

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 21-2024

Noviembre, 2024

Sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo.

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

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

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909 / 6650

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-Centro).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Kevin Flores Lovon. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Stefanny Huaman Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

Lesly Chávez Rimache. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Naysha Becerra Chauca, Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irreseccable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo. Elaborado por Kevin Flores Lovon y Stefanny Huaman Camacho. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, noviembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 21-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	7
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	10
I INTRODUCCIÓN	16
I.1 Cuadro clínico	16
I.2 Tecnología sanitaria	18
I.3 Justificación de la evaluación	19
II OBJETIVOS	19
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	20
III.1 Formulación de pregunta PICO	20
III.2 Graduación de los desenlaces	21
IV METODOLOGÍA	22
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	22
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	26
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	26
IV.4 Costo-efectividad	29
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad	30
V RESULTADOS	31
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	31
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	31
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	42
V.5 BALANCE DE EFECTOS	42
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	44
V.7 EQUIDAD	45
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	45
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	46
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	47
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	48
VIII CONCLUSIONES	49
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	51
X DECLARACIÓN DE INTERESES	52
XI FINANCIAMIENTO	52



XII	REFERENCIAS	52
XIII	ANEXOS	57

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	<i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i>
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “ <i>Evidence to decisión/recommendation</i> ”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RAI	Yodo radiactivo
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-CENTRO) mediante Oficio N° 928-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.
- El cáncer de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente. En 2022, se reportaron 821 214 casos nuevos y 45 507 muertes por esta neoplasia a nivel mundial. En Perú, entre 2013 y 2015, se identificaron 2 644 casos nuevos, con una tasa de incidencia ajustada de 9.0 por 100 000 habitantes, y 292 muertes, con una tasa de mortalidad ajustada de 1.0 por 100 000 habitantes. La etapa de diagnóstico constituye un factor pronóstico relevante para la supervivencia de este grupo de pacientes. En este sentido, los casos en estadio metastásico representan el 3% del total y presentan una supervivencia a cinco años del 51.9%. Respecto a la carga de enfermedad, a nivel global, en 2017, se atribuyeron 1 133 170 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) al cáncer de tiroides, mientras que, en Perú, en 2019, la enfermedad fue responsable de 5 203 años de vida saludables perdidos (AVISA).
- El sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación de células tumorales. En el Perú, sorafenib cuentan con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, sorafenib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO validada fue la siguiente, **P**: Adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo. **I**: Sorafenib **C**: Terapia de soporte; **O**: Sobrevida global, calidad de vida, tasa de respuesta completa, eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 y 4.
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de sorafenib provinieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, con un total de 416 participantes. Del total de participantes, 207 pacientes recibieron sorafenib y 209 pacientes recibieron placebo.
- Se establecieron tres desenlaces críticos para la toma de decisiones: sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios. Sin embargo, el ECA encontrado no reportó evidencia para el desenlace de calidad de vida. En adición, se establecieron dos desenlaces importantes para la toma de decisiones: tasa de respuesta completa, y eventos adversos grado 3 y 4. Sin embargo, el ECA encontrado no reportó evidencia para el desenlace de tasa de respuesta completa.

- El sorafenib tuvo efectos deseables “desconocidos” debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja. La magnitud de los efectos indeseables fue clasificada como “moderada”. Sin embargo, la certeza global de la evidencia fue muy baja, por lo tanto, el grupo de trabajo consideró de forma unánime que el balance entre los efectos deseables e indeseables es “desconocido”.
- En adición, el grupo de trabajo consideró que existe una necesidad clínica dado que actualmente no existe alternativa disponible en el PNUME. Sin embargo, sorafenib se consideró como una tecnología no innovadora, tiene costos extensos y el impacto en la equidad, así como su costo-efectividad se consideró desconocido.
- Finalmente, en base a los criterios valorados, el grupo de trabajo emitió una recomendación unánime en contra del uso de sorafenib como tratamiento en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo (**recomendación en contra del uso de la TS, basada en una certeza de evidencia muy baja**).

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El carcinoma de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente. A nivel mundial, en 2022, el carcinoma de tiroides fue responsable de 821 214 casos nuevos y 45 507 muertes. En el Perú, entre 2013 y 2015, se estimaron 2 644 casos nuevos con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 9.0 casos por cada 100 000 habitantes y 292 muertes con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.0 por cada 100 000 habitantes. El estadio del cáncer en el momento del diagnóstico constituye un factor pronóstico clave para la supervivencia relativa. El diagnóstico en estadio metastásico representa el 3% de los casos y se asocia con una tasa de supervivencia relativa del 51.9% a los cinco años. Respecto a la carga de enfermedad, la estimación de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para pacientes con cáncer de tiroides fue de 1 133 170 AVAD.

Para el tratamiento de los pacientes con esta condición se propone el uso de los inhibidores de múltiples quinasas, los cuales reducen la proliferación celular tumoral, entre los cuales se encuentra la tecnología sanitaria (TS) sorafenib.

Tecnología sanitaria

El sorafenib es un inhibidor múltiple de las proteínas, el cual inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). En Perú, el sorafenib tiene un registro sanitario (N°EE10283) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, esta TS no forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-Centro) mediante Oficio N° 928-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia,

balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de sorafenib en adultos con diagnóstico de adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de sorafenib.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre sorafenib considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud para la presente evaluación con el objetivo de determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 11 de septiembre de 2024. Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla

de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta la metodología *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en inglés). Los umbrales permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes: pequeño, moderado y grande, siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la menor certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú (CDC – Perú). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 27 de septiembre de 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y

enfoque epidemiológico de prevalencia. Se plantearon tres variantes clínicas según localización de la metástasis.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad de la TS, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 27 de septiembre de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) Seguro Integral de Salud (SIS) y Seguro Social del Perú (ESSALUD). El equipo metodológico de INS/CETS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO validada fue la siguiente, **P:** Adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo; **I:** Sorafenib; **C:** Terapia de soporte; **O:** Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios.

Necesidad clínica: En base al análisis de las guías de práctica clínica *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) versión 4 y lo reportado por la *American Thyroid Association* (ATA), no se proponen otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de dichos pacientes. Por ello, el grupo de trabajo valoró por unanimidad este criterio como “No existe alternativa”.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de sorafenib proviene de un ECA denominado DECISION. Se encontró que los efectos en la mortalidad (efectos deseables) al brindar sorafenib en lugar de placebo son inciertos, debido a que certeza de la evidencia es muy baja, lo que impide determinar la magnitud del efecto. Por ello, los efectos deseables se consideraron “desconocidos”. En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar sorafenib en lugar de placebo tuvieron una certeza de la evidencia baja, por lo cual, se determinó la magnitud del efecto, la cual fue de magnitud “moderada” (Riesgo relativo: 1.51, IC 95%: 1.15 a 1.99; diferencia absoluta de riesgos de +14.2%, IC 95%: +4.2% a +27.5%).

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los efectos deseables o beneficios fueron catalogados como “desconocidos”, los efectos indeseables o daños como “moderados”, y la certeza global de la evidencia como “muy baja”, el grupo de trabajo, por unanimidad consideró que el balance de efectos es “desconocido”.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por unanimidad a sorafenib como una tecnología sanitaria “no innovadora”.

Equidad: No se encontraron estudios que reporten el impacto en la equidad en salud. Por lo tanto, el grupo de trabajo, por unanimidad consideró que el impacto en la equidad con el uso de sorafenib es “desconocido”.

Recursos necesarios (costos): El sorafenib es considerado un producto farmacéutico de alto costo. El estudio de costos reportó que el uso de sorafenib en lugar de terapia de soporte en adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo genera un incremento anual en los costos por paciente de 232 070.71 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que sorafenib genera “costos extensos”.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el juicio para el criterio de costo-efectividad fue “ningún estudio incluido”.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, **no se recomienda** el uso de sorafenib. **(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).**

Comentarios: Esta recomendación se dio por unanimidad. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos son desconocidos, los daños son moderados y la certeza de la evidencia global es muy baja. Por lo cual, el balance de los efectos fue desconocido. Adicionalmente, sorafenib genera costos extensos, se trata de una tecnología no innovadora; y el impacto en la equidad, así como su costo-efectividad se consideró desconocidos.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	En adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributario a yodo radioactivo, la magnitud de los beneficios fue desconocida y los daños tuvieron una magnitud del efecto moderada al brindar sorafenib en lugar de terapia de soporte. El grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta certeza global de los desenlaces fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados para la toma de decisiones fueron desenlaces finales: Sobrevida global y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se hallaron estudios de costo-efectividad.

PALABRAS CLAVES: Sorafenib, Neoplasias de la Tiroides, Evaluación de la Tecnología Biomédica.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

En el 2022, a nivel mundial, GLOBOCAN reportó que hubo 821 214 casos nuevos por cáncer de tiroides (206 485 casos en hombres y 614 729 casos en mujeres) y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 9.1 casos por 100 000 habitantes. La mortalidad mundial por cáncer de tiroides fue de 45 507 muertes (17 241 hombres y 30 266 mujeres) y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 0.44 muertes por 100 000 habitantes. En Latinoamérica, hubo 63 530 casos nuevos de cáncer de tiroides con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 8.3 casos por 100 000 habitantes (se encuentra en el lugar siete de todos los cánceres) y se registraron 4 604 muertes por cáncer de tiroides con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 0.52 por 100 000 habitantes (se encuentra después del lugar 15 de todos los cánceres) (1).

En el Perú, el departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), reporta que el cáncer de tiroides se encuentra en el noveno lugar con una incidencia de 2 644 casos nuevos (406 casos en hombres y 2 238 casos en mujeres) con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 9.0 por 100 000 personas anualmente entre el periodo comprendido desde el 2013 hasta el 2015. De igual forma, la mortalidad reportada durante este periodo fue de 292 casos (104 casos en hombres y 188 casos en mujeres) con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.0 muertes por 100 000 habitantes (2).

El cáncer de tiroides se clasifica en tres categorías histológicas. El 90% pertenece a la categoría del cáncer diferenciado de tiroides que incluye al carcinoma papilar, folicular y oncócito. En menor frecuencia se encuentran el cáncer medular de tiroides y el cáncer de tiroides anaplásico (3). El estadio del cáncer en el momento del diagnóstico constituye un factor pronóstico clave para la supervivencia relativa. La detección de cáncer en estadio regional, caracterizada por la invasión a ganglios linfáticos cercanos, se presenta en el 34% de los casos y se asocia con una tasa de supervivencia relativa del 98.2% a los cinco años. Por otro lado, el diagnóstico en estadio metastásico, que representa el 3% de los casos, se asocia con una tasa de supervivencia relativa del 51.9% a los cinco años. (4).

Respecto a la carga de la enfermedad, Deng Y. et al (5), reportó que en 2017 a nivel global, el cáncer de tiroides fue responsable de 1 133 170 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1 073 440 a 1 277 490). Los AVAD del cáncer de tiroides global se observaron principalmente entre individuos

de 50 a 69 años, seguidos por los de 15 a 49 años. La región con mayores AVAD de cáncer de tiroides fue Asia Oriental y la de menor AVAD es la región de Oceanía.

En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) a cargo del Ministerio de Salud, realizó el análisis de carga de enfermedad de distintas patologías en el 2019. Dicho informe reportó la estimación de los años de vida saludables perdidos (AVISA), el cual combina el número años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y años vividos con discapacidad (AVD). En el caso de pacientes con tumor maligno de tiroides, se reportaron 5 203 AVISA (6).

Los factores de alto riesgo que se han asociado con el cáncer de tiroides son la exposición a la radiación, alteraciones cromosómicas y afecciones hereditarias. Entre los factores de bajo riesgo identificados se encuentran la deficiencia de yodo, niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH), autoinmunidad, nódulo tiroideo, obesidad y diabetes (5,6).

El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides se adapta a las características clínicas y patológicas del tumor, así como a la fase de la enfermedad. En etapas tempranas, el enfoque inicial es quirúrgico como procedimiento estándar, seguido de terapia adyuvante con yodo radioactivo en pacientes con riesgo elevado de recurrencia. Para los pacientes que presentan carcinoma de tiroides irreseccable con metástasis a distancia asintomática y que no son candidatos para tratamiento con yodo radioactivo, el objetivo del manejo terapéutico es proporcionar opciones que maximicen la supervivencia global y mejoren la calidad de vida, priorizando enfoques como la terapia sistémica dirigida y el manejo sintomático (9).

El yodo radioactivo tiene un papel crucial en el tratamiento de cáncer de tiroides, sin embargo, un tumor irreseccable y no ser tributario al uso de yodo radiactivo limita el uso de esta intervención en este grupo específico. En la actualidad, las guías de práctica clínica (GPC) internacionales recomiendan el uso de terapias sistémicas como principales opciones de tratamiento. Entre estas terapias, destacan los inhibidores de la tirosina quinasa, como sorafenib que reduce la proliferación celular tumoral. Sin embargo, en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) no se dispone de una opción de tratamiento para los pacientes en esta condición (10).

I.2 Tecnología sanitaria

Sorafenib (NEXAVAR® fabricado para *Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.*) es un inhibidor múltiple de las proteínas quinasa incluidas el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF9R) relacionadas a la angiogénesis tumoral, e inhibe la vía de activación de respuesta RAF relaciona al crecimiento tumoral (10,11). Este fármaco recibió aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2005 para carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales y carcinoma diferenciado de tiroides. (13).

En noviembre del 2013, la FDA amplió su aprobación para el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. Esto se realizó basándose en el ensayo clínico aleatorizado DECISION (NCT00984282).

En el Perú, sorafenib cuenta con registro sanitario vigente a la fecha (N° EE10283) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de NEXAVAR® y está aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo. Este fármaco no se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según la RM N.º 633-2023-MINSA (10).

La dosis de sorafenib aprobada por DIGEMID y declarada en la ficha técnica (11) es de 400 mg (dos comprimidos de 200mg), tomadas dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 800mg. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas más importantes son el infarto o isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por el medicamento, hemorragia y crisis hipertensiva. Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie y exantema. El control de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento. Según ficha técnica (11), cuando sea necesario, se debe disminuir la dosis de forma progresiva. Esta debe reducirse a 600 mg al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg y un comprimido de 200 mg separados por un intervalo de doce horas). Si es necesaria una disminución adicional de la dosis, puede reducirse a 400 mg al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg separados por un intervalo

de doce horas), y si es necesario una reducción adicional, a un comprimido de 200 mg una vez al día. Tras la mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis de forma progresiva.

Tabla 1. Costo anual por paciente de sorafenib en el Perú para el carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo y sin tratamiento sistémico previo.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
NEXAVAR® (Sorafenib) 200mg 200mg comprimidos	S/ 158.32	800 mg hasta observar un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable	1 460	S/ 231 147.20

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/presspublicas/guias.html>.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de sorafenib aprobado por DIGEMID.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Centro mediante Oficio N° 928-2024/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (14).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo y sin tratamiento sistémico previo.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de sorafenib.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del IREN Centro se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del IREN Centro

Población	Pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radioactivo (RAI)
Intervención	Sorafenib 200mg
Comparador	Tratamiento de soporte/placebo
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta • Calidad de vida • Eventos adversos

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. Además, se planificó realizar una entrevista con la paciente que presenta esta condición, en la cual se le preguntó por los tratamientos recibidos, indicando que no recibió terapia con yodo radioactivo. De igual forma, se le preguntó por los desenlaces priorizados de beneficios y daños desde su perspectiva

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología y el equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En la reunión se decidió especificar la población a pacientes metastásicos, asintomáticos no tributarios a yodo radioactivo. De igual forma, se explicó el proceso de validación para los desenlaces subrogados, el cual fue tuvo una búsqueda sistemática de validación disponible en el **Anexo 1a**. En base a la revisión de la literatura y la

experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Adultos con carcinoma diferenciado de tiroides* irreseccable, con metástasis a distancia [†] asintomática y no tributarios a yodo radioactivo.
Intervención	Sorafenib [‡]
Comparador	Terapia de soporte [£]
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de respuesta completa • Eventos adversos grado 3 y 4

*Tipo histológico: Carcinoma papilar, folicular u oncocítico de tiroides.

[†]Excepto la metástasis a hueso o sistema nervioso central.

[‡]Adultos 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

[£]Realización de vigilancia activa, a través, de exámenes físicos, imagenológicos (tomografía) y laboratoriales (tioglobulina sérica) cada 3 meses.

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (15). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos grado 3 y 4	Importante
Tasa de respuesta completa	Importante

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irrecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue desde el inicio de los tiempos hasta el 11 de septiembre de 2024. Asimismo, se realizó una búsqueda a través de la plataforma del clinicaltrials.gov el 11 de septiembre de 2024.

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

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor de forma independiente y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, el líder metodológico del equipo, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)* para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (16) y *Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (17). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (18) y fue revisada por el líder metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia,

evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (19).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i>
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (20). Según esta metodología, la magnitud se evalúa si los resultados son estadísticamente significativos. Además, se estableció que la magnitud de los efectos deseables e indeseables se evaluará únicamente si la certeza de la evidencia, medida por la metodología GRADE es, al menos baja.

Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, se medirá la magnitud solo si, además de cumplir con los criterios mencionados anteriormente, el puntaje reportado proviene de un instrumento validado. También se realizará una búsqueda de estudios que informen al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento (**Anexo 1c**). Si se encuentra dicho umbral y es mayor al 15% del rango de la escala de medición, se usará como primer umbral (U1) para distinguir entre una magnitud trivial y pequeña. El segundo umbral (U2), entre pequeña y moderada, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre moderada y grande, se calculará multiplicando U1 por 4.

En caso de no encontrar umbrales de relevancia clínica y si los datos disponibles lo permiten, se transformará la diferencia de los puntajes finales entre los grupos de intervención y control reportados por el estudio en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWiG (20) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 08 de septiembre del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo

estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución

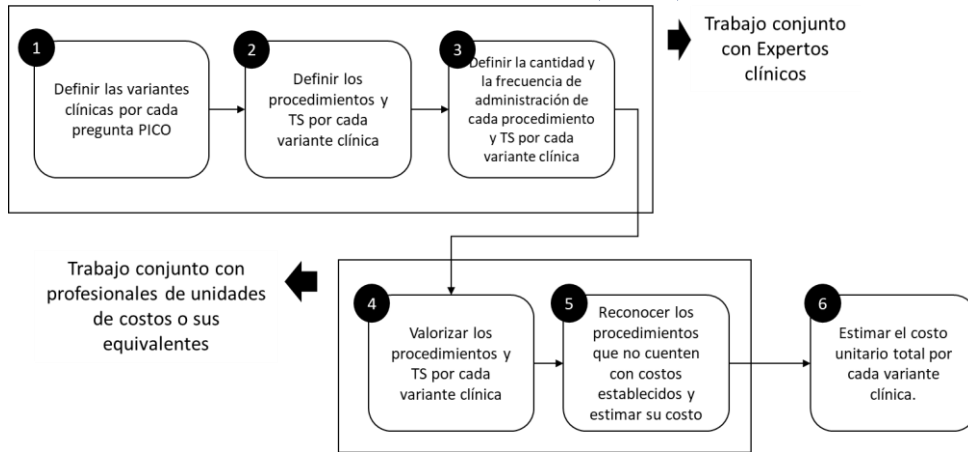
Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI, se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de sorafenib en adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

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

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de tiroides desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de sorafenib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 27 de septiembre de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser

consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (21), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú (6). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por GPC de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2019 (22), del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 4) del 2024 (23) y de la *American Thyroid Association* (ATA) 2015 (24) con el objetivo de determinar si la alternativa actualmente disponible en PNUME era considerada como una opción de tratamiento para los pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de sorafenib, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 27 de septiembre de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para el criterio de equidad se encuentran en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS-EMC se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 2 de octubre de 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS, el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – IREN Centro, de la DIGEMID, de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Integral de Salud (SIS) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (EsSalud).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo reciben vigilancia activa basado en exámenes físicos, imagenológicos (tomografía) y laboratoriales (tiroglobulina sérica) cada 3 meses.

Guías de práctica clínica como la ESMO (22), NCCN, versión 4 (23) y la ATA (24), decidieron recomendar sorafenib citando los resultados obtenidos en el ensayo aleatorizado de fase III DECISION (NCT00984282), pero sin mencionar los argumentos que apoyan esa recomendación.

En el Perú, el Documento técnico para el “Tratamiento médico oncológico del cáncer diferenciado de tiroides irresecable, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo” (25), recomienda como alternativa terapéutica de tratamiento sistémico el uso de sorafenib. Sin embargo, esta no se encuentra en el listado de petitorio nacional o sus listas complementarias.

En base a la información debatida, se realizó una ronda de votación y por unanimidad los miembros del grupo de trabajo consideraron que no existe alternativa para esta población, por lo que hay una necesidad clínica.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 689 artículos procedentes de 4 bases de datos y 20 estudios identificados de la plataforma del clinicaltrials.gov, de los cuales 24 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 24 artículos, 1 de ellos fue incluido como cuerpo de evidencia por para responder a la pregunta PICO de interés. Este artículo corresponde a los resultados de un solo ECA fase 3 denominado DECISION. El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

DECISION

DECISION (26) es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, de etiqueta abierta, multicéntrico que se desarrolló en 77 centros de 18 países (China, Japón, Corea del Sur, Arabia Saudita, Austria, Bélgica, Bulgaria, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Polonia, Rusia, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en comparación con placebo en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radioactivo. Este estudio está registrado en el ClinicalTrials.gov (NCT00984282).

El periodo de reclutamiento de los pacientes inició desde noviembre de 2009 hasta agosto de 2011. Inicialmente se enrolaron 556 pacientes, de los cuales 416 pacientes fueron seleccionados para la aleatorización. 207 pacientes recibieron sorafenib y 209 pacientes recibieron placebo.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1 a 1 al grupo de sorafenib y al grupo de placebo a través de un sistema de respuesta de voz interactiva. La aleatorización fue estratificada según la edad (menor a 60 años y mayor a 60 años) y la región

geográfica (América del Norte vs Europa vs Asia). La asignación y la implementación se gestionaron mediante un sistema interactivo de respuesta de voz.

El ensayo clínico aleatorizado DECISION incluyó a pacientes mayores de 18 años, con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo (papilar, folicular y de células de Hürthle) que progresó en los últimos 14 meses según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST); al menos una lesión medible mediante tomografía computarizada o resonancia magnética según RECIST; estado funcional 0-1 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); función adecuada de la médula ósea, el hígado y los riñones; y hormona estimulante de la tiroides sérica menor a 0.5 mIU/L. El carcinoma diferenciado de tiroides refractario al yodo radioactivo se definió como la presencia de algunas de las siguientes características: 1. presencia de más de una lesión diana sin captación de yodo; 2. tumores que tenían captación de yodo y progresaron después de un tratamiento con yodo radioactivo en los últimos 16 meses o progresaron después de dos tratamientos con yodo radioactivo en un lapso de 16 meses entre sí, el último tratamiento con yodo radioactivo administrado hace más de 16 meses o recibieron una actividad acumulada de yodo radioactivo mayor o igual a 2.3 gigabecquerels (GBq). Se excluyeron los pacientes que habían recibido terapia dirigida previa, talidomida o quimioterapia para el cáncer de tiroides. Sin embargo, se permitió la quimioterapia de dosis baja para la radio sensibilización.

El estudio DECISION tuvo dos periodos en el diseño de estudio, un primer periodo de doble ciego donde los participantes recibieron sorafenib o placebo y un segundo periodo donde se apertura el ciego y los participantes que recibieron sorafenib continuaron con el tratamiento y los participantes que recibieron placebo cambiaron a sorafenib a criterio del investigador según la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o revocación del consentimiento.

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión evaluada mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos versión 1.0 del RECIST. Los criterios de valoración secundarios fueron sobrevida global, tiempo hasta la progresión, tasa de control de la enfermedad, tasa de respuesta, duración de la respuesta, porcentaje máximo de reducción del tamaño de la lesión objetivo.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos grado 3 y 4 y eventos adversos serios. No se reporta información para el desenlace de calidad de vida. Para el

desenlace de tasa de respuesta completa, el estudio solo reportó información para tasa de respuesta parcial, debido a ello, no fue considerado como un desenlace priorizado. La sobrevida global se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte. Los eventos adversos se monitorearon cada 28 días durante los primeros 8 meses y cada 56 días en adelante. Para la clasificación de los eventos adversos del ensayo se utilizó los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (versión 3.0).

Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características del estudio incluido.

	DECISION
Registro	NCT00984282
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (77 centros en 18 países: China, Japon, Corea del Sur, Arabia Saudita, Austria, Belgica, Bulgaria, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Polonia, Rusia, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos) Enrolamiento desde octubre de 2009 hasta agosto de 2011 se inscribieron 556 pacientes.
Participantes	<p>Total de pacientes aleatorizados: n=416</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultos mayores a 18 años ▪ Cáncer de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico (papilar, folicular y de células de Hürthle) ▪ Las variantes tiroideas pobremente diferenciadas y otras (por ejemplo, insular, de células altas, etc) son elegibles siempre que la histología no tenga diferenciación medular ni características anaplásicas. ▪ Progresión en 14 meses (los criterios RECIST, deben utilizarse como base para la evaluación de la progresión de la enfermedad) ▪ Estado funciona 0-1 según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG); ▪ Función adecuada de la médula ósea, el hígado y los riñones ▪ Hormona estimulante de la tiroides sérica menor a 0.5 mIU/L ▪ Refractario a yodo radiactivo <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subtipos histológicos de cáncer de tiroides distintos de los diferenciados (carcinoma anaplásico, medular, linfoma o sarcoma) ▪ Tratamiento previo contra el cáncer con inhibidores de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales (autorizados o en investigación) dirigidos al VEGF o receptores del VEGF u otros agentes dirigidos

DECISION	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento previo contra el cáncer de tiroides con uso de quimioterapia (se permite quimioterapia de dosis baja para radiosensibilización) o talidomida o cualquiera de sus derivados <p><u>Grupo Sorafenib=207</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 63 [24-82] años • Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino: 103/207 (49.8%) ▪ Masculino: 104/207 (50.2%) • Region geografica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa: 124 (59.9%) ▪ Norteamerica: 36 (14.4%) ▪ Asia: 47 (22.7%) • Metástasis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Localmente avanzado: 7 (3.4%) ▪ Distante: 200 (96.6%) • ECOG <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 130 (62.8) ▪ 1: 69 (33.3) ▪ 2: 7 (3.4%) • Histologia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Papilar: 118 (57.0%) ▪ Folicular: 50 (24.2%) ▪ Pobrementemente diferenciado: 24 (11.6%) ▪ Bien diferenciado : 2 (1.0%) ▪ No tiroideo: 0 (0%) ▪ Medular: 0 (0%) ▪ Oncocitico: 2 (1.0%) ▪ Carcinoma, no especificado: 0 (0) ▪ Datos faltantes/no diagnostic: 13 (6.3%) <p><u>Grupo comparador con Placebo n=210</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 63 [30-87] años • Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino: 115/210 (54.8%) ▪ Masculino: 95/210 (45.2%) • Region geografica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa: 125 (59.5%) ▪ Norteamerica: 36 (17.1%) ▪ Asia: 49 (23.3%) • Metastasis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Localmente avanzado: 8 (3.8%) ▪ Distante: 202 (96.2%) • ECOG (Estado funcional) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 129 (61.4) ▪ 1: 74 (35.2) ▪ 2: 6 (2.9%) • Histologia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Papilar: 119 (56.77%) ▪ Folicular: 56 (26.7%) ▪ Pobrementemente diferenciado: 16 (7.6%) ▪ Bien diferenciado : 1 (0.5%) ▪ No tiroideo: 1 (0.5%)

	DECISION
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medular: 1 (0.5%) ▪ Oncocítico: 0 (0%) ▪ Carcinoma, no especificado: 3 (1.4%) ▪ Datos faltantes/no diagnostico: 14 (6.7%)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib 400 mg dos veces al día (tomados con 12 horas de diferencias sin alimentos)
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo dos comprimidos dos veces al día
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (8 años) • Eventos adversos serios (2.4 años) • Eventos adversos grado 3 y 4 (2.4 años)
Financiamiento	Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals Inc

Abreviaturas empleadas: **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*; **VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*; **RAI:** Yodo radioactivo (por sus siglas en inglés) 131; **RECIST:** *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

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

La evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

DECISION

El ECA DECISION incluido en la presente evaluación presenta resultados para pacientes adultos con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo.

En relación con la sobrevida global, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó cinco niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: dos niveles por riesgo de sesgo, un nivel por evidencia por evidencia indirecta y dos niveles por imprecisión. En relación con el riesgo de sesgo, se disminuyó dos niveles debido a que el ensayo clínico aleatorizado fase III tuvo un segundo periodo en donde se realizó apertura del ciego y los participantes que recibieron placebo cambiaron a sorafenib a criterio del investigador según la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o revocación del consentimiento. Debido a que tanto los pacientes como el personal e investigadores estaban al tanto del tratamiento asignado a cada grupo de estudio, esto podría haber llevado a un manejo diferenciado en ambos grupos, así como a la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención recibieran cuidados adicionales. Esto puede incluir una mayor atención, apoyo emocional, intervenciones complementarias paliativas y un seguimiento más estrecho para el grupo que recibe sorafenib, lo que podría mejorar los resultados de esos pacientes independientemente del tratamiento

en sí. Estas características adicionales podrían contribuir a una mejor sobrevida global. Además, los pacientes que recibieron placebo y tuvieron progresión de la enfermedad pasaron a recibir sorafenib según criterio del investigador. Esto puede repercutir en la comparabilidad de los grupos. De igual forma, la FDA realizó una enmienda posterior al protocolo y acordó que sería suficiente realizar el análisis de supervivencia final con 210 eventos de muerte para finalizar el estudio, sin embargo, al seguimiento más largo se reportó 192 muertes, alcanzando 91.4% de la muestra calculada (27). En relación a evidencia indirecta, se disminuyó un nivel debido a que el estudio incluyó a pacientes que fueron refractarios a la terapia con yodo radioactivo en lugar de pacientes no tributarios al yodo. Ambos grupos difieren en sus características de la enfermedad motivo por el que la decisión de brindar o no yodo fue distinta pudiendo afectar su pronóstico. Adicionalmente, la población de interés son pacientes con metástasis irresecable, característica que no fue reportada en el estudio incluido. Por último, en relación a la imprecisión, el intervalo de confianza cruzó el umbral de 0.85, 0.95 y 1, por lo que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia.

En relación con los eventos adversos serios, la certeza de la evidencia es baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: un nivel por evidencia indirecta y un nivel por imprecisión. En relación a evidencia indirecta, se disminuyó un nivel debido a que el estudio incluyó a pacientes que fueron refractarios a la terapia con yodo radioactivo en lugar de pacientes no tributarios al yodo. Ambos grupos difieren en sus características de la enfermedad motivo por el que la decisión de brindar o no yodo fue distinta pudiendo afectar su pronóstico. Adicionalmente, la población de interés son pacientes con metástasis irresecable, característica que no fue reportada en el estudio incluido. En relación a imprecisión, el intervalo de confianza cruzó el umbral de 0.75, por lo que se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia.

En relación con los eventos adversos grados 3 y 4, la certeza de la evidencia es moderada. En relación a evidencia indirecta, se disminuyó un nivel debido a que el estudio incluyó a pacientes que fueron refractarios a la terapia con yodo radioactivo en lugar de pacientes no tributarios al yodo. Ambos grupos difieren en sus características de la enfermedad motivo por el que la decisión de brindar o no yodo fue distinta pudiendo afectar su pronóstico. Adicionalmente, la población de interés son pacientes con metástasis irresecable, característica que no fue reportada en el estudio incluido.

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

D. Principales resultados

Brose et al. 2014 (28), realizaron la primera y única publicación de este ensayo clínico aleatorizado DECISION y presentaron los resultados del primer análisis de los datos que se realizó en agosto de 2012 con un periodo de seguimiento aproximado de 2.8 años. Este estudio cuenta con dos periodos de seguimiento, el primer periodo fue desde la aleatorización hasta la apertura del doble ciego y el segundo periodo comprende el tiempo de etiqueta abierta. El protocolo inicial realizó el cálculo de tamaño de muestra con sobrevida libre de progresión (SLP) con 267 eventos. En una enmienda posterior del protocolo, la FDA acordó que sería suficiente realizar el análisis de supervivencia final con 210 eventos de muerte para finalizar el estudio.

En noviembre de 2013 se realizó un análisis de datos publicados en la plataforma de ClinicalTrials.gov con un tiempo de seguimiento de 3 años, reportaron una incidencia de mortalidad en el grupo que recibió sorafenib fue 21.7% (n=45/207) y en el grupo que recibió placebo fue 25.7% (n=54/210); HR: 0.80 (IC95%: 0.54 a 1.19) (29).

Posterior a ello, en enero del 2017 se realizó un análisis de datos publicados en la plataforma de ClinicalTrials.gov con un tiempo de seguimiento de 6 años, reportaron una incidencia de mortalidad en el grupo que recibió sorafenib fue de 49.8% (n=103/207) y en el grupo que recibió placebo fue 51.9% (n=109/210); HR: 0.92 (IC95%: 0.71 a 1.21) (29).

Posterior a ello, en agosto del 2018 se realizó un análisis de datos publicados en la plataforma de en la plataforma de ClinicalTrials.gov con un tiempo de seguimiento de 8 años, reportaron una incidencia de mortalidad en el grupo que recibió sorafenib fue de 52.7% (n=109/207) y en el grupo que recibió placebo fue 54.8% (n=115/210); HR: 0.93 (IC95%: 0.71 a 1.21) (29).

1. Sobrevida global a 8 años

Para este desenlace, se consideró la evidencia del mayor periodo de seguimiento reportado en el portal Clinicaltrial.gov, en el que se reportó la sobrevida global que fue a los 8 años (29). La incidencia de mortalidad en el grupo que recibió sorafenib 52.7% (n=109/207) y en el grupo que recibió placebo 55% (n=115/209); HR: 0.93 (0.71 a 1.21). La diferencia de mortalidad entre el grupo que recibió sorafenib y placebo fue de -2.6% con IC 95%: -11.7% a +6.9%.

2. Eventos adversos serios con un seguimiento aproximado de 2.8 años:

Para este desenlace, se consideró la evidencia del mayor periodo de seguimiento reportado en el portal Clinicaltrial.gov, a los 2.8 años (29). La incidencia de eventos adversos serios fue 42.0% (87/207) en quienes recibieron sorafenib y 27.8% (417/535) en quienes recibieron placebo. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.51 (IC 95 %: 1.15 a 1.99) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +14.2% (IC 95%: +4.2% a +27.5%).

3. Eventos adversos grado 3 y 4 con un seguimiento aproximado de 2.8 años

Para este desenlace, se tomó en cuenta los datos reportados por el estudio de Browse et al, 2014, en los que se presentan los eventos adversos grado 3 y 4 a los 2.8 años (28). La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue 64.3% (133/207) en quienes recibieron sorafenib y 30.1% (63/209) en quienes recibieron placebo. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 2.13 (IC 95 %: 1.69 a 2.68) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +34.1% (IC 95%: +20.8% a +50.6%).



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

Población: Adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo. Intervención: Sorafenib Comparador: Terapia de soporte Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global a los 5 años: ECA DECISION reportado en Brose et al. (2014) reportado en Clinical Trial NCT00984282. ➤ Calidad de vida: No se encontró evidencia para este desenlace. ➤ Tasa de respuesta completa: No se encontró evidencia para este desenlace ➤ Eventos adversos serios a los 8 años: ECA DECISION reportado en Brose et al. (2014) reportado en Clinical Trial NCT00984282. ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: ECA DECISION reportado por Brose et al. (2014) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Sorafenib	Comparación: Terapia de soporte	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global [mortalidad global] seguimiento aproximadamente a los 8 años	CRÍTICO	1 ECA fase III, Población total del estudio. (n=416)	Incidencia de mortalidad: 109/207 (52.7%) Porcentaje de sobrevida: 98/207 (47.3%)	Incidencia de mortalidad: 115/209 (55.0%) Porcentaje de sobrevida: 94/209 (45.0%)	HR: 0.93 (0.71 a 1.21)	26 menos por 1000 (de 117 menos a 69 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia del efecto en la mortalidad al brindar sorafenib en lugar de terapia de soporte en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo es muy incierto.
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios (EAS) (%) con un seguimiento aproximado de 2.8 años	CRÍTICO	1 ECA fase III, Población total del estudio. (n=416)	Incidencia de EAS: 87/207 (42.0%)	Incidencia de EAS: 58/209 (27.8%)	RR: 1.51 (1.15 a 1.99) (*) La inversa RR: 0.66 (0.50 a 0.87)	142 más por 1000 (de 42 más a 275 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	Podría ser que el sorafenib aumente en 142 (IC95%: +42 a +275) eventos adversos serios por cada 1000 pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo comparado con la terapia de soporte en un periodo de seguimiento aproximado de 2.8 años



Tasa de respuesta completa	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos (EA) grado 3 y 4 Seguimiento aproximado de 2.8 años	IMPORTANTE	1 ECA fase III. Población total del estudio (n=416)	Incidencia de EA: 133/207 (64.3%)	Incidencia de EA: 63/209 (30.1%)	RR: 2.13 (1.69 a 2.68) (*) La inversa RR: 0.47 (0.37 a 0.59)	341 más por 1000 (de 208 más a 506 más)]	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Probablemente el sorafenib aumente los eventos adversos grado 3 y 4 en 341 (IC95%: +208 a +506) por cada 1000 pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irrecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo comparado con la terapia de soporte con un periodo de seguimiento aproximado de 2.8 años.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; RR: Razón de Riesgo;

*Calculado por el equipo metodológico del CETS

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo debido a que el estudio tuvo un riesgo de sesgo alto por tener un periodo en el cual se apertura el ciego para que los pacientes que tengan progresión de la enfermedad y estén recibiendo placebo puedan recibir sorafenib según criterio del investigador. Tanto los pacientes, el personal del estudio y los evaluadores del desenlace (investigadores) conocían la asignación del tratamiento (lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes hayan podido recibir cuidados adicionales). En una enmienda posterior del protocolo, la FDA acordó que sería suficiente realizar el análisis de supervivencia final con 210 eventos de muerte para finalizar el estudio, sin embargo, al seguimiento más largo se reportó 192 muertes. Además, el 4% tenía enfermedad localmente avanzada.

b. Se decide disminuir un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que el estudio incluyó a pacientes que fueron refractarios a la terapia con yodo radioactivo en lugar de pacientes no tributarios al yodo. Ambos grupos difieren en sus características de la enfermedad motivo por el que la decisión de brindar o no yodo fue distinta pudiendo afectar su pronóstico. Adicionalmente, la población de interés son pacientes con metástasis irrecable, característica que no fue reportada en el estudio incluido.

c. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.85, 0.95 y 1

d. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.75

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de evidencia de sobrevivida global fue muy baja y para eventos adversos serios fue baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En este caso, el desenlace de beneficio tuvo un nivel de certeza de evidencia muy baja y el desenlace de daño tuvo un nivel de certeza bajo, por lo que, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Se realizaron las comunicaciones con el paciente con la condición según el contacto brindado por el especialista. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para los pacientes. No se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irreseccable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo). En ese sentido se optó por ampliar la selección de estudios a adultos con cáncer de tiroides metastásico, considerando que se podría esperar preferencias similares. Sin embargo, no se encontró evidencia. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) que se detallan a continuación: (20).

- Para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia clínica		<0.9

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo presentado en la tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (20), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 7**).

Tabla 7. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (seguimiento a los 8 años) [CRÍTICO]	HR: 0.93 (0.71 a 1.21) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .
Calidad de vida	No se encontró evidencia para este desenlace.	
Eventos adversos serios seguimiento aproximado a los 2.8 años) [CRÍTICO]	RR: 1.51 (1.15 a 1.99) Baja ⊕⊕○○	Certeza de evidencia es baja . Magnitud de efectos es moderada .

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, el efecto en la sobrevida global (mortalidad) de sorafenib en comparación con placebo, a los 8 años de seguimiento, tiene una certeza de la evidencia muy baja por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. No se encontró evidencia para calidad de vida. Para el juicio global de los efectos deseables, por unanimidad los seis miembros del grupo de trabajo consideraron que los efectos deseables eran desconocidos por lo que votaron por el juicio de “No lo sé”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, el efecto de los daños (eventos adversos serios) de sorafenib en comparación con placebo, a los 2.8 años de seguimiento, tienen un estimado puntual RR: 2.13 (1.69 a 2.68) con una certeza de la evidencia baja. Por ende, el equipo metodológico determinó que el intervalo de confianza del estimado puntual cruzaba el umbral de 0.75 por lo que la magnitud de los efectos indeseables fue catalogada como moderados. El grupo de trabajo, teniendo en cuenta la magnitud de los efectos indeseables moderados, voto por unanimidad que los efectos indeseables eran moderados.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios fueron catalogados como desconocidos, los daños como moderados, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Por unanimidad, los seis miembros del grupo de trabajos consideraron que el balance de los efectos es desconocido, por lo que votaron por el juicio de “No lo sé”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomo en consideración que la evidencia disponible hasta el momento de la elaboración de la presente ETS-EMC tiene una certeza muy baja. Por lo tanto, determinó por unanimidad que sorafenib es una tecnología sanitaria no innovadora.

V.7 EQUIDAD

El equipo metodológico realizó una búsqueda que evaluará el impacto del uso de sorafenib en la equidad en salud para los adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, sin embargo, no se encontró evidencia para este criterio. Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Por unanimidad, el grupo de trabajo consideró que el impacto del uso de sorafenib en la equidad de la salud es desconocido, por lo que votaron por el juicio de “No lo sé”. No se brindaron mayores comentarios al respecto.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon tres variantes clínicas según localización de la metástasis (**Anexo 5**). Se calculó los costos de cada una de las variantes siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 8. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo

Variante clínica		Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer de tiroides con metástasis a pulmones (MTSD)	IREN CENTRO	5 911.79	4.08	5 915.87
Cáncer de tiroides con metástasis a hígado (MTSD)	IREN CENTRO	4 673.05	3.88	4 676.93
Cáncer de tiroides con metástasis a músculos (MTSD)	IREN CENTRO	3 910.12	3.88	3 913.99
Cáncer de tiroides con metástasis a pulmones (Sorafenib)	IREN CENTRO	6 831.67	231 154.90	237 986.57
Cáncer de tiroides con metástasis a hígado (Sorafenib)	IREN CENTRO	6 085.87	231 154.90	237 240.77
Cáncer de tiroides con metástasis a músculos (Sorafenib)	IREN CENTRO	5 314.27	231 154.90	236 469.16

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Diferencia de costos entre sorafenib y vigilancia activa

Variante Clínica		Vigilancia activa	Sorafenib	Diferencia (S/)
Cáncer de tiroides con metástasis a pulmones	IREN CENTRO	5 915.87	237 986.57	232 070.71
Cáncer de tiroides con metástasis a pulmones a hígado	IREN CENTRO	4 676.93	237 240.77	232 563.84
Cáncer de tiroides con metástasis a pulmones a musculo	IREN CENTRO	3 913.99	236 469.16	232 555.17

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo es de S/. 232,070.71. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, es de S/. 231 147.20.

En este sentido los resultados del análisis de costos reportaron que el uso de sorafenib en adultos con de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, genera un incremento en los costos por paciente, al año, de **232 070.71 soles** más, considerando los precios mínimos de cada esquema de tratamiento reportados hasta junio de 2024 en el catálogo de precios CATPREC. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que el uso de sorafenib generaba costos extensos.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda no arrojó estudios de costo-efectividad sobre el uso de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo. El grupo de trabajo consideró que no hay estudios incluidos para valorar este criterio.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

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

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, no recomendamos el uso de sorafenib. **(Recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).**

Comentarios: Esta recomendación fue emitida por unanimidad. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos son desconocidos, los daños son moderados y la certeza de la evidencia global es muy baja. Por lo cual, el balance de los efectos fue desconocido. Adicionalmente, sorafenib genera costos extensos, se trata de una tecnología no innovadora; y el impacto en la equidad, así como su costo-efectividad se consideró desconocidos.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido	En adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, la magnitud de los beneficios fue desconocida y los daños fueron moderados. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta certeza global fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Los desenlaces evaluados para la toma de decisiones fueron desenlaces finales: Sobrevida global y eventos adversos serios.

Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad.
--	-----------------------------------	---

VIII CONCLUSIONES

- En el Perú, el cáncer de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente en el Perú. Entre 2013 y 2015, hubo 2 644 casos nuevos y 292 muertes por cáncer de tiroides con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 9.0 por 100 000 personas y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1.0 por 100 000 personas.
- El sorafenib es un inhibidor múltiple de las proteínas quinasa incluidas el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF9R) relacionados a la angiogénesis tumoral e inhibe la vía de activación de respuesta RAF relacionada al crecimiento tumoral.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar sorafenib, en comparación con terapia de soporte en adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- A nivel mundial, el cáncer de tiroides es responsable de 1 133 170 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). En el Perú, el cáncer de tiroides fue responsable de casi 5 203 años de vida saludables perdidos (AVISA).
- Existe necesidad clínica dado que actualmente no existe alternativa disponible en el PNUME.
- Se identificó un ECA (DECISION) que evaluó la eficacia y seguridad de sorafenib, en comparación con placebo, como tratamiento para adultos carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario al yodo radiactivo.
- Los efectos deseables al brindar sorafenib en lugar de placebo son **inciertos** debido a que se tuvo una certeza de la evidencia muy baja, lo que impidió determinar la magnitud del efecto. En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios tuvieron una certeza de la evidencia baja, por lo cual se determinó que

Investigar para proteger la salud

la magnitud del efecto fue **moderada**. Dado que la certeza global de la evidencia fue **muy baja**, se concluyó que el balance de efectos **se desconoce**. Así también, sorafenib fue calificada como una **TS no innovadora**.

- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de sorafenib en la equidad en salud, por lo tanto, el impacto del uso de sorafenib en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo es **desconocido**.
- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de sorafenib en lugar de terapia de soporte en adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo genera un incremento anual en los costos por pacientes de 232 070.71 soles, valorándose el uso de sorafenib como **costos extensos**.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido.
- Finalmente, en base a los criterios valorados, el grupo de trabajo emitió una recomendación unánime en contra del uso de sorafenib como tratamiento en adultos con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable, con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo (**recomendación en contra del uso de la TS, basada en una certeza de evidencia muy baja**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Kevin FLORES LOVON	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Lesly CHAVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación de la gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Katia ROQUE PEREZ	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maria CARRILLO CONTRERAS	Médico especialista IPRESS solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Essy MARADIEGUE CHIRINOS	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Blanca LUQUE CHAUCA	Representante de IAFAS SIS Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maribel CASTRO REYES	Representante de IAFAS EsSalud Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Cancer Today [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/en>
2. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2013 – 2015 [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/3311511-registro-de-cancer-de-lima-metropolitana-incidencia-y-mortalidad-2013-2015>
3. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol.* 2020;11:102.
4. SEER [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Cancer of the Thyroid - Cancer Stat Facts. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
5. Deng Y, Li H, Wang M, Li N, Tian T, Wu Y, et al. Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e208759.
6. Estudio de Carga de Enfermedad [Internet]. CDC MINSA. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/carga-de-enfermedad-y-analisis-de-la-demanda/>
7. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:5308635.
8. Bogović Crnčić T, Ilić Tomaš M, Giroto N, Grbac Ivanković S. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clin Croat.* 2020;59(Suppl 1):66-72.
9. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 17 de junio de 2017;18(6):1292.
10. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
11. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>

12. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>
13. Drug Approval Package [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021923_s000_nexavartoc.cfm
14. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
15. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes - PubMed [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194891/>
16. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both | The BMJ [Internet]. [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
17. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
18. Balshe H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.
19. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl E, B A, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol [Internet]. 2020 [citado 13 de octubre de 2024];119. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711912/>
20. Care I for Q and E in H. IQWiG Methods Resources [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2013 [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315832/>
21. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
22. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati L, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2019 [citado 13 de octubre de 2024];30(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549998/>
23. NCCN [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Guidelines Detail. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470>
24. 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. 2016;26(1):1-133.
25. Resolución Jefatural N.º 078-2021-J-INEN [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/inen/normas-legales/1776951-078-2021-j-inen>

26. Brose MS, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(18_suppl):4-4.
27. EudraCT Number 2009-012007-25 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register [Internet]. [citado 21 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012007-25/results>
28. Brose M, Nutting C, 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 Lond Engl* [Internet]. 2014 [citado 13 de octubre de 2024];384(9940). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768112/>
29. Bayer. A Double-Blind Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 ago [citado 13 de octubre de 2024]. Report No.: NCT00984282. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00984282>
30. Zhao M, Li R, Song Z, Miao C, Lu J. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for advanced metastatic thyroid cancer: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 4 de diciembre de 2024 [citado 13 de octubre de 2024];103(15). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38608050/>
31. Yu J, Liu Z, Su Y, Peng X, Xie Y. Tyrosine kinase inhibitors for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;100(4):379-88.
32. Ji X, Liang W, Lv G, Ding C, Lai H, Li L, et al. Efficacy and safety of targeted therapeutics for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:933648.
33. Su J, Wang M, Fu Y, Yan J, Shen Y, Jiang J, et al. Efficacy and safety of multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(9):999-1008.
34. Oba T, Chino T, Soma A, Shimizu T, Ono M, T I, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* [Internet]. 2020 [citado 13 de octubre de 2024];67(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814730/>
35. Yu S, Ge J, Luo J, Wei Z, Sun B, Lei S. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [citado 13 de octubre de 2024];11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863162/>
36. Feng G, Luo Y, Zhang Q, Zeng F, Xu J, Zhu J. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;68(1):56-63.
37. Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, et al. Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review. *The Oncologist*. 2014;19(3):251-8.
38. Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: A meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):253-61.

39. Jing R, Wu N, Wu Y, Zhang Q, Liang Q, Huang P, et al. Efficacy and Safety of Multikinase Inhibitors for Patients With Refractory Thyroid Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(10):2658-72.
40. Sorafenib efficacy and safety in advanced well differentiated thyroid cancer (WDTC), early local experience in Saudi Arabia | Cochrane Library [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01719166/full>
41. Andrews A. Sorafenib effective in metastatic differentiated thyroid cancer | Cochrane Library. [citado 13 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00913631/full>
42. 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. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122:OP7_36.
43. Deutscher Krebskongress iKON - intelligente Konzepte in der Onkologie Berlin, 19.-22. Februar 2014: Abstracts | Oncology Research and Treatment | Karger Publishers [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://karger.com/ort/article/37/Suppl.%201/1/262452/31-Deutscher-Krebskongress-iKON-intelligente>
44. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(29):4714-9.
45. Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2011;21(2):119-24.
46. ICTRP Search Portal [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009%E2%80%900012007%E2%80%90025%E2%80%90AT>
47. ICTRP Search Portal [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID>
48. Kappeler C, Meinhardt G, Elisei R, Brose M, Schlumberger M. Tumor growth rate analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for thyroid cancer patients receiving placebo or sorafenib in the phase 3 DECISION trial. *Ann Oncol.* 2016;27:vi331.
49. Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://stanfordhealthcare.org/trials/n/NCT00984282.html>
50. Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C, et al. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Ann Oncol.* 1 de octubre de 2016;27:vi329.
51. Brose MS, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(15_suppl):6060-6060.

52. 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(15_suppl):6062-6062.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		08 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 08 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Neoplasm"[TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid"[TIAB] OR "Cancer of Thyroid"[TIAB] OR "Thyroid Cancer*" [TIAB] OR "Thyroid Adenoma"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma*" [TIAB]) AND (Metastatic*[TIAB] OR Advanced*[TIAB] OR "Metastasis"[TIAB])	17 962
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR surrogate*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*" [TIAB] OR relation*[TIAB]) AND ("Overall Surviv*" [TIAB] OR "OS"[TIAB] OR "quality of life"[TIAB])	190 607
Desenlace	3	("Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Progression Free Survival"[TIAB] OR PFS [TIAB] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[TIAB] OR "DFS"[TIAB])	193 147
Final	4	#1 AND #2 AND #3	109

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		11 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 11 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Neoplasm*" [TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid"[TIAB] OR "Cancer of Thyroid"[TIAB] OR "Thyroid Cancer*" [TIAB] OR "Thyroid Adenoma"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma*" [TIAB] OR "Neoplasm of thyroid gland"[TIAB] OR "Neoplastic thyroid gland"[TIAB] OR "Thyroid gland neoplas*" [TIAB] OR "Thyroid gland tumor*" [TIAB] OR "Thyroid tumorigenesis"[TIAB] OR "Thyroid tumor*" [TIAB] OR "Thyroidal tumor"[TIAB] OR "Tumor of thyroid gland"[TIAB] OR "Tumour of thyroid gland"[TIAB])	80 298
Intervención	2	(Sorafenib[Mesh] OR Sorafenib[TIAB] OR "BAY 43-9006"[TIAB] OR "BAY 43 9006"[TIAB] OR "Sorafenib Tosylate"[TIAB] OR Nexavar[TIAB] OR "Sorafenib N-Oxide"[TIAB] OR "Sorafenib N	5 980

		Oxide"[TIAB] OR Fenesa[TIAB] OR Revamox[TIAB] OR Rexanib[TIAB] OR Weldinin[TIAB])	
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms])))	1 845 284
Revisión sistemática (RS)	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	598 885
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	102
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	29

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		11 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 11 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('Thyroid Neoplasms'/exp OR 'Thyroid Neoplasm*':ti,ab OR 'Thyroid Carcinoma*':ti,ab OR 'Cancer of the Thyroid':ti,ab OR 'Cancer of Thyroid':ti,ab OR 'Thyroid Cancer*':ti,ab OR 'Thyroid Adenoma':ti,ab OR 'Thyroid Adenoma*':ti,ab OR 'Neoplasm of thyroid gland':ti,ab OR 'Neoplastic thyroid gland':ti,ab OR 'Thyroid gland neoplas*':ti,ab OR 'Thyroid gland tumor*':ti,ab OR 'Thyroid tumorigenesis':ti,ab OR 'Thyroid tumor*':ti,ab OR 'Thyroidal tumor':ti,ab OR 'Tumor of thyroid gland':ti,ab OR 'Tumour of thyroid gland':ti,ab)	195 423
Intervención	2	(Sorafenib/exp OR Sorafenib:ti,ab OR 'BAY 43-9006':ti,ab OR 'BAY 43 9006':ti,ab OR 'Sorafenib Tosylate':ti,ab OR Nexavar:ti,ab OR 'Sorafenib N-Oxide':ti,ab OR 'Sorafenib N Oxide':ti,ab OR Fenesa:ti,ab OR Revamox:ti,ab OR Rexanib:ti,ab OR Weldinin:ti,ab)	19 430
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((term:it OR term:it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR 'clinical trials as topic'/de OR randomly:ti,ab OR trial:ti) OR Random*':ti,ab NOT (animals/exp NOT (animals/exp AND humans/exp)))	2 842 435
Revisión sistemática (RS)	4	((('Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*':ti,ab OR term:it OR term:it OR 'Systematic Reviews as Topic'/exp OR 'systematic review*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR 'Review Literature as Topic'/exp) OR (cochrane:ti,ab OR embase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR	846 613

		psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR 'science citation index':ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab) OR ('reference list':ti,ab OR bibliograph*:ti,ab OR hand-search*:ti,ab OR 'relevant journals':ti,ab OR 'manual search':ti,ab) OR (('selection criteria':ti,ab OR 'data extraction':ti,ab) AND term:it)) NOT (term:it OR term:it OR term:it OR (Animals/exp NOT (Animals/exp AND Humans/exp))))	
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	399
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	137

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		11 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 11 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	([mh "Thyroid Neoplasms"] OR ("Thyroid" NEXT Neoplasm*):ti,ab OR ("Thyroid" NEXT Carcinoma*):ti,ab OR "Cancer of the Thyroid":ti,ab OR "Cancer of Thyroid":ti,ab OR ("Thyroid" NEXT Cancer*):ti,ab OR "Thyroid Adenoma":ti,ab OR ("Thyroid" NEXT Adenoma*):ti,ab OR "Neoplasm of thyroid gland":ti,ab OR "Neoplastic thyroid gland":ti,ab OR ("Thyroid gland" NEXT neoplas*):ti,ab OR ("Thyroid gland" NEXT tumor*):ti,ab OR "Thyroid tumorigenesis":ti,ab OR ("Thyroid" NEXT tumor*):ti,ab OR "Thyroidal tumor":ti,ab OR "Tumor of thyroid gland":ti,ab OR "Tumour of thyroid gland":ti,ab)	1 986
Intervención	2	([mh Sorafenib] OR Sorafenib:ti,ab OR "BAY 43-9006":ti,ab OR "BAY 43 9006":ti,ab OR "Sorafenib Tosylate":ti,ab OR Nexavar:ti,ab OR "Sorafenib N-Oxide":ti,ab OR "Sorafenib N Oxide":ti,ab OR Fenesa:ti,ab OR Revamox:ti,ab OR Rexanib:ti,ab OR Weldinin:ti,ab)	2 235
Final	3	#1 OR #2	93

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		11 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 11 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms" OR "Thyroid Neoplasm*" OR "Thyroid Carcinoma*" OR "Cancer of the Thyroid" OR "Cancer of Thyroid" OR "Thyroid Cancer*" OR "Thyroid Adenoma" OR "Thyroid Adenoma*" OR "Neoplasm of thyroid gland" OR "Neoplastic thyroid gland" OR "Thyroid gland neoplas*" OR "Thyroid gland tumor*" OR "Thyroid tumorigenesis" OR "Thyroid tumor*" OR "Thyroidal tumor" OR "Tumor of thyroid gland" OR "Tumour of thyroid gland")	1 360
Intervención	2	(Sorafenib OR Sorafenib OR "BAY 43-9006" OR "BAY 43 9006" OR "Sorafenib Tosylate" OR Nexavar OR "Sorafenib N-Oxide")	2 237

		OR "Sorafenib N Oxide" OR Fenesa OR Revamox OR Rexanib OR Weldinin)	
Final	3	#1 AND #2	7

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		27 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 27 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Neoplasm**"[TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid"[TIAB] OR "Cancer of Thyroid"[TIAB] OR "Thyroid Cancer**"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma**"[TIAB] OR "Neoplasm of thyroid gland"[TIAB] OR "Neoplastic thyroid gland"[TIAB] OR "Thyroid gland neoplas**"[TIAB] OR "Thyroid gland tumor**"[TIAB] OR "Thyroid tumorigenesis"[TIAB] OR "Thyroid tumor**"[TIAB] OR "Thyroidal tumor"[TIAB] OR "Tumor of thyroid gland"[TIAB] OR "Tumour of thyroid gland"[TIAB])	80 649
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference**"[Text Word] OR "minimal important difference**"[Text Word] OR "minimal clinically important difference**"[Text Word] OR "minimally clinically important difference**"[Text Word] OR "minimal clinically significant difference**"[Text Word] OR "minimal clinically important improvement"[Text Word] OR "clinically important difference**"[Text Word])	8 842
Final	3	#1 AND #2	3

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		08 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 27 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Neoplasm**"[TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid"[TIAB] OR "Cancer of Thyroid"[TIAB] OR "Thyroid Cancer**"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma**"[TIAB] OR "Neoplasm of thyroid gland"[TIAB] OR "Neoplastic thyroid gland"[TIAB] OR "Thyroid gland neoplas**"[TIAB] OR "Thyroid gland tumor**"[TIAB] OR "Thyroid tumorigenesis"[TIAB] OR "Thyroid tumor**"[TIAB] OR "Thyroidal	80 473

		tumor"[TIAB] OR "Tumor of thyroid gland"[TIAB] OR "Tumour of thyroid gland"[TIAB])	
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	(((((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR] OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*[Title/Abstract] OR "decisions mak*[Title/Abstract] AND ("patient*[Title/Abstract] OR "user*[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ((("discrete choice*[Title/Abstract] OR "decision board*[Title/Abstract] OR "decision analy*[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*[Title/Abstract] OR "decision aid*[Title/Abstract] OR "discrete choice*[Title/Abstract] AND ("patient*[Title/Abstract] OR "user*[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*[Title]) OR "gamble*[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*[Title/Abstract] OR "utility value*[Title/Abstract] OR "utility score*[Title/Abstract] OR "utility estimate*[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	2 322 550
Revisión sistemática	3	(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR	617 066

		("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	279

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		27 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 27 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Neoplasm*" [TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid"[TIAB] OR "Cancer of Thyroid"[TIAB] OR "Thyroid Cancer*" [TIAB] OR "Thyroid Adenoma"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma*" [TIAB] OR "Neoplasm of thyroid gland"[TIAB] OR "Neoplastic thyroid gland"[TIAB] OR "Thyroid gland neoplas*" [TIAB] OR "Thyroid gland tumor*" [TIAB] OR "Thyroid tumorigenesis"[TIAB] OR "Thyroid tumor*" [TIAB] OR "Thyroidal tumor"[TIAB] OR "Tumor of thyroid gland"[TIAB] OR "Tumour of thyroid gland"[TIAB])	80 473
Intervención	2	(Sorafenib[Mesh] OR Sorafenib[TIAB] OR "BAY 43-9006"[TIAB] OR "BAY 43 9006"[TIAB] OR "Sorafenib Tosylate"[TIAB] OR Nexavar[TIAB] OR "Sorafenib N-Oxide"[TIAB] OR "Sorafenib N Oxide"[TIAB] OR Fenesa[TIAB] OR Revamox[TIAB] OR Rexanib[TIAB] OR Weldinin[TIAB])	12 824
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	278 023
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR	1 212 023

		("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Sorafenib	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Sorafenib	0
EVID@EASEY	SORAFENIB AND (tag_contexto:(("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles")) AND evideasy_perguntas:(("custoslocais_evidenciaslocais")))	0
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Sorafenib	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-	Sorafenib	0

saude/recomendacoes-da-conitec		
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Sorafenib	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Sorafenib	0

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		27 de septiembre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 27 de septiembre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Thyroid Neoplasm*" [TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid"[TIAB] OR "Cancer of Thyroid"[TIAB] OR "Thyroid Cancer*" [TIAB] OR "Thyroid Adenoma"[TIAB] OR "Thyroid Adenoma*" [TIAB] OR "Neoplasm of thyroid gland"[TIAB] OR "Neoplastic thyroid gland"[TIAB] OR "Thyroid gland neoplas*" [TIAB] OR "Thyroid gland tumor*" [TIAB] OR "Thyroid tumorigenesis"[TIAB] OR "Thyroid tumor*" [TIAB] OR "Thyroidal tumor" [TIAB] OR "Tumor of thyroid gland" [TIAB] OR "Tumour of thyroid gland" [TIAB])	80 473
Intervención	2	(Sorafenib[Mesh] OR Sorafenib[TIAB] OR "BAY 43-9006"[TIAB] OR "BAY 43 9006"[TIAB] OR "Sorafenib Tosylate"[TIAB] OR Nexavar[TIAB] OR "Sorafenib N-Oxide"[TIAB] OR "Sorafenib N Oxide"[TIAB] OR Fenesa[TIAB] OR Revamox[TIAB] OR Rexanib[TIAB] OR Weldinin[TIAB])	12 824
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*" [tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*" [tiab] AND ("mortgage debt*" [tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*" [tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration	2 432 547

	<p> background[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean People"[Mesh]) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp]) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab]) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab]) OR ("gender role*[tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education"[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*[tiab]) OR ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance*[tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio-demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community </p>	
--	--	--

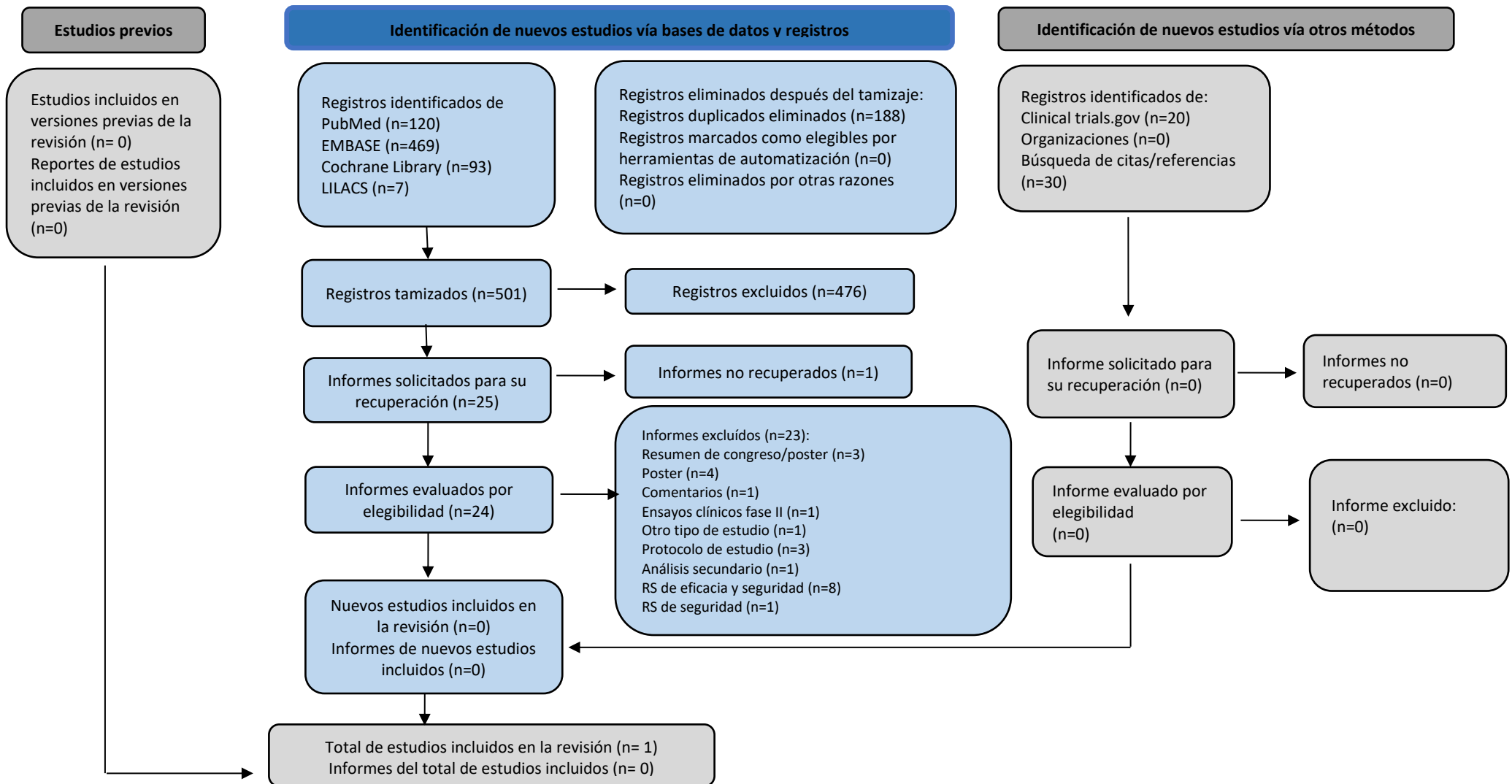
		<p>cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*" [tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab]) OR ("health status disparit*" [tiab]) OR ("health disparit*" [tiab]) OR ("health inequalit*" [tiab]) OR ("health inequit*" [tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields] OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields] OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields] OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields] OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields] OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields] OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields] OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields] OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields] OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields] OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields] OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields] OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields] OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields] OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields] OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields] OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields] OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields] OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields] OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields] OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields] OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields] OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields] OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields] OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields] OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields]</p>	<p>1 212 023</p>

		OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Estrategia de búsqueda en EVID@EASY

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	(tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_thyroid_cancer") AND evideasy_perguntas:("valores_aceitabilidate_opcoes"))	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Zhao M. et al. 2024 (30)	Evalúa eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa en un metaanálisis en red con múltiples comparaciones. Se incluye a sorafenib con evidencia del estudio DECISION.
2	Yu J. et al. 2024 (31)	Evalúa eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa en un metaanálisis en red con múltiples comparaciones. Se incluye a sorafenib con evidencia del estudio DECISION.
3	Ji X, et al. 2022 (32)	Evalúa eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa en un metaanálisis en red con múltiples comparaciones. Se incluye a sorafenib con evidencia del estudio DECISION.
4	Su J. et al. 2022 (33)	Evalúa eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa. Se incluye a sorafenib con evidencia del estudio DECISION.
5	Takaaki O. et al. 2020 (34)	Evalúa eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa. Se incluye a sorafenib con evidencia del estudio DECISION.
6	Yu ST. et al. 2019 (35)	Evalúa efectos adversos en inhibidores de tirosina quinasa. Se incluye a sorafenib con evidencia del estudio DECISION.
7	Guoli F. et al. 2020 (36)	Evalúa la eficacia y seguridad de sorafenib en la población de interés. Se incluyen ensayos aleatorizados en fase II y la evidencia del estudio DECISION.
8	Thomas L. 2014 (37)	Evalúa la eficacia y seguridad de sorafenib en diferentes poblaciones de cáncer de tiroides. Se incluye la evidencia del estudio DECISION.
9	Shen CT. et al. 2014 (38)	Evaluar la eficacia y seguridad de sorafenib en la población de interés. Se incluyen ensayos aleatorizados en fase II. No se incluye la evidencia del estudio DECISION
10	Jing R. et al. 2024 (39)	No recuperable

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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Raef H. et al. 2016 (40)	Es un resumen de congreso y no un artículo científico
2	Andrews A. et al. 2013 (41)	Es un comentario y no un artículo científico.
3	Bockisch A. et al. 2016 (42)	Es un resumen de congreso del estudio DECISION
4	Brose M. et al. 2014 (43)	Es un poster del estudio DECISION
5	Brose MS et al. 2013 (26)	Es un resumen de congreso del estudio DECISION
6	Gupta-Abramson V. et al.2008 (44)	Es un ensayo clínico aleatorizado fase II.
7	Chen L. et al. 2011 (45)	Es una cohorte que evalúa eficacia y seguridad de sorafenib en bajas dosis en la población de interés con metástasis pulmonar. No tiene comparador.
8	EUCTR (46)	Es el protocolo del estudio DECISION
9	UMIN000017777 (47)	Es un protocolo de un estudio en el que no se tiene detalles de autoría.
10	Kappeler et al. 2016 (48)	Es un poster del estudio DECISION
11	Stanford.edu (49)	Es el protocolo del estudio DECISION
12	Brose M. et al. 2016 (50)	Es un poster del estudio DECISION
13	Brose M. et al. 2014 (51)	Es un poster del estudio DECISION
14	Worden F. et al 2014 (52)	Es un análisis de seguridad y tolerabilidad del estudio DECISION

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

Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochran

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global <i>A los 8 años</i>	Clinicaltrials NCT00984282	+	+	-	-	+	+	-
Eventos adversos serios (EAS) <i>A los 8 años</i>	Clinicaltrials NCT00984282	+	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos grado 3 y 4 <i>A los 2.8 años</i>	Brose 2014	+	+	+	+	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

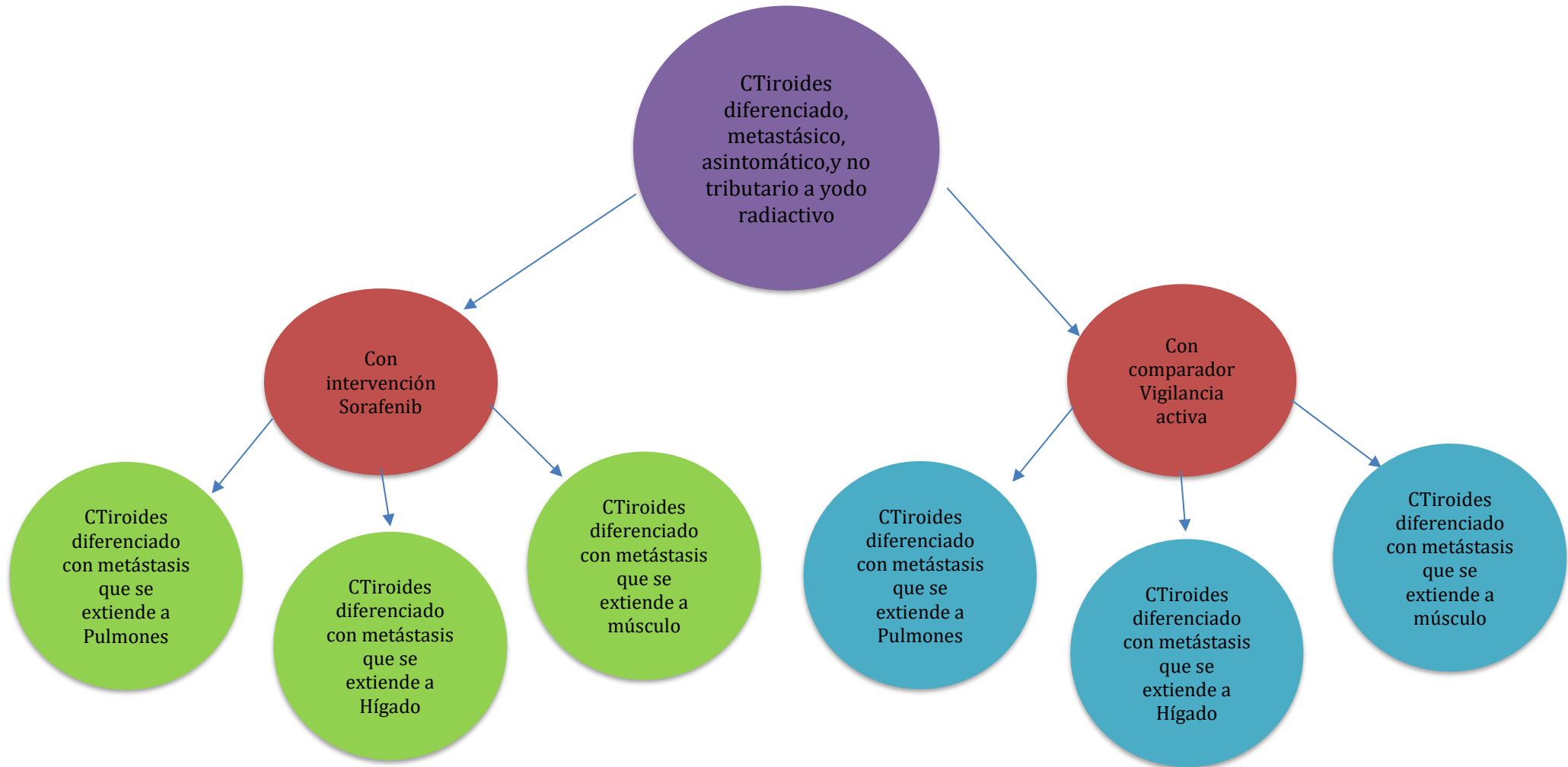
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

a: Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo debido a que el estudio tuvo un riesgo de sesgo alto por tener un periodo de apertura del ciego, tanto los pacientes, el personal del estudio y los evaluadores del desenlace (investigadores) conocían la asignación del tratamiento (lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes hayan podido recibir cuidados adicionales).

b: El cruce de los grupos repercute en la comparabilidad de los grupos. En una enmienda del protocolo, la FDA acordó que sería suficiente realizar el análisis de supervivencia final con 210 eventos de muerte para finalizar el estudio, sin embargo, al seguimiento más largo se reportó 192 muertes. El 4% tenía enfermedad localmente avanzada.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO





B. Costos Totales por Variante Clínica

PATOLOGIA					
Cáncer Tiroides - Metástasis Pulmón					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	5	100%	31.49	157.45
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	5	100%	10.00	50.00
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	5	100%	27.00	135.00
84520	UREA	5	100%	12.00	60.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	5	100%	9.00	45.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	5	100%	18.00	90.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	5	100%	18.00	90.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	5	100%	11.00	55.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	5	100%	23.00	115.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	5	100%	5.00	25.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	11.00	55.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	5	100%	11.00	55.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	5	100%	19.00	95.00
71270	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE TÓRAX	5	100%	261.32	1 306.60
86800	ANTICUERPO ANTITIROGLOBULINA	5	100%	79.49	397.47
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	100%	40.00	200.00
84432	TIROGLOBULINA (TG)	5	100%	79.49	397.47
77301.00	PLAN DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA	1	100%	525.00	525.00
77418.01	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	100%	260.00	260.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02
94799.02	OXIGENOTERAPIA	1	40%	9.00	3.60
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	40%	79.00	94.80



96365	INFUSION CORTA				3	60%	69.55	125.19
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA				3	60%	79.00	142.20
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA				1	20%	79.00	15.80
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL				1	20%	1870.00	374.00
32421	TORACOCENTESIS				1	20%	156.00	31.20
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA				5	20%	79.00	79.00
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)				5	20%	40.00	40.00
Subtotal								5 911.79
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	40%	0.25	0.20
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	60%	0.25	0.23
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	20%	0.05	3.65
Subtotal								4.08
Total								5 915.87

PATOLOGIA								
Cáncer Tiroides - Metástasis Hígado								
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO								
Procedimientos médicos								
Código	Denominación				Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA				5	100%	31.49	157.45
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III				5	100%	10.00	50.00
85027	HEMOGRAMA COMPLETO				5	100%	27.00	135.00
84520	UREA				5	100%	12.00	60.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE				5	100%	9.00	45.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO				5	100%	18.00	90.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA, TOTAL				5	100%	18.00	90.00



82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	5	100%	11.00	55.00			
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	5	100%	23.00	115.00			
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	5	100%	5.00	25.00			
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	11.00	55.00			
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	5	100%	11.00	55.00			
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	5	100%	19.00	95.00			
74160.01	TOMOGRFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR CON CONTRASTE	5	100%	274.45	1 372.26			
86800	ANTICUERPO ANTITIROGLOBULINA	5	100%	79.49	397.47			
84432	TIROGLOBULINA (TG)	5	100%	79.49	397.47			
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	100%	40.00	200.00			
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00			
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02			
96365	INFUSION CORTA	3	60%	69.55	125.19			
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	60%	79.00	142.20			
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	5	20%	79.00	79.00			
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	20%	40.00	40.00			
Subtotal					4 673.05			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	60%	0.25	0.23
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	20%	0.05	3.65
Subtotal								3.88
Total								4 676.93

PATOLOGIA							
Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Músculo							
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO							
Procedimientos médicos							
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado		



99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	5	100%	31.49	157.45			
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	5	100%	10.00	50.00			
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	5	100%	27.00	135.00			
84520	UREA	5	100%	12.00	60.00			
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	5	100%	9.00	45.00			
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	5	100%	18.00	90.00			
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	5	100%	18.00	90.00			
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	5	100%	11.00	55.00			
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	5	100%	23.00	115.00			
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	5	100%	5.00	25.00			
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	11.00	55.00			
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	5	100%	11.00	55.00			
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	5	100%	19.00	95.00			
86800	ANTICUERPO ANTITIROGLOBULINA	5	100%	79.49	397.47			
84432	TIROGLOBULINA (TG)	5	100%	79.49	397.47			
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	100%	40.00	200.00			
70542.03	RM DE CUELLO CON CONTRASTE	1	60%	608.21	364.93			
73219.02	RM BRAZO CON CONTRASTE	1	40%	611.00	244.40			
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00			
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02			
96365	INFUSION CORTA	3	60%	69.55	125.19			
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	3	60%	79.00	142.20			
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	5	20%	79.00	79.00			
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	20%	40.00	40.00			
Subtotal					3 910.12			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	60%	0.25	0.23
04381	Levotiroxina	0.1 mg	TAB	100 ug	365	20%	0.05	3.65
Subtotal								3.88
Total								3 913.99



PATOLOGIA					
Cáncer Tiroides - Metástasis Pulmón					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	13	100%	31.49	409.37
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	13	100%	10.00	130.00
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	9.00	117.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	18.00	234.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	18.00	234.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	11.00	143.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	23.00	299.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	13	100%	5.00	65.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	11.00	143.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	19.00	247.00
86800	ANTICUERPO ANTITIROGLOBULINA	5	100%	79.49	397.47
84432	TIROGLOBULINA (TG)	5	100%	79.49	397.47
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	100%	40.00	200.00
71270	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE TÓRAX	5	100%	261.32	1 306.60
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02
77301.00	PLAN DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA	1	100%	525.00	525.00
77418.01	TRATAMIENTO DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT- VMAT)	1	100%	260.00	260.00
94799.02	OXIGENOTERAPIA	1	3.86%	9.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	3.86%	79.00	21.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	2.90%	79.00	2.29
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	2.90%	1870.00	54.23



32420	DRENAJE PLEURAL (NEUMOCENTESIS)	1	2.90%	299.00	8.67
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	5	1.93%	79.00	7.62
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	5	1.93%	27.00	2.61
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA	5	1.93%	80.00	7.72
27507	TRATAMIENTO ABIERTO DE FRACTURA FEMUR	1	1.93%	1152.00	22.23
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	14	1.93%	79.00	21.35
97799	PROCEDIMIENTO DE MEDICINA FÍSICA / REHABILITACIÓN	10	1.93%	37.00	7.14
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.93%	79.00	10.67
97001	EVALUACIÓN DE FISIOTERAPIA	7	1.93%	28.00	3.78
70542.03	RM DE CUELLO CON CONTRASTE	1	1.93%	608.21	11.74

Subtotal **6 831.67**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
21904	Sorafenib	200mg	TAB		1460	100%	158.32	231 147.20
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	5	3.86%	0.25	0.05
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	68.60%	0.09	2.59
00670	Amitriptilina clorhidrato	25mg	TAB		53	76.33%	0.01	0.40
03718	Gabapentina	300mg	TAB		60	76.33%	0.08	3.66
01203	Betametasona	50mg/100g	CREMA	15g	1	76.33%	1.25	0.95
04677	Metamizol sódico	2mL	INY	1g	15	1.93%	0.10	0.03
04034	Ibuprofeno	400mg	TAB		21	1.93%	0.01	0.00

Subtotal **231 154.90**

Total **237 986.57**

PATOLOGIA

Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Hígado

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	13	100%	31.49	409.37



99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	13	100%	10.00	130.00
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	9.00	117.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	18.00	234.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	18.00	234.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	11.00	143.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	23.00	299.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	13	100%	5.00	65.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	11.00	143.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	19.00	247.00
86800	ANTICUERPO ANTITIROGLOBULINA	5	100%	79.49	397.47
84432	TIROGLOBULINA (TG)	5	100%	79.49	397.47
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	100%	40.00	200.00
74160.01	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR CON CONTRASTE	5	100%	274.45	1 372.26
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	3.86%	79.00	3.05
94799.02	OXIGENOTERAPIA	1	3.86%	9.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	2.90%	79.00	2.29
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	2.90%	1870.00	54.23
32420	DRENAJE PLEURAL (NEUMOCENTESIS)	1	2.90%	299.00	8.67
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	1.93%	79.00	1.52
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	4	1.93%	27.00	2.08
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA	4	1.93%	80.00	6.18
27507	TRATAMIENTO ABIERTO DE FRACTURA FEMUR	1	1.93%	1152.00	22.23
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	14	1.93%	79.00	21.35
97799	PROCEDIMIENTO DE MEDICINA FÍSICA / REHABILITACIÓN	10	1.93%	37.00	7.14
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.93%	79.00	10.67
97001	EVALUACIÓN DE FISIOTERAPIA	7	1.93%	28.00	3.78
70542.03	RM DE CUELLO CON CONTRASTE	1	1.93%	608.21	11.74
Subtotal					6 085.87



Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
21904	Sorafenib	200mg	TAB		1460	100%	158.32	231,147.20
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	5	3.86%	0.25	0.05
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	68.60%	0.09	2.59
00670	Amitriptilina clorhidrato	25mg	TAB		53	76.33%	0.01	0.40
03718	Gabapentina	300mg	TAB		60	76.33%	0.08	3.66
01203	Betametasona	50mg/100g	CREMA	15g	1	76.33%	1.25	0.95
04677	Metamizol sódico	2mL	INY	1g	15	1.93%	0.10	0.03
04034	Ibuprofeno	400mg	TAB		21	1.93%	0.01	0.00
Subtotal								231 154.90
Total								237 240.77

PATOLOGIA						
Cáncer Cérvix recurrente - Metástasis Músculo						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	13	100%	31.49	409.37	
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	13	100%	10.00	130.00	
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00	
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00	
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	9.00	117.00	
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	18.00	234.00	
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	18.00	234.00	
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	11.00	143.00	
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	23.00	299.00	
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	13	100%	5.00	65.00	



84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	11.00	143.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	19.00	247.00
86800	ANTICUERPO ANTITIROGLOBULINA	5	100%	79.49	397.47
84432	TIROGLOBULINA (TG)	5	100%	79.49	397.47
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	5	100%	40.00	200.00
70542.03	RM DE CUELLO CON CONTRASTE	1	60%	608.21	364.93
73219.02	RM BRAZO CON CONTRASTE	1	40%	611.00	244.40
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	100%	284.00	284.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	3.86%	79.00	3.05
94799.02	OXIGENOTERAPIA	1	3.86%	9.00	0.35
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	2.90%	79.00	2.29
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	2.90%	1870.00	54.23
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	1	1.93%	79.00	1.52
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	4	1.93%	27.00	2.08
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA	4	1.93%	80.00	6.18
27507	TRATAMIENTO ABIERTO DE FRACTURA FEMUR	1	1.93%	1152.00	22.23
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	14	1.93%	79.00	21.35
97799	PROCEDIMIENTO DE MEDICINA FÍSICA / REHABILITACIÓN	10	1.93%	37.00	7.14
99222	ATENCIÓN EN HOSPITALIZACIÓN POR DIA	7	1.93%	79.00	10.67
97001	EVALUACIÓN DE FISIOTERAPIA	7	1.93%	28.00	3.78
70542.03	RM DE CUELLO CON CONTRASTE	1	1.93%	608.21	11.74

Subtotal **5 314.27**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
21904	Sorafenib	200mg	TAB		1460	100%	158.32	231 147.20
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	5	3.86%	0.25	0.05
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	68.60%	0.09	2.59
00670	Amitriptilina clorhidrato	25mg	TAB		53	76.33%	0.01	0.40
03718	Gabapentina	300mg	TAB		60	76.33%	0.08	3.66

Investigar para proteger la salud



01203	Betametasona	50mg/100g	CREMA	15g	1	76.33%	1.25	0.95
04677	Metamizol sódico	2mL	INY	1g	15	1.93%	0.10	0.03
04034	Ibuprofeno	400mg	TAB		21	1.93%	0.01	0.00
Subtotal							231 154.90	
Total							236 469.16	

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Kevin FLORES LOVON	Médico cirujano, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Líder metodológico
2	Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Cirujana dentista, epidemiología, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Coordinador metodológico ETS
5	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico, Administración y Gestión en Salud, auditor médico	INS/CETS	Coordinación de la gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
6	María CARRILLO CONTRERAS	Médico, especialista en materia oncológica	IREN Centro	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Katia ROQUE PEREZ	Médico, especialista en materia oncológica	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Essy MARADIEGUE CHIRINOS	Médico, especialista en materia oncológica	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Blanca LUQUE CHAUCA	Médico Cirujano	IAFAS SIS	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Maribel CASTRO REYES	Médico, especialista en gestión	IAFAS EsSalud	Integrante del Grupo de Trabajo

**ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES
DECLARADOS**

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Kevin FLORES LOVON	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación de la gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maria CARRILLO CONTRERAS	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Katia ROQUE PEREZ	Representante de la RON Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la DIGEMID Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Essy MARADIEGUE CHIRINOS	Representante de la DPCAN Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Blanca LUQUE CHAUCA	Representante de la IAFAS SIS Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maribel CASTRO REYES	Representante de la IAFAS ESSALUD Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse sorafenib en lugar de terapia de soporte para el tratamiento de adultos con de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo?

Población:	Adultos con de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo
Intervención:	Sorafenib
Comparador:	Terapia de soporte
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tasa de respuesta completa ▪ Eventos adversos grado 3 y 4
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Necesidad clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad cubierta). - <u>No existe alternativa de tratamiento (necesidad no cubierta).</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - En el PNUME no se cuenta con sorafenib para cubrir la necesidad de esta población. - Este régimen de sorafenib es una opción terapéutica recomendada por guías internacionales. 	<p>El grupo de trabajo consideró por unanimidad que no existe una alternativa de tratamiento para esta población.</p>
<p>Efectos deseables</p> <p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - <u>No sé</u> 	<p>Sobrevida Global (% de muertes)</p> <p>Certeza muy baja, magnitud no cuantificable HR: 0.93 (0.71 a 1.21), -2.6% muertes (-11.7% a +6.9%)</p> <p>Efecto deseable: No cuantificable</p>	<p>El grupo de trabajo considero por unanimidad que los efectos deseables eran desconocidos debido a que los resultados eran inciertos por tener una certeza de la evidencia muy baja. Es por ello, que el juicio global para el efecto deseable, por unanimidad fue el “no lo sé”.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé</p>	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza baja, por lo que se calculó la magnitud del efecto RR: 1.51 (1.15 a 1.99), +14.2% muertes (+4.2% a +27.5%). Efecto indeseable: Moderado</p>	<p>De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, el grupo de trabajo considero que la magnitud de los potenciales efectos indeseables fue moderada. Es por ello, que el juicio global para los efectos indeseables, por unanimidad, fue “Moderado”.</p>
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido</p>	<p>- La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja. Por lo tanto, Certeza global de la evidencia: MUY BAJA</p>	
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé</p>	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (desconocido) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: No lo sé (desconocido)</p>	<p>Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos, los efectos indeseables (daños) como moderados y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió por unanimidad que el balance de efectos entre los beneficios y daños se desconoce.</p>
<p>Nivel de innovación - TS no innovadora - TS innovadora</p>	<p>El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora</p>	
<p>Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto</p>	<p>No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de sorafenib en la equidad en salud.</p>	<p>El grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que el tratamiento en evaluación, sorafenib tiene un impacto desconocido en la equidad. Es por ello, que el juicio global para equidad fue “No lo sé”</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - <u>No lo sé</u> 		
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Costos extensos</u> - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre sorafenib y terapia de soporte es 232 070.71 soles. El grupo de trabajo valoró el costo de sorafenib como costos extensos.</p>	
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 	<p>No se hallaron estudios de costo efectividad en Perú o la región sobre el impacto de sorafenib en la población estudiada.</p> <p>Ningún estudio incluido</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, no recomendamos el uso de sorafenib. (**Recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación se dio por unanimidad. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos son desconocidos, los daños son moderados y la certeza de la evidencia global es muy baja. Por lo cual, el balance de los efectos fue desconocido. Adicionalmente, sorafenib genera costos extensos, se trata de una tecnología no innovadora; y el impacto en la equidad, así como su costo-efectividad se consideró desconocidos.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconoce.	En adultos con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides irresecable con metástasis a distancia asintomática y no tributarios a yodo radioactivo, la magnitud de los beneficios fue desconocida y los daños fueron moderados. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta certeza global fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Los desenlaces evaluados para la toma de decisiones fueron desenlaces finales: Sobrevida global y eventos adversos serios