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de práctica clínica.
HAS	<i>Haute Autorité de Santé.</i>
ICER	Institute for Clinical and Economic Review.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
ISE	Italian Society of Endocrinology
LILACS	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
MA	Meta-análisis.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
NHS	National Health Service
PAHNSI	Philippine Academy of Head and Neck Surgery, Inc.
PCS	Philippine College of Surgeons.
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i>
PSGS	Philippine Society of General Surgeons.
RAI	del inglés, Terapia radioablativa con Yodo.
RS	Revisión sistemática.
rhTSH	Del inglés, <i>recombinant human thyroid stimulant hormone.</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium.
TSH	Del inglés, <i>thyroid stimulant hormone o Tirotropina.</i>
THW	Del inglés, <i>thyroid hormone withdrawal.</i>



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TIROTROPINA RECOMBINANTE HUMANA.....	12
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
V. DISCUSIÓN	20
VI. CONCLUSIONES	23
VII. RECOMENDACIONES	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	29



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Entre 2012 y 2016, la incidencia de cáncer de tiroides en Estados Unidos fue de 15.8/100 000 habitantes. En oposición a la alta incidencia, la mortalidad en el mismo periodo de tiempo se estimó en 0.5/100 000 hombres y mujeres. El año 2017, se diagnosticaron 637 nuevos casos de cáncer de tiroides en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú. Estudios poblacionales sugieren que entre el 70 % y 90 % de los casos corresponderían al sobrediagnóstico¹ de lesiones asintomáticas detectadas durante exámenes de rutina.
- El tratamiento de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) se basa en tres actividades: la resección quirúrgica del tumor, la terapia radioablativa con yodo (RAI) y la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena. Para realizar la RAI, el tejido tiroideo remanente debe absorber el yodo radioactivo (I^{131}). La absorción y retención del I^{131} se consigue aumentando el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés). La terapia de reemplazo hormonal suprime la TSH; por lo tanto, la forma más sencilla de estimular la producción de TSH es suspender la terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal (THW, por sus siglas en inglés) también induce hipotiroidismo clínico secundario debido a la falta de hormona tiroidea.
- Actualmente, en EsSalud, los pacientes con CTD que requieren RAI del tejido tiroideo remanente son preparados mediante THW, excepto para los pacientes que tienen contraindicación de THW. De acuerdo con lo señalado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI, la tiotropina recombinante humana (rhTSH, por sus siglas en inglés) puede utilizarse en pacientes con contraindicación de THW, así el paciente puede acceder a la RAI sin el riesgo que conlleva la THW.
- La TSH recombinante humana (rhTSH, por sus siglas en inglés) es una forma recombinante de la TSH humana desarrollada para elevar los niveles de TSH antes del escaneo con I^{131} de la realización de la prueba de tiroglobulina y antes del procedimiento de RAI. El uso de rhTSH estimula la captación de yodo por la tiroides, de este modo la radiación del I^{131} usado en la RAI elimina las células neoplásicas que no fueron extraídas durante la cirugía. Adicionalmente, con rhTSH no hay necesidad de la THW, por lo tanto, se evita el hipotiroidismo secundario a THW.



¹ Sobrediagnóstico: se refiere cuando a una condición clínica se le atribuye la categoría de una enfermedad cuando realmente no está presente.



- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad de rhTSH en términos de sobrevida global, calidad de vida e incidencia de eventos adversos, en comparación con la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena, para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD sin contraindicación de THW y que requieren RAI.

- La evidencia utilizada para el presente dictamen preliminar consiste en tres guías de práctica clínica (GPC) que brindan recomendaciones sobre los tratamientos que pueden utilizarse para preparar a los pacientes posoperados de CTD que requieren RAI, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que valoraron el uso de rhTSH en pacientes con CTD y una revisión sistemática (RS) con meta análisis (MA) que comparó la eficacia y calidad de vida de rhTSH versus THW en pacientes con CTD. Esta evidencia coincide con la evidencia utilizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI porque dicho dictamen preliminar valoró la eficacia y seguridad de rhTSH en población con contraindicación de THW. Debido a la escasez de evidencia, en el dictamen preliminar de esta evaluación de tecnología sanitaria (N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019) del IETSI se incluyó evidencia indirecta en población sin contraindicación de THW. En consecuencia, la evidencia indirecta del dictamen preliminar N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI se convierte por la naturaleza de la indicación a examinar, en la evidencia directa del presente dictamen preliminar.



- Las GPC coinciden en recomendar el uso de rhTSH, como alternativa a la THW en la preparación previa a la RAI en pacientes posoperados de CTD. Sin embargo, los detalles de las recomendaciones difieren entre las GPC. La European Society for Medical Oncology (ESMO) e Italian Society of Endocrinology (ISE) dan preferencia a rhTSH, por sobre la THW debido a que los estudios utilizados para formular sus recomendaciones reportan que rhTSH tiene mayor aceptabilidad por los pacientes y presenta mejores puntajes de calidad de vida. Sin embargo, ISE solo considera a la THW como alternativa si la preparación con rhTSH no es posible. Por otro lado, ATA no muestra preferencia por rhTSH o THW. En conclusión, tanto rhTSH, como THW, son presentadas como alternativas aceptables como preparación para la RAI. La preferencia por rhTSH está basada en resultados de calidad de vida; sin embargo, la diferencia estadística en los puntajes de calidad de vida no es suficiente para traducirse en una diferencia de relevancia clínica.



- Las ETS coinciden en que: i) rhTSH y THW tienen similar eficacia y ii) con rhTSH hay una mejor calidad de vida en el corto plazo pero que no se mantiene en el tiempo. Centro de colaboración del SUS: evaluación de tecnología & excelencia en salud (CCATES) concluye que THW es una alternativa al uso de rhTSH, es



decir que ambas alternativas son viables. En contraste, la ETS del Ministerio de Salud Pública de Uruguay optó por no incluir rhTSH en el formulario terapéutico de medicamentos porque no disponían de estudios económicos locales. Las posturas de ambas ETS toman en cuenta que la única diferencia entre rhTSH y THW se encuentra en la calidad de vida pero que esta no es sostenible en el tiempo. Adicionalmente, la ETS del Ministerio de Salud Pública de Uruguay agrega el componente económico local, lo cual pone de manifiesto que rhTSH y THW no son muy diferentes en los aspectos clínicos. Por lo tanto, la decisión debe basarse en diferencias en otros aspectos.



- Los resultados de la RS incluida en este dictamen preliminar sugieren que: i) rhTSH y THW tienen similar eficacia, ii) rhTSH tiene mejores resultados en la calidad de vida, pero limitada al corto plazo. Debido a la naturaleza del tratamiento con rhTSH, los pacientes no padecen el hipotiroidismo secundario a THW. Pero, en los pacientes con THW el hipotiroidismo secundario remite luego de reiniciar la terapia de reemplazo hormonal. La diferencia en los puntajes de calidad de vida es insuficiente para mostrar una diferencia clínica relevante. En conclusión, rhTSH y THW también son similares en los desenlaces relacionados con calidad de vida.



- A la fecha, la evidencia disponible sugiere que rhTSH es tan eficaz y segura como THW en la preparación de pacientes con CTD para que puedan recibir la RAI. La evidencia disponible sugiere que rhTSH y THW tienen similar eficacia según lo manifestado en las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen preliminar. Las recomendaciones para preferir rhTSH por sobre THW están basadas en las diferencias en la calidad de vida en el corto plazo. Sin embargo, esta diferencia no se traduce en una diferencia de relevancia clínica y además desaparece con la re-introducción de la terapia de reemplazo hormonal. Finalmente, debemos tomar en cuenta el precio de adquisición de rhTSH. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente.
- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de rhTSH como parte del tratamiento de pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado que requieren terapia radioablativa y no tienen contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de tiotropina recombinante (rhTSH) en pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado (CTD), sin contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena (THW) y que requieren terapia radioablativa (RAI). Así, el Dr. Rubén Darío Herrera Vera, médico especialista en medicina nuclear del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, de acuerdo con 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 peticitorio de tiotropina recombinante según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial Arequipa

Población	Paciente adulto posoperado de cáncer diferenciado de tiroides, papilar o folicular, que requiere terapia radioablativa de restos tiroideos.
Intervención	Terapia radioablativa de restos tiroideos con yodo radioactivo con uso de TSH recombinante (tiotropina recombinante).
Comparador	Suspensión de terapia hormosupresiva con levotiroxina por más de 21 días.
Desenlace	Buena estimulación de TSH sérica con el uso de TSH recombinante humana, a fin de evitar el hipotiroidismo severo y efectos secundarios a la suspensión de hormona tiroidea exógena, disminuir la dosis absorbida de radiación y el menor tiempo de ausentismo sin disminución del desempeño laboral.



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con el médico especialista en medicina nuclear, Dr. Lorenzo Magallanes de la Cruz, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado, sin contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena, que requieren de terapia radioablativa.
Intervención	Tiotropina recombinante.*
Comparador	Suspensión de la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.

Desenlace	Sobrevida global. Eventos adversos. Calidad de vida.
------------------	--

* Durante el uso de tiotropina recombinante no se suspende la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.



B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del CTD se detallan a profundidad en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-ESSALUD 2016b), N° 056-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-ESSALUD 2016a) y N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI (IETSI-ESSALUD 2019).

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. De acuerdo con el National Cancer Institute de Estados Unidos, entre los años 2012 y 2016, la incidencia de cáncer de tiroides en ese país fue de 15.8/100 000 habitantes y el 44 % de los pacientes recién diagnosticados tenían entre 45 y 64 años de edad. En oposición a la alta incidencia, la mortalidad en el mismo periodo de tiempo se estimó en 0.5/100 000 hombres y mujeres (National Cancer Institute 2016). Por otro lado, durante el año 2017, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú, se diagnosticaron 637 nuevos casos de cáncer de tiroides (INEN 2019). Con respecto a la alta incidencia del cáncer de tiroides, estudios poblacionales sugieren que entre el 70 % y 90 % de los casos corresponderían al sobrediagnóstico de lesiones asintomáticas detectadas durante exámenes de rutina (Roman, Morris, y Davies 2017).

El cáncer de tiroides puede clasificarse en: CTD, carcinoma anaplásico y los cánceres raros. El CTD se forma a partir de las células epiteliales foliculares de la tiroides. Aproximadamente, el 95 % de los cánceres tiroideos pertenecen al grupo de CTD (Khosravi et al. 2017). La American Thyroid Association (ATA) clasifica al CTD según su riesgo de recurrencia en: bajo, intermedio y alto (Haugen et al. 2016). La Tabla 1 muestra la clasificación propuesta por la ATA.

Tabla 1. Clasificación del riesgo de recurrencia de la American Thyroid Association (Haugen et al. 2016).

Riesgo Bajo	- Cáncer papilar con todas estas condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de metástasis locales o a distancia. • Resección tumoral completa. • Ausencia de invasión de estructuras o tejidos loco-regionales².
--------------------	--

² Se refiere a la invasión de nuevo tejido canceroso en la región donde originalmente se encontraba el tumor que ya había sido extirpado, es decir una recurrencia.



	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de histología agresiva (células altas, variante <i>hobnail</i>, células columnares, etc.). • Si recibe I¹³¹, ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en la primera exploración pos tratamiento de cuerpo completo. • Ausencia de invasión vascular. • Ausencia de compromiso ganglionar o hasta 5 ganglios con micrometástasis (<0.2 cm en su mayor diámetro). <p>- Cáncer papilar, variedad folicular, encapsulado, intratiroideo. - CTD folicular intratiroideo, con invasión capsular y con un máximo de 4 focos de invasión vascular. - Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni o multifocal, incluyendo tumores con mutación BRAF^{V600E}.</p>
Riesgo Intermedio	<p>- Invasión tumoral microscópica de tejido blando extratiroideo. - Captación de I¹³¹ en focos metastásicos cervicales en la exploración de cuerpo completo. - Histología agresiva (células altas, variante <i>hobnail</i>, células columnares, etc.). - Cáncer papilar con invasión vascular. - Compromiso ganglionar clínico o más de 5 ganglios de hasta 3 cm. - Microcarcinoma papilar con extensión extratiroidea y mutación BRAF^{V600E}.</p>
Riesgo Alto	<p>- Invasión tumoral macroscópica en tejido blando peritiroideo. - Resección tumoral incompleta. - Metástasis a distancia. - Tiroglobulina sérica post operatoria sugerente de metástasis a distancia. - Compromiso ganglionar con nódulos de más de 3 cm. - Cáncer folicular con más de 4 focos de invasión vascular.</p>

El tratamiento de los pacientes con CTD se basa en tres acciones: la resección quirúrgica del tumor, la RAI y la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena (levotiroxina). La extensión de la resección quirúrgica dependerá de las características y la extensión del CTD. Así, los tumores de pequeño tamaño pueden tratarse con una lobectomía³, pero los tumores de mayor tamaño pueden requerir hasta una tiroidectomía total. Después de una tiroidectomía total, los pacientes deben recibir de por vida la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena para: 1) reemplazar la hormona tiroidea endógena que era producida por la tiroides antes de ser extirpada, y, 2) inhibir el crecimiento de remanentes tumorales, gracias a su efecto inhibitorio sobre la secreción de la hormona estimulante de la tiroides⁴ (TSH) (Perros

³ Lobectomía: retiro de uno de los lóbulos tiroideos.

⁴ Los CTD expresan receptores de TSH; por lo tanto, responden a la TSH incrementando su tasa de crecimiento celular, tal como lo hacen las células normales tiroideas.

et al. 2014; Hannoush y Weiss 2016). Finalmente, después de una tiroidectomía total se busca eliminar el tejido tiroideo remanente para reducir el riesgo de recurrencia a partir de tejido tumoral microscópico residual. Actualmente, la eliminación de estos remanentes tiroideos se realiza con yodo radioactivo (I^{131}) por lo cual recibe el nombre de radioablación con yodo (RAI) (Cabanillas, McFadden, y Durante 2016; Khosravi et al. 2017; Schmidbauer et al. 2017).



Para realizar la RAI, el tejido tiroideo remanente debe absorber el I^{131} . La absorción y retención del I^{131} se consigue aumentando el nivel de TSH (McDougall y Weigel 2001). Como ya se mencionó, la terapia de reemplazo hormonal suprime la TSH, por lo tanto, la forma más sencilla de estimular la producción de TSH es el retiro de la terapia de reemplazo hormonal (THW). Sin embargo, la THW también induce hipotiroidismo clínico secundario debido a la falta de hormona tiroidea.

El hipotiroidismo secundario a THW no suele ser una amenaza para la vida del paciente. Para que la THW induzca el aumento de los niveles de TSH endógena (suficiente para realizar la RAI), los pacientes deben permanecer de 3 a 6 semanas sin hormona tiroidea exógena. Durante este periodo, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo secundario a THW afectan la calidad de vida del paciente, pero todos los síntomas se resuelven luego de reiniciar el tratamiento de reemplazo hormonal después de realizada la RAI. Por otro lado, en pacientes con enfermedad pre-existente, el hipotiroidismo secundario a THW puede producir complicaciones cardíacas, cerebrovasculares, pulmonares o neurológicas que ponen en riesgo la vida del paciente (Jarzab, Handkiewicz-Junak, y Gawkowska-Suwińska 2000). Por este motivo, la THW está contraindicada en: 1) Antecedentes de complicaciones serias durante THW previas (gastritis severa que requiere hospitalización, depresión mayor u otros síntomas severos que afecten la calidad de vida el pacientes), 2) Enfermedades que pueden ser potenciadas debido a la suspensión de tiroxina (insuficiencia circulatoria, insuficiencia renal, enfermedad cerebral isquémica, entre otros), 3) Riesgo de compresión del tejido neural (especialmente en pacientes con metástasis cerebral o espinal), y 4) Riesgo de progresión de la neoplasia debido a la estimulación prolongada de TSH (metástasis ósea, cerebral, espinal, a ganglios linfáticos o pulmonar) (Berg et al. 2002; Jarzab, Handkiewicz-Junak, y Gawkowska-Suwińska 2000).



Actualmente, en EsSalud, el método de preparación para la RAI depende de la existencia o no de contraindicaciones para la THW. De acuerdo con lo señalado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI, en pacientes con contraindicación de THW, la preparación para la RAI puede realizarse utilizando rhTSH. Así, estos pacientes pueden acceder a la RAI sin el riesgo que conlleva la THW (IETSI-EsSalud 2019). Por otro lado, cuando los pacientes no tienen contraindicación de THW este método se utiliza para la preparación antes de la RAI. Sin embargo, el hipotiroidismo secundario a THW persiste

como una preocupación para los pacientes y los especialistas. Por este motivo, los especialistas locales consideran que en los pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y no tienen contraindicación de THW también debería utilizarse rhTSH con la finalidad de evitar el hipotiroidismo secundario a THW. Por ello, se ha solicitado al IETSI la evaluación de rhTSH para dicha población.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad del uso de rhTSH en comparación con THW en pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y no tienen contraindicación de THW.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TIROTROPINA RECOMBINANTE HUMANA

La TSH, como su nombre lo dice, es una hormona que estimula a la tiroides. La TSH es esencial para un adecuado funcionamiento de esta glándula ya que promueve la captación de yodo, la síntesis de tiroglobulina y el crecimiento celular glandular. A pesar de las alteraciones propias del CTD, las células neoplásicas mantienen con normalidad la captación de yodo (M Schlumberger y Pacini 2003). La rhTSH es una forma recombinante de la TSH humana desarrollada para elevar los niveles de TSH antes del escaneo con I^{131} , de la realización de la prueba de tiroglobulina y antes del procedimiento de la RAI (Emerson y Torres 2003; M Schlumberger y Pacini 2003; Pacini et al. 2006). El uso de rhTSH estimula la captación de yodo por parte de los remanentes tiroideos. Así, la radiación que genera el I^{131} utilizado en la RAI elimina las células neoplásicas que no fueron extraídas durante la cirugía. Adicionalmente, con rhTSH no hay necesidad de la THW, por lo tanto, se evita el hipotiroidismo secundario a THW.



A partir de 2007, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de rhTSH como tratamiento adyuvante para la RAI de los remanentes tiroideos en pacientes con CTD, sin metástasis, que hayan requerido de tiroidectomía total o casi-total (Food & Drug Administration 2020). En 2009, la rhTSH fue aprobada por la European Medicines Agency (EMA) para utilizarse durante la RAI como estimulante pre-terapéutico de los remanentes tiroideos en pacientes con CTD sin metástasis distante que hayan requerido de tiroidectomía total o casi-total (European Medicines Agency 2018). Por otro lado, la rhTSH no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos de Perú (Ministerio de Salud del Perú 2018) pero ha sido aprobada en EsSalud para ser utilizada en dos circunstancias. Primero, fue aprobada mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-DEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, para el rastreo corporal total con I^{131} en pacientes con CTD intolerantes a suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia (IETSI-ESSALUD 2016b) y, luego, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-DEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, como medio para preparar a los pacientes posoperados de CTD y que requieren RAI pero que tienen contraindicación de THW (IETSI-ESSALUD 2019). El registro



sanitario de rhTSH (Thyrogen®), en Perú, venció en enero de 2019 pero se encuentra prorrogado hasta el pronunciamiento de la autoridad sanitaria, respecto a la solicitud de reinscripción presentada (DIGEMID 2020).

Según lo descrito por la FDA y EMA, la dosis de rhTSH es de 0.9 mg por vía intramuscular, seguida de otra dosis de 0.9 mg por vía intramuscular 24 horas después (European Medicines Agency 2018; Food & Drug Administration 2020). El precio de adquisición de rhTSH (Thyrogen®, Genzyme Co.) en ESSALUD es de S/ 4,957.98 por dos viales de 0.9 mg cada uno. Por lo tanto, este sería el costo de tratamiento por cada paciente.



Tabla 2. Registro sanitario de tirotropina recombinante humana (Thyrogen®) - DIGEMID

Registro sanitario	Denominación común internacional	Laboratorio	Presentación	Precio ¹
BE00933	Tirotropina recombinante humana (Thyrogen®)	GENZYME DEL PERU S.A.C.	Caja de cartón con 2 viales de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo liofilizado para solución inyectable.	S/ 4,957.98

¹ Precio obtenido del sistema SAP/R3-EsSalud.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de rhTSH en el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD, que requieren RAI y no tienen contraindicación de THW.



Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- National Health Service (NHS)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*



Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de neoplasias de tiroides:

- American Thyroid Association (ATA)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- Thyroid Cancer Survivor's Association (ThyCa)



Adicionalmente, se emplearon motores de búsqueda para las bases de datos: PubMed-Medline, the Cochrane Library y LILACS.

Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible, que permita obtener información para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos de búsqueda relacionados con la población de interés y la intervención en evaluación. Se emplearon términos controlados, términos generales de lenguaje libre y filtros específicos para cada motor de búsqueda.



Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 15 de enero de 2020 (fecha de la primera búsqueda bibliográfica).

Las estrategias de búsqueda de evidencia científica utilizadas se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda se enfocó, sobretodo, en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Para esta revisión se incluyeron GPC que brinden recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD, que requieren RAI y no tienen contraindicación para la suspensión de THW, ETS sobre el uso de rhTSH en estos pacientes, así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o RS (con o sin MA) que compararon el uso de rhTSH versus la THW. Solo se incluyeron aquellas publicaciones que estuviesen en idioma español o inglés.

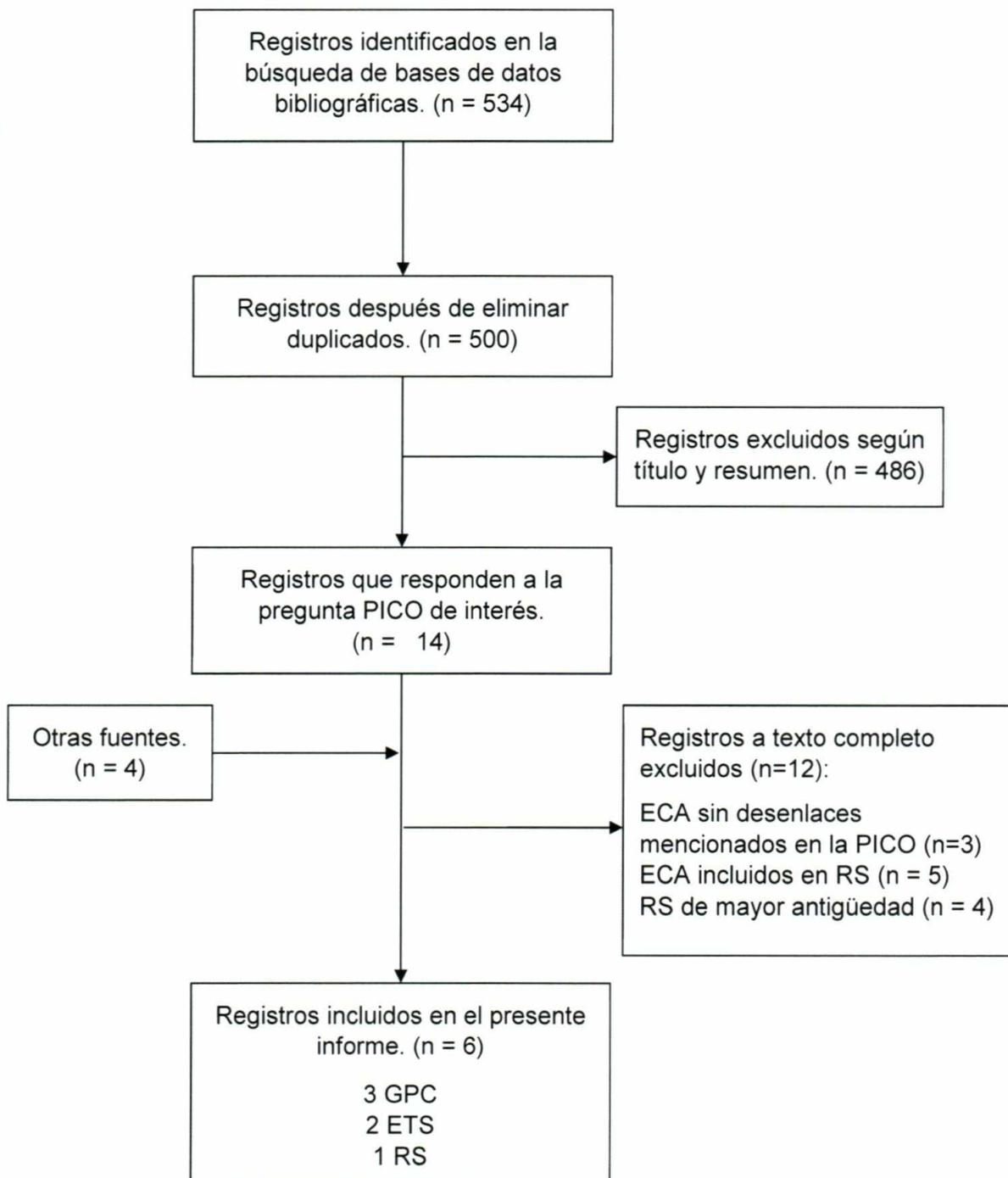
Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de 2007; año que se aprobó, por primera vez el uso de rhTSH como tratamiento adyuvante para la RAI. También se excluyeron ensayos clínicos publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos ensayos clínicos realizados en modelos no humanos u otros modelos *in vitro*.

La evidencia encontrada fue seleccionada manualmente tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- American Thyroid Association. “2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer” (Haugen et al. 2016).
- European Society for Medical Oncology (ESMO). “Thyroid cancer ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Pacini et al. 2012).
- Italian Society of Endocrinology (ISE). “Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology” (Pacini et al. 2016).



Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- European Association of Nuclear Medicine (EANM). “Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer” (Luster et al. 2008).

Esta GPC no fue incluida en el presente dictamen preliminar porque no puede evaluarse la calidad de la misma; dado que no menciona la metodología utilizada para su elaboración.



- Philippine College of Surgeons (PCS), Philippine Society of General Surgeons (PSGS) y Philippine Academy of Head and Neck Surgery, Inc. (PAHNSI). “Update on Certain Aspects of the Evidence-based Clinical Practice Guidelines on Thyroid Nodules (Focused on the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Thyroid Cancer)” (Tabangay-Lim et al. 2013).

Esta GPC no fue incluida en el presente dictamen preliminar porque no realiza recomendaciones sobre el tratamiento que deben recibir los pacientes posoperados de CTD como preparación para la RAI.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Ministerio de Salud Pública, Uruguay. *“Eficacia y seguridad del uso de TSH humana recombinante para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides”* (Demincio, Alemán, y Pérez-Galán 2011).
- Centro de colaboración del SUS: evaluación de tecnologías & excelencia en salud. *“Thyrogen ® (alfatirotopina) para elevación de TSH en pacientes con cáncer de tiroides post tiroidectomía”* (CCATES 2016).

Revisiones sistemáticas:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Xu et al., 2015. *“A Systematic Review of Adjuvant Interventions for Radioiodine in Patients with Thyroid Cancer”* (Xu et al. 2015).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Yoo et al., 2009. *“Preparation with recombinant humanized thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation after thyroidectomy: a systematic review”* (Yoo, Cosby, y Driedger 2009).
- Ma et al., 2010. *“Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer”* (Ma et al. 2010).
- Tu et al., 2014. *“Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis”* (Tu et al. 2014).
- Fu et al., 2015. *“Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis”* (Fu et al. 2015).

Estas RS fueron excluidas del presente dictamen preliminar porque sus respectivas búsquedas bibliográficas fueron realizadas antes que la búsqueda bibliográfica de la RS de Xu et al. Además, todos los ECA incluidos en estas RS también están incluidos en la RS de Xu et al.



Ensayos clínicos aleatorizados:

No se identificaron ECA adicionales a los ya incluidos en las RS previas.

Ensayos clínicos en desarrollo o no publicados:

No se identificaron EC que actualmente estén en desarrollo o que ya hayan sido terminados, pero cuyos resultados no hayan sido publicados.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

La evidencia utilizada en el presente dictamen preliminar es la misma que se utilizó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI (IETSI-ESSALUD 2019). Esto se debe a que el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 tuvo como objetivo evaluar el uso de rhTSH en pacientes con contraindicación de THW, pero debido a la escasez de evidencia, esta se utilizó como evidencia indirecta sobre el uso de rhTSH en pacientes sin contraindicación de THW. En consecuencia, la evidencia indirecta del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 por la naturaleza de la indicación a examinar responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



La descripción detallada y el análisis de la evidencia utilizada se encuentra disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-ESSALUD 2019).



V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de rhTSH en términos de: sobrevida global, calidad de vida e incidencia de eventos adversos, en comparación con THW, para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y no tienen contraindicación de THW. La evidencia utilizada en el presente dictamen preliminar consiste en tres GPC (elaboradas por ESMO, ISE y ATA) que brindan recomendaciones sobre los tratamientos que pueden utilizarse para preparar a los pacientes posoperados de CTD que requieren RAI, dos ETS (elaboradas por CCATES y el Ministerio de Salud Pública de Uruguay) que valoraron el uso de rhTSH en pacientes con CTD y una RS con MA (elaborada por Xu et al.) que comparó la eficacia y calidad de vida de rhTSH versus THW en pacientes con CTD.



La evidencia utilizada en el presente dictamen preliminar coincide con la evidencia utilizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI (IETSI-ESSALUD 2019). El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 tuvo como objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de rhTSH en población con contraindicación de THW; pero, debido a la ausencia de estudios en población con contraindicación de THW, se incluyó como evidencia indirecta en población sin contraindicación de THW. El presente dictamen preliminar tiene por objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de rhTSH en población sin contraindicación de THW; en consecuencia, la evidencia indirecta del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI por la naturaleza de la indicación a examinar se convierte en la evidencia directa del presente dictamen preliminar.



Tal como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 del IETSI (IETSI-ESSALUD 2019), las tres GPC coinciden en recomendar el uso de rhTSH en preparación para la RAI en pacientes posoperados de CTD. Sin embargo, difieren en los detalles de las recomendaciones y la evidencia utilizada para formular dichas recomendaciones. Con respecto a los detalles de las recomendaciones, las GPC de ESMO e ISE recomiendan que la preparación para la RAI debe realizarse utilizando rhTSH dándole preferencia por sobre la THW. Ambas GPC señalan que rhTSH y THW tienen similar eficacia, pero la rhTSH es más aceptada por los pacientes y adicionalmente ofrece una mayor calidad de vida (debido a la ausencia de hipotiroidismo secundario a THW). Debido a estas características, ISE toma en consideración a la THW solo cuando rhTSH no está disponible o no es asequible. Por otro lado, la GPC de ATA no muestra preferencia por rhTSH o THW. La evidencia utilizada por la GPC de ATA también muestra que rhTSH y THW tienen similar eficacia y que rhTSH muestra resultados a favor de una mejor calidad de vida. Sin embargo,

ATA resalta que las diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida solo están presentes en el corto plazo llegando a desaparecer luego de tres meses post RAI. Como se puede observar, rhTSH y THW son alternativas eficaces y aceptables como preparación para la RAI. La preferencia por rhTSH está basada en los resultados de calidad de vida, sin embargo, esta diferencia solo se presenta en el corto plazo y (como se detalla más adelante) la diferencia estadística en los puntajes de calidad de vida no es suficiente para traducirse en una diferencia de relevancia clínica.



Las conclusiones de las ETS sobre las similitudes y diferencias entre rhTSH y THW (en eficacia y calidad de vida) son iguales a las observadas en las GPC. Sin embargo, en las ETS, esto no se traduce en una preferencia hacia rhTSH por sobre THW. La ETS de CCATES concluye que no hay diferencia entre rhTSH y THW en la tasa de ablación de remanentes tiroideos de pacientes con CTD y como la diferencia en la calidad de vida no se sostiene por más de tres meses, ambas, rhTSH y THW son alternativas viables como método de preparación para la RAI en pacientes con CTD. Por otro lado, aunque la ETS del Ministerio de Salud Pública de Uruguay no menciona que las diferencias en la calidad de vida solo se presentan en el corto plazo, ésta optó por no incluir rhTSH en el formulario terapéutico de medicamentos porque no disponían de estudios económicos locales. En otras palabras, en Uruguay la preparación para la RAI en pacientes con CTD continúa siendo la THW. Aunque las posturas de ambas ETS son diferentes (CCATES presenta a rhTSH y THW como alternativas para la RAI; en cambio, el Ministerio de Salud Pública solo deja como alternativa la THW), ambas coinciden en no colocar a rhTSH como primera alternativa, incluso teniendo en cuenta distintas consideraciones (CCATES toma en cuenta la falta de sostenibilidad en las diferencias en calidad de vida; mientras que el Ministerio de Salud Pública de Uruguay toma en cuenta el factor económico). Así, resaltamos que el Ministerio de Salud Pública de Uruguay al agregar el componente económico local como parte de su análisis pone de manifiesto que rhTSH y THW no son diferentes en los desenlaces de relevancia clínica; por lo tanto, la decisión para optar por rhTSH o THW debe tomar en cuenta otras consideraciones.



Tal como se ha presentado en las GPC y las ETS, los resultados de la RS incluida en este dictamen preliminar sugieren que: i) rhTSH y THW tienen similar eficacia para la RAI (tasa de ablación de remanentes tiroideos) y ii) rhTSH tiene mejores resultados en la calidad de vida, pero limitada al corto plazo. Debido a la naturaleza de los tratamientos, es de esperar que la preparación con rhTSH no produzca la sintomatología propia del hipotiroidismo secundario a THW. Pero, también es de esperar que, en los pacientes preparados con la THW, el reinicio de la terapia de reemplazo hormonal post-RAI haga que la sintomatología del hipotiroidismo secundario a THW también desaparezca. Por este motivo, la magnitud de la diferencia en la calidad de vida es de suma importancia. Debido a las diferencias en los instrumentos de medición utilizados para evaluar la calidad de vida y en los grupos de comparación, la RS no pudo calcular una estimación agregada de la diferencia en el puntaje de calidad de vida. A pesar de





no tener una estimación agregada, los resultados individuales son consistentes en mostrar diferencias en la calidad de vida, en el corto plazo, a favor de rhTSH, sin embargo, esta desaparece con el tiempo. El tiempo de seguimiento más corto fue de 4 semanas post-RAI y en ese momento la diferencia estadística ya había desaparecido, por lo tanto, la desaparición de la diferencia en el puntaje de calidad de vida debió suceder antes (Pacini et al. 2006). Además, en la mayoría de casos, la magnitud de la diferencia en los puntajes de calidad de vida no fue suficiente para traducirse en una diferencia clínica relevante. En conclusión, podemos afirmar que rhTSH y THW también son similares en los desenlaces relacionados con calidad de vida.



En resumen, a la fecha, la evidencia disponible sugiere que en pacientes con CTD que no tienen contraindicación para THW, rhTSH es tan eficaz y segura como THW en la preparación para la RAI. La evidencia disponible sugiere que: i) rhTSH y THW tienen similar eficacia lo cual también es puesto de manifiesto por las GPC y ETS evaluadas en el presente dictamen preliminar, y, ii) en el corto plazo hay diferencia en el puntaje de calidad de vida a favor de rhTSH. Sin embargo, esta diferencia estadística no se traduce en una diferencia de relevancia clínica e incluso desaparece luego de reiniciarse la terapia de reemplazo con hormona tiroidea exógena. Las recomendaciones para preferir rhTSH por sobre THW están basadas principalmente en las diferencias observadas en el corto plazo en los puntajes de calidad de vida, pero, como se acaba de mencionar, esta diferencia no se traduce en una diferencia de relevancia clínica y además desaparece con el reinicio de la terapia de reemplazo hormonal. En este escenario, tal como lo hizo el Ministerio de Salud Pública de Uruguay, debemos tomar en cuenta otras consideraciones, como el alto precio de adquisición de rhTSH. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente.



Por todo lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que rhTSH es más eficaz o seguro que THW como preparación para la RAI, en pacientes con CTD. Así, THW persiste como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible la eficacia y seguridad de rhTSH en términos de: sobrevida global, calidad de vida e incidencia de eventos adversos, en comparación con placebo, para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD sin contraindicación de THW, y que requieren RAI.
- Tras la búsqueda sistemática de literatura, se incluyeron tres GPC (Pacini et al. 2012; Haugen et al. 2016; Pacini et al. 2016), dos ETS (Deminco, Alemán, y Pérez-Galán 2011; CCATES 2016) y una RS con MA (Xu et al. 2015) como evidencia para responder la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar.
- Con respecto a lo expuesto previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) El CTD es una enfermedad infrecuente y de buen pronóstico, y, ii) La evidencia disponible sugiere que rhTSH y THW tienen resultados similares en eficacia y calidad de vida en pacientes con CTD que son preparados para la RAI.
- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de rhTSH como parte del tratamiento de pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado que requieren terapia radioablativa y no tienen contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda la THW como preparación para la RAI en pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y no tienen contraindicación de THW. Esta alternativa de tratamiento es la que se usa actualmente en EsSalud y forma parte de las alternativas listadas en las GPC internacionales. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimiento, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Berg, G., G. Lindstedt, M. Suurkula, y S. Jansson. 2002. «Radioiodine Ablation and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer under Stimulation with Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone.» *Journal of Endocrinological Investigation* 25 (1): 44-52. <https://doi.org/10.1007/BF03343960>.

Cabanillas, Maria E., David G. McFadden, y Cosimo Durante. 2016. «Thyroid Cancer». *Lancet (London, England)* 388 (10061): 2783-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6).

CCATES. 2016. «Thyrogen® (alfatirotopina) para elevación de TSH en pacientes con cáncer de tiroides post tiroidectomía».

Deminco, A, A Alemán, y A Pérez-Galán. 2011. «Eficacia y seguridad del uso de TSH humana recombinante para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides.»

DIGEMID. 2020. «Registro de Productos Farmacéuticos». 2020. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Emerson, Charles H., y Mira S. T. Torres. 2003. «Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone: Pharmacology, Clinical Applications and Potential Uses». *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 17 (1): 19-38. <https://doi.org/10.2165/00063030-200317010-00003>.

European Medicines Agency. 2018. «Thyrogen». 2018. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thyroaen.

Food & Drug Administration. 2020. «Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products». Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&vArAppINo=204630>.

Fu, H., C. Ma, L. Tang, F. Wu, B. Liu, y H. Wang. 2015. «Recombinant Human Thyrotropin versus Thyroid Hormone Withdrawal in Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis.» *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society Of...* 59 (1): 121-28.

Hannoush, Zeina C., y Roy E. Weiss. 2016. «Thyroid Hormone Replacement in Patients Following Thyroidectomy for Thyroid Cancer». *Rambam Maimonides Medical Journal* 7 (1). <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10229>.

Haugen, Bryan R., Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, et al. 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* 26 (1): 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.



IETSI-ESSALUD. 2016a. «Eficacia y seguridad de dorafenib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.º 056-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016.» http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_056_SDEPFYOTS_DETS.pdf.

IETSI-ESSALUD. 2016b. «Uso de tiotropina recombinante humana (rhTSH) en rastreo corporal total con radioyodo (131I) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016.» http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_041_SDEPFYOTS_DETS.pdf.

IETSI-ESSALUD. 2019. «Eficacia y seguridad de tiotropina recombinante para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado que requieren terapia radioablativa y tienen contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019.» http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_053_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf.

INEN, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2019. «Casos nuevos de cáncer registrados en INEN, periodo 2000-2017». 2019. <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>.

Jarzab, B., D. Handkiewicz-Junak, y M. Gawkowska-Suwińska. 2000. «Recombinant Human TSH in the Diagnosis and Treatment.» *Nuclear Medicine Review. Central & Eastern Europe* 3 (1): 83-88.

Khosravi, Mohammad Hossein, Ali Kouhi, Masoumeh Saeedi, Ali Bagheriagh, y Mohammad Hosein Amirzade-Iranaq. 2017. «Thyroid Cancers: Considerations, Classifications, and Managements». En *Diagnosis and Management of Head and Neck Cancer*, editado por Zuhre Akarslan. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70128>.

Lee, Jandee, Mee Jin Yun, Kee Hyun Nam, Woong Youn Chung, Euy-Young Soh, y Cheong Soo Park. 2010. «Quality of Life and Effectiveness Comparisons of Thyroxine Withdrawal, Triiodothyronine Withdrawal, and Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone Administration for Low-Dose Radioiodine Remnant Ablation of Differentiated Thyroid Carcinoma.» *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 20 (2): 173-79. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0187>.

Luster, M., S. E. Clarke, M. Dietlein, M. Lassmann, P. Lind, W. J. G. Oyen, J. Tennvall, y E. Bombardieri. 2008. «Guidelines for Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer.» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35 (10): 1941-59. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>.

Ma, Chao, Jiawei Xie, Wanxia Liu, Guoming Wang, Shuyao Zuo, Xufu Wang, y Fengyu Wu. 2010. «Recombinant Human Thyrotropin (RhTSH) Aided Radioiodine Treatment for Residual or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer.» *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 11 (noviembre): CD008302. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008302.pub2>.



Mallick, Ujjal, Clive Harmer, Beng Yap, Jonathan Wadsley, Susan Clarke, Laura Moss, Alice Nicol, et al. 2012. «Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer.» *The New England Journal of Medicine* 366 (18): 1674-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109589>.

McDougall, I. R., y R. J. Weigel. 2001. «Recombinant Human Thyrotropin in the Management of Thyroid Cancer.» *Current Opinion in Oncology* 13 (1): 39-43.

Ministerio de Salud del Perú. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud».

National Cancer Institute. 2016. «Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts». 2016. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.

Pacini, F., E. Brianzoni, C. Durante, R. Elisei, M. Ferdeghini, L. Fugazzola, S. Mariotti, y G. Pellegriti. 2016. «Recommendations for Post-Surgical Thyroid Ablation in Differentiated Thyroid Cancer: A 2015 Position Statement of the Italian Society of Endocrinology.» *Journal of Endocrinological Investigation* 39 (3): 341-47. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0375-7>.

Pacini, F., M. G. Castagna, L. Brilli, G. Pentheroudakis, y on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. 2012. «Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.» *Annals of Oncology* 23 (suppl 7): vii110-19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds230>.

Pacini, F., P. W. Ladenson, M. Schlumberger, A. Driedger, M. Luster, R. T. Kloos, S. Sherman, et al. 2006. «Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study.» *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (3): 926-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1651>.

Perros, Petros, Kristien Boelaert, Steve Colley, Carol Evans, Rhordi M. Evans, Georgina Gerrard Ba, Jackie Gilbert, et al. 2014. «Guidelines for the Management of Thyroid Cancer.» *Clinical Endocrinology* 81 Suppl 1 (julio): 1-122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>.

Roman, Benjamin R., Luc G. Morris, y Louise Davies. 2017. «The Thyroid Cancer Epidemic, 2017 Perspective.» *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 24 (5): 332-36. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000359>.

Schlumberger, M, y F Pacini. 2003. *Recombinant TSH use in papillary and follicular thyroid cancer; thyroid tumors*. 2nd ed. Paris: Editions Nucleon.

Schlumberger, Martin, Bogdan Catargi, Isabelle Borget, Desiree Deandreis, Slimane Zerdoud, Boumediene Bridji, Stephane Bardet, et al. 2012. «Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer.» *The New England Journal of Medicine* 366 (18): 1663-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108586>.

Schmidbauer, Benedikt, Karin Menhart, Dirk Hellwig, y Jirka Grosse. 2017. «Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art.» *International Journal of Molecular Sciences* 18 (6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061292>.



Tabangay-Lim, Ida Marie, Fernando L. Lopez, Luisa D. Aquino, Cheryl L. Cucueco, Leonardo O. Ona III, y Jose Modesto B. Abellera III. 2013. «Update on Certain Aspects of the Evidence-based Clinical Practice Guidelines on Thyroid Nodules (Focused on the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Thyroid Cancer)». *Philippine journal of surgical specialties* 68 (1).



Taïeb, D., F. Sebag, M. Cherenko, K. Baumstarck-Barrau, C. Fortanier, B. Farman-Ara, C. De Micco, et al. 2009. «Quality of Life Changes and Clinical Outcomes in Thyroid Cancer Patients Undergoing Radioiodine Remnant Ablation (RRA) with Recombinant Human TSH (RhTSH): A Randomized Controlled Study». *Clinical Endocrinology* 71 (1): 115-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03424.x>.

Tu, Jian, Siwen Wang, Zijun Huo, Ying Lin, Xiaoxi Li, y Shenming Wang. 2014. «Recombinant Human Thyrotropin-Aided versus Thyroid Hormone Withdrawal-Aided Radioiodine Treatment for Differentiated Thyroid Cancer after Total Thyroidectomy: A Meta-Analysis.» *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 110 (1): 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.12.018>.

Xu, Gangzhu, Tao Wu, Liqiao Ge, y Wen Li. 2015. «A Systematic Review of Adjuvant Interventions for Radioiodine in Patients with Thyroid Cancer.» *Oncology Research and Treatment* 38 (7-8): 368-72. <https://doi.org/10.1159/000433486>.



Yoo, J., R. Cosby, y A. Driedger. 2009. «Preparation with Recombinant Humanized Thyroid-Stimulating Hormone before Radioiodine Ablation after Thyroidectomy: A Systematic Review.» *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 16 (5): 23-31. <https://doi.org/10.3747/co.v16i5.306>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

Búsqueda	Descriptorios	Resultados
#1	thyrotropin[Title/Abstract]	17478
#2	TSH	30689
#3	#1 OR #2	41094
#4	recombinant human[Title/Abstract]	40487
#5	alfa[Title/Abstract]	9686
#6	alpha[Title/Abstract]	942207
#7	#4 OR #5 OR #6	984006
#8	#3 AND #7	3355
#9	rhTSH[Title/Abstract]	542
#10	Thyrogen[Title/Abstract]	60
#11	#8 OR #9 OR #10	3489
#12	neoplasm	3351047
#13	neoplasms	3306051
#14	carcinoma	941278
#15	carcinomas	970832
#16	adenocarcinoma	420625
#17	adenocarcinomas	427559
#18	cancer	4016753
#19	cancers	3367379
#20	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	4125002
#21	thyroid	212064
#22	#20 AND #21	83653
#23	#11 AND #22	966
#24	iodine 131	3044
#25	iodine131	25
#26	iodine-131	3044
#27	"I 131"	4413
#28	I131	858
#29	I-131	4413
#30	131I	8694
#31	131-I	5209
#32	"131 I"	5209
#33	"131 iodine"	270
#34	131iodine	152
#35	131-iodine	270





#36	radioiodine	8614
#37	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	25660
#38	#11 AND #22 AND #37	460
#39	differentiated	616142
#40	papillary	66942
#41	follicular	68489
#42	#39 OR #40 OR #41	730183
#43	#11 AND #22 AND #37 AND #42	372

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Thyrotropin	1968
#2	TSH	2369
#3	#1 OR #2	3176
#4	Recombinant human	12664
#5	Alfa	6893
#6	Alpha	42720
#7	#4 OR #5 OR #6	57982
#8	#3 AND #7	295
#9	rhTSH	92
#10	Thyrogen	18
#11	#8 OR #9 OR #10	317
#12	Cancer*	182671
#13	Neoplasm*	77903
#14	Carcinoma*	42453
#15	Adenocarcinoma*	11020
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	203233
#17	Thyroid	7981
#18	#16 AND #16	2297
#19	#11 AND #18	99
#20	Differentiated	3438
#21	Papillary	1710
#22	Follicular	5032
#23	#20 OR #21 OR #22	9814
#24	#11 AND #18 AND #23	60



Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	tw:(recombinant human thyrotropin)	43
#2	tw:(thyrogen)	4
#3	tw:(rhTSH)	21
#4	tw:(alfa thyrotropin)	40
#5	tw:(alpha thyrotropin)	58
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	102

