



**Lenvatinib en carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastático, refractario a yodo radioactivo.**

**Eficacia y seguridad.**

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

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

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

41020, Sevilla

España – Spain

**Fecha:** Diciembre 2015

## 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.....	13
5. Puntos clave .....	16
6. Referencias .....	17
7. Anexos.....	20

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 junio de 2015, lenvatinib (Lenvima®) recibió la autorización de la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (papilar / folicular / de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo<sup>1</sup>.

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

<b>Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.</b>	Lenvatinib (Lenvima®). 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 de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar / folicular / de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. (EMA, 25/06/2015) <sup>1</sup> .
<b>Posología recomendada</b>	24 mg una vez al día, con o sin alimentos.
<b>Vía de administración</b>	Vía 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 diferenciado de tiroides (CDT), procedente de células foliculares, es la forma más frecuente de tumor tiroideo maligno. Incluye los subtipos: papilar (variedad más común) folicular y carcinoma de células de Hürthle.

Posee una baja aunque creciente incidencia, así como una baja letalidad. En 2008, la incidencia mundial de carcinoma de tiroides estimada fue 213.179 (una tasa global estandarizada por edad de 3,1 casos por cada 100.000 personas), asociada a una estimación de 35.383 muertes por carcinoma de tiroides. España ocupa una posición intermedia entre los países europeos<sup>2</sup>. El único factor de riesgo fehacientemente conocido es la exposición a radiación ionizante, bien por irradiación terapéutica, bien por contaminación ambiental generalmente asociada a accidentes nucleares<sup>3</sup>, siendo el riesgo mayor, sobre todo del papilar, en personas expuestas de menor edad<sup>4</sup>.

El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides (excluida la variedad medular) es bueno, con una tasa de supervivencia a 10 años que excede el 90 %. Desde el punto de vista clínico, se consideran factores de mal pronóstico para la supervivencia: edad mayor de 45 años al momento de la presentación de la enfermedad, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis a distancia y la resección incompleta del tumor. Desde el punto de vista histológico se consideran factores de mal pronóstico la baja diferenciación del tumor, la permeación e invasión linfovascular<sup>5</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

La cirugía es la principal forma de tratamiento en pacientes con CDT, en la mayoría de los casos, tiroidectomía total. La intervención quirúrgica dependerá de la extensión de la enfermedad, la edad del paciente y la presencia de comorbilidades. Tras la cirugía inicial, se administra yodo radioactivo (YRA) con el objetivo de conseguir la ablación total de cualquier resto de tejido tiroideo y el posible tumor residual microscópico. El YRA está indicado sobre todo en pacientes con alto riesgo de recurrencia (según tamaño del tumor, CDT folicular y carcinoma de células de Hürthle, metástasis a distancia). Tras la cirugía se administra también terapia hormonal sustitutiva de la función tiroidea, que sirve además para suprimir la estimulación del crecimiento de las células del tumor por la TSH<sup>6</sup>.

El tratamiento de la enfermedad recurrente localizada se basa en la combinación de cirugía y YRA, y puede ser complementado con radioterapia externa. Las metástasis a distancia responden mejor si son captadoras de YRA, de pequeño tamaño y están localizadas en el pulmón. Las metástasis óseas o cerebrales tienen peor pronóstico, a pesar de dichos tratamientos<sup>4</sup>.

La mayoría de personas tienen un buen pronóstico tras el tratamiento estándar, sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes en los que el cáncer progresa a pesar del tratamiento con YRA. La supervivencia a largo plazo de pacientes con CDT resistente a YRA es bastante pobre, con una supervivencia global a los 10 años de sólo el 10 %. Una vez el carcinoma no responde a YRA, la supervivencia global cae a una media de tres años<sup>7,8</sup>.

En los pacientes con enfermedad avanzada o metástasis y resistentes a yodo, las opciones son muy limitadas, valorándose en este punto la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos. Los inhibidores de la tirosina quinasa, a diferencia de la quimioterapia, están obteniendo resultados esperanzadores. En junio de 2014 sorafenib fue autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar / folicular / de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo<sup>9</sup>.

Se realizó una búsqueda (28 de abril de 2015) de guías de práctica clínica de 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. A continuación se detalla el tratamiento propuesto para el carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario a YRA en cada una de las guías localizadas:

- **NCCN versión 1 (2015)**<sup>10</sup>: para la enfermedad en progresión y/o sintomática recomienda tratar con lenvatinib o sorafenib.
- **American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria thyroid cancer (2013)**<sup>11</sup>: recomienda la inclusión de pacientes en ensayos clínicos que investiguen nuevos agentes sistémicos (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa)
- **Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2012)**<sup>4</sup>: desaconseja la quimioterapia y propone la inclusión de los

pacientes en ensayos clínicos con inhibidores de la tirosina quinasa en fase de investigación (motesanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib).

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda bibliográfica (fecha de la búsqueda: 4 de mayo de 2015) en las siguientes bases de datos, localizando los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en las agencias reguladoras EMA (para localización del EPAR) y FDA, así como de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Un evaluador realizó la selección de los artículos, y llevó 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>12</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 con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
<b>Intervención</b>	Lenvatinib
<b>Comparadores más apropiados</b>	Sorafenib
<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 pivotaes [ensayos controlados aleatorizados (ECA) fase III].

**Comentarios:**

- **Comparadores:**

Actualmente existen dos tratamientos aprobados para el CDT en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo: doxorubicina y sorafenib.

- Doxorubicina está aprobado para diferentes tipos de cánceres, incluyendo el carcinoma de tiroides, en algunos países europeos. Sin embargo su autorización estuvo basada en ensayos de un solo brazo en los que se alcanzó un 30 % de tasa de respuesta (14/46 pacientes) y no hay evidencia de que mejore la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión<sup>13</sup>.

Por este motivo no está recomendado por las guías de práctica clínica y no se contempla como posible comparador.

- Sorafenib es el único inhibidor de la tirosina quinasa que desde 2014 ya tiene autorización por la EMA para el tratamiento del CDT en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. Demostró mejorar la supervivencia libre de progresión frente a placebo y es el tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica (salvando aquellas que aún no han sido actualizadas, cuya recomendación es incluir a los pacientes en ensayos clínicos con inhibidores de la tirosina quinasa).

Este es el motivo por el que se contempla como comparador más adecuado.

**Resultados de eficacia y seguridad:**

Se localizaron un total de 29 artículos (1 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 28 en MEDLINE).

No se localizó ningún informe de ETS ni en la página web de la CADTH, ni del NICE. Tampoco se han localizado revisiones sistemáticas o metaanálisis que evaluaran lenvatinib.

Dado que no se ha localizado ningún estudio con comparador activo, se ha incluido el ECA con el comparador disponible: placebo. Así, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos del ECA pivotal de lenvatinib, extraídos a partir de su publicación<sup>14</sup>. En la primera tabla se muestran las características del estudio (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 SELECT<sup>14</sup>****Tabla 3. Principales características del estudio.**

<b>Estudio</b>	SELECT. Lenvatinib vs. placebo en carcinoma de tiroides refractario a yodo radioactivo.
<b>Diseño</b>	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes se estratificaron según edad (> 65 años o ≤ 65

	años), zona geográfica (Europa, Norteamérica u otras), y según hubiesen recibido o no tratamiento previo con un inhibidor de tirosina quinasa.
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: agosto 2011- octubre 2012.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. Lenvatinib mejora la supervivencia libre de progresión en al menos un 75 % vs. placebo.
<b>Grupo tratamiento (n=261)</b>	Lenvatinib 24 mg una vez al día en ciclos de 28 días (se podía reducir la dosis a 20 mg, 14 mg o 10 mg al día).
<b>Grupo control (n=131)</b>	Placebo 24 mg una vez al día en ciclos de 28 días. En el momento de la progresión, se interrumpió el tratamiento ciego del estudio y los pacientes tuvieron la opción de recibir lenvatinib de manera abierta.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia libre de progresión (SLP) (variable principal).</li> <li>- Tasa de respuesta, definida como mejora tasa de respuesta objetiva (completa o parcial), de acuerdo a criterios RECIST 1.1</li> <li>- Supervivencia global (SG)</li> </ul> <p><u>Análisis exploratorios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de control de la enfermedad.</li> <li>- Tasa de beneficio clínico.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	<p>El estudio se ha diseñado para detectar (potencia 90 %) una mejora en SLP del 75 % con lenvatinib vs. placebo (<i>hazard ratio</i> para progresión o muerte 0,57) con test de dos colas y alfa de 0,01, asumiendo una SLP de 14 meses para el grupo de lenvatinib y de 8 meses para el grupo placebo. Para el análisis principal de SLP, se requerían al menos 214 eventos de progresión o muertes en 392 pacientes.</p> <p>Análisis por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados), análisis de sensibilidad para SLP y análisis de subgrupos preespecificados.</p>
<b>Criterios de Inclusión</b>	≥ 18 años, diagnóstico confirmado de CDT, evidencia de refractariedad a YRA, evidencia radiológica de progresión en los 12 meses previos. Los sujetos podían haber recibido o no terapia previa con un inhibidor de la tirosina quinasa. Pacientes con metástasis óseas, debían estar estables y asintomáticos. Estado funcional según “ <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ” (ECOG) ≤ 2. Funciones hepática, renal, medular, de la coagulación y presión sanguínea adecuadas.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Carcinoma de tiroides medular o anaplásico, dos o más tratamientos previos dirigidos al receptor de VEGF, quimioterapia en los últimos 21 días, cirugía mayor las últimas tres semanas, malabsorción gastrointestinal, enfermedad cardiovascular importante, prolongación del intervalo QT, hemorragia o eventos trombóticos, hemoptisis, infección o neoplasia activas, embarazo o lactancia.
<b>Características basales (lenvatinib vs. placebo)</b>	<p>Edad media (años): 64 vs. 61.</p> <p>Varones (%): 47,9 vs. 57,3.</p> <p>Región (%): Europa (50,2 vs. 48,9), Norte América (29,5 vs. 29,8), otros (20,3 vs. 21,4).</p> <p>ECOG (%): 0 ó 1: (95,0 vs. 98,5); 2 ó 3 (5,0 vs. 1,5)</p> <p>Un tratamiento previo con inhibidor de tirosina quinasa (%): 25,3 vs. 20,6.</p> <p>Subtipo de CDT (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Papilar: 50,6 vs. 51,9</li> <li>- Pobremente diferenciado: 10,7 vs. 14,5</li> <li>- Folicular: 20,3 vs. 16,8</li> </ul>

	- Células de Hürtle: 18, 4 vs. 16,8 Lesiones metastásicas (%): óseas (39,8 vs. 36,6), pulmonares (86,6 vs. 94,7).
<b>Seguimiento del tratamiento</b>	En el momento del análisis de los datos, la duración media del seguimiento fue de 17,1 meses (rango 14,4 — 20,4) para lenvatinib y 17,4 (rango 14,8—20,4) para placebo, y 122 pacientes continuaron el tratamiento en el grupo de lenvatinib y 8 del grupo placebo. De los 131 pacientes incluidos en el grupo placebo, 109 recibieron lenvatinib tras progresión (83 %). A fecha junio de 2014, en la que se presentan los datos de SG actualizados, la mediana de seguimiento fue de 23,6 meses para lenvatinib y 24,1 para placebo.
SLP: supervivencia libre de progresión (tiempo desde la aleatorización hasta primera evidencia radiológica de progresión de la enfermedad o muerte). Tasa de respuesta: mejor respuesta objetiva (completa o parcial) según criterios RECIST 1.1. SG: supervivencia global (tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa). Tasa de control de la enfermedad: respuesta completa o parcial o enfermedad estable. Tasa de beneficio clínico: respuesta completa o parcial o enfermedad estable durante 23 semanas o más.	

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

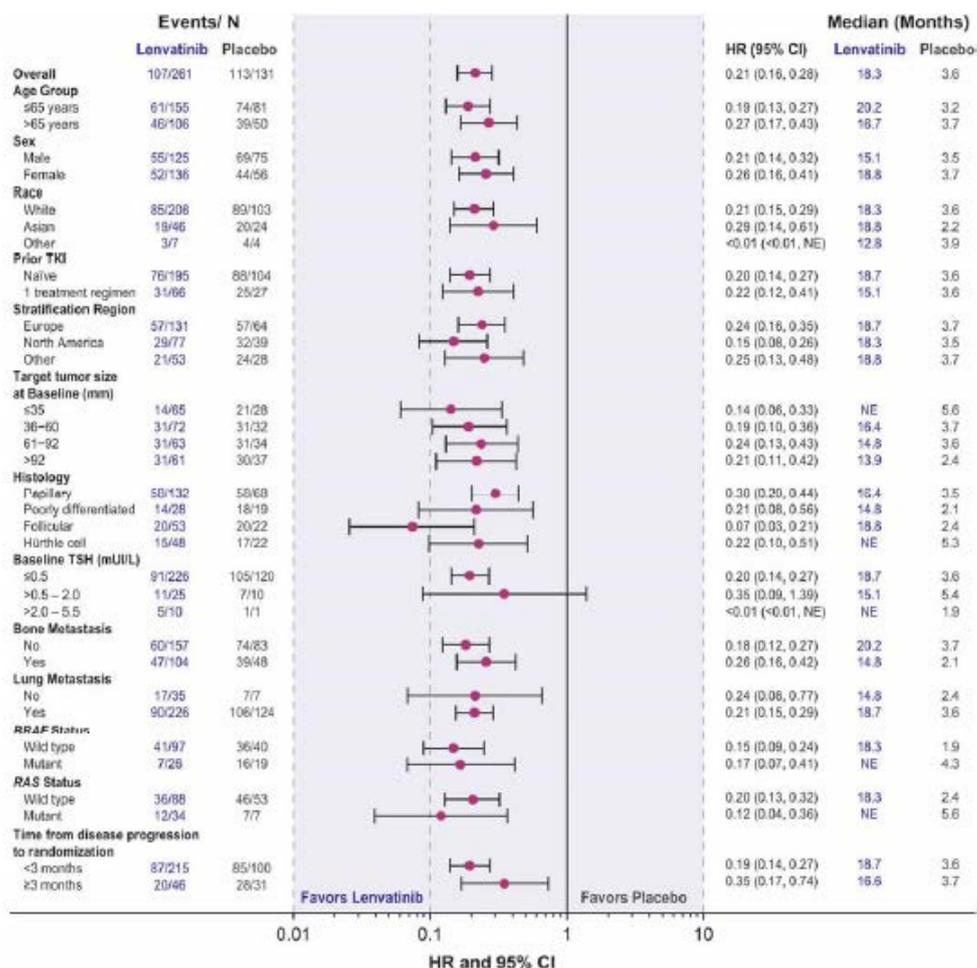
**Tabla 4. Principales resultados de eficacia del ECA pivotal.**

Variables	Lenvatinib (n=261)	Placebo (n=131)	HR (IC 99%)	OR (IC 95%)
<b>SLP, mediana (meses)</b>	18,3	3,6	0,21 (0,14 — 0,31) <i>P</i> < 0,001	
<b>SG, mediana (meses) (fecha de corte: noviembre 2013)</b>	ND*	ND*	0,73 (0,50 — 1,07)† <i>P</i> = 0,10	
<b>SG, mediana (meses) (fecha de corte: junio 2014)<sup>1</sup></b>	ND*	ND*	0,80 (0,57 — 1,12)† <i>P</i> = 0,1993	
<b>Tasa de respuesta, n (%)</b>	169 (64,8)	2 (1,5)		28,87 (12,46 — 66,86) <i>P</i> < 0,001
- Respuesta completa, n (%)	4 (1,5)	0		
- Respuesta parcial, n (%)	165 (63,2)	2 (1,5)		
- Enfermedad estable, n (%)	60 (23,0)	71 (54,2)		
- Enfermedad estable ≥ 23 semanas, n (%)	40 (15,3)	39 (29,8)		
- Enfermedad progresiva, n (%)	18 (6,9)	52 (39,7)		
- No evaluable, n (%)	14 (5,4)	6 (4,6)		
<b>Tasa de control de la enfermedad, n (%)</b>	229 (87,7)	73 (55,7)		5,05 (2,98 — 8,54)
<b>Tasa de beneficio clínico, n (%)</b>	209 (80,1)	41 (31,3)		7,63 (4,55 — 12,79)
ND: no disponible, HR: Hazard ratio, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global * Datos no disponibles por bajo número de eventos sucedidos. † IC al 95 %				

El estudio alcanzó su objetivo principal de mejora de la SLP con lenvatinib en

comparación con placebo (HR 0,21; IC al 99 % 0,14— 0,31;  $p < 0,001$ ), y fue consistente en todos los subgrupos, como se puede observar en la siguiente figura (Figura 1):

Figura 1. SLP según análisis de subgrupos



Fuente: Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radiiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-30.

La diferencia entre los grupos respecto a SG (fecha del análisis 15 de noviembre de 2013) no alcanzó la significación estadística (HR = 0,73, IC 95 % 0,50 — 1,07). Al corregir el posible sesgo introducido por el cruce de pacientes del grupo placebo al grupo de lenvatinib mediante el método RPSFT (*rank preserving structural failure time*), esta diferencia se hace más notable resultando en un HR corregido de 0,62 (IC 95 % 0,40—1,00),  $p = 0,05$ . Los resultados de SG actualizados a fecha de junio de 2014 tampoco confirman la diferencia entre los grupos, aunque los datos ajustados por RPSFT, sí (HR = 0,53, IC 95 % 0,34 — 0,82)  $p = 0,0051$ .

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

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del ECA pivotal.

Evento	Lenvatinib (n=261)		Placebo (n=131)	
	Cualquier grado	Grado 3 ó 4	Cualquier grado	Grado 3 ó 4
Cualquier EA, n (%)	254 (97,3)	198 (75,9)	78 (59,5)	13 (9,9)
EA durante el tratamiento y relacionados con éste, n (%)				
- Grave	79 (30,3)		8 (6,1)	
- Mortal	6 (2,3)		0	
Hipertensión (%)	67,8	41,8	9,2	2,3
Diarrea (%)	59,4	8,0	8,4	0
Fatiga o astenia (%)	59,0	9,2	27,5	2,3
Disminución del apetito (%)	50,2	5,4	11,5	0
Disminución del peso (%)	46,4	9,6	9,2	0
Nauseas (%)	41,0	2,3	13,7	0,8
Estomatitis (%)	35,6	4,2	3,8	0
Eritrodisestesia palmo-plantar (%)	31,8	3,4	0,8	0
Proteinuria (%)	31,0	10,0	1,5	0
Vómitos (%)	28,4	1,9	6,1	0
Dolor de cabeza (%)	27,6	2,7	6,1	0
Disfonía (%)	24,1	1,1	3,1	0
Artralgia (%)	18,0	0	0,8	0
Disgeusia (%)	16,9	0	1,5	0
Rash (%)	16,1	0,4	1,5	0
Estreñimiento (%)	14,6	0,4	8,4	0
Mialgia (%)	14,6	1,5	2,3	0
Boca seca (%)	13,8	0,4	3,8	0
Dolor abdominal alto (%)	13,0	0	3,8	0
Dolor abdominal (%)	11,5	0,4	0,8	0,8
Edema periférico (%)	11,1	0,4	0	0
Alopecia (%)	11,1	0	3,8	0
Dispepsia (%)	10,0	0	0	0
Dolor orofaríngeo (%)	10,0	0,4	0,8	0
Hipocalcemia (%)	6,9	2,7	0	0
Embolia pulmonar (%)	2,7	2,7	1,5	1,5

La duración media del tratamiento fue 13,8 meses en el grupo de lenvatinib y, 3,9 meses en el grupo placebo. Hubo un total de 118 muertes: 71 en el grupo de lenvatinib (27,2 %) y 47 en el grupo placebo (35,9 %) ( $p = 0,08$ ). En ambos grupos, el 74 % de las muertes fueron debidas a progresión de la enfermedad, del resto o no fueron por progresión o se desconoce la causa. De 20 pacientes del grupo de lenvatinib que presentaron EA fatales, seis estuvieron relacionados con el tratamiento (2,3 %) fueron: una embolia pulmonar, un ictus hemorrágico y un deterioro general del estado físico; los otros tres casos fueron notificados como muerte o muerte repentina.

Hubo 37 pacientes que abandonaron el tratamiento en el grupo de lenvatinib por EA (14,2 %) y tres en el grupo placebo (2,3 %), generalmente por astenia e hipertensión. En el grupo de lenvatinib hubo más pacientes que en el grupo placebo que requirieron interrupción de dosis (82,4 % vs. 18,3 %) y reducción de dosis (67,8 % vs. 4,6 %). Los EA que motivaron la interrupción o reducción de dosis fueron principalmente: diarrea (22,6 %), hipertensión (19,9

%), proteinuria (18,8 %) y disminución del apetito (18,0 %).

#### Calidad del ensayo:

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

### **Fortalezas y limitaciones de la evidencia**

La autorización del fármaco se basa en un único ensayo pivotal controlado con placebo, en el que el tratamiento con lenvatinib ha sido asociado a una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 79 % comparado vs. placebo (HR = 0,21, IC al 99 % 0,14— 0,31;  $p < 0,001$ ), resultados apoyados por los encontrados en la tasa de respuesta y tasa de control de la enfermedad.

Sin embargo, no ha conseguido demostrar que dicho fármaco esté asociado con una mejora en la SG de forma estadísticamente significativa, lo que podría explicarse por la lenta progresión de la enfermedad y por el elevado porcentaje de pacientes que, siendo analizados en el grupo placebo (análisis por intención de tratar), fueron tratados con lenvatinib de forma abierta tras progresión (83 %). En este sentido, una de las limitaciones del estudio es el potencial sesgo que dicho cruce ha podido generar en los resultados. Se ha tratado de corregir mediante un análisis corregido de la SG, cuyos resultados confirman la tendencia de que lenvatinib mejora la SG. También es destacable en cuanto a la selección de las variables de eficacia, el que no se haya considerado como principal la SG o la calidad de vida, consideradas las variables de mayor relevancia clínica en pacientes oncológicos. Aunque es aceptable el uso de SLP como variable subrogada de SG, se echa en falta los resultados en cuanto a variables notificadas por el paciente, como calidad de vida. Además, este aspecto es de especial interés dado el efecto negativo descrito con sorafenib sobre la calidad de vida de los pacientes con CDT, principalmente debido a eventos adversos. Así lo refleja el informe de evaluación de la red EUnetHTA “Sorafenib en carcinoma de tiroides diferenciado en progresión, localmente avanzado o metastático, refractario a YRA”<sup>15</sup>, que también advierte la necesidad de interpretar con cautela la relevancia clínica de este hallazgo.

Otra de las limitaciones relevantes del estudio es el comparador, basado en placebo. Sin embargo hay que mencionar que, cuando se inició el estudio, no existía ningún tratamiento sistémico aprobado (salvo doxorubicina) que actuase como terapia de referencia y la administración de placebo no parecía un riesgo para los pacientes, dado el curso lento de la enfermedad. Actualmente sería conveniente disponer de un ECA de comparación directa entre lenvatinib y sorafenib.

Teniendo en cuenta el perfil de seguridad de los inhibidores de tirosina quinasa y los resultados obtenidos con sorafenib, se constata la necesidad de haber estudiado resultados sobre calidad de vida.

Es destacable que los pacientes incluidos en el ensayo podían haber estado en tratamiento previo con otro inhibidor de tirosina quinasa y que los resultados obtenidos según los análisis de subgrupos preespecificados: tratamiento previo (sí/no), zona geográfica y edad, fueron consistentes con los hallazgos principales. Sin embargo, como criterio de inclusión se estableció pacientes en progresión de la enfermedad, pero sin necesidad de presentar sintomatología y desconociéndose la tasa de crecimiento del tumor, por lo que la decisión sobre cuándo iniciar el tratamiento dependía de la valoración riesgo / beneficio de cada paciente<sup>1</sup>.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	En general, la mayoría de características basales de los pacientes incluidos se corresponden con las de la población diana. Sin embargo, la mayoría de resultados proceden de pacientes con ECOG 0-1 y sólo un bajo porcentaje de pacientes con ECOG 2-3 (4 %) fueron incluidos, por lo que en estos pacientes la aplicabilidad de los resultados es limitada. Además, los criterios de exclusión del ECA pivotal relacionados con diversas patologías (malabsorción gastrointestinal, enfermedad cardiovascular importante, prolongación del intervalo QT, hemorragia o eventos trombóticos, hemoptisis) también limita la validez externa de los resultados en dichas poblaciones.
<b>Intervención</b>	El fármaco objeto de estudio ha sido empleado tal y como establece la ficha técnica.
<b>Comparadores</b>	El comparador empleado es placebo, ya que cuando se inició el ensayo aún no estaba aprobado sorafenib. Puesto que ya hay un tratamiento aprobado con un inhibidor de la tirosina quinasa, sería necesario disponer de estudios de comparación directa entre lenvatinib y sorafenib.
<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.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal 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>		
En los pacientes con enfermedad avanzada o metástasis y resistentes a yodo, las opciones de tratamiento son muy limitadas, y hasta junio de 2014, fecha en la que se aprueba sorafenib, dependientes de la posibilidad de participación en ensayos clínicos. El mecanismo de acción de lenvatinib parece actuar sobre las vías implicadas en el crecimiento del tumor en el carcinoma de tiroides.		
<b>Indicación del fármaco</b>		
<b>Pacientes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador/es</b>
Pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.	Lenvatinib 24 mg diarios vía oral	Sorafenib

Diseños de los estudios				
Revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados				
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
Gaps de evidencia				
Resultados de la evaluación				
Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Un ECA lenvatinib vs. placebo HR = 0,62 (0,40—1,00) $p = 0,05$ Nivel de evidencia 1+	Un ECA lenvatinib vs. placebo HR = 0,21 (0,14-0,31) $P < 0.001$ Nivel de evidencia 1+	No hay estudios	Un ECA lenvatinib vs. placebo 30,3 % grupo lenvatinib vs. 6,1 % grupo placebo Nivel de evidencia 1+	Un ECA lenvatinib vs. placebo 14,2 % grupo lenvatinib vs. 2,3 % grupo placebo Nivel de evidencia 1+

Actualmente no existen ensayos clínicos en desarrollo que cubran dichos *gaps*, destacando como principal la ausencia de comparaciones directas entre sorafenib y lenvatinib en la indicación evaluada.

## 5. Puntos clave

Lenvatinib mejora de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta respecto a placebo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar / folicular / de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo. Sin embargo, no ha conseguido demostrar la mejora en supervivencia global de forma estadísticamente significativa frente a placebo, posiblemente por el bajo número de eventos ocurrido hasta la fecha del análisis y el sesgo debido al cruce de pacientes del grupo placebo al grupo de lenvatinib tras progresión (nivel de evidencia 1+). Un análisis posterior, no definitivo, con la aplicación de un método para la corrección del cruce de pacientes al grupo lenvatinib, muestra diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia global.

No se dispone de evidencia relativa a la calidad de vida de los pacientes, ni de datos comparados frente a sorafenib, otro inhibidor de la tirosina quinasa aprobado en esta indicación.

Hay un porcentaje considerable de pacientes con eventos adversos graves relacionados con lenvatinib y abandonos por EA. Los más frecuentes fueron hipertensión, diarrea, astenia y disminución del apetito, disminución de peso, náuseas, estomatitis, eritrodismestesia palmo-plantar y proteinuria. También fueron frecuentes las interrupciones y reducciones de dosis de lenvatinib (nivel de evidencia 1+).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>16</sup> (Anexo II), excepto en aquellas en las que la información disponible no permite dicha valoración.

## 6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Lenvima® (lenvatinib) [Internet]. Londres: EMA; 26/03/2015 [citado 25 Jun 2015]. Lenvima EMEA/H/C/003727/0000 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003727/WC500188676.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003727/WC500188676.pdf)
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, cancer Incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase N° 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [citado 30 abr 2015]. URL: <http://globocan.iarc.fr/>.
3. López Carvajal V, Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(Supl 1):2-10
4. Pacini F, Castagna MG, Brillì L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
5. Iribarrén O, Velasco N, Huidobro P, Núñez H, Villalón M, Madariaga J, et al. Evolución y factores de pronóstico en cáncer diferenciado de tiroides. *Rev. chilena de cirugía.* 2009;61(2):136-141
6. Michael Tuttle R. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [citado 30 ene 2006]. URL: <http://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management>
7. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
8. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):191-7.

9. European Medicines Agency (EMA). Nexavar®. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Londres: EMA; 2014 [citado 30 abr 2015] URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf)
10. NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology (NCCN Guidelines). Thyroid carcinoma. Versión 1.2015 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2015 [citado 12 may 2015]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)
11. Salama JK, Golden DW, Beitler JJ, Yom SS, Garg MK, Lawson J, McDonald MW, Quon H, Ridge JA, Saba N, Smith RV, Worden F, Yeung AR, Expert Panel on Radiation Oncology–Head & Neck Cancer. ACR Appropriateness Criteria® thyroid carcinoma. [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2013 [citado 30 abr 2015] URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47692>
12. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [citado 14 may 2015]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
13. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug evaluation and Research. Application number: 206947orig1s000. Summary Review. [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. FDA; 2013. [citado 30 abr 2015]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/206947Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947Orig1s000SumR.pdf)
14. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radiiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621-30.
15. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Sorafenib for the treatment of progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/hürthle cell) thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine. Version 1.4. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA; 2015 [citado 05 may 2015]. URL: <https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA-3%20sorafenib%20for%20the%20treatment%20of%20thyroid%20carcinoma.pdf>

16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2014 [citado 03 jun 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.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<sup>12</sup>

Dominios	Estudio SELECT
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 poco claro*
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
<p>*Se echa en falta que un estudio de estas características no incluya la valoración de la calidad de vida entre sus variables principales. 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>12</sup>.</p>	

**Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>16</sup>**

<b>Niveles de evidencia científica</b>	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.