Lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario

Enero 2019

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 746

Lenvatinib versus placebo en cáncer de tiroides diferenciado yodo-refractario

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
✓ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	✓ Considerable	✓ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Lenvatinib versus sorafenib en cáncer de tiroides diferenciado yodo-refractario

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	☐ Considerable	✓ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
✓ Muy baja / Nula	✓ Marginal/Nulo/Incierto	

La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado iodo refractario. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 746, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que lenvatinib incrementa la sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva respecto al placebo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractarios a la terapia con yodo.

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir acerca de la comparación entre lenvatinib y sorafenib en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides yodo-refractario. Se debe tener en cuenta que la comparación entre ambos tratamientos fue realizada de manera indirecta, con sólo dos estudios aleatorizados, los cuales incluían poblaciones de pacientes con pronósticos diferentes, y la respuesta clínica antitumoral fue evaluada a través de distintas versiones de criterios RECIST, entre otras diferencias.

Existe consenso entre las guías de práctica clínica en recomendar el uso de levantinib en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides yodo-refractario.

Su cobertura es contemplada en países de altos ingresos. Canadá y Reino Unido consideran lenvatinib no costo-efectivo para el tratamiento de cáncer de tiroides avanzado yodo refractario, sin embargo, recomiendan su incorporación por ser una patología poco frecuente, con escasas opciones terapéuticas y, a pesar de no estar claro el beneficio de lenvatinib en la sobrevida global, permite obtener beneficios en la tasa de respuesta objetiva con control de síntomas.

LENVATINIB FOR IODINE-REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER

CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that lenvatinib increases progression–free survival and objective response rate versus placebo in patients with differentiated thyroid cancer refractory to iodine therapy.

Very low-quality evidence does not allow to draw conclusions regarding the comparison between lenvatinib and sorafenib in patients with iodine-refractory differentiated thyroid cancer. It is to note that the comparison between both treatments was performed indirectly, only with two randomized trials which included patient populations with different prognoses, and the anti-tumor clinical response was assessed using different versions of RECIST Criteria, among other differences.

There is consensus among the clinical practice guidelines on recommending levantinib as first line therapy for patients with iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

It is covered in high-income countries. Canada and United Kingdom consider that lenvatinib is not cost-effective for treating idodine-refractory advanced thyroid cancer; however, they recommend its inclusion since this disease is not very common, with few therapeutic alternatives and, although lenvatinib benefit on overall survival is not very clear, it provides benefits on objective response rate with symptom control.

To cite this document in English: *Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A.* **Lenvatinib for iodine-refractory differentiated thyroid cancer.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 746, Buenos Aires, Argentina. December 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El carcinoma de tiroides es un tumor poco frecuente. La tasa de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad a nivel mundial son de 6,7 cada 100.000 habitantes, y de 0,42 cada 100.000 habitantes respectivamente. En Argentina la tasa de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad son de 6,9 y 0,40 cada 100.000 habitantes respectivamente.[1] Comprende un grupo de tumores de diferente estirpe, prevalencia y comportamiento biológico incluyendo el carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma de células de Hürtle, carcinoma medular, carcinoma pobremente diferenciado y carcinoma anaplásico. El carcinoma papilar, folicular y células de Hurtle constituyen los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT), y representan el 85-95% de los tumores de tiroides.[2,3] Es dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres.[4]

Los factores pronósticos para mortalidad en CDT se dividen en dos grupos: propios del paciente, como la edad (mayor o menor de 55 años) y el sexo; y propios del tumor, como el tamaño (mayor o menor de 4 cm), extensión extratiroidea, subtipo y grado histológico, presencia de metástasis a distancia.[2]

El tratamiento se basa en cirugía (lobectomía o tiroidectomía total), tratamiento con yodo radioactivo (^{131}I) y terapia de reemplazo hormonal de acuerdo al estadio y riesgo de recurrencia. Las opciones terapéuticas en enfermedad recurrente locorregional o metastásica son: resección quirúrgica en pacientes potencialmente curables, ^{131}I en pacientes respondedores, radioterapia externa y conducta expectante. En la elección influyen, además del volumen de enfermedad, su localización y el estado general del paciente, la refractariedad al ^{131}I, la velocidad de progresión y la presencia de síntomas.

La mayoría de los pacientes tienen un buen pronóstico tras el tratamiento estándar, sin embargo, existe un 5% de pacientes en los que el cáncer progresa a pesar del tratamiento con ^{131}I. La supervivencia a largo plazo de pacientes con CDT yodo-refractario es del 10%. Actualmente se define la enfermedad radio refractaria, como aquella con una o más de las siguientes condiciones:

a) al menos una lesión estructural no captante de iodo, o
b) que muestre progresión <12 meses post tratamiento con ^{131}I, o
c) que presente persistencia de enfermedad estructural con dosis acumuladas >600 mCi.

En los pacientes con enfermedad avanzada iodo refractaria, las opciones terapéuticas son muy limitadas, valorándose en este punto la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos. Hasta el año 2018 el único tratamiento disponible era sorafenib, no obstante, recientemente la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha aprobado lenvatinib en esta población.

Se postula que la utilización de lenvatinib podría utilizarse en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado yodo-refractario, tanto en primera línea como luego de otras opciones terapéuticas.

2. Tecnología

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-kinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad kinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFRα, KIT y RET.[5]

Actualmente se encuentra autorizado por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA,

su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para ser utilizado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürtle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con iodo radioactivo.[5–7]

La dosis recomendada es de 24 mg por día, vía oral, de manera continua, hasta progresión de enfermedad o toxicidad.[5] Los eventos adversos más frecuentes incluyen: diarrea, hipertensión arterial, disminución del apetito, náuseas, vómitos, astenia, pérdida de peso, estomatitis, proteinuria, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, hipotiroidismo, alteración del hepatograma, prolongación de QT, entre otros.[5]

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de lenvatinib en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario
Intervención	Lenvatinib
Comparador	Sorafenib
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, dos RS meta-analítica, cuatro GPC, una evaluación económica, y 17 informes de políticas de cobertura de lenvatinib en CDT iodo refractario. No se encontraron estudios que comparen la eficacia y seguridad de lenvatinib versus sorafenib de manera directa en carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Schlumberger y col. publicaron en 2015 los resultados del ECA SELECT que evaluaba la eficacia de lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado yodo-refractario (NCT01321554).[8] Se aleatorizaron 392 pacientes (2:1) a recibir lenvatinib 24 mg por día (N=261) o placebo (N=131). El objetivo primario del estudio era evaluar la sobrevida libre de progresión (SLP) y los secundarios incluyeron evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO), sobrevida global (SG) y seguridad. Los pacientes tratados con placebo, ante progresión de enfermedad confirmada por comité evaluador independiente, podían recibir lenvatinib abierto. Se realizó análisis por subgrupo, planificado por protocolo, de acuerdo a la edad (≤65 años vs. >65 años), sexo, región geográfica, histología (papilar, pobremente diferenciado, folicular, o células de Hürthle), niveles de tirotrofina, y tratamiento previo o no con inhibidores tirosin kinasa. El 83,2% de los pacientes del grupo placebo, recibieron lenvatinib ante progresión de enfermedad. Aproximadamente, el 25% del total de los pacientes habían recibido una línea previa de ITK y el 5% tenía un puntaje ECOG 2-3 (Anexo III). Con una mediana de seguimiento de 17,1 meses, la mediana de SLP fue de 18,3 meses en el grupo de lenvatinib y 3,6 meses en el grupo placebo (HR 0,21; IC 99%: 0,14-0,31; p <0,01). La TRO fue del 64,8% en el grupo de lenvatinib (cuatro respuestas completas y 165 respuestas parciales) y del 1,5% en el grupo placebo (OR 28,87; IC 95%: 12,46-66,86; p <0,01). Las medianas de SG no fueron alcanzadas. No hubo diferencia estadísticamente significativa en SG (HR 0,73; IC 95%: 0,50-1,07; p = 0,10). El 14,2% de los pacientes tratados con lenvatinib y el 2,3% de los pacientes del grupo placebo, abandonaron el tratamiento por toxicidad. El 67,8% de los

pacientes del grupo de lenvatinib tuvo una reducción de dosis por toxicidad, siendo la media de 17,2 mg por día. La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento (de cualquier grado) fue del 97,3% con lenvatinib vs. 59,5% con placebo, y la incidencia de eventos grado 3 o superior fue del 75,9% con lenvatinib vs. 9,9% con placebo. Los más frecuentes fueron hipertensión arterial (67,8%; 41,8% grado ≥ 3), seguido de diarrea (59,4%; 8% grado ≥ 3), astenia (59,0%; 9,2% grado ≥ 3), disminución del apetito (50,2%; 5,4% grado ≥ 3), pérdida de peso (46,4%; 9,6% grado ≥ 3), náuseas (41%; 2,3% grado ≥ 3), estomatitis (35,6%; 4,2% grado ≥ 3), proteinuria (32,2%; 10,0% grado ≥ 3) y eritrodisestesia palmoplantar (31,8%; 3,4% grado ≥ 3). Otros eventos adversos menos frecuentes, pero de especial interés, fueron los eventos tromboembólicos arteriales (5,4%) y venosos (5,4%), insuficiencia renal (4%), insuficiencia hepática (0,4%), fístula gastrointestinal (1,5%), alargamiento del intervalo QT (8%) y el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (0,4%). En los pacientes en tratamiento con lenvatinib los niveles de TSH se elevaron después del primer mes de tratamiento, con un pico en el segundo mes. Hubo seis muertes relacionadas al tratamiento con lenvatinib.

Guo y col publicaron en 2015 los resultados actualizados de SG con lenvatinib del estudio SELECT.[9] Con un seguimiento de 34 meses, la mediana de SG para el brazo de lenvatinib no fue alcanzada (30,9-no alcanzada) y fue de 19,1 meses para el grupo placebo (14,3-no alcanzada), con un HR para SG de 0,80 (IC 95%: 0,57-1,12; p = 0,19).

Tsoli y col. publicaron en 2019 una RS y MA en red evaluando la eficacia y seguridad de ITK en cáncer de tiroides avanzado.[10] Se incluyeron cuatro ECAs para cáncer de tiroides diferenciado yodo-refractario, con un total de 1192 pacientes. Los objetivos del estudio eran evaluar la tasa de control de enfermedad (TCE, la cual es la sumatoria de la tasa de respuesta objetiva más enfermedad estable), tasa de respuesta objetiva (TRO), sobrevida libre de progresión (SLP) y seguridad. Las terapias evaluadas fueron: sorafenib, lenvatinib y vandetanib. Las tres drogas fueron superiores al placebo: sorafenib mostró un odds ratio (OR) para la TCE de 0,11 (IC 95%: 0,03-0,40) y un HR para SLP 1,99 (IC 95%: 1,62-2,46); vandetanib presentó un OR para TCE de 0,26 (IC 95%: 0,06-1,24) y un HR SLP 0,99 (IC 95%: 0,82-1,20); y lenvatinib presentó un OR para TCE de 0,26 (IC 95%: 0,05-1,33); con un HR de SLP de 0,99 (IC 95%: 0.81–1.22). En el análisis por superficies bajo curvas acumulativas, lenvatinib fue superior en SLP y TCE respecto a sorafenib, vandetanib y placebo. Lenvatinib fue la droga que presentó mayor porcentaje de eventos adversos serios respecto a vandetanib y sorafenib.

Kawalec y col. publicaron en 2016 una RS y comparación indirecta entre lenvatinib y sorafenib en CDT yodo refractario.[11] Se incluyeron dos ECAs: SELECT (lenvatinib versus placebo) y DECISION (sorafenib versus placebo), ambos evaluaban un ITK en comparación a placebo. Los estudios tuvieron diferencias importantes respecto al tratamiento previo permitido (el 25% de los pacientes habían recibido una terapia antiangiogénica previa en el estudio SELECT, mientras que no estaba permitido en el estudio DECISION), porcentaje de pacientes con metástasis óseas (mayor porcentaje de pacientes con metástasis óseas en el estudio SELECT vs. DECISION, 36,6% vs 26,7%), comité evaluador independiente (enfermedad progresiva confirmada centralmente antes de la aleatorización en el ensayo SELECT, no presente en el ensayo DECISION), evaluación de respuesta oncológica a través de diferentes criterios RECIST (RECIST 1.1 en el estudio SELECT y RECIST 1.0 en el DECISION), entre otros. Lenvatinib fue superior a sorafenib en SLP (HR 0,36; IC 95%: 0,22-0,57; p<0,05). No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG, TRO y TCE entre lenvatinib y sorafenib en la comparación indirecta. Tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de eventos adversos de cualquier grado ni en la tasa de eventos adversos serios entre lenvatinib y sorafenib. Sin embargo, lenvatinib se asoció a una mayor incidencia de eventos adversos como diarrea, náuseas, astenia, anorexia, estomatitis, vómitos, cefalea, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, disfonía, entre otros.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Wilson y col publicaron en 2017 un estudio de costo efectividad de lenvatinib, sorafenib y placebo en cáncer de tiroides bien diferenciado yodo-refractario.[12] Se utilizó una duración de ciclo bimensual y una corrección de medio ciclo para un horizonte temporal de por vida. Todos los costos se ajustaron a USD 2015, con un descuento del 3% anual. Lenvatinib fue el tratamiento más costo-efectivo en comparación con sorafenib (razón de costo-efectividad incremental [ICER, su sigla del inglés *incremental cost-effective ratio*]) USD$ 25.275/año de vida ajustado por calidad) y placebo (ICER USD$ 40.869/año de vida ajustado por calidad), considerando un umbral de deseo de pagar de USD$ 100.000/año de vida ajustado por calidad.

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina el costo para venta al público de lenvatinib de 10 mg por 30 comprimidos es de ARS$ 199.269,78 y el envase de 4 mg por 30 comprimidos ARS$ 79.869,19, equivalentes a USD$3.163,56 y USD$1.267,98 (dólares estadounidenses, diciembre 2019), respectivamente.[13,14] Considerando que la dosis es de 24 mg por día, un mes de tratamiento costaría ARS$478.408,75, equivalentes a USD$ 7.595,12 (dólares estadounidenses, diciembre 2019).

El costo de sorafenib 200 mg por 112 comprimidos (28 días de tratamiento) es de ARS$ 406.088,88, equivalentes a USD$ 6.446,98 (dólares estadounidenses, diciembre 2019).[14,15]

Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La guía de práctica clínica elaborada por la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de Estados Unidos (NCCN, sus siglas del inglés *National Comprehensive Cancer Network*), la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) y de la Asociación Americana de Tiroides, recomiendan el uso de lenvatinib para el tratamiento de CDT avanzado, yodo-refractario.[4,16,17] El Consenso Argentino Intersocietario sobre Tratamiento y Seguimiento de Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides, por ser una publicación anterior a la aprobación por ANMAT de lenvatinib en CDT, sólo la menciona como una droga en estudio.[18]

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda el uso de lenvatinib o sorafenib en pacientes con CDT yodo refractario, progresivo, localmente avanzado o metastásico, no tratado previamente con ITK o en aquellos pacientes que tuvieron que suspender un tratamiento previo con ITK por toxicidad.[19] Lenvatinib presentó una mayor tasa de respuesta objetiva y una mayor SLP que sorafenib. Las estimaciones de costo-efectividad para ambas drogas son más altas de lo que NICE normalmente considera aceptable, es decir, presentan una relación incremental de costo-efectividad (ICER) superior a los GBP 30.000 por año de vida ajustado por calidad. Sin embargo, el comité decide

incorporarlas por ser una patología poco frecuente y por presentar un beneficio clínico en el control de síntomas no capturado en las evaluaciones de costo-efectividad.

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomienda el reembolso de lenvatinib para el tratamiento de pacientes con CDT yodo refractario, progresivo, localmente recurrente o metastásico en base al beneficio en SLP y TRO, además, el Comité considera que puede haber un beneficio general de SG con lenvatinib en comparación con placebo, pero éste sería incierto.[20,21] El comité considera el CDT una necesidad médica insatisfecha, por lo que lenvatinib proporciona una adecuada opción terapéutica con un perfil de seguridad manejable. No obstante, el comité considera que, al precio presentado, lenvatinib no es costo-efectivo en comparación con el mejor tratamiento de soporte.

El Comité Asesor de Asuntos Farmacéuticos de Australia (PBAC, de su sigla en inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee*) y la Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, su sigla del francés Hauté Autorité de Sanité) recomiendan el uso de lenvatinib en pacientes con CDT yodo-refractario.[22,23]

Diversas aseguradoras de salud privada de los Estados Unidos (Aetna, Anthem y Cigna) recomiendan el uso de lenvatinib en CDT yodo-refractario.[24–26]

En los países de Latinoamérica no se encuentra cubierto por los sistemas de salud pública.[27–31] En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud. [32,33]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Lenvatinib en CDT yodo refractario
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[32,33]	Argentina	2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[31]	Brasil	2019	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[34]	Brasil	2019	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[27]	Chile	2016	NM*
	POS (#)[28]	Colombia	2019	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[30]	México	2016	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[29]	Uruguay	2019	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[35]	Alemania	2019	Sí
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[22]	Australia	2018	Sí
	Provincial Funding Summary[21]	Canadá	2018	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[20]	Canadá	2018	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS)[23]	Francia	2015	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[36]	EE.UU.	2019	No
	Aetna[26]	EE.UU.	2019	Sí
	Anthem[24]	EE.UU.	2019	Sí
	Cigna[25]	EE.UU.	2019	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[19]	Reino Unido	2018	Sí
Guías de práctica	NCCN[4]	EE.UU.	2019	Sí
	ESMO[16]	Europa	2019	Sí
	European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer[3]	Europa	2019	Sí
	American Thyroid Association[17]	EE.UU.	2015	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida*: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

Proceso de Consulta Pública*. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Raffo, Varifarma, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología, Asociación Argentina de Oncología Clínica y a la Asociación de Personas con Cáncer de Tiroides de la República Argentina.*

Informe de Respuesta Rápida

Lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado iodorefractario

Fecha de realización: Enero 2019

ISSN 1668-2793

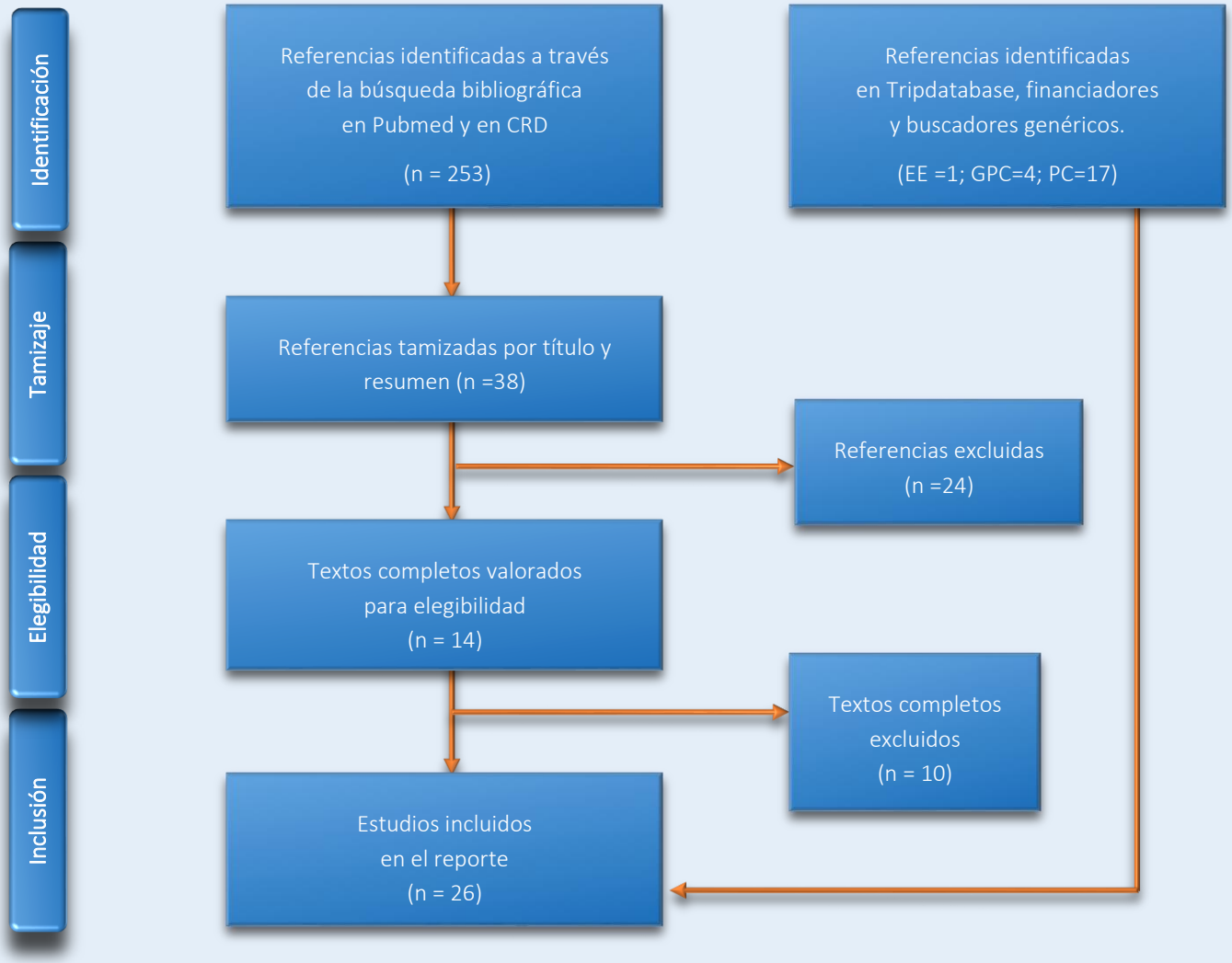
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 20 de diciembre 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Lenvatinib[Supplementary Concept] OR Lenvatinib[tiab] OR Lenvima[tiab] OR Kisplyx[tiab]) AND (Thyroid Neoplasms[Mesh] OR Thyroid Cancer[tiab] OR Thyroid Carcinom*[tiab] OR Thyroid Adenoma[tiab] OR Thyroid Neoplas*[tiab] OR Thyroid Tumor*[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



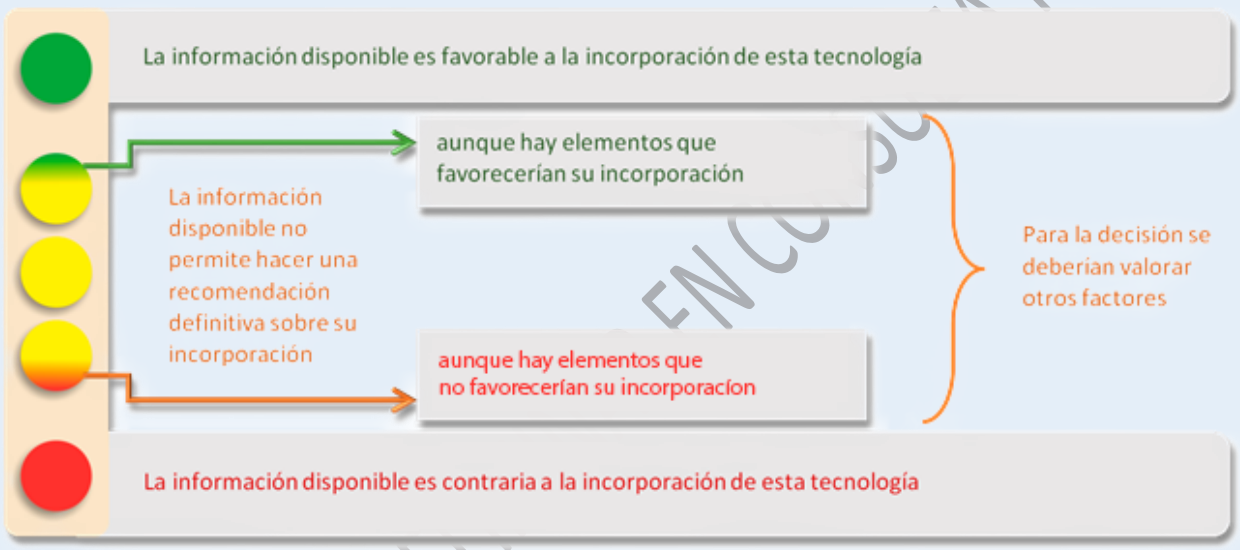
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

Costo-efectivo: *se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.*

[§]***Alto impacto presupuestario**: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).*

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador**: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).*

[£]***Población afectada pequeña**: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.*

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

DOCUMENTO

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Lenvatinib en cáncer de tiroides diferenciado yodo refractario

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Se autorizará lenvatinib en pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides metastásico que presenten las siguientes características:

- Mayores de 18 años de edad.
- Criterio 0-1 de la Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*).
- Yodo-refractario.
- Enfermedad metastásica progresiva y/o sintomática.
- Enfermedad no pasible de tratamiento quirúrgico o radiante.
- El paciente no debe haber recibido tratamiento previo con ITK para enfermedad metastásica.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej:

La dosis de lenvatinib es de 24 mg/día vía oral, diario, y se autorizará por un total de tres ciclos.

Para su renovación deberá presentar estudios de imágenes que certifiquen la estabilidad o respuesta tumoral al tratamiento según criterios de evaluación de tumores sólidos (RECIST), versión 1.1. La duración del tratamiento será hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: El paciente deberá presentar el resultado del estudio anatomopatológico; determinación de tiroglobulina; informe de estudio por imágenes; y resumen de historia clínica realizada por médico especialista especificando fecha del diagnóstico, estadio de enfermedad, dosis total de ^{131}I recibido y valoración del estado funcional según escala ECOG.

Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)*: tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)*: tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Criterios de Evaluación de Tumores Sólidos (RECIST versión 1.1):

Respuesta completa (RC)*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)*: reducción ≥ al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)*: Aumento ≥ al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)*: proporción de pacientes con RC + RP.

* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. *1982;5:649-655.*

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Thyroid Cancer. http://gco.iarc.fr/. Published 2018. Accessed December 12, 2019.
2. Califano I, Zund S, Zarlenga C, Katz L, Giglio R, Pereira D. Tumores malignos de tiroides. *Pautas Oncol del Inst Ángel H Roffo*. 2018. http://institutoroffo.uba.ar/wp-content/uploads/2018/10/17.-TUMORES-MALIGNOS-DE-TIROIDES.pdf.
3. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-245. doi:10.1159/000502229
4. Haddad R. Thyroid Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Published 2019. Accessed December 10, 2019.
5. Agencia Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Lenvatinib. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2018/Dispo_5724-18.pdf. Published 2018. Accessed December 20, 2019.
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Lenvima. https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-lenvima-lenvatinib-differentiated-thyroid-cancer-4164.html. Published 2015. Accessed December 20, 2019.
7. The European Medicines Agency - EMA. Lenvima. *Agencia Eur Medicam*. 2006:1-33. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
8. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-630. doi:10.1056/NEJMoa1406470
9. Guo M, Sherman S, Wirth L, et al. 2805 Overall survival gain with lenvatinib vs. placebo in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): An updated analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(May 1997):S559. doi:10.1016/s0959-8049(16)31549-0
10. Tsoli M, Alexandraki KI, Spei M, Kaltsas GA, Daskalakis K, Unit E. Anti-tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and / or Metastatic Thyroid Cancer : A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2019.
11. Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(12):1303-1309. doi:10.1080/14737140.2016.1247697
12. Wilson L, Huang W, Chen L, Ting J, Cao V. Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017;27(8):1043-1052. doi:10.1089/thy.2016.0572
13. K@iros. Lenvatinib. https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=7209. Published 2019. Accessed December 20, 2019.
14. Banco Central de la República Argentina (BCRA). Tipo de cambio minorista. Publicaciones y estadísticas. https://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipo_de_cambio_minorista_2.asp. Published 2019. Accessed December 27, 2019.
15. K@iros. Sorafenib. https://ar.kairosweb.com/precio/producto-nexavar-18286/. Published 2019. Accessed December 20, 2019.
16. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;(September):1-28. doi:10.1093/annonc/mdz400
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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. doi:10.1089/thy.2015.0020
18. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014;51(2):85-118.
19. Senthinathan A, Beggs L, Umeweni N, Moore K. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. *NICE Technol Apprais Guid*. 2018;(August). https://www.nice.org.uk.
20. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review. Lenvatinib. 2018:13.
21. panCanadian Oncology Drug Review. Provincial Funding Summary. Lenvima. 2018:1-4. https://cadth.ca/pcodr/provincial-funding-summary-ijodr.
22. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document: Lenvatinib. *PBAC Meet*. 2018;(July):2-7.
23. Haute Autorité de Santé. Lenvima. 2016;(December 2015):1-2.
24. Anthem Health Insurance Inc. Lenvima. https://www11.anthem.com/pharmacyinformation/. Published 2019. Accessed December 20, 2019.
25. Cigna Inc. Lenvima. https://www.cigna.com/. Published 2019. Accessed December 20, 2019.

26. Aetna Inc. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2016/ANEOPL/Antineoplastics.html. Published 2016. Accessed December 20, 2019.
27. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas- Anexo Decreto Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016-2018. Chile. http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Published 2016. Accessed December 17, 2019.
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Lenvatinib. https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx. Published 2019. Accessed December 17, 2019.
29. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Lenvatinib. http://www.fnr.gub.uy/. Published 2019. Accessed December 20, 2019.
30. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos México: Lenvatinib. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Published 2016. Accessed December 20, 2019.
31. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Lenvatinib. http://conitec.gov.br/. Published 2019. Accessed December 17, 2019.
32. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (SUR). Resolución 46/2017. http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm. Published 2017. Accessed November 28, 2018.
33. Superintendencia Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Res 201/2002. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php. Published 2002. Accessed September 30, 2018.
34. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Lenvatinib. http://www.ans.gov.br. Published 2019. Accessed December 17, 2019.
35. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Lenvatinib (thyroid carcinoma). 2019;(May). https://www.iqwig.de/en/home.2724.html.
36. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Lenvatinib. https://www.cms.gov/. Published 2019. Accessed December 20, 2019.