



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETS



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 053-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROTROPINA 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



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-IETS

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza – 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

Los miembros del equipo redactor declaran 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 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. Lima-Perú. 2019.

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
EMA	European Medicines Agency.
EMBASE	Excerpta Medica Database.
ESMO	European Society for Medical Oncology.
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de práctica clínica.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
ISE	<i>Italian Society of Endocrinology</i>
LILACS	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
NHS	<i>National Health Service</i>
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa Outcome
RAI	Yodo radioactivo
RS	Revisión sistemática
rhTSH	Tiroides recombinante humana
SMC	Scottish Medicines Consortium
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
THW	Hormona tiroidea



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
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	24
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	26
V. DISCUSIÓN.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES.....	31
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
IX. ANEXOS.....	38
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	38
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	39



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de tiroides es una neoplasia infrecuente (incidencia mundial alrededor de 15.0/100 000 varones y 22.0/100 000 mujeres); aunque se estima que entre el 70 % y 90 % de estos casos corresponde a un sobrediagnóstico. Se estima que la supervivencia a los 5 años es del 98.1 %, aproximadamente. En Perú, en el año 2017, se diagnosticaron 637 nuevos casos de cáncer de tiroides en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El cáncer de tiroides que se forma a partir de las células epiteliales foliculares se denomina cáncer de tiroides diferenciado (CTD).
- El tratamiento primario estándar del CTD es la extracción quirúrgica del tumor. Después de una tiroidectomía total, o casi-total, puede ser necesario eliminar los remanentes tiroideos con yodo radioactivo (RAI, por sus siglas en inglés) con la finalidad de eliminar cualquier tumor residual microscópico. La absorción y retención del I^{131} es optimizada cuando el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) se eleva. Esta elevación se consigue con la suspensión de la terapia de reemplazo con hormona tiroidea (THW, por sus siglas en inglés) pero este déficit de hormona tiroidea también induce un hipotiroidismo clínico.
- Actualmente, en ESSALUD, los pacientes con CTD que requieren RAI de restos tiroideos son preparados mediante THW. Sin embargo, en pacientes con determinadas enfermedades pre-existentes, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo secundario a la THW no solo afectan la calidad de vida del paciente también pueden poner en riesgo su vida o impactar negativamente sobre la enfermedad pre-existente.
- La TSH recombinante humana (rhTSH, por sus siglas en inglés) es una forma recombinante de la TSH humana y fue desarrollada para elevar los niveles de TSH antes del escaneo con radioyodo, la prueba de tiroglobulina y la RAI. Durante la preparación del paciente para la RAI, el uso de rhTSH estimula la captación de yodo a la vez que evita las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo secundario a la THW prolongada.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad de rhTSH en términos de supervivencia global, calidad de vida e incidencia de eventos adversos, en comparación con placebo, para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD con contraindicación de THW y que requieren RAI.
- No se encontró evidencia que responda directamente al objetivo del presente dictamen preliminar. La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia indirecta encontrada luego de una búsqueda sistemática, con respecto





a 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. Al respecto, se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2012, la *American Thyroid Association* (ATA) en 2015 y la *Italian Society of Endocrinology* (ISE) en 2016; dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) elaboradas por El Ministerio de Salud Pública de Uruguay en 2011 y el *Centro de colaboración del SUS: evaluación de tecnología & excelencia en salud* (CCATES) en 2016; y, una revisión sistemática (RS) publicada en 2015.



- Las GPC coinciden en recomendar rhTSH, como preparación previa a la RAI, pero difieren en: los detalles de la recomendación, la evidencia utilizada para formular sus recomendaciones y la valoración de la calidad de dicha evidencia. ESMO e ISE recomiendan rhTSH como método de elección para la RAI mientras que la ATA señala que rhTSH puede utilizarse cuando la THW está contraindicada. Sobre la valoración de la evidencia, ESMO considera que la evidencia utilizada (dos ECA) tiene bajo riesgo de sesgo, ISE no brinda información sobre la calidad de la evidencia utilizada (tres ECA, uno de ellos fue un ensayo de no-inferioridad) y ATA considera que la evidencia utilizada (seis ECA y siete estudios observacionales) es de baja calidad a pesar de incluir la evidencia utilizada por ESMO e ISE. Finalmente, aunque ATA formula una recomendación para pacientes con contraindicación de THW, esta recomendación está basada en estudios realizados en pacientes elegibles para THW. Por lo tanto, esta sería evidencia indirecta para la población de interés de este dictamen.



- Las ETS coinciden en que la eficacia de rhTSH es similar a la THW, pero la conclusión sobre el uso de rhTSH difiere entre ambas. CCATES concluye que no hay diferencia entre rhTSH y THW, pero no brinda información metodológica sobre la búsqueda, selección y valoración de la evidencia; ni sobre la formulación de recomendaciones. Por otro lado, el Ministerio de Salud Pública de Uruguay concluye que rhTSH es eficaz y segura, pero decidió no incluirla en el formulario terapéutico de medicamentos de Uruguay debido a la ausencia de estudios económicos locales. En otras palabras, esta decisión está basada en el aspecto económico y no en la eficacia o seguridad de rhTSH.
- Los resultados de la RS de Xu et al., 2015 sugieren que rhTSH y THW tienen similar eficacia, pero la calidad de vida es mejor preservada con rhTSH. Sin embargo, después de reiniciar la terapia de reemplazo hormonal, la calidad de vida de los pacientes que recibieron THW mejora porque los síntomas del hipotiroidismo disminuyen progresivamente hasta desaparecer. Las diferencias significativas, a favor de rhTSH, en los diferentes puntajes utilizados para valorar

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROTROPINA 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



la calidad de vida no son muy grandes y no se traducen en una diferencia clínicamente significativa. En consecuencia, el impacto sobre la calidad de vida también sería similar entre rhTSH y THW. Finalmente, los ECA incluidos en esta RS se realizaron en una población distinta a la población de interés del presente dictamen, por lo tanto, también son evidencia indirecta.

- Las poblaciones de los ECA utilizados en las GPC, ETS y RS son diferentes a la población de interés del dictamen, pero los resultados de los ECA pueden aplicarse a nuestra población de interés. Los ECA fueron realizados en población que podía recibir THW lo cual es opuesto a la población de interés del presente dictamen (pacientes con contraindicación de THW). Sin embargo, dado que la evidencia disponible sugiere que rhTSH y THW presentan similar eficacia y seguridad como preparación para la RAI, en pacientes con CTD y que la población de interés del presente dictamen tiene contraindicación de THW, podemos asumir que rhTSH es una alternativa válida, como preparación previa a la RAI, para los pacientes con contraindicación de THW.



- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de rhTSH como parte del tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y tienen contraindicación de THW, según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de tirotropina recombinante en pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado con contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena y que requieren terapia radioablativa. Así, el Dr. Rubén Darío Herrera Vera y la Dra. Celia Aguilar Ramirez, médicos especialistas en medicina nuclear, de la Red Asistencial Arequipa, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del petitorio de tirotropina recombinante según las siguientes preguntas PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial Arequipa

PICO 1

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 (tirotropina recombinante).
Comparador	Suspensión de terapia hormonosupresiva 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.

PICO 2

Población	Paciente post operado de cáncer diferenciado de tiroides (papilar), que requiere terapia radioablativa de restos tiroideos.
Intervención	Terapia radioablativa de restos tiroideos con yodo radioactivo con uso de TSH recombinante (tirotropina recombinante)
Comparador	No hay comparador disponible aprobado en ESSALUD.
Desenlace	Buena estimulación de TSH sérica con el uso de TSH recombinante humana, a fin de evitar 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 los médicos especialistas en medicina nuclear, Dr. Daniel Santos Orihuela y 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 los especialistas

Población	Pacientes adultos posoperados de cáncer de tiroides diferenciado con contraindicación* de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena, y que requieren de terapia radioablativa.
Intervención	Tirotropina recombinante.
Comparador	Placebo
Desenlace	Sobrevida global. Eventos adversos. Calidad de vida.

*Pacientes trasplantados, comorbilidad u otra contraindicación.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de tiroides es una neoplasia que se desarrolla a partir de las células de la glándula tiroides. La incidencia mundial de cáncer de tiroides está alrededor de 15.0/100 000 varones y alrededor de 22.0/100 000 mujeres; aunque se estima que entre el 70 % y 90 % de estos casos corresponden a lesiones asintomáticas detectadas en exámenes de rutina (sobre diagnóstico) (Roman, Morris, y Davies 2017). Estudios poblacionales sugieren que el incremento reciente en la incidencia de cáncer de tiroides obedece principalmente a este sobre diagnóstico; sin embargo, la incidencia real de cáncer de tiroides también ha incrementado; aunque en pequeña magnitud (Seib y Sosa 2019). En Estados Unidos, entre los años 2012 y 2016, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 51 años y el 44 % de los casos incidentes sucedió entre los 45 y 64 años. Se estima que durante el 2019 se diagnosticarán 52,070 casos nuevos de cáncer de tiroides (3 % de todos los nuevos casos de cáncer) y ocurrirán 2,170 muertes debidas al cáncer de tiroides (0.4 % de todas las muertes por cáncer) (National Cancer Institute 2019). Adicionalmente, se estima que la sobrevida a los 5 años es del 98.1 %, aproximadamente. En Perú, en el año 2017, se diagnosticaron 637 nuevos casos de cáncer de tiroides en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. De ellos, 545 (85.56 %) ocurrieron en mujeres (INEN 2019).

Existen múltiples formas de clasificar el cáncer de tiroides. La clasificación más utilizada distingue tres tipos de cáncer de tiroides: cáncer diferenciado, carcinoma anaplásico y los cánceres raros. Se denomina cáncer de tiroides diferenciado (CTD) a las neoplasias que se forman a partir de las células epiteliales foliculares (CTD papilar y CTD folicular).

El CTD es el más frecuente de todos los cánceres de tiroides (95 % aproximadamente) (Khosravi et al. 2017). Adicionalmente, la American Thyroid Association (ATA) clasifica el CTD basado en el riesgo de recurrencia. Esta clasificación distingue tres tipos de CTD: 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).

<p>Riesgo Bajo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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-regionales¹. • 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). - 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>	<ul style="list-style-type: none"> - 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>	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

¹ Se refiere a la invasión de tejido en la región donde se encuentra el tumor.

El tratamiento primario estándar del CTD es la extracción quirúrgica del tumor. La extensión de la cirugía depende de las características del CTD. Tal es así, que los tumores unifocales con tamaño menor a 4 cm pueden manejarse mediante una lobectomía, pero tumores de mayor tamaño requerirán de una tiroidectomía total o casi-total. En los casos de tiroidectomía total o casi-total, puede ser necesario eliminar los remanentes tiroideos con yodo radioactivo (I^{131}) con la finalidad de eliminar cualquier tumor residual microscópico. La decisión de realizar la radioablación con I^{131} (RAI) depende del riesgo de recurrencia, los hallazgos quirúrgicos y los hallazgos patológicos (Cabanillas, McFadden, y Durante 2016; Khosravi et al. 2017; Schmidbauer et al. 2017). La RAI ha mostrado ser eficaz en mejorar la sobrevida en pacientes con alto riesgo de recurrencia, pero los resultados en pacientes con riesgo bajo o intermedio son controversiales (Khosravi et al. 2017; Schmidbauer et al. 2017).

La RAI requiere que el tejido tiroideo remanente absorba el I^{131} , lo cual se consigue aumentando los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés). La absorción y retención del I^{131} es optimizada cuando el nivel de TSH (también llamada tirotropina) es alto (McDougall y Weigel 2001). Una de las formas de incrementar el nivel sérico de TSH es la suspensión de la hormona tiroidea (THW, por sus siglas en inglés) pero el déficit de hormona tiroidea también induce un hipotiroidismo clínico secundario a la THW.

Aunque la mayoría de signos y síntomas de hipotiroidismo secundario a THW no amenazan la vida del paciente y se resuelven luego de reiniciar el tratamiento de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena, la calidad de vida del paciente es muy afectada durante el periodo hipotiroideo (Jarzab, Handkiewicz-Junak, y Gawkowska-Suwińska 2000). Los eventos adversos observados con mayor frecuencia son: hinchazón periorbital, intolerancia al calor e incremento de peso (más del 50% de los casos), seguido de: disminución de la frecuencia cardiaca, constipación, ronquera y sequedad de la piel (entre 20 % y 50 % de los casos) y seguido de: disminución de la sudoración, parestesia, piel áspera y sordera (menos del 20 % de los casos). Adicionalmente, el hipotiroidismo secundario a THW también pueden producir complicaciones cardiacas, cerebrovasculares, pulmonares o neurológicas; especialmente en pacientes enfermedad pre-existente, por ejemplo: insuficiencia circulatoria, insuficiencia renal o enfermedad cerebral isquémica (Jarzab, Handkiewicz-Junak, y Gawkowska-Suwińska 2000). Por este motivo, la THW está contraindicada en enfermedades como: antecedentes de complicaciones serias durante episodios previos de suspensión de la terapia de reemplazo hormonal (gastritis severa que requiere hospitalización, depresión mayor u otros síntomas severos que afecten la calidad de vida el pacientes), enfermedades concomitantes que pueden ser potenciadas debido a la suspensión de tiroxina (insuficiencia circulatoria, insuficiencia renal, enfermedad cerebral isquémica, entre otros), riesgo de compresión del tejido neural (especialmente en pacientes con metástasis cerebral o espinal) y 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, los pacientes con CTD que requieren RAI de restos tiroideos son preparados mediante THW. Sin embargo, en pacientes con determinadas enfermedades pre-existentes, las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo secundario a la THW no solo afectan la calidad de vida del paciente también pueden poner en riesgo su vida o impactar negativamente sobre la enfermedad pre-existente. Por este motivo, los especialistas locales consideran que en los pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y tienen contraindicación de suspensión del reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena, el uso de tirotropina recombinante humana (rhTSH, por sus siglas en inglés) permitiría preparar al paciente para recibir la RAI, evitando las consecuencias negativas del hipotiroidismo secundario a THW. Adicionalmente, los especialistas locales también manifiestan que la RAI se puede realizar pocos días después de administrar rhTSH lo cual permitiría al paciente volver a su actividad laboral en menor tiempo. En contraste, con la THW, los pacientes deben esperar de 3-6 semanas después de la cirugía para que la TSH endógena se incremente lo suficiente para que pueda realizarse la RAI. Por todo ello, se ha solicitado al IETSI la evaluación de rhTSH para dicha población.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TIROTROPINA RECOMBINANTE HUMANA



La TSH es un estimulante específico de la tiroides, esencial para la función tiroidea, promoviendo la captación de yodo, la síntesis de tiroglobulina, y el crecimiento celular. Los CTD mantienen algunas características de la glándula tiroidea normal; entre ellas, la captación de yodo y la síntesis de tiroglobulina estimulada por la TSH (Schlumberger M y Pacini F 2003). Gracias al desarrollo tecnológico del ADN recombinante, se pudo crear la TSH recombinante humana (rhTSH, por sus siglas en inglés) también llamada tirotropina alfa. La rhTSH es una forma recombinante, altamente purificada, de la TSH humana y fue desarrollada para elevar los niveles de TSH antes del escaneo con radioyodo y la prueba de tiroglobulina así como para la RAI (Schlumberger M y Pacini F 2003; Emerson y Torres 2003; Pacini et al. 2006). Durante la preparación del paciente para la RAI, el uso de rhTSH estimula la captación de yodo a la vez que evita las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo secundario a la THW prolongada.

Inicialmente, la rhTSH solo era usada solo como herramienta diagnóstica adyuvante luego se aprobó para ser utilizada como tratamiento adyuvante durante la RAI. En 1998, la FDA aprobó el uso de rhTSH como herramienta diagnóstica adyuvante para la evaluación de tiroglobulina sérica en pacientes con CTD. A partir de diciembre de 2007, la 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 (U.S. Food and Drug Administration, 2019). De manera similar en la Unión Europea la rhTSH cuenta con autorización comercial como herramienta diagnóstica desde el año 2000. A partir de noviembre de 2009, la rhTSH fue aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) como estimulante pre-terapéutico para la RAI de los remanentes tiroideos en pacientes con CTD, sin metástasis distante, que hayan requerido de tiroidectomía total o casi-total (European Medicines Agency, 2018). En Perú, el registro sanitario de rhTSH (Thyrogen ®) venció en enero de 2019 pero, a la fecha, la vigencia se tiene como prorrogada hasta el pronunciamiento de la autoridad sanitaria respecto a la solicitud de reinscripción presentada (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú - DIGEMID 2019). Por otro lado, la rhTSH no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (Ministerio de Salud del Perú 2018) pero su uso ha sido aprobado en ESSALUD mediante el dictamen preliminar N.º 041-DEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, para el rastreo corporal corporal total con I^{131} en pacientes con CTD intolerantes a suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia (IETSI-EsSalud 2016).

De acuerdo con las indicaciones señaladas por FDA y EMA, el esquema de uso de rhTSH consiste en administrar 0.9 mg de rhTSH por vía intramuscular, seguida de otra dosis de 0.9 mg por vía intramuscular 24 horas después (U.S. Food and Drug Administration, 2019; European Medicines Agency, 2018). El precio de adquisición de rhTSH (Thyrogen ®, Genzyme Co.) en ESSALUD es 4,957.98 soles por los dos viales de 0.9mg 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 con contraindicación de THW y que requieren RAI.

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)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *Thyroid Cancer Survivor's Association (ThyCa)*

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

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline, the Cochrane Library y LILACS. La búsqueda se enfocó, sobretodo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple, así como términos controlados relacionados a la población de interés y la intervención según la pregunta PICO especificada.

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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y la fórmula en evaluación. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés:

Intervención: Thyrotropin Alfa, recombinant human thyrotropin, recombinant human TSH, rhTSH, Thyrogen.

La evidencia encontrada producto de esta búsqueda fue elegida manualmente tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

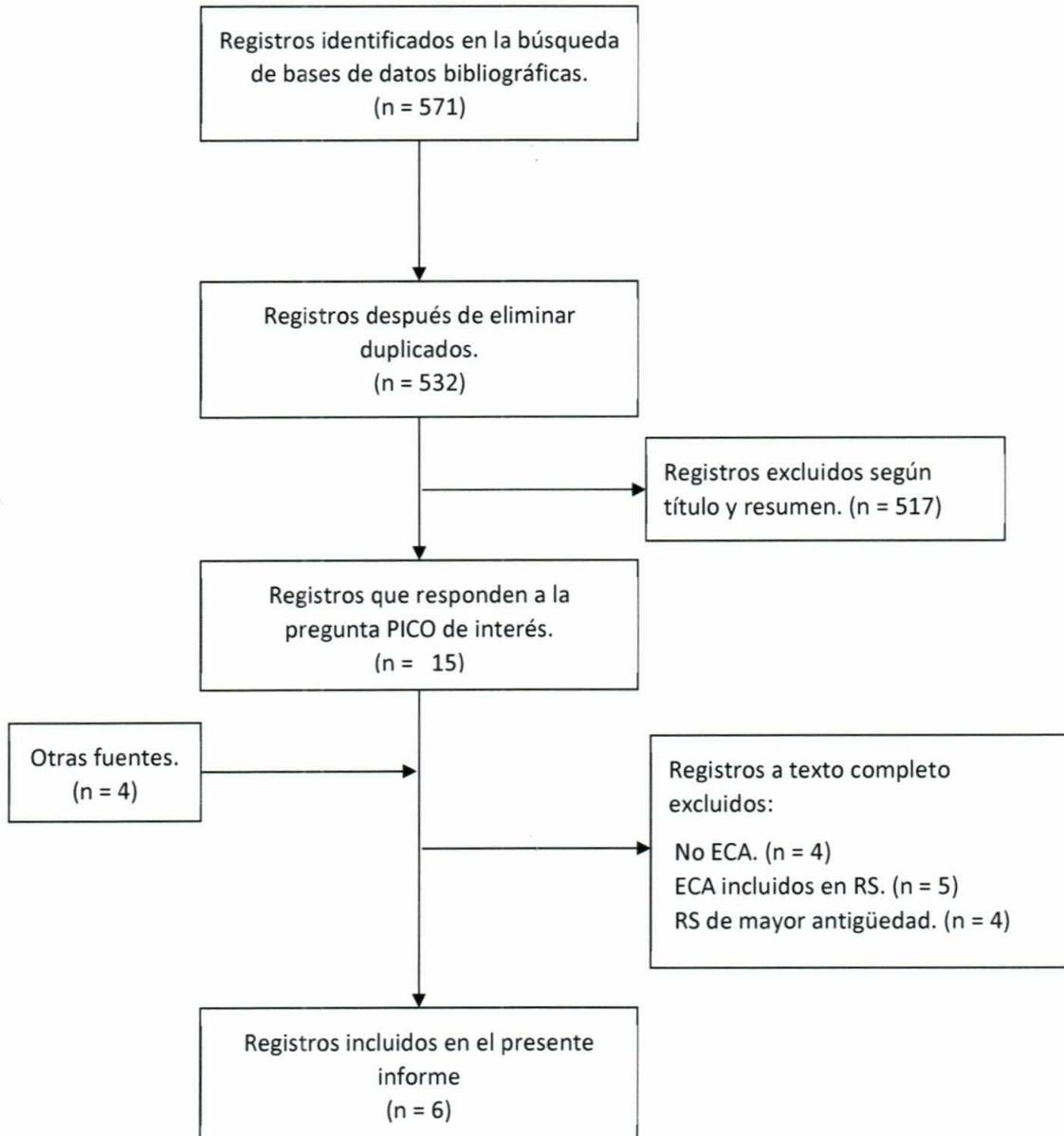
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para esta revisión se incluyeron GPC sobre el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD con contraindicación de THW y que requieren RAI, así como ETS, RS (con o sin MA) o ECA sobre el uso de rhTSH en estos pacientes.

Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de que rhTSH esté disponible en el mercado, ECA publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos ECA realizados en modelos no humanos u otros modelos in vitro.

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 porque no menciona la metodología utilizada para el desarrollo de la misma. Además, no formula recomendaciones propiamente dichas.

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” (Deminco, 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 porque la búsqueda de literatura fue realizada con anterioridad con respecto a RS de Xu et al., 2015; no obstante, 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.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

European Society for Medical Oncology (ESMO) – “*Thyroid cancer ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (Pacini et al. 2012)

Esta GPC fue desarrollada de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de ESMO («ESMO Clinical Practice Guidelines: Methodology | ESMO» s. f.). Brevemente, la literatura relevante es seleccionada por los autores de la GPC. El nivel de evidencia (I-V) es evaluado en términos de: número de ensayos clínicos, tamaño de muestra, metodología empleada, riesgo de sesgo y heterogeneidad de los resultados. El grado de recomendación (A-E) incorpora la información del nivel de evidencia y la significancia clínica del beneficio o daño producido por la terapia evaluada. Finalmente, la GPC es revisada por tres especialistas independientes, miembros de ESMO y representantes de los pacientes.

Recomendaciones

Esta GPC refiere que el método de elección para preparar al paciente con el fin de realizar la radioterapia con yodo, es el uso de rhTSH mientras el paciente mantiene el tratamiento de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena. Esta recomendación tiene clasificación I, A. La clasificación I significa que la evidencia proviene al menos de un ECA grande con buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgo) o de un MA de ECA bien conducidos con resultados consistentes. La clasificación A, quiere decir que la recomendación es fuerte, con evidencia de eficacia con beneficio clínico substancial.

Evidencia utilizada para la recomendación de la tecnología de interés

Esta GPC utilizó los resultados de eficacia de dos ECA (Pacini et al. 2006; Chianelli et al. 2009), cuyos resultados mostraron que rhTSH es tan eficaz como THW, pero tiene mayor aceptación de parte de los pacientes. Pacini et al. reportaron que la eficacia de la RAI y la concentración de tiroglobulina fue similar para rhTSH y THW, pero, la calidad de vida fue mayor en el grupo que recibió rhTSH, comparado con el grupo que recibió THW. Chianelli et al. también reportaron que rhTSH y THW son similares en el control de los niveles de tiroglobulina. Adicionalmente, un ECA (Elisei et al. 2009) y un estudio retrospectivo (Tuttle et al. 2008) reportaron que rhTSH y THW mostraron similar tasa de recurrencia en el corto plazo.

Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Esta GPC señala que su elaboración se desarrolló de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de ESMO. Sin embargo, estos procedimientos no brindan detalles sobre el proceso de búsqueda y





selección de la evidencia. ESMO utiliza el Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System para establecer el nivel de evidencia y el grado de recomendación, pero no describe el proceso de formulación de las recomendaciones por parte de los autores. Sobre la recomendación de interés para el presente dictamen, la GPC muestra la evidencia utilizada y contrasta los riesgos y beneficios de utilizar rhTSH en lugar de THW en la preparación del paciente con CTD para poder recibir la RAI. Sin embargo, la evidencia utilizada corresponde a estudios comparativos entre rhTSH y THW. En otras palabras, los pacientes que participaron de dichos estudios no tenían contraindicación de THW (población de interés del presente dictamen preliminar). Por lo tanto, los resultados de estos estudios son evidencia indirecta para la población de interés del presente dictamen preliminar. Finalmente, de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de ESMO, toda GPC de ESMO cuenta con revisores externos (especialistas independientes y representantes de los pacientes); lo cual confiere otros puntos de vista para la formulación de las recomendaciones.



En conclusión, la recomendación brindada por esta GPC responde indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Por otro lado, la falta de información sobre la metodología utilizada para búsqueda, selección y valoración crítica de la evidencia, así como del proceso de formulación de recomendaciones limita la confianza en dichas recomendaciones.



American Thyroid Association – “2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer” (Haugen et al. 2016)

El objetivo de esta GPC es informar sobre la mejor evidencia disponible (y sus limitaciones) relacionada con el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado.

Para la elaboración de esta GPC se creó un grupo de trabajo con especialistas de diversas áreas (endocrinología, cirugía, medicina nuclear, radiología, patología, oncología, diagnóstico molecular y epidemiología). Con el objetivo de tener nuevas perspectivas, un tercio del equipo de trabajo era reemplazado en cada iteración de la GPC. Se adoptó el sistema de graduación del *American College of Physicians* (ACP) para valorar críticamente la evidencia disponible y para clasificar la fuerza de las recomendaciones brindadas. Antes de iniciar la revisión bibliográfica, los miembros del grupo de trabajo recibieron asesoría sobre la realización de búsquedas bibliográficas en bases de datos electrónicas, análisis crítico de artículos científicos y justificación de la fuerza de las recomendaciones. Por cada pregunta, un revisor primario realizaba la búsqueda bibliográfica, realizaba el análisis crítico de la evidencia y formulaba recomendaciones. Esta información era evaluada por un revisor par y posteriormente

presentada para la revisión por parte de todo el grupo de trabajo. El manuscrito era revisado regularmente hasta que no hubiese más sugerencias para futuras revisiones. Los miembros del grupo de trabajo no recibieron financiamiento de la *American Thyroid Association* ni de la industria farmacéutica para la elaboración de esta GPC.



Recomendación

Ante la pregunta ¿Puede usarse rhTSH (Thyrogen) como alternativa a la THW para la ablación de remanentes o como terapia adyuvante en pacientes con tiroidectomía total o casi-total? La recomendación 54 (D) señala que en pacientes con CTD de cualquier nivel de riesgo, con comorbilidad significativa que pueda impedir la THW previa a la radioterapia ablativa, debe considerarse la preparación con rhTSH. Las comorbilidades significativas incluyen: a) aquellas condiciones médicas o psiquiátricas que puedan ser exacerbadas debido al hipotiroidismo producido por la THW, y, b) la falta de una adecuada respuesta de la TSH endógena durante la THW. Esta recomendación es clasificada como una recomendación fuerte con evidencia de baja calidad. Esta clasificación obedece a que la evidencia disponible corresponde a estudios observacionales y estudios de casos; por lo tanto, la recomendación puede cambiar de acuerdo con los resultados de evidencia de mayor calidad.



Evidencia utilizada para la recomendación de la tecnología de interés

Esta GPC utilizó los resultados de seis ECA para contrastar la eficacia y seguridad a corto plazo entre rhTSH y THW en pacientes con CTD sin metástasis (Lee et al. 2010; Chianelli et al. 2009; Mallick et al. 2012; Pacini et al. 2006; Schlumberger et al. 2012; Taïeb et al. 2009). Los seis ECA reportaron que la tasa de éxito en la ablación de remanentes tumorales fue similar entre rhTSH y THW. Además, cinco de estos ECA reportaron que la calidad de vida relacionada a la salud, poco tiempo después de la ablación, era significativamente mejor en aquellas personas que recibieron rhTSH comparada con la obtenida mediante THW (Lee et al. 2010; Mallick et al. 2012; Pacini et al. 2006; Schlumberger et al. 2012; Taïeb et al. 2009). Sobre los resultados a largo plazo, tres ECA reportaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida de los pacientes que recibieron rhTSH y THW (Mallick et al. 2012; Schlumberger et al. 2012; Taïeb et al. 2009). Adicionalmente, se evaluaron dos meta-análisis (Tu et al. 2014; Pak et al. 2014). Los resultados de ambos meta-análisis sugieren que la tasa de éxito de la ablación de remanentes tiroideos es estadísticamente similar entre rhTSH y THW.



Adicionalmente, esta GPC incluyó siete estudios observacionales (Molinaro et al. 2013; Hugo et al. 2012; Rosario et al. 2012; Pitoia et al. 2012; Bartenstein et al. 2014; Tala et al. 2011; Klubo-Gwiedzinska et al. 2012) que compararon otros resultados a largo plazo (presencia de enfermedad clínicamente relevante, recurrencia de enfermedad, sobrevida global o nivel de tiroglobulina). Aunque todos ellos presentaron limitaciones

propias del diseño de estudio, sus resultados estuvieron acorde con los resultados de los ECA.



Comparada con la evidencia utilizada para evaluar los desenlaces en el largo plazo, la cantidad de evidencia utilizada para evaluar los desenlaces en el corto plazo es menor. Se utilizaron tres publicaciones correspondientes a dos ECA (Pacini et al. 2006; Elisei et al. 2009; Emmanouilidis et al. 2013) y tres estudios observacionales (Molinari et al. 2013; Hugo et al. 2012; Rosario et al. 2012). El ECA correspondiente a las publicaciones de Pacini et al. y Elisei et al. se realizó en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Los resultados mostraron que, después de 3.7 años de seguimiento, las tasas de reoperación por recurrencia cervical fueron similares entre aquellos sujetos que recibieron rhTSH o THW (4 % en cada grupo). No se registraron muertes durante el seguimiento. Por otro lado, el ECA de Emmanouilidis et al. reportó que, en pacientes con CTD, la recurrencia solo se presentó en un paciente que recibió rhTSH; sin embargo, este ECA tenía bajo poder estadístico para detectar diferencias relevantes en la tasa de recurrencias. En tres estudios observacionales; uno prospectivo (Molinari et al. 2013) y dos retrospectivos (Hugo et al. 2012; Rosario et al. 2012), se evaluaron a pacientes con CTD de riesgo bajo e intermedio. No se observaron diferencias significativas en la presencia de enfermedad clínicamente significativa en el largo plazo entre los pacientes que recibieron rhTSH y los que recibieron THW.



Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Aunque la GPC menciona que el equipo de trabajo recibió asesoría sobre la realización búsquedas bibliográficas, análisis crítico de la evidencia y justificación de las recomendaciones, no se mencionan los detalles de cada procedimiento. Aunque se señala que por cada pregunta hubo un revisor primario que realizó la búsqueda bibliográfica, valoró la evidencia y formuló la primera recomendación, no se muestra la estrategia de búsqueda ni se señala cuáles fueron las bases de datos utilizadas para la búsqueda bibliográfica. Tampoco se señalan los criterios de selección de la evidencia. Por otro lado, la valoración crítica de la evidencia se basó en el American College of Physicians' Grading System; el cual permite vincular la calidad de la evidencia con la fortaleza de las recomendaciones. Cabe resaltar que, en cada iteración de la GPC, un tercio del grupo de trabajo era reemplazado; lo cual permite disponer de más puntos de vista sobre cada recomendación. Aunque el recambio dentro del grupo de trabajo puede afectar la continuidad en el análisis de la evidencia y en la formulación de las recomendaciones, la asesoría previamente brindada debería haber ayudado a tener un proceso aproximadamente estandarizado. Sobre la recomendación de interés para el presente dictamen, esta GPC muestra la evidencia utilizada y contrasta los riesgos y beneficios de rhTSH y THW. Sin embargo, como en la GPC de ESMO, la evidencia utilizada corresponde a estudios comparativos entre rhTSH y THW. Por lo tanto, los resultados de estos estudios son evidencia indirecta para la población de interés del presente dictamen preliminar. Finalmente, las recomendaciones



de la GPC fueron puestas a disposición de otros miembros del ATA (que no participaron de la elaboración de la GPC) para recibir comentarios.



En conclusión, la recomendación brindada por esta GPC responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar; sin embargo, esta recomendación está basada en evidencia indirecta. Por otro lado, aunque la falta de información sobre la metodología utilizada para búsqueda y selección de la evidencia introduce riesgo de sesgo de selección, la evidencia utilizada en la formulación de estas recomendaciones coincide con la evidencia identificada en otras GPC, ETS y en este dictamen preliminar; lo cual confiere mayor confianza en el proceso de búsqueda y selección de la evidencia.

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)

Recomendaciones



Esta GPC recomienda que los pacientes que recibirán terapia radioablativa deben ser preparados, preferencialmente, con la administración de rhTSH. La THW puede considerarse en aquellos casos que rhTSH no está disponible o no es asequible. Esta recomendación fue calificada como A, pero la GPC no señala los criterios utilizados para dar esta calificación, ni su significado.

Evidencia utilizada para la recomendación de la tecnología de interés



Esta recomendación está basada en seis ECA que compararon rhTSH y THW: cuatro ECA (Pacini et al. 2006; Chianelli et al. 2009; Schlumberger et al. 2012; Mallick et al. 2012) reportaron similar tasa de ablación, dos ECA (Tuttle et al. 2008; Molinaro et al. 2013) reportaron similar tasa de recurrencia en el corto plazo y dos ECA (Pacini et al. 2006; Taïeb et al. 2009) reportaron que rhTSH mantenía una mejor calidad de vida en los pacientes. Adicionalmente, otros estudios reportaron que rhTSH permitía reducir la radiación corporal total (Hanscheid et al. 2006; Frigo et al. 2009) y el tiempo de hospitalización (Borget et al. 2008). Estos resultados fueron apoyados por los resultados de una RS (Tu et al. 2014).

Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Esta GPC no muestra descripción alguna sobre la metodología utilizada para la elaboración de dicha GPC. La falta de información metodológica impide valorar la calidad de esta GPC y por lo tanto reduce la confianza que se pueden tener sobre sus recomendaciones. Sobre la recomendación de interés para el presente dictamen preliminar, esta GPC muestra la evidencia utilizada para formular su recomendación, pero como en las GPC anteriores, esta es evidencia

indirecta para la población de interés del presente dictamen preliminar. Finalmente, esta GPC tampoco señala si se realizó una revisión externa.



En conclusión, la recomendación brindada por esta GPC responde indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Por otro lado, aunque la falta de información sobre la metodología utilizada para búsqueda y selección de la evidencia introduce riesgo de sesgo de selección, la evidencia utilizada en la formulación de estas recomendaciones coincide con la evidencia identificada en otras GPC, ETS y en este dictamen preliminar; lo cual confiere mayor confianza en el proceso de búsqueda y selección de la evidencia.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ministerio de Salud Pública, Uruguay – “Eficacia y seguridad del uso de TSH humana recombinante para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides”
(Deminco, Alemán, y Pérez-Galán 2011)

Esta ETS fue elaborada por el grupo de evaluación de tecnologías sanitarias del Ministerio de Salud Pública de Uruguay, a petición de la Dirección General de la Salud de Uruguay, para decidir la incorporación de rhTSH (Thyrogen®) para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides.

Con respecto a la metodología utilizada en la elaboración de esta ETS, primero se realizó una búsqueda de RS cuyo objetivo haya sido evaluar el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides y que hayan incluido rhTSH como una de las estrategias terapéuticas. Luego se realizó una búsqueda sistemática de ECA posteriores al último estudio incluido entre las RS. Las búsquedas de RS y ECA se realizaron en PUBMED, Cochrane Library y LILACS. Además, se revisaron informes de evaluación de tecnologías generados por agencias idóneas en la temática. Finalmente, la valoración de la calidad de los ECA fue realizada utilizando las recomendaciones de la colaboración Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgos y la escala de Jadad. La valoración de la calidad de las RS se realizó mediante la guía Mac Master de análisis crítico de RS.

Recomendaciones

Esta ETS considera que rhTSH es eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides. Los usos aprobados son: Seguimiento de CTD y ablación de restos tiroideos con I131. Sin embargo, recomienda no incluir rhTSH en el Formulario Terapéutico de Medicamentos de Uruguay sin antes realizar una evaluación económica local.



Evidencia utilizada para formular la recomendación sobre la tecnología de interés

La evidencia utilizada para la toma de decisión consistió en una RS (Ma et al. 2010), un ECA (Taieb et al. 2010), dos estudios de evaluación económica de Alemania (Mernagh et al. 2006) y Canadá (Paul Mernagh et al. 2010) y un informe del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Canadá (INESSS 2010). Los resultados de la RS y el ECA coinciden en que rhTSH y THW tienen similar tasa de éxito en la ablación de restos tiroideos pero que rhTSH presenta mejores resultados en la calidad de vida, comparada con THW. La evaluación económica de Alemania reportó que en ese país rhTSH era una tecnología costo-efectiva. Finalmente, el informe canadiense recomendó utilizar rhTSH en el tratamiento de personas con CTD.

Centro de colaboración del SUS: evaluación de tecnologías & excelencia en salud – “Thyrogen® (alfatirotropina) para elevación de TSH en pacientes con cáncer de tiroides post tiroidectomía” (CCATES 2016)

Esta ETS fue desarrollada por el Centro de colaboración del SUS: evaluación de tecnologías & excelencia en salud de Brasil para evaluar la eficacia de seguridad de rhTSH en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado o medular.

Esta ETS no presenta información detallada de la metodología utilizada para la búsqueda de evidencia. La ETS menciona que la búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed) y Cochrane Library. Aunque la ETS muestra la pregunta de investigación utilizada para realizar la búsqueda bibliográfica, no presenta la estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos. Tampoco menciona los criterios de selección de la evidencia, ni la metodología utilizada para el análisis crítico de la evidencia identificada.

Recomendaciones

Esta ETS concluye que el tratamiento post-tiroidectomía con yodo radioactivo está indicada para el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides, pero no para el cáncer medular de tiroides. También concluye que no hay diferencia entre rhTSH y THW en pacientes con CTD.

Evidencia utilizada para formular la recomendación sobre la tecnología de interés

La evidencia utilizada por esta ETS consiste en dos RS con MA que evaluaron los efectos de rhTSH y THW en la ablación con yodo radioactivo de los remanentes de CTD. La RS de Tu et al. incluyó siete ECA que evaluaron a un total de 1535 pacientes. Los resultados del MA muestran que los pacientes que recibieron rhTSH tuvieron tasas de éxito de ablación similares a las de los pacientes en quienes se realizó THW. Esta RS reportó además que la calidad de vida el día de la ablación fue mejor en los pacientes que recibieron rhTSH (en comparación con los que recibieron THW) pero a los tres



meses esta diferencia desapareció. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de tiroglobulina ni en la incidencia de eventos adversos. Por otro lado, la RS de Pak et al. incluyó seis ECA que evaluaron a 1660 pacientes con CTD. Los resultados del MA de Pak et al. no mostraron diferencias en la tasa de éxito de ablación de rhTSH y THW.



iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

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

Esta RS fue elaborada con el objetivo de evaluar los efectos de intervenciones adyuvantes para el tratamiento con yodo radioactivo en pacientes con cáncer de tiroides. Para este fin se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos: EMBASE y MEDLINE vía OVID SP, PubMed y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados en julio de 2014. Se incluyeron aquellos ECA realizados en pacientes con cáncer de tiroides a quienes se les realizó una tiroidectomía total o casi total, seguida de RAI. Se excluyeron los estudios no aleatorizados y aquellos estudios aleatorizados que solo se hayan presentado en congresos, sin una publicación a texto completo.



Resultados

Esta RS incluyó trece ECA de los cuales siete responden directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen (Pacini et al. 2006; Chianelli et al. 2009; Emmanouilidis et al. 2009; Lee et al. 2010; Schlumberger et al. 2012; Mallick et al. 2012; Taïeb et al. 2009). El riesgo relativo agregado, con efectos fijos, mostró que la tasa de éxito de ablación de remanentes tiroideos es estadísticamente similar entre rhTSH y THW (RR=0.99, IC95%: 0.96 – 1.02, I²=0%, valor-p=0.580).

Cinco ECAs (Pacini et al. 2006; Taïeb et al. 2009; Lee et al. 2010; Mallick et al. 2012; Schlumberger et al. 2012) compararon la calidad de vida relacionada a la salud entre rhTSH y THW; sin embargo, los instrumentos de medición utilizados no fueron uniformes entre los ECA. Por este motivo, no pudieron calcularse estimaciones agregadas de los resultados de calidad de vida, pero todos los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas a favor de rhTSH en el corto, sin embargo, esta diferencia desaparece con el paso del tiempo. Adicionalmente, la concentración de radioyodo en médula ósea fue menor en el grupo que recibió rhTSH en comparación con THW (0.06 ± 0.02 versus 0.09 ± 0.03 mGy/MBq, respectivamente, valor-p=0.003) (Vaiano et al. 2007).

Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta RS de acuerdo con la herramienta AMSTAR. Esta RS tuvo como objetivo evaluar los efectos de intervenciones adyuvantes para el



tratamiento. La RS no formula preguntas PICO para cada una de las intervenciones que pretende evaluar. Por este motivo, los descriptores usados para la búsqueda de evidencia fueron inespecíficos. La RS reporta que solo se incluyeron ECA con publicación en texto completo y que la extracción de datos de los ECA incluidos en la RS se realizó por duplicado, pero no describe el proceso de selección de dichos ECA. La ausencia de información sobre la selección de los ECA introduce riesgo de sesgo en la selección de los ECA. Sin embargo, esta RS incluye a los ECA utilizados en RS previas, así como en las GPC y ETS descritas en el presente dictamen, lo cual sugiere que el riesgo de sesgo de selección es bajo. La valoración de la calidad de evidencia también fue realizada por duplicado usando la herramienta Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo. Por otro lado, los métodos estadísticos usados en el MA fueron apropiados pero la interpretación de los resultados apenas tomó en cuenta la calidad de los ECA utilizados. Esto podría deberse a que los ECA fueron calificados con bajo riesgo de sesgo. Finalmente, los autores reportan no tener conflicto de interés alguno y que no recibieron financiamiento de la industria farmacéutica o de otros grupos de interés.

En conclusión, los resultados de esta RS responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar; debido a que los estudios comparan rhTSH y THW. Por otro lado, dado que la evidencia en esta RS coincide con la evidencia identificada en otras RS y en las GPC y ETS descritas en este dictamen preliminar confiere mayor confianza en el proceso de selección de la evidencia y en los resultados obtenidos.



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 placebo, para el tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD con contraindicación de THW y que requieren RAI. La evidencia utilizada para el presente dictamen preliminar consiste en tres GPC que brindan recomendaciones sobre el tratamiento a utilizarse para preparar al paciente para que reciba la RAI, dos ETS que brindan recomendaciones sobre el uso de rhTSH en pacientes con CTD, una RS con MA que comparó rhTSH y THW en pacientes con CTD. Solo las GPC responden directamente a la PICO de interés del presente dictamen. Las ETS y la RS comparan rhTSH y THW en pacientes con CTD (sin contraindicación de THW). Por lo tanto, esta última es tomada como evidencia indirecta para responder a la PICO de interés del presente dictamen.

Las GPC coinciden en recomendar rhTSH, como preparación previa a la RAI con I¹³¹, pero difieren en: los detalles de la recomendación, la evidencia utilizada para formular sus recomendaciones y la valoración de la calidad de dicha evidencia. ESMO e ISE recomiendan rhTSH como método de elección para preparar a los pacientes con CTD que fuesen a recibir RAI. La THW solo es considerada por ISE y únicamente en aquellas situaciones en las cuales rhTSH no es asequible. Por su parte, ATA no muestra preferencia por alguno de los métodos para la preparación para la RAI; pero sí señala que la rhTSH puede utilizarse cuando la THW está contraindicada. Además, resaltamos las diferencias en la valoración de la evidencia utilizada para formular sus recomendaciones. ESMO considera que la evidencia utilizada (dos ECA) tiene bajo riesgo de sesgo. ISE no brinda información sobre la metodología utilizada para valorar la calidad de la evidencia utilizada (tres ECA, uno de ellos fue un ensayo de no-inferioridad). Por su parte, ATA considera que la evidencia utilizada (seis ECA y siete estudios observacionales) es de baja calidad; a pesar de incluir la evidencia utilizada por ESMO e ISE. La valoración de calidad de la evidencia realizada por ATA es más rigurosa que la realizada por ESMO e ISE. Finalmente, la recomendación de ATA está basada en estudios realizados en pacientes elegibles para THW por lo tanto esto sería evidencia indirecta para la población de interés de este dictamen.

Las ETS coinciden en que la eficacia de rhTSH es similar a la THW, pero sin los eventos adversos derivados del hipotiroidismo secundario a THW, sin embargo, la conclusión sobre el uso de rhTSH difiere entre ambas. La ETS de CCATES concluye que no hay diferencia entre rhTSH y THW en pacientes con CTD. Aunque esta conclusión coincide con las GPC previamente descritas, la ausencia de información metodológica sobre la búsqueda, selección y valoración de la evidencia, así como de la metodología utilizada para formular las recomendaciones resta confianza a esta recomendación en particular. Por otro lado, la ETS del Ministerio de Salud Pública de Uruguay concluye que rhTSH es eficaz y segura, pero decidió no incluirla en el formulario terapéutico de

medicamentos de Uruguay debido a la ausencia de estudios económicos locales. En otras palabras, esta decisión está basada en el aspecto económico y no en la eficacia o seguridad de rhTSH. Ambas ETS se basaron principalmente en los resultados de RS las cuales incluyeron los ECA utilizados en las GPC anteriormente descritas. Por lo tanto, esta también es evidencia indirecta; debido a que los ECA utilizados se realizaron en una población distinta a la población de interés del presente dictamen.



Los resultados de los ECA incluidos en la RS de Xu et al., 2015 sugieren que rhTSH y THW son similares en eficacia. Por otro lado, la calidad de vida es mejor preservada con rhTSH, comparada con THW. Sin embargo, esta diferencia va disminuyendo con el paso del tiempo. Este fenómeno es esperado porque, después de la RAI, los pacientes reinician la terapia con reemplazo hormonal por lo tanto los síntomas relacionados al hipotiroidismo secundario a THW disminuyen progresivamente hasta desaparecer. Adicionalmente, los ECA incluidos en la RS hallan diferencias significativas, a favor de rhTSH, en los diferentes puntajes utilizados para valorar la calidad de vida; sin embargo, las diferencias en estos puntajes no suelen ser muy grandes. Estas diferencias de puntaje, no se traducen en una diferencia clínicamente significativa. En consecuencia, el impacto sobre la calidad de vida también sería similar entre rhTSH y THW. Finalmente, al igual que en las GPC y ETS descritas previamente, los ECA incluidos en esta RS se realizaron en una población distinta a la población de interés del presente dictamen, por lo tanto, estos resultados deben tomarse como evidencia indirecta.



Las poblaciones de los ECA utilizados en las GPC, ETS y RS son diferentes a la población de interés del dictamen, pero los resultados de los ECA pueden aplicarse a nuestra población de interés. Los ECA fueron realizados en población que podía recibir THW; lo cual es opuesto a la población de interés del presente dictamen (pacientes con contraindicación de THW). Sin embargo, dado que i) THW es el método estándar utilizado en ESSALUD y ii) los resultados sugieren que rhTSH es tan eficaz y seguro como THW, podemos asumir que rhTSH es una alternativa válida, como preparación previa a la RAI, para los pacientes con contraindicación de THW.



En resumen, a la fecha, la evidencia disponible sugiere que rhTSH es tan eficaz y seguro como THW, en la preparación de pacientes con CTD, para que puedan recibir la RAI. Dado que la población de interés del presente dictamen preliminar son pacientes con contraindicación de THW, es importante que estos pacientes tengan una alternativa que les permita recibir la RAI sin verse afectados por las consecuencias negativas del hipotiroidismo secundario a THW.

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 con contraindicación de THW, y que requieren RAI.



- Tras la búsqueda sistemática de literatura, no se encontró evidencia que comparase rhTSH y placebo en pacientes con CTD y contraindicación de THW (población de interés del presente dictamen preliminar). Por este motivo se incluyeron tres GPC (Haugen et al. 2016; Pacini et al. 2016; 2012), dos ETS (Deminco, Alemán, y Pérez-Galán 2011; CCATES 2016) y una RS con MA (Xu et al. 2015) como evidencia indirecta para responder la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Aunque la GPC de ATA formuló una recomendación específica para los pacientes con contraindicación de THW, la evidencia utilizada para formular dicha recomendación también era evidencia indirecta.



- 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, pero que requiere de un tratamiento eficaz para mantener una adecuada calidad de vida, ii) Desde el punto de vista clínico, la evidencia disponible sugiere que rhTSH y THW presentan similar eficacia y seguridad como preparación para la RAI, en pacientes con CTD, iii) Dado que la población de interés del presente dictamen son pacientes con contraindicación de THW, es necesario ofrecer una alternativa que les permita recibir un tratamiento adecuado iv) La evidencia indirecta utilizada, sugiere que en pacientes con contraindicación de THW, el uso de rhTSH ofrecería resultados similares a los que se obtendrían con THW si no existiese dicha contraindicación.

- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de rhTSH como parte del tratamiento de pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y tienen contraindicación de THW, según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar rhTSH en pacientes adultos posoperados de CTD que requieren RAI y tienen contraindicación de THW, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y registrar los datos sobre eventos adversos posiblemente relacionados al uso de esta fórmula para reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- Incidencia de reacción anafiláctica.
- Evaluación clínica, análisis de laboratorio y/o prueba de imagen de la enfermedad o condición de fondo que motivó la contraindicación de la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Bartenstein, Peter, Elisa Caballero Calabuig, Carlo Ludovico Maini, Renzo Mazzarotto, M. Angustias Muros de Fuentes, Thorsten Petrich, Fernando Jose Cravo Rodrigues, et al. 2014. «High-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer T4 Primary Tumors Achieve Remnant Ablation Equally Well Using RhTSH or Thyroid Hormone Withdrawal.» *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 24 (3): 480-87. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0157>.

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>.



Borget, I., H. Remy, J. Chevalier, M. Ricard, M. Allyn, M. Schlumberger, y G. De Pourville. 2008. «Length and Cost of Hospital Stay of Radioiodine Ablation in Thyroid Cancer Patients: Comparison between Preparation with Thyroid Hormone Withdrawal and Thyrogen.» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35 (8): 1457-63. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0754-9>.

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"».



Chianelli, M, V Todino, F M Graziano, C Panunzi, D Pace, R Guglielmi, A Signore, y E Papini. 2009. «Low-Activity (2.0 GBq; 54 MCi) Radioiodine Post-Surgical Remnant Ablation in Thyroid Cancer: Comparison between Hormone Withdrawal and Use of RhTSH in Low-Risk Patients.» *European Journal of Endocrinology* 160 (3): 431-36. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0669>.

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, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2019. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Elisei, R., M. Schlumberger, A. Driedger, C. Reiners, R. T. Kloos, S. I. Sherman, B. Haugen, et al. 2009. «Follow-up of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients Who Underwent Radioiodine Ablation of Postsurgical Thyroid Remnants after Either Recombinant Human Thyrotropin or Thyroid Hormone Withdrawal.» *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (11): 4171-79. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0869>.

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>.

Emmanouilidis, Nikos, Jorg A. Muller, Mark D. Jager, Stephan Kaaden, Fabian A. Helfritz, Zeynep Guner, Holger Kespohl, et al. 2009. «Surgery and Radioablation Therapy Combined: Introducing a 1-Week-Condensed Procedure Bonding Total Thyroidectomy and Radioablation Therapy with Recombinant Human TSH.» *European Journal of Endocrinology* 161 (5): 763-69. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0641>.

Emmanouilidis, Nikos, Harald Schrem, Michael Winkler, Jürgen Klempnauer, y Georg F. W. Scheumann. 2013. «Long-Term Results after Treatment of Very Low-, Low-, and High-Risk Thyroid Cancers in a Combined Setting of Thyroidectomy and Radio Ablation Therapy in Euthyroidism». *International Journal of Endocrinology* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/769473>.

«ESMO Clinical Practice Guidelines: Methodology | ESMO». s. f. Accedido 6 de septiembre de 2019. <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>. European Medicines Agency., 2018. «Thyrogen». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thyrogen>.

Frigo, Anna, Angela Dardano, Elisa Danese, Maria Vittoria Davi, Paolo Moghetti, Chiara Colato, Giuseppe Francia, et al. 2009. «Chromosome Translocation Frequency after Radioiodine Thyroid Remnant Ablation: A Comparison between Recombinant Human Thyrotropin Stimulation and Prolonged Levothyroxine Withdrawal.» *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (9): 3472-76. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2830>.

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.

Hanscheid, Heribert, Michael Lassmann, Markus Luster, Stephen R. Thomas, Furio Pacini, Claudia Ceccarelli, Paul W. Ladenson, et al. 2006. «Iodine Biokinetics and Dosimetry in Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer: Procedures and Results of a Prospective International Controlled Study of Ablation after RhTSH or Hormone Withdrawal.» *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 47 (4): 648-54.

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>.

Hugo, Jonathan, Eyal Robenshtok, Ravinder Grewal, Steve Larson, y R. Michael Tuttle. 2012. «Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone-Assisted Radioactive Iodine Remnant Ablation in Thyroid Cancer Patients at Intermediate to High Risk of Recurrence». *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 22 (10): 1007-15. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0183>.

IETSI-EsSalud. 2016. «Uso de tirotropina recombinante humana (rhTSH) en rastreo corporal total con radioyodo (I131) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia. Dctamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.» Lima, Peru.

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/>.

INESSS, Institut national d'excellence en santé et services sociaux. 2010. «Modification d'une Indication Reconnue Par Le Conseil – Médicament d'exception – Liste Établissements». INESSS. 1 de febrero de 2010. <http://www.inesss.qc.ca/>.

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 Bagherihagh, 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>.

Klubo-Gwiedzinska, Joanna, Kenneth D. Burman, Douglas Van Nostrand, Mihriye Mete, Jacqueline Jonklaas, y Leonard Wartofsky. 2012. «Radioiodine Treatment of Metastatic Thyroid Cancer: Relative Efficacy and Side Effect Profile of Preparation by Thyroid Hormone Withdrawal versus Recombinant Human Thyrotropin.» *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 22 (3): 310-17. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0235>.

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, C, J Xie, W Liu, G Wang, S Zuo, X Wang, y F Wu. 2010. «Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 11. <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.

Mernagh, P., S. Campbell, M. Dietlein, M. Luster, E. Mazzaferri, y A. R. Weston. 2006. «Cost-Effectiveness of Using Recombinant Human TSH Prior to Radioiodine Ablation for Thyroid Cancer, Compared with Treating Patients in a Hypothyroid State: The German Perspective.» *European Journal of Endocrinology* 155 (3): 405-14. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02223>.

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

Molinaro, Eleonora, Carlotta Giani, Laura Agate, Agnese Biagini, Letizia Pieruzzi, Francesca Bianchi, Federica Brozzi, et al. 2013. «Patients with Differentiated Thyroid Cancer Who Underwent Radioiodine Thyroid Remnant Ablation with Low-Activity (1)(3)(1)I after Either Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Therapy Withdrawal Showed the Same Outcome after a 10-Year Follow-Up.» *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (7): 2693-2700. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4137>.

National Cancer Institute. 2019. «SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer». SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. 2019. <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>.

Pak, Kyoungjune, Gi Jeong Cheon, Keon Wook Kang, Seong-Jang Kim, In-Joo Kim, E. Edmund Kim, Dong Soo Lee, y June-Key Chung. 2014. «The Effectiveness of Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal Prior to Radioiodine Remnant Ablation in Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.» *Journal of Korean Medical Science* 29 (6): 811-17. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.811>.

Paul Mernagh, Arsupol Suebwongpat, Jay Silverberg, y Adèle Weston. 2010. «Cost-Effectiveness of Using Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone before Radioiodine Ablation for Thyroid Cancer: The Canadian Perspective.» *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 13 (2): 180-87. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00650.x>.



Pitoia, Fabian, Robert J. Marlowe, Erika Abelleira, Eduardo N. Faure, Fernanda Bueno, Diego Schwarzstein, Ruben Julio Lutfi, y Hugo Niepomnische. 2012. «Radioiodine Thyroid Remnant Ablation after Recombinant Human Thyrotropin or Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with High-Risk Differentiated Thyroid Cancer.» *Journal of Thyroid Research* 2012: 481568. <https://doi.org/10.1155/2012/481568>.

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>.

Rosario, Pedro Wesley, Augusto Flávio Campos Mineiro Filho, Rafaela Xavier Lacerda, y Maria Regina Calsolari. 2012. «Long-Term Follow-Up of At Least Five Years After Recombinant Human Thyrotropin Compared to Levothyroxine Withdrawal for Thyroid Remnant Ablation with Radioactive Iodine». *Thyroid* 22 (3): 332-33. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0242>.

Schlumberger M, y Pacini F. 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>.

Seib, Carolyn Dacey, y Julie Ann Sosa. 2019. «Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer». *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 48 (1): 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>.



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>.

Taieb, D., F. Sebag, B. Farman-Ara, T. Portal, K. Baumstarck-Barrau, C. Fortanier, M. Bourrelly, et al. 2010. «Iodine Biokinetics and Radioiodine Exposure after Recombinant Human Thyrotropin-Assisted Remnant Ablation in Comparison with Thyroid Hormone Withdrawal.» *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 (7): 3283-90. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2528>.

Tala, H., R. Robbins, J. A. Fagin, S. M. Larson, y R. M. Tuttle. 2011. «Five-Year Survival Is Similar in Thyroid Cancer Patients with Distant Metastases Prepared for Radioactive Iodine Therapy with Either Thyroid Hormone Withdrawal or Recombinant Human TSH». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (7): 2105-11. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0305>.

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>.

Tuttle, R. Michael, Matvey Brokhin, Gal Omry, Andrew J. Martorella, Steven M. Larson, Ravinder K. Grewal, Martin Fleisher, y Richard J. Robbins. 2008. «Recombinant Human TSH-Assisted Radioactive Iodine Remnant Ablation Achieves Short-Term Clinical Recurrence Rates Similar to Those of Traditional Thyroid Hormone Withdrawal.» *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 49 (5): 764-70.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.049072>.

U.S. Food and Drug Administration,. 2019. «Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products».
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.proces>
S.

Vaiano, Angela, A. Claudio Traino, Giuseppe Boni, Mariano Grosso, Patrizia Lazzeri, Chiara Colato, Maria Vittoria Davi, et al. 2007. «Comparison between Remnant and Red-Marrow Absorbed Dose in Thyroid Cancer Patients Submitted to 131I Ablative Therapy after Rh-TSH Stimulation versus Hypothyroidism Induced by L-Thyroxine Withdrawal.» *Nuclear Medicine Communications* 28 (3): 215-23.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328014a0f6>.

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. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir rhTSH, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante^a al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

 <p>Diagnóstico / condición de salud</p>	Pacientes con cáncer de tiroides diferenciado que requieren terapia radioablativa de remanentes tiroideos y tienen contraindicada la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.*
<p>Grupo etario</p>	Mayores de 18 años.
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado. • Contraindicación de la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena, debido a una comorbilidad (condición médica o psiquiátrica significativa) que podría exacerbarse de forma aguda con el hipotiroidismo secundario a THW y provocar un evento adverso serio.*
 <p>Presentar la siguiente información ADICIONAL†.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reporte histo-anátomo-patológico para el diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado. • Sustento clínico para la contraindicación de la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal con hormona tiroidea exógena.
<p>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento† con el Anexo N° 07</p>	<p>Al primer mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de laboratorio del nivel de TSH. • Reporte de eventos adversos. • Reporte de imágenes de rastreo corporal total con ¹³¹I realizado en cámara gamma.
<p>Criterios de suspensión</p>	Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria.

^a Médico tratante debe pertenecer a la especialidad de medicina nuclear.

* Según lo indicado en la GPC de la ATA (Haugen et al. 2016). Algunos ejemplos de estas comorbilidades significativas son: depresión mayor, insuficiencia circulatoria, insuficiencia renal, enfermedad cerebral isquémica y metástasis a cerebro, médula espinal, hueso, ganglios linfáticos o pulmones.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed.

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	thyrotropin	45213
#2	TSH	30250
#3	(recombinant) AND human	288239
#4	alfa	17342
#5	alpha	1098927
#6	#1 OR #2	55941
#7	#3 OR #4 OR #5	1339499
#8	rhTSH	589
#9	Thyrogen	151
#10	#7 AND #6	5696
#11	#8 OR #9 OR #10	5759
#12	thyroid	208010
#13	neoplasm	3265429
#14	neoplasms	3221490
#15	carcinoma	919396
#16	adenocarcinoma	410181
#17	carcinomas	948594
#18	adenocarcinomas	417037
#19	cancer	3904755
#20	cancers	3279281
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	4009959
#22	#21 AND #12	81118
#23	#22 AND #11	1166
#24	Search iodine 131	3139
#25	Search iodine131	24
#26	Search iodine-131	3139
#27	Search I131	855
#28	Search I-131	4227
#29	Search I 131	1
#30	Search 131I	8638
#31	Search 131 I	1
#32	Search 131-I	5129
#33	Search 131iodine	151
#34	Search 131-iodine	269

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROTROPINA 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

#35	Search 131 iodine	9765
#36	radioiodine	8466
#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	26064
#38	#11 AND #23 AND #37	516
#39	differentiated	602380
#40	papillary	65520
#41	follicular	66989
#42	#39 OR #40 OR #41	713961
#43	#21 AND #42	30936
#44	#11 AND #43 AND #37	410

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en the Cochrane Library

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Thyrotropin	1938
#2	TSH	2249
#3	Recombinant	19069
#4	Human	546423
#5	#3 AND #4	12230
#6	Alfa	6431
#7	Alpha	40765
#8	#1 OR #2	3048
#9	#5 OR #6 OR #7	55335
#10	#8 AND #9	284
#11	Thyrogen	17
#12	rhTSH	86
#13	#10 OR #11 OR #12	304
#14	Thyroid	7515
#15	Cancer	168942
#16	Neoplasm	25215
#17	Carcinoma	38906
#18	Adenocarcinoma	10140
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	182899
#20	#14 AND #19	2020
#21	#13 AND #20	91
#22	Differentiated	3241
#23	Papillary	1588
#24	Follicular	4723
#25	#22 OR #23 OR #24	9207
#26	#14 AND #19 AND #25	810
#27	#13 AND #26	59

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TIROTROPINA 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



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

