



**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° 056–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SORAFENIB EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE TIROIDES DIFERENCIADO,  
METASTÁSICO, IRRESECABLE, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CON YODO  
RADIOACTIVO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Agosto, 2016*



**IETSI**

INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI.
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub-Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Román – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias
5. Ángela Uyen Cateriano– Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
6. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de sorafenib 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° 056–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATA	American Thyroid Association
BTA	British Thyroid Association
CTD	Cáncer de tiroides diferenciado
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
ESMO	European Society of Medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
ETS	Evaluación de Tecnología
EV	Endovenoso
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LBI-HTA	Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft de Austria
MA	Meta-Análisis
NCCN	National Comprehensive Consortium Network
NCG	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NGC	National Guideline of Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. GENERALIDADES .....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB .....	10
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	14
IV. RESULTADOS .....	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	20
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA ENCONTRADA .....	21
i. Guías Clínicas .....	21
ii. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis .....	23
iii. Evaluaciones de tecnología sanitaria.....	26
iv. Ensayos clínicos .....	28
V. DISCUSIÓN .....	34
VI. CONCLUSIONES.....	38
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40



# CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. GENERALIDADES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB.....	10
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
IV. RESULTADOS.....	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	20
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA ENCONTRADA.....	21
i. Guías Clínicas.....	21
ii. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis.....	23
iii. Evaluaciones de tecnología sanitaria.....	26
iv. Ensayos clínicos.....	28
V. DISCUSIÓN.....	34
VI. CONCLUSIONES.....	38
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40





- Así, quedan aún incertidumbres serias respecto a la pregunta sobre el cual es el balance neto del beneficio que significa el sorafenib en este tipo de pacientes, especialmente ante el mayor riesgo de eventos adversos serios y la posibilidad – aún por ser mejor estudiada- de un mayor riesgo de muerte por cualquier causa en el lapso de seguridad del tratamiento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI, no aprueba el uso de sorafenib en pacientes adultos con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.
- Se recomienda actualizar este dictamen preliminar con evidencia de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos de fase III, o de análisis actualizados en la población de intención a tratar del estudio DECISION, respecto al efecto atribuible a sorafenib en la sobrevida global y la calidad de vida.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de la seguridad y eficacia de sorafenib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción se inició según lo estipulado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la seguridad y eficacia de sorafenib en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta el Dr. Cesar Torres Mattos del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen fue la siguiente:

<b>P</b>	<b>Población:</b> Pacientes de 60 años con carcinoma diferenciado de tiroides, y recurrencias local y a distancia a pesar de cirugía del tiroides y resección regional de metástasis. Además: refractario a terapia con yodo y radioterapia. ECOG 0-2. TSH <0.5 mUI/L. Funciones medular, hepática y renal conservadas.
<b>I</b>	<b>Intervención:</b> Sorafenib 400 mg dos veces al día vía oral en tratamiento continuo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
<b>C</b>	<b>Comparador:</b> Placebo
<b>O</b>	<b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida libre de progresión</li></ul>

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas en oncología Dra. Patricia Pimentel y Dr. Manuel Leiva, gracias a la cual la pregunta PICO fue mejorada y refinada, destacando ciertas consideraciones específicas en su formulación. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

<b>P</b>	<b>Población:</b> Pacientes adulto con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo, ECOG 0-2
<b>I</b>	<b>Intervención:</b> Sorafenib **
<b>C</b>	<b>Comparador:</b> Placebo o mejor tratamiento de soporte ***



O	<p><b>Desenlaces clínicos primarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Respuesta de terapia objetiva</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
---	--

Notas técnicas:

\* En el caso de la población de estudio se decidió especificar que la población de estudio de interés son todos los pacientes con carcinoma de tiroides avanzado (metastásico o irresecable).

\*\* En el caso de la intervención se decidió analizarla como sorafenib sin especificar la dosis a administrar a fin de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de sorafenib en las diferentes dosis disponibles.

\*\*\* En el caso del comparador se decidió analizarlo como placebo o mejor tratamiento de soporte con el objeto de ampliar la búsqueda de estudios científicos.

## B. GENERALIDADES

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, representando más del 90% de todas las neoplasias endocrinas. Se estima que a nivel mundial la incidencia de cáncer de tiroides es mayor en los países desarrollados que en los países en desarrollo, específicamente 11.1 casos por cada 100 000 habitantes y 4.7 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente. Sin embargo, la mortalidad por cáncer de tiroides, es menor en los países desarrollados que en los países en desarrollo, específicamente 0.4 muertes por cada 100 000 habitantes y en 0.7 muertes por cada 100 000 habitantes, respectivamente (2). La gran mayoría de los cánceres de tiroides surgen de las células epiteliales foliculares y se clasifican en tres subtipos, los cánceres de tiroides diferenciados, los pobremente diferenciados y los indiferenciados (entre los cuales se encuentran los anaplásicos). Los cánceres de tiroides diferenciados incluyen al carcinoma papilar de tiroides, al carcinoma folicular de tiroides y a una variante de carcinoma de células de Hürthle. De éstos, el carcinoma papilar de tiroides representa aproximadamente el 80-85% de todos los cánceres de tiroides mientras que el carcinoma folicular de tiroides representa el 10% (3). Aproximadamente, el 5-9% de los cánceres de tiroides son carcinomas medulares de tiroides y surgen de las células C parafoliculares que son responsables de la secreción de calcitonina (4).

El manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) es particularmente exitoso y se basa en la combinación de la resección quirúrgica, la terapia de ablación con yodo radioactivo post cirugía y terapia de reemplazo hormonal. Luego de la resección quirúrgica, los pacientes suelen recibir terapia con hormona tiroidea a fin de conseguir la supresión de la TSH (a  $<0.5$  mU/L en pacientes de bajo

riesgo y  $<0,1$  mU/L en pacientes de mediano y alto riesgo) (5). Después del tratamiento definitivo, los pacientes son monitorizados por el riesgo de enfermedad residual o recurrente mediante la medición de sus niveles de tiroglobulina (Tg) (6). De evolucionar favorablemente, los pacientes con CTD tienen un buen pronóstico, con tasas de supervivencia global a los cinco años del 97.8%, que se aproxima a un 100% en los pacientes con enfermedad local confinada al cuello (7). Sin embargo, a pesar del éxito de la cirugía, aproximadamente un 7-23% de los pacientes tratados desarrollan metástasis a distancia (6), siendo hasta los dos tercios de estas metástasis resistentes a ablación con yodo radioactivo (8). Como consecuencia, la supervivencia global (SG) a los cinco años de los pacientes con CTD metastásico resistentes a ablación con yodo radioactivo disminuye a  $<50\%$  (9, 10). En general, el tratamiento de elección para los pacientes con CTD metastásico refractario a ablación con yodo radiactivo es la metastasectomía con supresión de la TSH. La gran mayoría de estas metástasis es irresecable, por lo que la terapia alternativa es la quimioterapia citotóxica (más frecuentemente doxorubicina), la cual suele tener bajas tasas de respuesta, no duraderas y altos niveles de toxicidad (11), resultando en una SG media de 3-6 años (12).

En la búsqueda de más alternativas de tratamiento a las pocas existentes es que los investigadores han profundizado la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos. En el caso del cáncer de tiroides al igual en otros tipos de cáncer, se han identificado una serie de alteraciones genéticas, entre las cuales destacan, por servir como potenciales blancos terapéuticos, las translocaciones RET/PTC y las mutaciones puntuales V600E del gen BRAF (BRAF-V600E); ambas observadas en el carcinoma papilar de tiroides, y las mutaciones puntuales RAS observadas en carcinoma folicular de tiroides y en los carcinomas de tiroides pobremente diferenciados (13). La mutación BRAF-V600E en el caso del carcinoma papilar de tiroides, ha sido asociada tanto con características patológicas de mal pronóstico, como con resultados clínicos pobres, por lo que podría representar un blanco terapéutico importante en este tipo de cáncer (14-16). De igual manera, algunos estudios han reportado una elevada expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores (VEGFR) por lo que podrían ser utilizadas como un blanco terapéutico en algunos carcinomas de tiroides (17). De hecho, según los primeros ensayos clínicos de fase II realizados con el objetivo de analizar la utilidad de los agentes antiangiogénicos dirigidos contra las vías de VEGF en CTD refractarios a tratamiento con yodo radioactivo se han presentado resultados promisorios, aunque no concluyentes al respecto (18-24). Entre estos agentes uno de los que más destaca es sorafenib, un inhibidor de tirosina quinasas múltiple con capacidad de inhibir tanto los VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y al receptor beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, así como la expresión de los genes RET (incluyendo la translocación RET/PTC), RAF (incluyendo la mutación BRAFV600E, C-RAF y B-RAF), c-kit y Flt-3 (25, 26). Como tal, sorafenib tiene el potencial de inhibir el crecimiento tumoral, progresión, metástasis y angiogénesis, además de desactivar los mecanismos que protegen a los tumores de la apoptosis o muerte celular (26, 27). Y en el caso específico de los cánceres de tiroides, al menos

según algunos ensayos clínicos de fase II, sorafenib podría aumentar la supervivencia libre de progresión en más de un año (28-31).

A pesar de que las diferentes cualidades farmacológicas del sorafenib que apoyarían su potencial eficacia para el tratamiento de carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo, aún se disponen de muy pocos ensayos clínicos controlados para sustentar su real eficacia y seguridad en estos pacientes (32). De igual manera, en cuanto a la seguridad del sorafenib, existe una creciente preocupación con respecto a los efectos adversos, la cual ha sido recogida en diferentes meta análisis (33-39). En el meta análisis reportado por Shen et al (36), sorafenib se asocia a una alta incidencia de efectos adversos tales como el síndrome mano-pie (80%), diarrea (68%), fatiga (67%), erupción (66%), pérdida de peso (52%) e hipertensión (31%). Además, el meta-análisis de Schutz et al (38) reporta una incidencia de eventos fatales en pacientes tratados con sorafenib de 1.4%, siendo los eventos fatales más comunes hemorragia, infarto de miocardio, injuria hepática, sepsis, infarto cerebral, embolia pulmonar, deshidratación y muerte súbita. En este contexto, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria es analizar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de sorafenib en comparación con placebo o mejor tratamiento de soporte en pacientes con carcinoma de tiroides, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB

Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®) es un compuesto sintético (fórmula  $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3$ ), inhibidor de quinasas múltiple con capacidad de inhibir tanto los VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y el receptor beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, así como la expresión de los genes RET (incluyendo la translocación RET/PTC), RAF (incluyendo la mutación BRAFV600E, C-RAF y B-RAF), c-kit y Flt-3 (25, 26). Como tal, tiene el potencial de inhibir el crecimiento tumoral, progresión, metástasis y angiogénesis, además de regular a la baja los mecanismos que protegen a los tumores de la apoptosis o muerte celular (26, 27). Desde el punto de vista farmacológico, sorafenib alcanza concentraciones séricas máximas a las 2.5-12-5 horas post administración oral, pero se asocia con una biodisponibilidad del 38%-49% que disminuye significativamente con la ingesta de grasas. Por esta razón se recomienda administrar fuera de las comidas o con dietas bajas en grasas.

El producto farmacéutico sorafenib es elaborado, patentado y comercializado conjuntamente por los laboratorios por el laboratorio Bayer y Onix como Nexavar®, sin embargo ya se pueden encontrar versiones genéricas de origen Indio en el mercado internacional. Como Nexavar®, sorafenib está disponible en tabletas en concentraciones de 200 mg y su dosis recomendada en el caso de los pacientes con cáncer de tiroides es de 400 mg dos veces al día, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Como tal fue aprobado por la por parte de la

Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos desde el año 2005 para cáncer renal, desde el año 2007 para carcinoma hepatocelular y desde el año 2013 para cáncer de tiroides refractario al tratamiento con yodo; y por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) desde el año 2006 para cáncer renal, desde el año 2008 para carcinoma hepatocelular y desde el año 2014 para cáncer de tiroides refractario al tratamiento con yodo. Según el Observatorio de la DIGEMID, en el Perú se puede adquirir sorafenib como Nexavar® (Laboratorio Bayer) a un costo unitario de S/. 166.46 por cada tableta de 200 mg. Así, un paciente requiere en 800 mg por día, lo que equivale a un costo diario de S/. 665 diarios, lo que a su vez se traduce en un costo mensual de S/. 19,975 mensuales por paciente.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La presente evaluación de tecnología fue preparada y revisada por el equipo técnico del IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- American Thyroid Association (ATA) de los Estados Unidos
- British Thyroid Association (ETA) del Reino Unido
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Cochrane Library
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Embase
- European Society of Medical Oncology (ESMO) de Europa
- European Thyroid Association (ETA) de Europa
- Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
- Medline/Pubmed
- National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- Scopus
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- Web of Science

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Sorafenib
  - Sorafenib
  - sorafenib N-oxide
  - 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate
  - BAY 545-9085
  - BAY-545-9085
  - sorafenib tosylate

- BAY 43-9006
- NexavarThyroid cancer
  - Thyroid Neoplasms
  - Neoplasm, Thyroid
  - Thyroid Neoplasm
  - Neoplasms, Thyroid
  - Thyroid Carcinoma
  - Carcinoma, Thyroid
  - Carcinomas, Thyroid
  - Thyroid Carcinomas
  - Cancer of Thyroid
  - Thyroid Cancers
  - Thyroid Cancer
  - Cancer, Thyroid
  - Cancers, Thyroid
  - Cancer of the Thyroid
  - Thyroid Adenoma
  - Adenoma, Thyroid
  - Adenomas, Thyroid
  - Thyroid Adenomas
- Radioiodine refractory
  - Radioiodine refractory
  - Radioiodine-refractory
  - Radio-iodine refractory
  - Radio-Iodine refractory
  - Radioactive iodine-refractory
  - Radioactive Iodine-refractory
  - RAI-refractory
  - Iodine-refractory
- Placebo
  - Placebo
  - Placebos
- Best supportive care
  - Best supportive care
- Randomized Controlled Trial
  - Controlled Clinical Trial
  - Controlled Trial
  - Randomized Controlled Trial
  - Randomized Trial
  - Clinical Trial, Phase III
  - Phase III Clinical Trial
  - Clinical Trial, Phase IV
  - Phase IV Clinical Trial
  - Controlled Clinical Trial



- o Randomized Controlled Trial

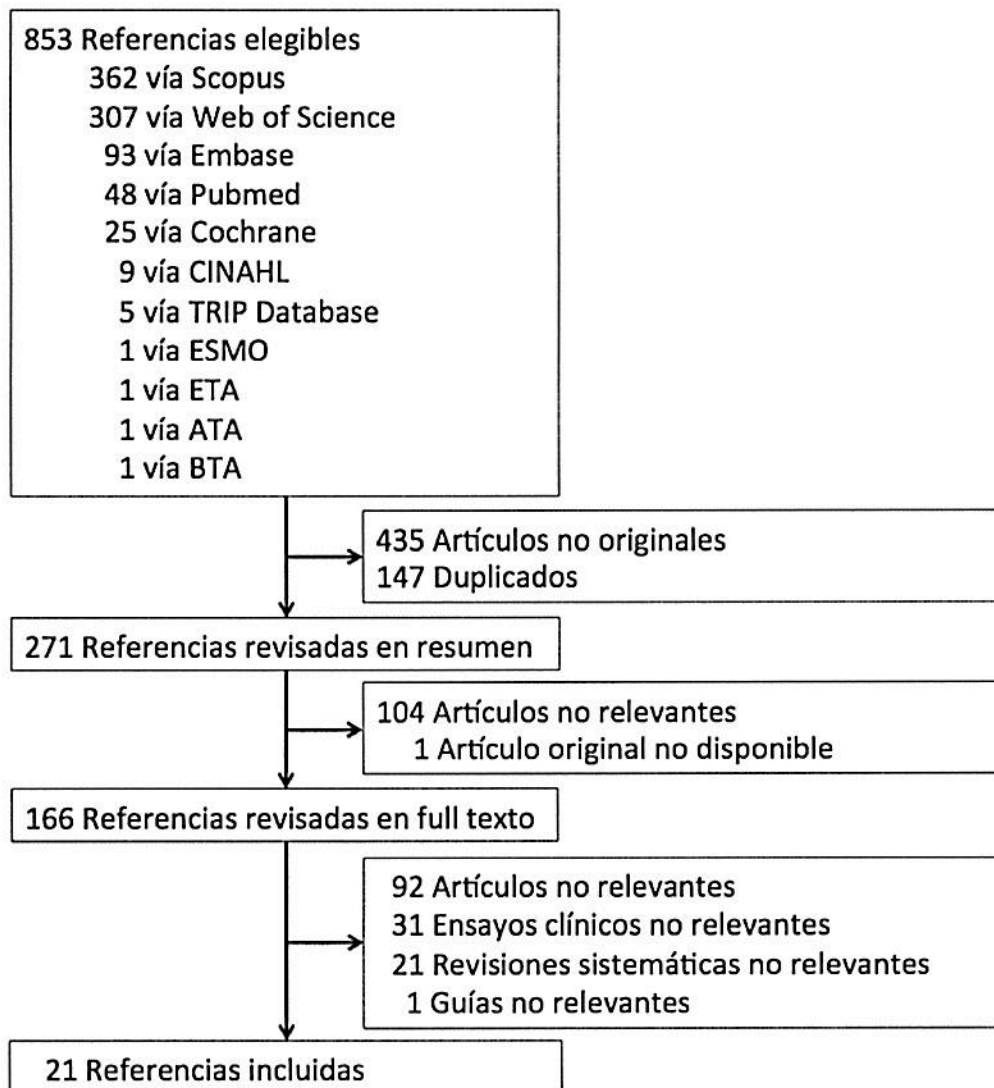
### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos en pacientes con cáncer de tiroides metastásico, irresecable, resistente a tratamiento con yodo radioactivo, que hayan sido expuestos al azar a tratamiento con sorafenib o placebo/mejor cuidados de soporte. Adicionalmente se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a sorafenib en el marco similar al de nuestra PICO de interés. Y por último se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).



#### IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra el proceso de selección de las referencias incluidas en este dictamen



En resumen luego de revisar un total de 853 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 166 referencias relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo 21 referencias fueron finalmente seleccionadas para nuestro análisis, toda vez que constituían referencias que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, incluyendo tres guías de práctica clínica, tres meta-análisis, una evaluación de tecnología y 14 referencias todas procedentes de un ensayo clínico de fase III (Tabla 2).



**Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos**

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	362	46	1	45 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Web of Science	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	307	29	1	28 referencia excluida por no ser relevante.
Cochrane Library	Ensayo clínicos, revisiones sistemáticas o evaluaciones de tecnología	93	30	12	28 referencias excluidas por ser duplicadas.
Pubmed	Ensayo clínicos, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica	48	34	2	32 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Embase	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	25	19	1	18 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
TRIP Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	5	2	0	2 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
CINAHL	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	9	2	0	2 referencia excluida por no relevante.
SCM	Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología	1	1	1 evaluación de tecnología	
ETA	Guía de práctica clínica	1	1	0	1 Guía no relevante
NCCN	Guía de	1	1	1 Guía	



Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
	práctica clínica				
ATA	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	
BTA	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	

A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

**Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados**

Ref.	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 5	NA	No	NA	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Respuesta de terapia objetiva Eventos adversos	NA
Ref. 40	NA	No	NA	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Respuesta de terapia objetiva Eventos adversos	NA
Ref. 41	NA	No	NA	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Respuesta de terapia objetiva Eventos adversos	NA

Ref.	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 38	NA	No	NA	Eventos adversos (mortalidad)	NA
Ref. 33	NA	No	NA	Eventos adversos (mortalidad)	NA
Ref. 36	NA	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Respuesta de terapia objetiva Eventos adversos	NA
Ref. 43	NA	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Respuesta de terapia objetiva Eventos adversos	NA
Ref. 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57	417	No	NA	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Respuesta de terapia objetiva Eventos adversos	Comparando sorafenib vs placebo los eventos adversos más frecuentes (>20%) fueron: reacción cutánea mano-pie (de cualquier grado, 76.3% vs. 9.6%; de grado 3, 20.3% vs. 0%), diarrea (de cualquier grado, 68.6% vs. 15.3%; de grado 3, 5.3% vs. 1.0%), alopecia (de cualquier grado, 67.1% vs. 15.3%; de grado 3, 0% vs. 0%), erupción cutánea/descamación (de cualquier grado, 50.2% vs. 11.5%; de grado 3, 4.8% vs. 0%), fatiga (de cualquier grado, 49.8% vs. 25.4%; de grado 3, 5.3% vs. 1.4%), pérdida de peso (de cualquier grado,



Ref.	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					46.9.3% vs. 13.9%; de grado 3, 5.8% vs. 1.0%), hipertensión (de cualquier grado, 40.6% vs. 12.4%; de grado 3, 9.7% vs. 2.4%), anorexia (de cualquier grado, 31.9% vs. 4.8%; de grado 3, 2.4% vs. 0%), mucositis oral (de cualquier grado, 23.2% vs. 10.5%; de grado 3, 0.5% vs. 0%), prurito (de cualquier grado, 21.3% vs. 10.5%; de grado 3, 1.0% vs. 0%), náuseas (de cualquier grado, 76.3% vs. 9.6%; de grado 3, 20.3% vs. 0%).

\* Es decir, si el estudio fue financiado por el laboratorio dueño de la patente de sorafenib; NA, no aplica.



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

**Guías de Práctica Clínica:** Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en las bases de datos revisadas se encontraron diferentes guías de práctica clínica en las que se incorporan recomendaciones para el manejo de casos de cáncer de tiroides, incluyendo las guías de la American Thyroid Association (ATA) de los Estados Unidos, British Thyroid Association (BTA) del Reino Unido, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), European Society of Medical Oncology (ESMO) de Europa, European Thyroid Association (ETA) de Europa, National Comprehensive Consortium Network (NCCN), National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido, Scottish Medicines Consortium (SMC). Sin embargo, cabe resaltar que sorafenib no es ampliamente mencionado en las guías, ya que de las 11 guías encontradas solo tres planteaban recomendaciones específicas con respecto al uso de sorafenib en cáncer de tiroides, una elaborada por la BTA del Reino Unido (5), otra elaborada por la ATA de los Estados Unidos (40) y una tercera recientemente publicada por la NCCN (41).

**Revisiones Sistemáticas:** En nuestra revisión de las bases de datos seleccionadas se encontraron un total de siete meta-análisis (33-39) en los cuales se analizó la eficacia y seguridad de sorafenib en general. De estos los meta-análisis de Funakoshi et al (37) y Yang et al (34) fueron excluidos porque ambos analizaron el riesgo de hipertensión asociado a sorafenib en todos los tipos de cáncer aunque no reportaron un análisis desagregado para los cánceres de tiroides. Por su parte el meta-análisis de Je et al (39) fue excluido porque el mismo analizó el riesgo de sangrado asociado a inhibidores de tirosina quinasa en general más no diferenció sorafenib del resto de inhibidores de tirosina quinasa. Y en el caso del meta-análisis de Santoni et al (35) fue excluido porque el mismo comparó el riesgo de sorafenib contra otros inhibidores de tirosina quinasa pero no contra placebo o mejor tratamiento de soporte. En cambio los meta-análisis de Schutz et al, Yang et al y Shen et al., si aportaban evidencias de especial relevancia para la pregunta PICO de interés de este dictamen, específicamente en lo que su seguridad se refiere.

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:** Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontró una evaluación publicada por el SMC en la que evalúa sorafenib en el contexto de la pregunta PICO de interés de este dictamen.

**Ensayos Clínicos Aleatorizados:** Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos de fase III, se encontraron en total 14 referencias, incluyendo 11 resúmenes de congresos (44-54) y tres manuscritos, incluyendo el protocolo de estudio y las publicaciones de los resultados del estudio (55-57), todas provenientes del estudio DECISION, el único ensayo clínico de fase III disponible a la fecha en el que se ha comparado sorafenib vs placebo en pacientes con CTD metastásico, progresivo, refractario a tratamiento con yodo radioactivo, ECOG 0-2.

## B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA ENCONTRADA

### I. Guías Clínicas

A continuación resumiremos lo que plantean estas guías y lo que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

#### Guía BTA para el manejo del cáncer de tiroides, 2014 (5).

En esta guía europea, los elaboradores encuentran que las terapias blanco (*targeted therapies*), entre las que se encuentra sorafenib, muestran en general, en ensayos clínicos de fase II y III, cierto efecto pero solo en lo referido a la sobrevida libre de progresión pero no la sobrevida global. En el caso de sorafenib, la evidencia proviene del estudio DECISION, el cual será descrito más adelante en el presente dictamen.

Así, los elaboradores de la guía BTA consideraron hacer cuatro recomendaciones específicas, todas con un nivel de evidencia 4 y grado de recomendación D<sup>1</sup>: 1) que en caso el médico tratante decida usar una de las terapias blanco fuera de un ensayo clínico, este uso debe ser aprobado por un comité multidisciplinario de expertos después de considerar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos potenciales en cada paciente; 2) que la indicación principal para terapias blanco serían los cánceres de tiroides radiológicamente progresivos, sintomáticos, refractarios a los tratamientos convencionales; 3) que las terapias blanco solo deben administrarse en el contexto de unidades de cáncer con experiencia en el seguimiento y manejo de eventos adversos de las terapias blanco; 4) que debe ofrecerse a los pacientes la oportunidad de ser enrolados en algún ensayo clínico en curso.

En cuanto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen debemos resaltar la siguiente: 1) Esta es una de las primeras guías en ser actualizadas tomando en cuenta los resultados del estudio DECISION, y en donde sus elaboradores recomiendan el uso de sorafenib en el manejo de los pacientes con cáncer de tiroides metastásico refractario a tratamiento con yodo radiactivo aunque basados en evidencia únicamente enfocada en el efecto del sorafenib en desenlaces

---

<sup>1</sup> Nivel de evidencia 4 por tratarse de opinión de expertos y de Grado de recomendación D, es decir, el más bajo nivel de recomendación, por basarse en evidencia de nivel 4.

clínicos intermedios (sobrevida libre de progresión) y no en desenlaces clínicos finales de alta relevancia desde la perspectiva del paciente (sobrevida global y calidad de vida); 2) La guía plantea una serie de advertencias con respecto al uso de sorafenib, y que su uso debe estar avalado por un comité de expertos y que aun cuando se recomiende, debe hacerse en el contexto de una unidad con experiencia en el manejo de sus eventos adversos; 3) considerando lo anterior, los elaboradores de esta guía recomiendan que, debido a que sorafenib junto con el resto de las terapias blanco tienen una eficacia aún no comprobada, los pacientes tienen las mismas oportunidades de beneficiarse de cualquier otro tratamiento experimental, por lo que recomiendan que se les facilite la oportunidad de ser enrolados en un ensayo clínico.

### **Guía ATA para el manejo de los pacientes adultos con cáncer de tiroides diferenciado y nódulos tiroideos, 2015 (40).**

En esta guía norteamericana los elaboradores hacen dos recomendaciones específicas con respecto a sorafenib. Así, en una primera recomendación (recomendación 96-A), los elaboradores señalan que el tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa puede ser considerado como una alternativa en el caso de pacientes con CTD metastásico, refractario a tratamiento con yodo, que manifiesten una enfermedad sintomática rápidamente progresiva que de otra manera no serían susceptibles de control local utilizando otro enfoque de tratamiento. Es decir, recomienda tomar en cuenta el uso de sorafenib cuando no haya otra alternativa de tratamiento, (nivel de recomendación débil, calidad de evidencia moderada). Por otro lado, en una segunda recomendación (Recomendación 96-B), los elaboradores señalan que los pacientes que son candidatos a terapia con inhibidores de quinasa deben ser advertidos a profundidad sobre los riesgos y beneficios de este tipo de terapias, así como cuáles son sus tratamientos alternativos incluyendo mejor tratamiento de soporte. Cabe precisar que, para que esta recomendación sea efectiva, debe seguir las normas y formas de un consentimiento informado y documentarse en la historia clínica antes de iniciar cualquier tratamiento, independientemente de si el paciente se encuentra enrolado en un ensayo clínico (nivel de recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

En cuanto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen, debemos resaltar la siguiente: 1) que los elaboradores basan sus recomendaciones respecto al uso de sorafenib en pacientes con este tipo de cáncer en el estudio DECISION, descrito más adelante; 2) que los elaboradores, al recomendar sorafenib como una alternativa de tratamiento en el caso de los pacientes con CTD metastásico refractario a tratamiento con yodo en los cuales agotaron las alternativas de tratamiento, reconocen la importancia de que sean los mismos pacientes quienes acepten mediante un consentimiento informado dado el perfil de riesgos y beneficios del uso de sorafenib como alternativa de tratamiento (esto será descrito con mayor detalle más adelante).

## **Red Nacional Comprehensiva del Cáncer (NCCN) – Guía de práctica clínica para el manejo del carcinoma de tiroides, v1.2016 (41).**

En esta guía, los elaboradores, basados primariamente en los resultados del estudio DECISION, recomiendan el uso de sorafenib como una de dos terapias blanco para pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado metastásico refractario a tratamiento con yodo radioactivo, pero solo para aquellos pacientes con enfermedad progresiva o enfermedad sintomática, y luego de hacer una evaluación individual de cada caso basado en la evaluación de probabilidad de respuesta y comorbilidades (Categoría 2A<sup>2</sup>).

Respecto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen bien vale destacar lo siguiente: 1) esta guía incluye una recomendación categoría 2A favorable a sorafenib, lo cual significa que los elaboradores de la NCCN llegaron a un consenso y que la evidencia disponible es de bajo nivel; 2) sin embargo, es importante aclarar que en la misma guía, si bien incluye una recomendación favorable a sorafenib, ésta fue restringida a pacientes con enfermedad progresiva o enfermedad sintomática (incluyéndose otras terapias distintas a sorafenib para aquellos pacientes con progresión lenta o sin síntomas), y luego de hacer una evaluación individual de cada caso basado en la evaluación de probabilidad de respuesta y comorbilidades (condiciones que de estar presentes excluyen a sorafenib como una alternativa de tratamiento según esta guía).

## **II. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis**

A continuación procederemos a resumir los principales hallazgos de cada uno de estos meta-análisis:

**Schutz et al (2012) – “Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors” (38).**


En esta revisión los investigadores reportaron un meta-análisis enfocándose específicamente en el riesgo de eventos adversos fatales asociados al uso de inhibidores de tirosina quinasas comparados con placebo/control. De los 10 ensayos clínicos controlados incluidos en este meta-análisis, seis incluyeron a sorafenib como la droga experimental, dos fase III en pacientes con hepatocarcinoma (ambos vs. placebo), un fase III en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (vs. placebo + quimioterapia), un fase III en pacientes con cáncer renal (vs. placebo), un fase III y un

<sup>2</sup> Categoría 2A: Recomendación planteada sobre la base de evidencia de bajo nivel y un consenso uniforme por parte del NCCN que la intervención es apropiada.



fase II en pacientes con melanoma (ambos vs. placebo + quimioterapia). En total, en estos estudios se registraron 19 eventos adversos fatales sobre un total de 1,472 pacientes tratados con sorafenib (incidencia; 1.4%; IC al 95%, 0.6% a 3.2%), mientras que sólo se presentaron 5 eventos adversos fatales sobre un total de 1,384 pacientes tratados con placebo/control (incidencia; 0.6%; IC al 95%, 0.3% a 1.3%). Así, el grupo de pacientes que recibió sorafenib tuvo mayor riesgo de eventos adversos fatales, con respecto al grupo que recibió placebo/control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (riesgo relativo, 2.68; IC al 95%, 1.11 a 6.45; valor  $p$ , 0.028). A pesar de no haber incluido a la población de interés del presente dictamen, este meta-análisis da cuenta que sorafenib incrementa con significancia estadística el riesgo de eventos adversos fatales con respecto a placebo. Cabe mencionar que este meta análisis no incluyó los resultados del estudio DECISION pues solo incluyó literatura disponible entre enero de 1966 y febrero del 2011.

**Yang et al (2015) – “Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials” (33).**



En esta revisión los investigadores básicamente actualizaron los resultados del meta-análisis de Zhang et al (42) pero enfocándose específicamente en el riesgo de eventos adversos fatales asociados a sorafenib comparados con placebo/control (control incluye otras alternativas de tratamiento) en pacientes con cáncer en general. En total, en este estudio se incluyeron resultados de 20 ensayos clínicos controlados (publicados antes de Abril 2015) de los cuales en cinco se comparó sorafenib vs otros inhibidores de tirosina quinasa por lo que estos últimos fueron analizados por separado. En los 15 estudios restantes en los que se analizó el riesgo de eventos adversos fatales asociados a regímenes basados en sorafenib versus placebo/control se encontró que de un total de 2,901 pacientes expuestos a sorafenib fallecieron 100 (mortalidad de 3.3%; IC al 95%, 2.6% a 9.0%), mientras que de un total de 2,858 pacientes expuestos a placebo/control fallecieron 55 (mortalidad; 1.7%; IC al 95%, 0.8% a 2.6%). Al comparar las incidencias de estos eventos adversos fatales estos investigadores encontraron que sorafenib incrementaba significativamente el riesgo de eventos adversos fatales comparados con placebo/control (riesgo relativo, 1.75; IC al 95%, 1.28 a 2.40). De hecho, cuando estos investigadores realizaron el meta-análisis de los dos únicos estudios en los que se comparó sorafenib vs placebo, incluyendo el estudio DECISION, estos investigadores encontraron que sorafenib incrementaba el riesgo de eventos adversos fatales comparados con placebo con significancia estadística (riesgo relativo, 1.72; IC al 95%, 1.09 a 2.69).

Con respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos decir que su relevancia también es muy alta dado que, independientemente de que en este estudio no es específico para pacientes con cáncer

de tiroides, en el mismo se da cuenta de que sorafenib incrementa significativamente el riesgo de eventos adversos fatales tanto comparados con solo placebo. Dicho esto, cabe resaltar que en este estudio sí se incluyeron los resultados del estudio DECISION, el único ensayo clínico de fase III disponible a la fecha sobre el uso de sorafenib vs placebo en pacientes con cáncer de tiroides metastásico resistente al tratamiento con yodo radioactivo.

**Shen et al (2014) – “Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: A meta-analysis” (36).**

En esta revisión los investigadores reportaron un meta-análisis de los estudios en los que se analizó la eficacia y seguridad de sorafenib específicamente en el manejo de pacientes con CTD refractarios a tratamiento con yodo radioactivo. Según estos investigadores, a finales del año 2013 se disponían de un total de siete ensayos clínicos no controlados en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes con diagnóstico de CTD refractario a tratamiento con yodo radioactivo. En esta revisión se consideraron como criterios de exclusión: cánceres que no fueran de tiroides, ensayos que involucraran otras terapias blanco, así como estudios que no fueran ensayos clínicos en humanos. Sobre la base de un total de 211 pacientes con CTD refractario a tratamiento con yodo radioactivo, estos investigadores reportaron que la respuesta parcial a sorafenib varió entre el 15% y el 33%, no encontrándose ningún reporte de pacientes con respuesta completa. Asimismo, estimaron que la mediana de sobrevida libre de progresión varió entre 4.5 y 19.6 meses mientras que la sobrevida global entre los 10 y 37.5 meses. Al hacer el meta-análisis de los estudios seleccionados (todos ensayos clínicos no controlados), estos investigadores estimaron la tasa de respuesta parcial y la mediana de la supervivencia libre de progresión en 22% (IC al 95%: 15% a 28%) y 12.4 meses (IC al 95%: 10.4 a 14.7), respectivamente. Aunque los autores reportan un valor p de significancia estadística, no queda claro qué grupos de comparación utilizan para la prueba de hipótesis dado que los estudios incluidos en el meta-análisis eran no comparativos. Así, el valor p de significancia estadística presentada por Shen et al., es confuso y difícil de interpretar.

Por otra parte, según estos investigadores las sobrevida global no pudo ser meta-analizada porque tres de los ensayos no cumplieron con los criterios de sobrevida global, sin embargo se reportó que de los 211 expuestos a sorafenib 35 (17%) fallecieron durante el tratamiento. Esta ausencia de información, constituye una severa limitación especialmente ante la evidencia de que el sorafenib incrementa el riesgo de muerte por eventos adversos.

Con respecto a la seguridad de sorafenib en pacientes con CTD refractarios a tratamiento con yodo radioactivo los eventos adversos más comúnmente reportados fueron: síndrome

mano-pie (incidencia, 80%; IC del 95%: 68% a 91%), diarrea (incidencia, 68%; IC del 95%: 59% a 77%), fatiga (incidencia, 67%; IC del 95%: 57% a 78%), erupción cutánea (incidencia, 66%; IC del 95%: 50% a 82%), pérdida de peso (incidencia, 52%; IC del 95%: 33% a 72%) e hipertensión (incidencia, 31%; IC del 95%: 21% a 42%). Nuevamente, Shen et al., presentan valores p de significancia estadística, los cuales no se pueden interpretar por las razones expuestas antes. Entre los eventos raros pero severos se reportaron casos de hemorragia intracraneal, paro cardíaco, angioedema, aparición de segundas neoplasias como cáncer de pulmón de células pequeñas o carcinoma de lengua, y muerte súbita. De hecho, según el meta-análisis, seis de los siete ensayos seleccionados (un ensayo fue excluido debido a que la dosis inicial utilizada ya era de 200 mg dos veces al día) encontraron que un 62% (IC del 95%: 36% - 89%,  $p < 0.001$ ) requirieron reducciones de la dosis debido a la toxicidad de sorafenib.

Con respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen cabe resaltar que la misma resume la mejor evidencia disponible (hasta finales del año 2013) sobre el efecto de sorafenib en pacientes con CTD refractario a tratamiento con yodo radioactivo, por lo que del mismo vale la pena resaltar lo siguiente: 1) que el beneficio de sorafenib en general es modesto, enfocado en desenlaces clínicos intermedios (p.e., respuesta parcial, sobrevida libre de progresión), y no en desenlaces clínicos finales de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como son la sobrevida global y la calidad de vida de los pacientes con CTD refractario a tratamiento con yodo radioactivo; 2) que sorafenib es un medicamento fuertemente asociado a efectos adversos, con tasas de al menos un evento adverso superiores al 80% y que hasta en un 60% de los pacientes tratados requieren una reducción de las dosis de inicio a consecuencia de la ocurrencia de estos eventos adversos, lo cual es relevante debido a la fuerte correlación que existe entre la presencia de eventos adversos y una calidad de vida disminuida; 3) que esta revisión sistemática encuentra que el 17% de los pacientes expuestos a sorafenib fallecieron durante el periodo de estudio, lo cual es consistente con lo encontrado en las revisiones sistemáticas previamente mencionadas respecto al mayor riesgo de eventos fatales en pacientes que reciben sorafenib en comparación a placebo.

### III. Evaluaciones de tecnología sanitaria

A continuación resumiremos las conclusiones más relevantes de esta evaluación de tecnología

**Consortio de Medicamentos de Escocia (SMC) – “Sorafenib 200 mg tabletas recubiertas, 2015” (43).** En esta evaluación de tecnología la SMC evaluó sorafenib como una alternativa de tratamiento para pacientes con CTD metastásico o localmente avanzado, progresivo, refractario a tratamiento con yodo radioactivo planteando como recomendación seguir una nueva evaluación completa bajo el marco regulatorio de

procesos ultra-huérfanos y para el final de la vida <sup>3</sup>. La SMC basó esta recomendación primariamente en los hallazgos del estudio DECISION (el cual será descrito ampliamente más adelante), y ante el contexto de una necesidad aún no cubierta por las terapias farmacológicas actualmente existentes.

En esta ETS la SMC realizó una serie de observaciones a la evidencia analizada, entre las que se destacan las siguientes: 1) que durante su evaluación, la SMC realizó una serie de análisis, incluyendo una estimación de los años de vida ajustados a la calidad (AVAC) ganados atribuibles a sorafenib en comparación con placebo, información a la que no se puede tener acceso debido a un acuerdo de confidencialidad entre el fabricante y la SMC; 2) Asimismo, cabe precisar que los evaluadores de la SMC observaron una serie de aspectos metodológicos del estudio DECISION, incluyendo el cruce de pacientes de un grupo a otro y la inclusión de pacientes con cáncer indiferenciado de tiroides (excluidos de la licencia original de sorafenib), que pudieran afectar la validez de los hallazgos; 3) que según los datos de calidad de vida del estudio DECISION presentados por el fabricante para esta evaluación (y no incluidos en el manuscrito de dicho estudio), asumiendo que los promedios ponderados de los ciclos de tratamiento representaban la utilidad pre-progresión, la utilidad estimada para la terapia de mejor cuidado de soporte con o sin sorafenib fue de 0.72 vs 0.80, es decir, sorafenib disminuía la calidad de vida de los pacientes con CTD metastásico o localmente avanzado, progresivo, refractario a tratamiento con yodo radioactivo; 4) con esta utilidad, y con un descuento de magnitud confidencial a solicitud del fabricante, el propio fabricante estimó que la razón de costo efectividad incremental (RCEI) de mejor cuidado de soporte con vs. sin sorafenib era de £33,083 libras por AVAC ganado; 5) que en análisis de sensibilidad posteriores la SMC demostró que dicho RCEI era sensible tanto al tiempo de tratamiento, incrementándose a £46,000 por cada AVAC ganado a los 10 años de tratamiento; como al modelo de sobrevida global propuesto, incrementándose a £45,000 por cada AVAC ganado si se utilizaba otro método distinto al utilizado por el fabricante (curva de Weibull); 6) asimismo, la SMC planteó una serie de limitaciones metodológicas a los estimados de la RCEI presentados por el fabricante, incluyendo entre otras, errores de cálculo por incluir datos post cruce de pacientes de un grupo al otro en el estudio DECISION, utilizar métodos no apropiados de extrapolación de los datos del estudio DECISION que disminuían artificialmente el RCEI estimado, así como utilizar tiempos de uso del tratamiento más cortos que los utilizados en la práctica.

Con respecto a la relevancia de la ETS de la SMC para la pregunta de interés de este dictamen vale la pena resaltar lo siguiente: 1) que la misma reconoce que la mejor evidencia disponible proviene de un único ensayo clínico, que además encontró como


---

<sup>3</sup> Medicina ultra huérfana o medicina utilizada para tratar condiciones con una prevalencia de 1 en 50,000 o menos


principal hallazgo cierto beneficio atribuible a sorafenib en un desenlace clínico intermedio (esto es, sobrevida libre de progresión) y no en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global y calidad de vida; 2) que según dicho sorafenib se asocia con una alta incidencia de eventos adversos, algunos de ellos serios; 3) que esta ETS tiene como valor agregado que sí analizó los datos de calidad de vida que fueron recogidos pero no reportados del estudio DECISION según los cuales sorafenib disminuye la calidad de vida de los pacientes (probablemente debido a sus eventos adversos); 4) que dado el estado de la evidencia en la que no es posible determinar con claridad el balance neto respecto al beneficio de sorafenib, esta ETS de la SMC recomienda que sorafenib sea sometido a una nueva evaluación completa pero esta vez bajo el marco regulatorio de procesos ultra-huérfanos y para el final de la vida.

#### IV. Ensayos clínicos

##### **Estudio DECISION: “Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial (2011-2015)”.**



Este estudio cuyo protocolo fue publicado el año 2011 (57) y sus resultados publicados los años 2014-2015 en dos manuscritos (55, 56) y 11 resúmenes de congreso (44-54) responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen. Sin embargo, se debe notar que se incluyeron algunos pacientes con enfermedad localmente avanzada (3.4% en el grupo sorafenib vs 3.8% en el grupo placebo), mientras que en la pregunta PICO corresponde a enfermedad metastásica.



Según su diseño, este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado con placebo, en paralelo, doble ciego. En el mismo la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años adultos con la CTD (papilar, folicular o de células Hürthle) metastásico o localmente avanzado, progresivo, refractario a tratamiento con yodo radioactivo, con estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\leq 2$ , con médula ósea adecuada, con función hepática y renal adecuada, y niveles de TSH  $< 0.5$  mIU/L, que hayan progresado en los 14 meses anteriores al estudio, es decir y que según los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST hayan tenido  $\geq 1$  lesión medible mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. En todos los casos la condición de refractario a tratamiento con yodo radioactivo se definió como la ocurrencia de  $\geq 1$  lesión diana sin captación de yodo, o por la evidencia de tumores con captación de yodo pero que progresaron después de haber recibido tratamiento con yodo radiactivo en los siguientes 16 meses al tratamiento, o por haber progresado luego de dos tratamientos con yodo radioactivo en un lapso menor de 16 meses (con el último dicho

tratamiento administrado >16 meses antes de la aleatorización), o por haber sido expuestos a una tratamiento con yodo acumulada  $\geq 22.2$  GBq.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes sometidos a cirugía mayor, biopsia abierta o trauma significativo  $\leq 30$  días antes de la aleatorización; neoplasia maligna previa o concurrente, o con histología distinta a la de un cáncer de tiroides  $\leq 5$  años antes de la aleatorización, excepto para el cáncer de cuello uterino in situ, carcinoma de células basales tratado, tumores de la vejiga superficiales (Ta, Tis o T1); pacientes con focos de cáncer de tiroides indiferenciado; presencia de heridas no cicatrizadas, úlceras, fracturas óseas, infecciones de grado  $\geq 2$ <sup>4</sup>, hemorragia o episodio de sangrado de grado  $\geq 3$  según el NCI-CTCAE  $\leq 3$  meses anteriores a la aleatorización; pruebas o antecedentes de diátesis hemorrágica o coagulopatía; presencia de infiltraciones en tráquea, bronquios, esófago con un riesgo significativo de hemorragia (pero sin haber recibido tratamiento local antes del enrolamiento en el estudio); pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente significativa y/o hipertensión no controlada ( $> 150/90$  mmHg) a pesar de recibir un tratamiento óptimo; pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B o hepatitis C; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; pacientes con alergia conocida o sospechada a sorafenib, hipersensibilidad a sorafenib o cualquier agente dado durante el curso del estudio.

De acuerdo con los resultados finales del estudio publicado por Brose et al., en el año 2014 (56), en este estudio se enrolaron un total de 419 participantes los cuales fueron aleatorizados 417 (2 fueron excluidos por errores de aleatorización) para recibir sorafenib (Intención a tratar [ITT], 207) o placebo (ITT, 210), hasta la progresión documentada por radiografía, toxicidad inaceptable o la ocurrencia de los desenlaces de interés del estudio. La eficacia se evaluó cada 56 días (2 ciclos), mientras que la seguridad fue evaluada cada 28 días (1 ciclo) durante los primeros 8 meses y cada 56 días a partir de entonces. Después de la progresión de la enfermedad, los pacientes fueron invitados a continuar o iniciar sorafenib (segunda fase del estudio realizada a etiqueta abierta), dependiendo de si se asignaron al azar para recibir sorafenib o placebo, según el criterio del investigador. Los pacientes originalmente asignados al azar a recibir sorafenib, fueron seguidos cada 3 meses con el objeto de evaluar la supervivencia global (OS); mientras que los pacientes originalmente asignados al grupo placebo fueron seguidos mensualmente por ocho meses después de cambiar al grupo sorafenib. A priori se estimó que el tiempo de seguimiento del estudio iba a ser de 30 meses desde el momento en que fueron aleatorizados hasta que se alcance el número previsto de eventos de progresión. De esta manera, la principal variable de interés de este estudio fue la supervivencia libre de progresión. Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global, la tasa de control de la enfermedad, tasa

<sup>4</sup> Según los criterios de la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE) v3.0

de respuesta al tratamiento, duración de la respuesta, seguridad y el análisis farmacocinético. Aunque el criterio de irsecabilidad requerido por nuestra pregunta PICO de interés no fue uno de los criterios de inclusión del estudio DECISION, se debe notar que la mayoría presentó algún tipo de metástasis a distancia (96.6% en el grupo sorafenib vs 96.2% en el grupo placebo) y solo un porcentaje menor fueron pacientes con enfermedad local (3.4% en el grupo sorafenib vs 3.8% en el grupo placebo), potencialmente resecable.

Debido a que los resultados provenientes de las poblaciones de intención a tratar son los menor riesgo de sesgo tienen al conservar las ventajas de la aleatorización de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados, comparados con placebo u otra intervención, el presente reporte se enfoca en dichos resultados de eficacia y seguridad provenientes de los análisis estadísticos en dichas poblaciones de intención a tratar. Así, con respecto a la eficacia del tratamiento los investigadores de este estudio reportaron que por intención a tratar, con un tiempo de seguimiento promedio de 16.2 meses (rango, 0.03 a 33.2 meses), al comparar el grupo sorafenib vs. placebo encontraron diferencias estadísticamente significativas en desenlaces clínicos intermedios como la mediana de supervivencia libre de progresión y en las variables que son estrechamente correlacionadas a ésta como la mediana de tiempo a la progresión y tasas de control de enfermedad. Sin embargo, estos beneficios en variables intermedias atribuibles a sorafenib no se tradujeron en beneficios en desenlaces clínicos finales, como supervivencia global, calidad de vida u otros de alta relevancia desde la perspectiva del paciente. Es más, se encuentra con sorafenib un mayor riesgo de muerte durante el periodo de estudio y un mayor riesgo de eventos adversos serios que podrían estar afectando la calidad de vida.

Específicamente, se encuentra que al comparar la supervivencia libre de progresión, ésta es 5 meses mayor en el grupo que recibió sorafenib (10.8 vs. 5.8 meses; HR, 0.59; IC al 95%, 0.45 a 0.76 meses;  $p < 0.0001$ ). Consecuentemente, se encuentran resultados similares respecto a la mediana del tiempo a la progresión (11.1 vs. 5.7 meses; IC al 95%, 9.3 a 14.8 vs. 5.3 a 7.8; HR, 0.56; IC al 95, 0.43 a 0.72;  $p < 0.0001$ ) y en las tasas de control de la enfermedad (respuesta parcial o enfermedad estable  $\geq 6$  meses, 54.1% vs. 33.8%;  $p < 0.0001$ ).

Sin embargo, como se ha mencionado, estos resultados no se han traducido en beneficios en desenlaces clínicos finales, de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. Así, siempre comparando el grupo sorafenib vs, placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (HR de muerte, 0.80; IC al 95%, 0.54 a 1.19;  $p = 0.14$ ). Además, no se hemos encontrado se hayan reportado en un artículo científico publicado en una revista de revisión por pares los resultados respecto a la calidad de vida, lo cual es de gran interés dado que esta es una variable de gran relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, y además porque

existe amplia evidencia sobre el mayor riesgo de eventos adversos atribuible causalmente al sorafenib. Cabe destacar entonces que si bien según el protocolo del estudio sí se recogieron datos de calidad de vida, los mismos no fueron reportados en ninguno de los dos manuscritos disponibles del estudio.

Además, el estudio reporta otros resultados que no han sido incluidos en la presente evaluación dado que no responden a la pregunta PICO de interés.

Con respecto a la seguridad del tratamiento, según lo reportado por Worden et al, el año 2015 (55) al comparar los grupos sorafenib y placebo (con un media de tiempo de seguimiento de 10.6 meses para todos los participantes incluidos en el análisis de intención a tratar), este estudio reportó que en el grupo sorafenib reportó una mayor frecuencia de eventos adversos (98.6% vs 87.6%, valor  $p$  no reportado), interrupciones de dosis por eventos adversos (66.2% vs 25.8%), reducciones de dosis por eventos adversos (64.3% vs. 9.1%), suspensiones del tratamiento por eventos adversos (18.8% vs. 3.8%), eventos adversos severos (37.2% vs. 26.3%). Los eventos adversos severos más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) reportados en los grupos sorafenib y placebo fueron: aparición de segundas neoplasias (4.3% vs. 1.9%), disnea (3.4% vs. 2.9%) y derrame pleural (2.9% vs. 1.9%).

El estudio presenta resultados que sugieren una mayor probabilidad de muerte por cualquier causa en el grupo de sorafenib que en el grupo de placebo, pero no reportan si la diferencia es estadísticamente significativa. Específicamente, en total se registraron 18 muertes entre el inicio del estudio (entiéndase inicio de la exposición al tratamiento del participante) y el final del período de 30 días de seguridad post término del estudio (entiéndase post término de la exposición al tratamiento del participante), 12 en el grupo de sorafenib y 6 en el grupo placebo (valor  $p$  no reportado). Aunque los autores no reportan un análisis estadístico, tomando las poblaciones de intención a tratar, el número de muertes en dicho lapso de tiempo se traducen en una relativa mayor probabilidad de muerte en el grupo de sorafenib (5.8%) que en el grupo en placebo (2.9%; riesgo relativo estimado de 2.02). Este hallazgo de un potencial mayor riesgo de muerte asociado a sorafenib resulta de interés pues se condice con lo encontrado en las revisiones sistemáticas anteriormente descritas de Schutz et al. (2012) y Yang et al. (2015).

Por otra parte, es preciso notar que debido a que atribuir causas de muerte es un proceso subjetivo sujeto a interpretaciones del evaluador, y por ello susceptible a sesgo de medición, no se incluyen en la presente evaluación estos resultados para solo enfocarse en muerte por cualquier causa por ser ésta una variable dura y objetiva, y por ende con riesgo mínimo de sesgo de medición e interpretación.



Respecto a otra información relacionada a la seguridad, este estudio reporta detalladamente las diferencias encontradas entre los grupos respecto a varios tipos de eventos adversos incluyendo la reacción cutánea mano-pie, diarrea, alopecia, erupción cutánea/descamación, fatiga, pérdida de peso, entre otros. Para efectos de la presente evaluación de tecnología sanitaria, se prioriza el reporte de eventos adversos serios evidenciados en el estudio DECISION, los cuales fueron reportados por Worden et al. (55). Teniendo en cuenta sólo a los pacientes de la población para el análisis de seguridad y siempre comparando los grupo sorafenib (ITT, 207) vs placebo (ITT, 209), de este reporte se resalta los siguiente: 1) que de manera conjunta el grupo sorafenib presentó una mayor frecuencia de eventos adversos de grados 3 o 4 (64.3% vs 30.1%); 2) que de 24 pacientes que abandonaron el tratamiento por presentar eventos adversos (entiéndase abandono definitivo del tratamiento), 22 pertenecían a grupo sorafenib y que los eventos adversos reportados en este caso fueron reacción cutánea mano-pie (11/207, 5.3%), erupción cutánea/descamación (3/207, 1.3%), fatiga (3/207, 1.3%), diarrea (21/207, 1.0%), hipertensión (2/207, 1.0%), pérdida de peso (1/207, 0.5%), hipocalcemia (1/207, 0.5%); 3) que de 130 pacientes que interrumpieron el tratamiento por presentar eventos adversos (entiéndase abandono temporal del tratamiento), 120 pertenecían a grupo sorafenib y que los eventos adversos motivadores en este caso fueron reacción cutánea mano-pie (55/207, 26.6%), erupción cutánea/descamación (18/207, 8.7%), hipertensión (16/207, 7.7%), fatiga (15/207, 7.2%), diarrea (7/207, 3.4%), pérdida de peso (5/207, 6.3%), hipocalcemia (4/207, 1.9%); 4) que en los pacientes del grupo sorafenib, la mayoría de los eventos adversos, abandonos por eventos adversos e interrupciones del tratamiento se registraron durante los primeros dos ciclos o 48 días de tratamiento; 5) que en el grupo sorafenib luego del primer ciclo de tratamiento un 30% requirieron un ajuste de sus dosis por presentar eventos adversos y que en los siguientes ciclos la proporción de pacientes que requirieron un ajuste de sus dosis de tratamiento por presentar eventos adversos se incrementó consistentemente hasta el noveno ciclo del tratamiento, cuando poco menos del 60% de los pacientes requirieron un ajuste de sus dosis de tratamiento por presentar eventos adversos.

Con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que, no obstante, este estudio encuentra que sorafenib comparado con placebo incrementa la sobrevida libre de progresión y sus variables correlacionadas como la tasa de control de la enfermedad (respuesta parcial o enfermedad estable  $\geq 6$  meses); 2) estos hallazgos no se traducen en mayor sobrevida global; 3) sino, por el contrario, se encuentra que sorafenib incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa, lo que es consistente con evidencia encontrada en dos meta-análisis descritos previamente en la presente evaluación. 4) Este estudio da cuenta además que sorafenib es un medicamento altamente tóxico, que no sólo incrementa la incidencia de eventos adversos (98.6% vs 87.6%) sino también las interrupciones del tratamiento por eventos adversos (66.2% vs 25.8%), las reducciones de dosis por eventos

adversos (64.3% vs. 9.1%), las suspensiones del tratamiento por eventos adversos (18.8% vs. 3.8%) así como la incidencia de eventos adversos severos (37.2% vs. 26.3%), lo que puede estar afectando de manera importante la calidad de vida de los pacientes, aunque no se han publicado aún los resultados de este desenlace clínico de alta relevancia desde la perspectiva del paciente. Sin embargo, la SMC ha manifestado que ha tenido acceso a datos de calidad de vida del estudio DECISION, encontrando que el grupo en sorafenib adicionado al mejor tratamiento de soporte ofrece una menor calidad de vida que el grupo que recibió solo mejor tratamiento de soporte, siendo esto consistente con lo reportado respecto a los eventos adversos.



## V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de la evidencia disponible para responder a la pregunta sobre la eficacia y seguridad de sorafenib en comparación con placebo en el manejo de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Al completar el análisis de evidencia se encontró que a la fecha (Julio 2016) existe un ensayo de fase III de calidad aceptable (estudio DECISION), que encuentra que sorafenib ofrece una mayor sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial que placebo, pero que dicho beneficio en variables clínicas intermedias no se traducen en los desenlaces clínicos finales de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como el tiempo de sobrevida global y la calidad de vida. Es más, la evidencia encontrada por dicho estudio genera cierto grado de preocupación respecto a la posibilidad que sorafenib incremente el riesgo de muerte por cualquier causa comparado con placebo, lo que debe ser estudiado en mayor profundidad por los desarrolladores del medicamento o por la comunidad científica. Además, la evidencia encontrada en la presente evaluación muestra de manera consistente que sorafenib incrementa el riesgo de efectos adversos serios, lo que tiene el potencial de deteriorar de manera importante la calidad de vida en este tipo de pacientes.

Así, la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad atribuible a sorafenib en comparación con placebo proviene del estudio DECISION, el cual es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego (44-57). En resumen, este estudio encuentra que sorafenib comparado con placebo incrementa en aproximadamente 5 meses la sobrevida libre de progresión, en aproximadamente 5.4 meses la mediana del tiempo a la progresión y en ~20.3% la tasa de control de la enfermedad. Sin embargo, esta ganancia en un desenlace clínico intermedio no se tradujo en una ganancia en desenlaces clínicos de alta relevancia clínica como la sobrevida global, donde este estudio encontró que el riesgo instantáneo de morir en el grupo en sorafenib fue similar que en el grupo en placebo (esto es: HR, 0.80; IC al 95%, 0.54 a 1.19; valor  $p$ , 0.14). Pero de mayor importancia, este estudio encuentra que la probabilidad de muerte por cualquier causa dentro del lapso de seguridad establecido en el estudio en el grupo que recibió sorafenib fue dos veces la probabilidad de muerte en el grupo que recibió placebo, aunque los autores de este estudio pivó eligieron no reportar la significancia estadística de este estimado. Análisis actualizados sobre la sobrevida global luego de un mayor número de eventos en la población de intención a tratar del estudio DECISION puede ayudar a esclarecer las dudas sobre la aparente mayor probabilidad de muerte asociada al uso de sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides. Esto es especialmente relevante luego de los hallazgos de los meta-análisis de Schutz et al. (2012) y Yang et al. (2015) previamente descritos, los que encuentran mayor riesgo de muerte asociado a sorafenib respecto a placebo.

En lo que se refiere a la calidad de vida, no se ha encontrado publicaciones en una revista científica de revisión por pares los resultados donde los investigadores del estudio DECISION hayan reportado los análisis sobre el impacto de sorafenib en la calidad de vida de los pacientes, por lo que estos permanecen desconocidos a pesar que ésta ha sido evaluada en el estudio.

Los resultados sobre el efecto de sorafenib en la calidad de vida adquieren mayor relevancia ante la evidencia de que este medicamento incrementa de manera importante el riesgo de eventos adversos, especialmente aquellos que son serios. Así, con respecto a la seguridad, de acuerdo con los hallazgos del estudio DECISION, sorafenib es un medicamento altamente tóxico que incrementa la probabilidad de interrupciones del tratamiento por eventos adversos (66.2% vs 25.8%), de reducciones de dosis por eventos adversos (64.3% vs. 9.1%), de abandonos del tratamiento por eventos adversos (18.8% vs. 3.8%), la incidencia de eventos adversos severos (37.2% vs. 26.3%).

Considerando los resultados de este importante estudio, la única evaluación de tecnología disponible a la fecha, elaborada por la SMC (43) decidió recomendar sorafenib pero restringiendo su uso como una alternativa de tratamiento para el final de la vida y procesos ultra-huérfanos dado que no se cuenta con otras alternativas de tratamiento, como es el caso de los pacientes con CTD metastásico o localmente avanzado, progresivo, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Sin embargo, es preciso advertir que esta recomendación se basó en el estudio DECISION por lo que debe ser interpretada en el contexto de los alcances de dicho estudio. Es de interés notar que al no existir otra alternativa de tratamiento para incrementar la sobrevida global o la calidad de vida de este tipo de pacientes, hace que sorafenib, con un efecto discreto aún en desenlaces clínicos intermedios como la sobrevida libre de progresión y respuesta parcial, pueda ser tomada como la única alternativa a tomar. Sin embargo, esta posibilidad queda seriamente limitada ante la evidencia, proveniente tanto del estudio DECISION como de meta-análisis antes descritos, que sugiere que la probabilidad de muerte durante el tratamiento es mayor en los pacientes en sorafenib que en aquellos que reciben placebo, quedando esta duda aún por resolverse con evidencia primaria en futuros estudios. Además, el balance de un beneficio neto positivo del sorafenib queda en duda debido a la evidencia consistente que este medicamento incrementa el riesgo de una serie de eventos adversos que tienen el potencial de deteriorar la calidad de vida de los pacientes. Así, quedan aún incertidumbres serias respecto a la pregunta sobre el cual es el balance neto del beneficio que significa el sorafenib en este tipo de pacientes, especialmente ante el mayor riesgo de eventos adversos serios y la posibilidad –aún por ser mejor estudiada– de un mayor riesgo de muerte en el lapso de seguridad del tratamiento.

Adicionalmente, en nuestra revisión se encontraron solo tres guías de práctica clínica de las once exploradas en la presente evaluación de tecnología sanitaria, una publicada por la BTA en el año 2014, otra por la ATA en el año y una tercera publicada recientemente por la NCCN el año 2016, plantean recomendaciones de uso de sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides considerando los resultados del estudio DECISION. Por un lado, la guía BTA plantea una serie de recomendaciones para limitar el uso de los inhibidores de tirosina quinasas en general como un último recurso. En cambio, la guía ATA sí recomienda expresamente sorafenib como una alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer de tiroides metastásico refractario a tratamiento con yodo, pero sólo en quienes ya se acabaron las alternativas de tratamiento y con un consentimiento informado del paciente, lo cual es un estándar para cualquier tratamiento oncológico también en Perú. Mientras que por otro lado, la guía NCCN si bien incluye una recomendación favorable a sorafenib esta fue restringida a pacientes con enfermedad progresiva o enfermedad sintomática (incluyéndose otras terapias distintas a sorafenib para aquellos pacientes con progresión lenta o sin síntomas), aunque esta recomendación está basada en análisis por subgrupos en ensayos clínicos por lo que aún permanece por ser confirmada en futuros ensayos ad hoc. De hecho, la NCCN advierte que la recomendación de sorafenib, cuando sea hecha, se debe hacer luego de una evaluación individual de cada caso basado en la evaluación de probabilidad de respuesta y comorbilidades (condiciones que de estar presentes excluyen a sorafenib como una alternativa de tratamiento según esta guía).



Con respecto al costo efectividad de Sorafenib comparado con mejor tratamiento de soporte en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides metastásico resistente a tratamiento con yodo radioactivo no se ha podido encontrar un análisis farmacoeconómico al respecto. De hecho, estudios de esta naturaleza son necesarios dado que algunas guías de práctica clínica y especialistas oncólogos recomiendan sorafenib en este tipo de cáncer aun cuando éste representa una alternativa que incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa, y está altamente asociada a eventos adversos serios, además de su alto costo, y que su beneficio radica solo en desenlaces clínicos intermedios como la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta parcial sin que ello se haya traducido en mejoras en desenlaces clínicos finales de alta relevancia desde la perspectiva de los pacientes, como es la sobrevida global y la calidad de vida (58). Más estudios son necesarios para identificar el beneficio neto de sorafenib en este tipo de cáncer.



En resumen, a la fecha la evidencia existente, proveniente de un único ensayo clínico, el estudio DECISION, el cual es de calidad aceptable, indica que sorafenib ha mostrado un efecto relativo solo en desenlaces clínicos intermedios como la sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial, pero no en aquellos desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como la sobrevida global y la calidad de vida en pacientes con diagnóstico carcinoma de tiroides, metastásico, irsecable, refractario a

tratamiento con yodo radioactivo. El hecho que además la evidencia es bastante consistente en que sorafenib está asociado a un mayor riesgo de eventos adversos serios, y especialmente ante la evidencia relativamente consistente que sugiere un mayor riesgo de muerte por cualquier causa limita seriamente la posibilidad de recomendar su uso aún en el contexto de no tener otras alternativas que puedan proporcionar algún beneficio neto a este tipo de pacientes. Futuras investigaciones primarias o reportes del estudio DECISION centrados en el efecto de sorafenib en la sobrevida global y en la calidad de vida son necesarios para un mejor entendimiento de cuál es el balance neto de riesgos y beneficios del uso de sorafenib como tratamiento de este tipo de cáncer.



## VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se dispone de evidencia que sustente de manera consistente un beneficio neto de sorafenib como alternativa de tratamiento más eficaz, segura en el manejo de pacientes con diagnóstico carcinoma de tiroides, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.
- La evidencia disponible, sugiere que sorafenib tiene una ventaja relativa sobre el placebo solo en términos de desenlaces intermedios como la sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial, pero no se tiene evidencia que éstas se traduzcan en un beneficio en cuanto a desenlaces clínicos finales de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida global y la calidad de vida; es más, existe evidencia consistente que sorafenib constituye un riesgo mayor eventos adversos serios y evidencia que sugiere que este medicamento puede incrementar el riesgo muerte por cualquier causa durante el lapso de seguridad del tratamiento.
- El hecho que la evidencia al momento existente establece que las ganancias atribuibles al sorafenib se da solo en desenlaces clínicos intermedios de relativo significado clínico desde la perspectiva del paciente (como la sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta), que no se traducen en otros desenlaces de alta relevancia para el paciente (como la sobrevida global y la calidad de vida), y que ocurren a costa de un mayor riesgo (con evidencia bastante consistente incluso proveniente de meta-análisis) de muerte por cualquier causa y de eventos adversos serios, limita seriamente la posibilidad de recomendar el uso de este medicamento aún en el contexto de no tener otras alternativas que puedan proporcionar algún beneficio neto para estos pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI, no aprueba el uso de sorafenib en Pacientes adulto con carcinoma de tiroides diferenciado, metastásico, irreseccable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo.



## VII. RECOMENDACIONES

- Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con diagnóstico carcinoma de tiroides, metastásico, irresecable, refractario a tratamiento con yodo radioactivo. Los médicos especialistas de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de terapias pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.
- Se recomienda actualizar este dictamen preliminar con evidencia de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos de fase III, o de análisis actualizados en la población de intención a tratar del estudio DECISION, respecto al efecto atribuible de sorafenib en la sobrevida global y a la calidad de vida.





## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commets]. *Cancer.* 1998;83(12):2638-48.
4. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009;115(16):3801-7.
5. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology.* 2014;81 Suppl 1:1-122.
6. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine-related cancer.* 2002;9(4):227-47.
7. Wu LS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(1):22-7.
8. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(8):2892-9.
9. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute; Bethesda, MD: 1975-2011. 2013.
10. Capdevila J, Argiles G, Rodriguez-Frexinos V, Nunez I, Tabernero J. New approaches in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer: the molecular targeted therapy era. *Discov Med.* 2010;9(45):153-62.

11. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010;22(6):464-8.
12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97(5):418-28.
13. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(3):184-99.
14. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(10):3943-9.
15. Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, Orloff LA. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;139(11):1164-70.
16. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol. 2010;321(1):86-93.
17. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V, Toussaint B, Bresler L, Plenat F, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(2):656-8.
18. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol. 2010;11(10):962-72.
19. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2010;16(21):5260-8.
20. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid

cancer: results from a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4708-13.

21. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(4):392-407.
22. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905.
23. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(1):31-42.
24. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;167(5):643-50.
25. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):326-34.
26. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*. 2004;64(19):7099-109.
27. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol*. 2006;407:597-612.
28. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(2):315-22.

29. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4714-9.
30. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;161(6):923-31.
31. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1675-84.
32. Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Design Development and Therapy*. 2016;10:1119-31.
33. Yang X, Pan X, Cheng X, Cheng Y, Kuang Y. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials : Risk of sorafenib-associated death. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1047-56.
34. Yang X, Pan X, Cheng X, Kuang Y, Cheng Y. Risk of Hypertension With Sorafenib Use in Patients With Cancer: A Meta-Analysis From 20,494 Patients. *American Journal of Therapeutics*. 2015.
35. Santoni M, Conti A, Massari F, Arnaldi G, Iacovelli R, Rizzo M, et al. Treatment-related fatigue with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with advanced solid tumors: an up-to-date review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer*. 2015;136(1):1-10.
36. Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(2):253-61.
37. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2013;27(10):601-11.
38. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase

inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):871-7.

39. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):967-74.
40. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
41. NCCN. Thyroid Carcinoma version 1.2016. Fort Washington, U. S.: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2016.
42. Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, Xu F, et al. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in patients with cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;14(11):6681-6.
43. Sorafenib as treatment on patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine. Glasgow, London: Scottish Medicines Consortium; 2015.
44. Smit JW, Schlumberger M, Kappeler C, Meinhardt G, Brose MS. Management of thyroid stimulating hormone (TSH) and possible impact on outcomes for patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-RDTC) receiving sorafenib or placebo on the phase III decision trial. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association [Internet]*. 2015; 25:[A110 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/359/CN-01136359/frame.html>.
45. Paschke R, Schlumberger M, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, et al. Exploratory analysis of outcomes for patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) receiving open-label sorafenib post-progression on the phase III DECISION trial. *Oncology Research and Treatment ( varpagings) [Internet]*. 2015; 38:[186 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/165/CN-01136165/frame.html>.



46. Paschke R, Schlumberger M, Elisei R, Pacini F, Jarzab B, Giannetta L, et al. Prognostic and predictive factors correlated with treatment outcomes for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) patients receiving sorafenib or placebo on the phase III DECISION trial. *Oncology Research and Treatment* ( varpagings) [Internet]. 2015; 38:[26 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/174/CN-01136174/frame.html>.
47. Kappeler C, Healy DP, Baumer C, Meinhardt G, Elisei R, Schlumberger M, et al. Analysis of tumor growth rate for radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer patients receiving placebo and/or sorafenib in the phase III DECISION study. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2015; 33(15 suppl. 1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/004/CN-01130004/frame.html>.
48. Worden FP, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib for treatment of locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC): Detailed analyses from the phase III DECISION trial. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2014; 32(15 suppl. 1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/402/CN-01059402/frame.html>.
49. Schlumberger M, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Exploratory analysis of outcomes for patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) receiving open-label sorafenib post-progression on the phase III decision trial. *European Thyroid Journal* [Internet]. 2014; 3:[101 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/522/CN-01103522/frame.html>.
50. Schlumberger M, Elisei R, Pacini F, Jarzab B, Giannetta L, Bastholt L, et al. Prognostic and predictive factors correlated with treatment outcomes for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) patients receiving sorafenib or placebo on the phase III decision trial. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* [Internet]. 2014; 24:[A6-a7 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/844/CN-01077844/frame.html>.
51. Brose MS, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, Fouchardiere C, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive



iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2014; 32(15 suppl. 1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/852/CN-01055852/frame.html>.

52. Bockisch A, Brose MS, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): The phase III DECISION trial. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* [Internet]. 2014; 122(3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/182/CN-01054182/frame.html>.
53. Bastholt L, Brose MS, Jarzab B, Schlumberger M, Siena S, Fouchardiere C, et al. Population PK modeling and exposure-response analyses of sorafenib in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) in the phase III DECISION trial. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2014; 32(15 suppl. 1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/403/CN-01059403/frame.html>.
54. Brose MS, Nutting C, Shong YK, Sherman SI, Smit JWA, Chung J, et al. Association between tumor BRAF and RAS mutation status and clinical outcomes in patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) randomized to sorafenib or placebo: Sub-analysis of the phase III DECISION trial. *European journal of cancer* [Internet]. 2013; 49:[S745 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/566/CN-01024566/frame.html>.
55. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* [Internet]. 2015; 22(6):[877-87 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/830/CN-01125830/frame.html>.
56. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2014;384(9940):319-28.
57. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III



trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. BMC cancer. 2011;11:349.

58. White PT, Cohen MS. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer. Expert opinion on drug discovery. 2015;10(4):427-39.

