



# **Lenvatinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado**

## **Eficacia y seguridad.**

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

**Fecha:** Noviembre 2016

## Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	4
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	7
4.1. Metodología.....	7
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	8
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	14
5. Puntos clave.....	18
6. Referencias.....	19
7. Anexos.....	21

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

## 1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

En julio de 2016, lenvatinib (Kisplyx<sup>®</sup>) recibió la autorización de la European Medicines Agency (EMA)<sup>1</sup> para el tratamiento del carcinoma renal avanzado tras tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado.**

<b>Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.</b>	Lenvatinib (Kisplyx <sup>®</sup> ). L01XE29.
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor selectivo de la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), además de otros receptores de tirosina quinasa relacionados con actividad proangiogénica y oncogénica. Mediante el bloqueo de estas enzimas, lenvatinib disminuye el riego sanguíneo de las células tumorales en crecimiento reduciendo así el crecimiento del tumor.
<b>Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)</b>	Tratamiento del carcinoma renal avanzado tras tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] en combinación con everolimus. (EMA, 21/07/2016) <sup>1</sup> .
<b>Posología recomendada</b>	Lenvatinib 18 mg/día, asociado a everolimus 5 mg/día.
<b>Vía de administración</b>	Oral.
<b>Presentación</b>	Cápsulas duras de 10 y 4 mg.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Eisai Europe Ltd.

## 2. Descripción de la enfermedad

El cáncer de células renales (CCR) (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es una enfermedad en la que se originan células malignas o cancerosas en el revestimiento de los túbulos del riñón (en la corteza renal). Es responsable de un 2-3 % de todos los tumores malignos en el adulto, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, así como en afroamericanos que en raza caucásica. La mayoría de los casos se diagnostican entre la 4ª y la 6ª década de la vida (a partir de los 50 años de edad), pero se puede presentar a cualquier edad<sup>2-4</sup>. La tasa ajustada de incidencia del cáncer de células renales en España es del orden de 7,8 por cada 100 000 habitantes/año<sup>5</sup>.

El cáncer de células renales se presenta frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares). Entre los factores etiológicos figuran factores relacionados con el hábito tabáquico (dobra el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos productos químicos (cadmio, asbestos, petróleo) la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica y el uso indiscriminado de analgésicos<sup>2,3</sup>. Aquellos pacientes con un pariente de primer grado diagnosticado de cáncer renal antes de los 40 años, los que presentan cáncer renal bilateral o multifocal en un mismo riñón pueden tener un componente hereditario, aunque solo un 5 % de los casos forman parte de un síndrome hereditario<sup>3,4</sup>.

El carcinoma de células renales representa un 80-85 % de todos los tumores malignos renales y presenta varios subtipos: carcinoma de células claras (80 %), carcinoma papilar (15 %), carcinoma cromóforo y oncocitoma (5 %) y carcinoma de los conductos colectores (< 1 %). Aproximadamente en un 30 % de los pacientes se presentará como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de tres factores: el estadio de la enfermedad, la edad del paciente y su estado general de salud<sup>2</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda (28 de octubre de 2016) de guías de práctica clínica en los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)*, y en las páginas *web* de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, europea y española). Se utilizaron términos libres.

El tratamiento el cáncer renal habitualmente tiene un manejo quirúrgico y farmacológico y éste dependerá del estadio de la enfermedad. En los estadios I, II y III se recomienda realizar nefrectomía radical o parcial con o sin linfadenectomía, o crioablación o ablación por radiofrecuencia. En los estadios IV, se recomienda realizar nefrectomía citorreductiva, resección de metástasis y administración de tratamientos sistémicos<sup>2,4</sup>.

Hasta finales de 2005, las opciones de tratamiento sistémico para CCR avanzado se limitaban a la administración de citocinas IL-2 e INF- $\alpha$ . Sin embargo, los avances en la biología molecular del CCR han logrado desarrollar una terapia sistémica más dirigida.

Para la selección de la terapia, tanto la histología del tumor como la estratificación del pronóstico van a ser importantes, pudiendo consistir en anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] (bevacizumab), inhibidores tirosina quinasa (ITK) de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib) e inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus).

A continuación se detalla el tratamiento propuesto para el carcinoma renal avanzado, en cada una de las guías localizadas:

- **NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Versión 1 (2017)*<sup>6</sup>**: En los carcinomas de células claras en fase de recaída o estadio IV y quirúrgicamente irreseccables, recomienda en primera línea: altas dosis de IL-2 (2A), sunitinib (1), bevacizumab + IFN (1), pazopanib (1), temsirolimus (1) (aquellos que presenten mal pronóstico), sorafenib (2A) y axitinib (2A). Tras estas líneas destaca el uso de cabozantinib (1), nivolumab (1), axitinib (1), lenvatinib + everolimus (1), everolimus (2A), sorafenib (2A), sunitinib (2A), pazopanib (2A), bevacizumab (2B), altas dosis de IL-2 (2B) o temsirolimus (2B).
- ***Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016)*<sup>4</sup>**: En pacientes con pronóstico bueno o intermedio esta guía recomienda en primera línea: sunitinib (I,A), bevacizumab + IFN (I,A) y pazopanib (I,A). Como alternativa: sorafenib (II,B), IL-2 a altas dosis (III,C) y bevacizumab +IFN a bajas dosis (II,B). En los pacientes con mal pronóstico: temsirolimus es la primera elección (II,A), siendo alternativas: sunitinib (II,B), sorafenib (III,B) y pazopanib (III,B). En

segunda línea, si en la primera se administraron citoquinas se recomienda axitinib (II,A), sorafenib (I,A), pazopanib (II,A) y sunitinib (III,A), y si se administraron ITK, se recomiendan nivolumab (I,A), cabozantinib (I,A) y como alternativa: axitinib (II,B), everolimus (II,B) y sorafenib (III,B). En tercera línea tras haber recibido dos ITK: se recomienda nivolumab (II,A) o cabozantinib (II,A) y everolimus como alternativa (II,B), tras recibir un ITK y nivolumab: se recomienda cabozantinib (V,A) y tras un ITK y cabozantinib: nivolumab sería el de elección (V,A); axitinib o everolimus serían las alternativas en los dos casos anteriores (IV,C tras ITK y nivolumab; IV,B tras ITK y cabozantinib). Tras un ITK y mTOR: sorafenib (I,B), nivolumab (V,A) y cabozantinib (V,A) serían de elección.

- **European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma (2016)**<sup>7</sup>: Recomiendan el uso de nivolumab (1a), cabozantinib (1a), en segunda línea después de un fracaso con ITK. Antes de la aparición de estos nuevos fármacos axitinib o everolimus eran los recomendados. Axitinib también está recomendado actualmente. En tercera línea pacientes que hayan recibido nivolumab como segunda línea deberían pasar por cabozantinib y aquellos que recibieran cabozantinib como segunda, deberían recibir nivolumab. Los que reciban axitinib o everolimus por no poder recibir las anteriores pasarían o al fármaco de tercera línea que no hayan recibido.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2014)**<sup>8</sup>: En pacientes con carcinoma de células claras avanzado con pronóstico bueno e intermedio la inmunoterapia no se recomienda como primera línea (I,A), se recomienda sunitinib (I,A) y pazopanib (I,B). Bevacizumab + IFN puede ser una alternativa pero consideran más conveniente las terapias orales (I,A). En pacientes con mal pronóstico, temsirolimus se recomienda en primera línea (I,A), siendo sunitinib una alternativa (II,B). Como segunda línea en pacientes que han progresado a un ITK se puede valorar un segundo ITK (axitinib) (I,B) o un inhibidor de la mTor (everolimus) (I,B) o también sorafenib (IV,B). En pacientes que progresan a un inhibidor de la mTor se recomienda sunitinib (II,B). En pacientes que progresan tras un segundo ITK (III,B) o que han tenido mala tolerancia a una primera línea con éstos (IV,B) se recomienda el tratamiento con inhibidores de mTOR.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### 4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de lenvatinib, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR)) y la *Food and Drug Administration* (FDA) (en su defecto); y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOKC), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

No se localizó ningún informe para su adopción, por lo que posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane.<sup>9</sup>

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

<b>Población</b>	Pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado tras tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF)
<b>Intervención</b>	Lenvatinib asociado a everolimus
<b>Comparadores más apropiados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Nivolumab</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia y seguridad</b>	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Supervivencia libre de progresión</li> <li>• Tiempo hasta la progresión</li> <li>• Tasa de respuesta</li> <li>• Tasa de control de la enfermedad</li> </ul> <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento</li> <li>• Interrupción del tratamiento debido al tratamiento</li> </ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto

**Comentarios:**

- **Comparadores**

Para la segunda línea de tratamiento tras progresión a terapia con inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) se consideran comparadores: axitinib, everolimus y recientemente han recibido la autorización positiva cabozantinib y nivolumab.

**4.2. Resultados de eficacia y seguridad**

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 4 de noviembre de 2016) un total de 6 artículos (2 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 4 en MEDLINE). Solo uno de ellos cumplió con los criterios de inclusión (Motzer *et al.*, 2015)<sup>10</sup>.

Se localizó un informe en desarrollo en la página web del NICE cuyo objetivo fue evaluar lenvatinib en pacientes previamente tratados con carcinoma de células renales avanzado, pero no incluía resultados (previstos para diciembre de 2017), por lo que no se ha incluido en el presente informe.

Para analizar los resultados de eficacia y seguridad se empleó el ECA pivotal fase II (Motzer R *et al.*, 2015<sup>10</sup>, Motzer R *et al.*, 2016<sup>11</sup>). El EPAR<sup>12</sup> se empleó para contrastar y completar la información de la publicación del ECA.

Las características del estudio se muestran en la tabla 3 y a continuación se describen

los resultados de eficacia (tabla 4). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

**ECA pivotal (Motzer R *et al.*, 2015)<sup>10</sup>**

**Tabla 3. Principales características del estudio.**

<b>Estudio</b>	Lenvatinib vs. everolimus vs. su combinación en pacientes con cáncer renal metastásico.
<b>Diseño</b>	Fase II, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), abierto. Los pacientes se estratificaron según hemoglobina (hombres, $\leq 130$ g/L y $> 130$ g/L; mujeres, $\leq 115$ g/L y $> 115$ g/L) y según calcio sérico corregido ( $\geq 2,5$ mmol/L y $< 2,5$ mmol/L).
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: marzo 2012- junio 2013.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad.
<b>Grupo tratamiento 1 (n = 51) Lenvatinib más everolimus</b>	Lenvatinib 18 mg una vez al día más everolimus 5 mg/día en ciclos de 28 días hasta progresión, toxicidad o abandono del consentimiento. Se permitió reducción de dosis de lenvatinib de forma escalonada a 14, 10 y 8 mg/día y la de everolimus a 5 mg/48h.
<b>Grupo tratamiento 2 (n = 52) Lenvatinib en monoterapia</b>	Lenvatinib 24 mg una vez al día en ciclos de 28 días hasta progresión, toxicidad o abandono del consentimiento. Se permitió la reducción de dosis escalonada a 20, 14 y 10 mg/día.
<b>Grupo tratamiento 3 (n = 50) Everolimus en monoterapia</b>	Everolimus 10 mg una vez al día en ciclos de 28 días hasta progresión, toxicidad o abandono del consentimiento. Se permitió la reducción de dosis según prescripción.
<b>Variables evaluadas</b>	<u>Variable principal:</u> -Supervivencia Libre de Progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST 1.1. <u>Variables secundarias:</u> - Eventos adversos - Perfil farmacocinético de lenvatinib (sólo o con everolimus) - Supervivencia global (SG) - Tasa de respuesta objetiva (TRO)
<b>Descripción del análisis</b>	El estudio se ha diseñado para detectar (potencia 70 %) una mejora en SLP del 50 % (hazard ratio [HR] 0,67) con test de una cola y alfa de 0,15, basado en la comparación principal entre lenvatinib (asociado a everolimus o solo) y everolimus, asumiendo una media de SLP de 5 meses para everolimus y de 7,5 para cada brazo con lenvatinib. Para el análisis principal, se requerían 90 eventos de progresión o muertes en 150 pacientes, más de 60, bien, en la combinación de los grupos de lenvatinib solo y everolimus solo, o bien en la combinación de los grupos de lenvatinib asociado a everolimus y everolimus solo. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y el test log-rank estratificado Mantel-Haenszel. La estimación de los HR se efectuó según el modelo estratificado de regresión de Cox y el cálculo de las TRO por el método de Clopper y Pearson. Análisis por intención de tratar en eficacia y seguridad.
<b>Criterios de Inclusión</b>	- $\geq 18$ años. - Diagnóstico confirmado de CCR de células claras. - Evidencia radiológica de progresión según criterios RECIST v1.1 en los nueve meses posteriores a la interrupción del tratamiento previo,

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una línea de tratamiento previo dirigida al VEGF.</li> <li>- Estado funcional según “<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>” (ECOG) de 0 - 1.</li> <li>- Función hepática, renal, cardíaca, medular, de la coagulación y control de la presión sanguínea adecuadas.</li> </ul>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis cerebrales.</li> <li>- Exposición previa a lenvatinib o inhibidores del mTOR.</li> <li>- Quimioterapia o cirugía mayor en los últimos 21 días.</li> <li>- Neoplasias activas en los últimos 24 meses.</li> <li>- Diabetes no controlada.</li> <li>- Proteinuria <math>\geq 1</math> g/día.</li> </ul>
<b>Características basales (Grupo 1 vs. Grupo 2 vs. Grupo 3)</b>	<p>Edad media (años): 61 vs. 64 vs. 59.  Varones (%): 69 vs. 75 vs. 76.  ECOG (%): 0 : (53 vs. 56 vs. 56); 1 (47 vs. 44 vs. 44)  MSKCC grupo de riesgo (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorable: 24 vs. 21 vs. 24;</li> <li>- Intermedio: 37 vs. 35 vs. 38;</li> <li>- Pobre: 39 vs. 44 vs. 38.</li> </ul> <p><i>Heng</i> grupo de riesgo (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorable: 16 vs. 14 vs. 18;</li> <li>- Intermedio: 64 vs. 64 vs. 58;</li> <li>- Pobre: 20 vs. 23 vs. 24.</li> </ul> <p>Número de metástasis (%): 1: 35 vs. 17 vs. 10; 2: 29 vs. 29 vs. 30; <math>\geq 3</math>: 35 vs. 54 vs. 60.  Nefrectomía previa (%): 86 vs. 83 vs. 96.  Terapias antiangiogénicas previas (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Axitinib: 2 vs. 4 vs. 0.</li> <li>- Bevacizumab: 0 vs. 2 vs. 8.</li> <li>- Pazopanib: 18 vs. 25 vs. 26.</li> <li>- Sorafenib: 2 vs. 0 vs. 4.</li> <li>- Sunitinib: 71 vs. 67 vs. 56.</li> <li>- Tivozanib: 6 vs. 2 vs. 4.</li> <li>- Otros: 2 vs. 0 vs. 2.</li> </ul> <p><u>Respuesta previa a terapia antiangiogénicas (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta completa: 2 vs. 0 vs. 0.</li> <li>- Respuesta parcial: 28 vs. 19 vs. 20.</li> <li>- Enfermedad estable: 39 vs. 54 vs. 42.</li> <li>- Enfermedad progresiva: 14 vs. 19 vs. 30.</li> <li>- Desconocido o sin evaluar: 12 vs. 21 vs. 22.</li> </ul>
<b>Seguimiento del tratamiento</b>	<p>Valoración radiológica cada 8 semanas desde la aleatorización hasta progresión o inicio de otro tratamiento.</p> <p>En el momento del análisis primario (junio de 2014), de los 153 pacientes incluidos, 71 habían fallecido, 83 había progresado, 23 seguían recibiendo el tratamiento en estudio y 47 habían interrumpido el tratamiento ya fuera por eventos adversos (n = 25) o por progresión clínica (n = 12).</p> <p>Hasta entonces, la duración mediana del seguimiento para valoración de la SG fue de 18,5 meses para lenvatinib combinado con everolimus, 17,8 meses para el brazo de lenvatinib y 16,5 meses para el brazo de everolimus. En la actualización del análisis en diciembre del 2014, la mediana de seguimiento fue de 24,2 meses para lenvatinib combinado con everolimus, 22,3 meses para el brazo de lenvatinib y 25 meses para el brazo de everolimus.</p>
<p>SLP: supervivencia libre de progresión (tiempo desde la aleatorización hasta primera evidencia radiológica de progresión de la enfermedad o muerte). Tasa de respuesta objetiva: mejor respuesta objetiva (completa o parcial) según criterios RECIST 1.1. SG: supervivencia global (tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa). MSKCC = <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Centre</i>.</p>	

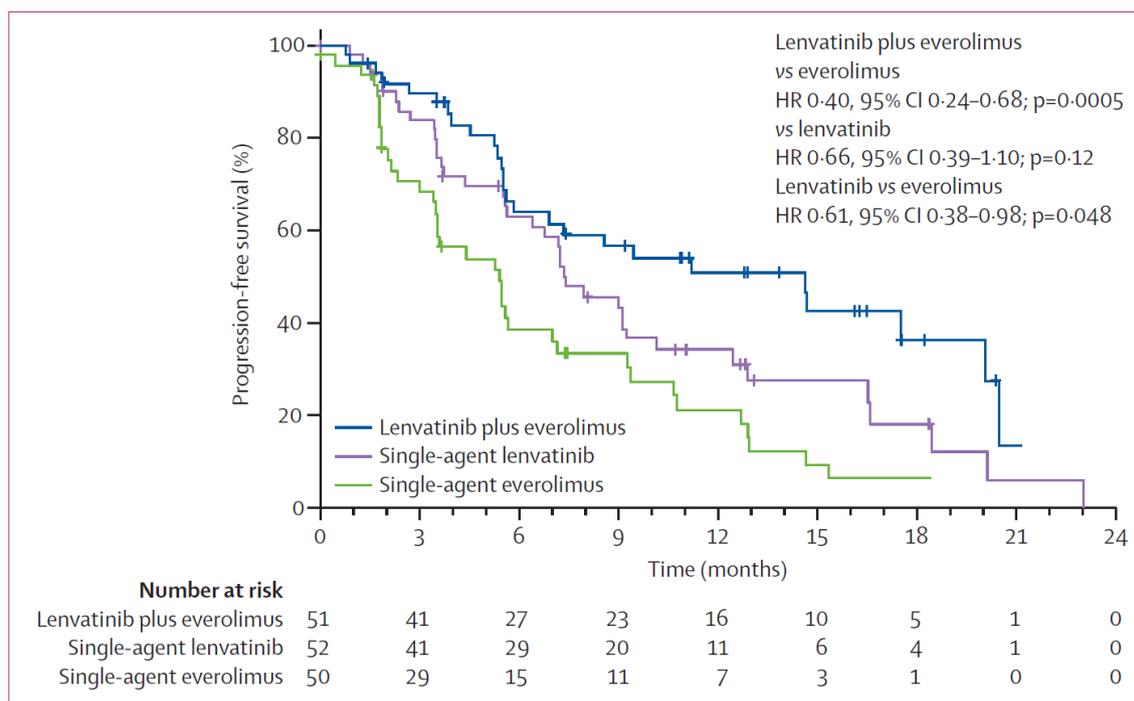
Los principales resultados de eficacia se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4).

**Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio.**

Variables	Lenvatinib + Everolimus (n = 51)	Lenvatinib (n = 52)	Everolimus (n = 50)
SLP, mediana (meses) (IC 95 %)	14,6 (5,9-20,1)	7,4 (5,6-10,2)	5,5 (3,5-7,1)
SLP, mediana (meses) (IC 95 %) (IRR <i>post hoc</i> )	12,8 (7,4-17,5)	9,0 (5,6-10,2)	5,6 (3,6-9,3)
SG, mediana (meses) (IC 95 %) (fecha de corte: junio, 2014)	25,5 (20,8-25,5)	18,4 (13,3-ND)	17,5 (11,8-ND)
SG, mediana (meses) (IC 95 %) (fecha de corte: diciembre, 2014)	25,5 (16,4-ND)	19,1 (13,6-26,2)	15,4 (11,7-19,6)
SG, mediana (meses) (IC 95 %) (fecha de corte: julio, 2015)	25,5 (16,4-ND)	19,1 (13,6-26,2)	15,4 (11,8-19,6)
Duración de la respuesta, mediana (meses) (IC 95 %)	13 (3,7-ND)	7,5 (3,8-ND)	8,5 (7,5-9,4)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	22 (43)	14 (27)	3 (6)
- Respuesta completa, n (%)	1 (2)	0	0
- Respuesta parcial, n (%)	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Enfermedad estable, n (%)	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Enfermedad progresiva, n (%)	2 (4)	3 (6)	12 (24)
No evaluable, n (%)	6 (12)	8 (15)	4 (8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	18 (35)	20 (39)	0
- Respuesta completa, n (%)	1 (2)	1 (2)	0
- Respuesta parcial, n (%)	17 (33)	19 (37)	0
Enfermedad estable, n (%)	24 (47)	22 (42)	40 (80)
Enfermedad progresiva, n (%)	2 (4)	4 (8)	4 (8)
No evaluable, n (%)	7 (14)	6 (12)	6 (12)
(IRR <i>post hoc</i> )			
IRR: revisión radiológica independiente, ND: no disponible, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, TRO: Tasa de respuesta objetiva.			

La combinación de lenvatinib y everolimus prolongó de forma estadísticamente significativa la SLP comparada con everolimus en monoterapia (HR: 0,40; IC 95 %: 0,24-0,68;  $p = 0,0005$ ; figura 1), Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo de lenvatinib en monoterapia (HR: 0,66; IC 95 %: 0,39-1,10;  $p = 0,12$ ). En cuanto a la comparación del grupo de lenvatinib en monoterapia frente a everolimus en monoterapia, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la SLP (HR: 0,61; IC 95 %: 0,38-0,98;  $p = 0,048$ ).

**Figura 1. Estimación Kaplan-Meier de SLP, por grupo de tratamiento.**

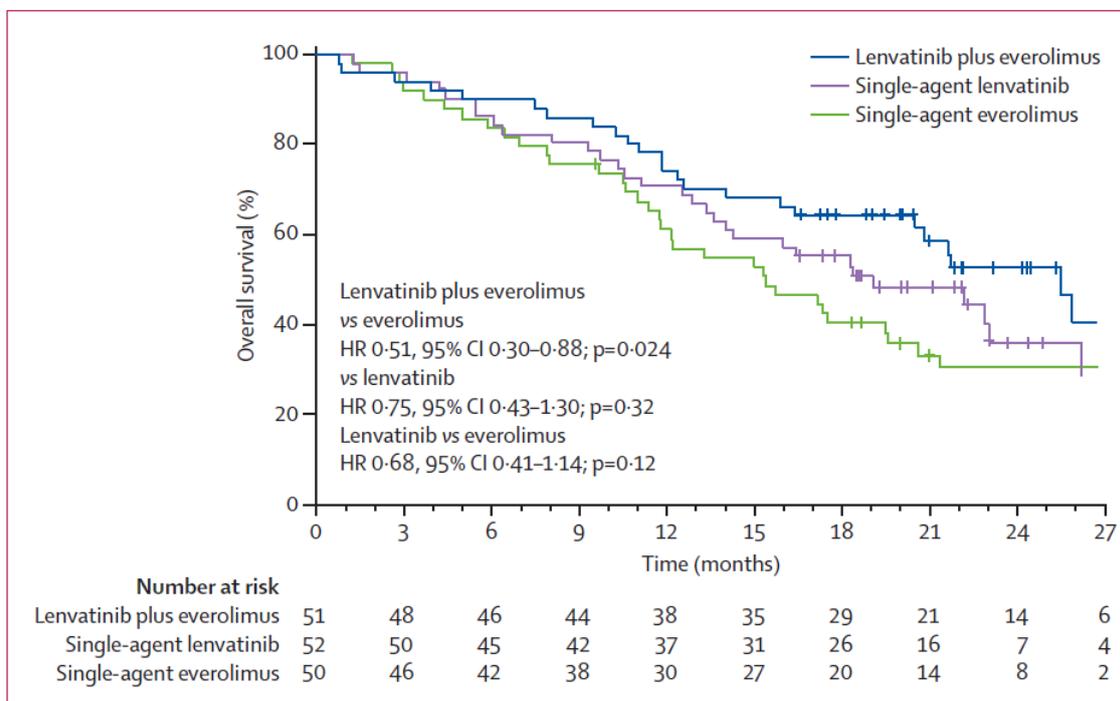


Fuente: Motzer R *et al.*, 2015<sup>10</sup>

Los resultados obtenidos por los evaluadores del comité independiente, mostraron que la SLP fue significativamente superior en los pacientes del grupo de lenvatinib y everolimus que en aquellos que recibieron everolimus en monoterapia (HR: 0,45; IC 95 % 0,27-0,79;  $p = 0,0029$ ). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en SLP entre los pacientes que recibieron lenvatinib en monoterapia y los que recibieron everolimus en monoterapia (HR: 0,62; IC 95 % 0,37-1,04;  $p = 0,12$ ), hecho que contrasta con los resultados obtenidos con los investigadores del estudio.

Respecto a la SG, en el momento del análisis de los datos en junio de 2014, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes asignados al grupo de lenvatinib más everolimus y los asignados al de everolimus en monoterapia (HR: 0,55; IC 95 %: 0,30-1,01;  $p = 0,062$ ) o al de lenvatinib en monoterapia (HR: 0,74; IC 95 %: 0,40-1,36;  $p = 0,36$ ). Entre los dos grupos con tratamiento en monoterapia tampoco se observó diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,74; IC 95 %: 0,42-1,31;  $p = 0,29$ ). A fecha de diciembre de 2014, sí que se observó diferencia en SG, entre los pacientes asignados al grupo de lenvatinib combinado con everolimus y aquellos con everolimus en monoterapia (HR: 0,51; IC 95 %: 0,30-0,88;  $p = 0,024$ , figura 2). Sin embargo, la SG no difirió entre los pacientes que recibieron lenvatinib en monoterapia y los que recibieron everolimus en monoterapia (HR: 0,68; IC 95 %: 0,41-1,14;  $p = 0,12$ ) o los que recibieron lenvatinib más everolimus (HR: 0,75; IC 95 %: 0,43-1,30;  $p = 0,32$ ). En la última actualización (julio de 2015) tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre la combinación y everolimus (HR: 0,59, IC 95 % 0,36-0,96;  $p = 0,06$ ).

**Figura 2. Estimación Kaplan-Meier de SG, por grupo de tratamiento (fecha de corte: diciembre de 2014)**



Fuente: Motzer R *et al.*, 2015<sup>10</sup>

Hubo mejora estadísticamente significativa en la TRO conseguida en el grupo de lenvatinib con everolimus frente al grupo de everolimus en monoterapia ( $p < 0,0001$ ). El análisis realizado por el comité independiente fue consistente con dicho hallazgo ( $p < 0,0001$ ).

Los resultados principales de seguridad se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5).

**Tabla 5. Principales resultados de seguridad del estudio.**

Evento	Lenvatinib+Everolimus (n = 51)		Lenvatinib (n = 52)		Everolimus (n = 50)	
	Grado 1-2	Grado 3	Grado 1-2	Grado 3	Grado 1-2	Grado 3
<b>Cualquier evento adverso (EA) n (%)</b>	14 (28)	29 (57)	8 (15)	38 (73)	23 (46)	21 (42)
Diarrea	33 (65)	10 (20)	31 (60)	6 (12)	16 (32)	1 (2)
Disminución del apetito	23 (45)	3 (6)	28 (54)	2 (4)	9 (18)	0
Fatiga o astenia	23 (45)	7 (14)	22 (42)	4 (8)	18 (36)	0
Vómitos	19 (37)	3 (6)	18 (35)	2 (4)	5 (10)	0
Nauseas	18 (35)	3 (6)	28 (54)	4 (8)	8 (16)	0
Tos	19 (37)	0	8 (15)	1 (2)	15 (30)	0
Hipercolesterolemia	16 (31)	1 (2)	5 (10)	0	8 (16)	0
Disminución de peso	15 (29)	1 (2)	22 (42)	3 (6)	4 (8)	0
Estomatitis	15 (29)	0	12 (23)	1 (2)	20 (40)	1 (2)
Hipertrigliceridemia	14 (27)	4 (8)	5 (10)	2 (4)	8 (16)	4 (8)

Hipertensión	14 (27)	7 (14)	16 (31)	9 (12)	4 (8)	1 (2)
Edema periférico	14 (27)	0	8 (15)	0	9 (18)	0
Dolor abdominal	13 (26)	2 (4)	14 (27)	2 (4)	5 (10)	0
Hipotiroidismo	12 (24)	0	18 (35)	1 (2)	1 (2)	0
Altralgia	12 (24)	0	13 (25)	0	7 (14)	0
Disnea	11 (22)	0	10 (19)	1 (2)	7 (14)	4 (8)
Disfonia	10 (20)	0	19 (37)	0	2 (4)	0
Pirosis	10 (20)	1 (2)	5 (10)	0	4 (8)	1 (2)

La duración media del tratamiento fue 7,6 meses en el grupo de lenvatinib con everolimus, 7,4 meses en el grupo de lenvatinib en monoterapia y 4,1 en el de everolimus. 36 (71 %) de los 51 pacientes asignados al grupo de lenvatinib más everolimus y 32 (62 %) de los 52 pacientes del grupo de lenvatinib requirieron una disminución de la dosis de lenvatinib. La administración de everolimus fue más variada, solo uno (2 %) de los 51 pacientes asignados a lenvatinib más everolimus requirió una disminución de dosis comparado con los 13 (26 %) de 50 pacientes asignados a everolimus en monoterapia que lo necesitaron.

Doce (24 %) de los 51 pacientes en tratamiento con la combinación lenvatinib y everolimus, 13 (25 %) de los 52 que recibieron lenvatinib en monoterapia y 6 (12 %) de los 50 pacientes que recibieron everolimus en monoterapia, interrumpieron el estudio por EA.

Tuvieron lugar EA fatales en los tres grupos de tratamiento. En el grupo de lenvatinib combinado con everolimus, un paciente sufrió una hemorragia cerebral, probablemente relacionado con el medicamento en estudio, según el investigador. En el grupo de lenvatinib en monoterapia, un paciente sufrió infarto de miocardio (relacionado con el medicamento en estudio, según el investigador), otro, hemorragia intracraneal y otro, sepsis (eventos no relacionados con el medicamento en estudio); dos pacientes asignados al grupo de everolimus en monoterapia murieron. Uno por insuficiencia respiratoria aguda y otro por sepsis (EA no relacionados con el medicamento en estudio).

#### Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

### 4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

La autorización del fármaco se basa en un único ensayo pivotal fase II en el que se comparan tres grupos de tratamientos, de 50 pacientes, o poco más, cada grupo. El principal hallazgo es

que el grupo de la combinación lenvatinib más everolimus consigue una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 55 % comparado vs. everolimus (HR = 0,45, IC al 95 % 0,27 - 0,79;  $p < 0,0029$ ), resultados apoyados por los encontrados en la variable secundaria tasa de respuesta objetiva. Sin embargo, esta combinación no ha conseguido demostrar mejora en la variable final SG de forma estadísticamente significativa. En este sentido, hay que tener en cuenta que el estudio no fue diseñado para este último objetivo y no tuvo la potencia suficiente para ello. Como fortaleza cabe destacar que dichos resultados se han obtenido sobre una población con un 38-44 % de pacientes con pobre pronóstico MSKCC.

Las principales limitaciones del estudio son las propias de un ensayo fase II, como son el pequeño tamaño muestral y el diseño abierto del mismo. Para intentar solventar esto último, se llevó a cabo un análisis post hoc de la SLP y TRO por un comité independiente y de forma ciega, que corroboraron los resultados previamente encontrados por el personal investigador.

Aunque la aleatorización fue estratificada por dos variables pronóstico (hemoglobina y calcio sérico corregido) y la mayoría de características basales de los pacientes se distribuyeron de forma equilibrada, posiblemente el pequeño tamaño muestral hace que apareciesen pequeños desequilibrios en la distribución, incluyéndose un mayor porcentaje de pacientes con tres o más metástasis en los grupos de lenvatinib y everolimus en monoterapia frente a la combinación y un mayor número de pacientes que recibieron sunitinib en el grupo de la combinación frente a los grupos de monoterapia.

En relación al comparador empleado, en el ECA pivotal se utiliza everolimus que es el tratamiento de elección para pacientes que ya han sido tratados con terapia antiangiogénica, por lo tanto se trata de un comparador correcto para evaluar la eficacia y seguridad de lenvatinib. Sin embargo, dado el reciente avance de fármacos eficaces en esta patología, se requiere plantear ya otros comparadores, para los cuales no hay evidencia directa de comparación con lenvatinib asociado a everolimus como son axitinib, cabozantinib y nivolumab.

En cuanto a las variables, se echa en falta datos relativos a calidad de vida, posiblemente debido a que es un ensayo en fase 2. Puesto que se trata de una variable relevante para el paciente oncológico, se está evaluando el uso de un tratamiento combinado frente a la monoterapia y el tratamiento combinado conlleva a EA frecuentes, disminuciones de dosis e interrupciones, se considera de especial interés disponer de resultados en calidad de vida, para poder sopesar adecuadamente la relación beneficio/riesgo de administrar un tratamiento combinado frente a otros tratamientos disponibles en monoterapia.

Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de células renales avanzado o metastásico y que hubieran sido previamente tratados con terapias anti-angiogénicas, ECOG 0-1. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, tratamiento previo con un inhibidor mTOR, quimioterapia o cirugía mayor en los últimos 21 días, neoplasias activas en los últimos 24 meses, diabetes no controlada y proteinuria $\geq 1$ g/día.
<b>Intervención</b>	La combinación autorizada lenvatinib y everolimus ha sido uno de los grupos evaluados en el ensayo pivotal. La posología y dosificación coinciden con las estudiadas.
<b>Comparadores</b>	El comparador ha sido everolimus en monoterapia, lo que se considera correcto dado que es habitual en la práctica clínica. Sin embargo, puesto que ya hay otros tratamientos aprobados con esta misma indicación, sería necesario disponer de estudios de comparación directa frente a axitinib, cabozantinib, nivolumab.
<b>Resultados</b>	Entre las variables de eficacia se echa en falta la valoración de la calidad de vida, de especial importancia en medicamentos oncológicos y dado el perfil de seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa, así como análisis de SG más potentes.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico del estudio refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla a continuación se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza), comparando el perfil de evidencia del fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de efectividad y seguridad identificados tras la evaluación de lenvatinib).

Tabla 7. Perfil y *gaps* de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco		
<b>Justificación para el uso del fármaco.</b>		
Lenvatinib es un fármaco que se ha aprobado, en combinación con everolimus, para el tratamiento del cáncer de células renales metastásico en pacientes previamente tratados. Para esta indicación existen algunas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar dicha combinación es una mejora en eficacia respecto a la monoterapia.		
<b>Indicación del fármaco</b>		
<b>Pacientes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador/es</b>
Pacientes con diagnóstico histológico cáncer de células renales metastásico previamente tratados.	Lenvatinib 18 mg al día asociado a everolimus 5 mg al día por vía oral.	- Axitinib - Everolimus - Cabozantinib - Nivolumab
<b>Diseños de los estudios</b>		
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotaes [ensayos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto].		

Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión	Calidad de vida	Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento	Abandonos por eventos adversos relacionados con el tratamiento
<b>Gaps de evidencia</b>				
<b>Resultados de la evaluación</b>				
Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Un ECA lenvatinib + everolimus (1) vs. everolimus (2) vs. lenvatinib (3)  1 vs. 2: HR = 0,51; IC 95 %: 0,30-0,88; $p = 0,024$  3 vs. 2: HR = 0,68; IC 95 %: 0,41-1,14; $p = 0,12$	Un ECA lenvatinib + everolimus (1) vs. everolimus (2) vs. lenvatinib (3)  1 vs. 2: HR = 0,40; IC 95 %: 0,24-0,68; $p = 0,0005$  3 vs. 2: HR = 0,61; IC 95 %: 0,38-0,98; $p = 0,048$	-	Un ECA lenvatinib + everolimus (1) vs. everolimus (2) vs. lenvatinib (3)  45 % grupo lenvatinib + everolimus vs. 44 % grupo everolimus vs. 38 % grupo lenvatinib.	Un ECA lenvatinib + everolimus (1) vs. everolimus (2) vs. lenvatinib (3)  24 % grupo lenvatinib + everolimus vs. 25 % grupo everolimus vs. 12 % grupo lenvatinib.

Por lo expuesto anteriormente, es deseable corroborar y evaluar los resultados de lenvatinib asociado a everolimus mediante un ECA fase III en esta población usando como grupo control axitinib, nivolumab o cabozantinib, y empleando supervivencia global como variable principal. Según se ha consultado en la página web <https://clinicaltrials.gov/>, actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con lenvatinib en carcinoma renal avanzado son:

- ECA que estudia la combinación de lenvatinib y everolimus en primera línea
- ECA que estudia la combinación lenvatinib / everolimus o lenvatinib / pembrolizumab frente a sunitinib en monoterapia.

## 5. Puntos clave

La combinación lenvatinib más everolimus consigue una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 55 % comparado vs. everolimus (HR = 0,45, IC al 95 % 0,27-0,79;  $p < 0,0029$ ), resultados apoyados por los encontrados en la variable secundaria tasa de respuesta objetiva. Sin embargo, esta combinación no ha conseguido demostrar mejora en la variable final supervivencia global de forma estadísticamente significativa. En este sentido, hay que tener en cuenta que el ensayo pivotal es un ensayo fase II, sin potencia para ello. No se dispone de evidencia relativa a la calidad de vida de los pacientes.

Respecto al perfil de seguridad, los eventos adversos más frecuentes en el grupo tratado con lenvatinib asociado a everolimus fueron: diarrea, disminución de apetito, fatiga y astenia. Aún con el pequeño número de pacientes evaluados con la combinación lenvatinib asociado a everolimus, hubo un porcentaje considerable de pacientes con eventos adversos graves, abandonos por eventos adversos y una muerte por evento adverso relacionado con el tratamiento.

## 6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Kisplyx® (lenvatinib). [Internet]. Londres: EMA; Jul 2016. Procedure number: EMA/CHMP/480541/2016. [consultado 12.11.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004224/WC500216262.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/004224/WC500216262.pdf)
2. González del Alba Baamonde A. Cáncer renal [Internet]. Madrid: SEOM; 2015. [consultado 28.10.2016]. URL: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal>
3. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guía clínica sobre el carcinoma renal. [Internet] [Arnhem]: European Association of Urology; 2010. [consultado 28.10.2016]. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICA-SOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>
4. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cellcarcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase no. 11 [Internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2013 [consultado 08.11.2016]. URL: <http://www.globocan.iarc.fr>
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Versión 1. 2017. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016. [consultado 28.10.2016]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
7. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S et al Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. Eur Urol. 2016; 69(1):4-6.
8. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma J Clin Transl Oncol. 2014;16(12):1043–50.
9. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
10. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473–82.

11. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):e4–5.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Kisplyx® (lenvatinib). [Internet]. Londres: EMA; 21/07/2016 [consultado 21.11.2016]. Kisplyx EMEA/H/C/004224/0000. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/004224/WC500216286.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf)

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

**Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane**

Dominios	Motzer R <i>et al.</i> , 2015 <sup>10</sup>
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo*
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
<p>*El riesgo de sesgo en variables objetivas como la muerte no se ve tan influenciado por el no enmascaramiento ni de pacientes ni de personal, ni evaluadores, sin embargo, para otras variables que dependen más de la opinión del paciente o del personal como SLP o TRO sí pueden verse afectadas. De aquí, que a posteriori se llevara a cabo una evaluación por comité independiente de estas variables de forma ciega.</p> <p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones<sup>9</sup>.</p>	