

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-212/VI/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cabozantinib (Cabometyx®) en carcinoma diferenciado de tiroides

Fecha de publicación: 19 enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Cabozantinib (Cabometyx®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Resultados:.....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Seguridad.....	10
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	15
Grupo de Expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	18

Introducción

El carcinoma de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente (90% de todas las neoplasias endocrinas), si bien representa menos del 1% de todos los cánceres (1). En la Unión Europea en 2020 se comunicaron 57.709 casos de cáncer de tiroides y 3.993 muertes como consecuencia del mismo (2). En España se estima que en 2023 el número de nuevos casos de cáncer de tiroides es 6.084 (1.433 en hombres y 4.651 en mujeres) (3). Se calcula que el cáncer de tiroides es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres (4).

Respecto a los datos de incidencia, nuestro país ocupa una posición intermedia entre los países de nuestro entorno, con una tasa de incidencia ajustada por la población europea en 2020 de 4,7 y 16,2 por 100.000 habitantes en varones y en mujeres, respectivamente. La tasa de mortalidad fue de 0,6 en varones y 0,7 en mujeres por 100.000 habitantes (2).

El carcinoma de tiroides se suele clasificar histológicamente en: carcinoma diferenciado (CDT), medular (CMT) y anaplásico (CAT) (5). Dentro del carcinoma diferenciado se pueden distinguir el carcinoma papilar (CPT), folicular (CFT) y carcinoma de células de Hürthle. Se estima que aproximadamente el 85-89% de los casos de cáncer de tiroides son debidos a carcinoma papilar, el 2-5% a carcinoma folicular y un 2% a carcinoma de células de Hürthle. El pronóstico de supervivencia a 10 años del carcinoma diferenciado se sitúa alrededor del 90%. Por el contrario, el carcinoma anaplásico



de tiroides es más agresivo y tiene peor pronóstico. La forma más frecuente de cáncer de tiroides en los niños es el cáncer papilar (4,6).

Hasta un 20% de los pacientes se estima que presentan recidiva local y aproximadamente un 10% metástasis a distancia a los 10 años (5). Las metástasis a distancia son la principal causa de muerte en el cáncer de tiroides papilar y folicular (4), se producen con mayor frecuencia en los pulmones y los huesos (7). Los principales predictores del pronóstico en los pacientes con metástasis a distancia son la edad, el lugar de la metástasis, y la captación de yodo 131 (4). Se estima que la supervivencia en pacientes con metástasis es del 50% a 5 años, el 40% a 10 años y el 30% a 15 años (8). En aquellos pacientes sin captación de yodo la tasa de supervivencia es del 10% a 10 años (4,9).

El CDT habitualmente se presenta como un nódulo tiroideo único y los pacientes suelen ser asintomáticos. Los test moleculares que detectan mutaciones individuales, como BRAF V600E, RAS o RET pueden proporcionar información útil para realizar un diagnóstico adecuado (4,7).

Los objetivos del tratamiento del cáncer de tiroides son aumentar la supervivencia global y la calidad de vida (7).

El tratamiento habitual para el CDT es la cirugía, seguida de yodo 131 y tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras (4,7,10). Hasta dos tercios de los pacientes con enfermedad metastásica o local irreseccable pierde la capacidad de captar yodo, por lo que desarrollan enfermedad refractaria a yodo (5). No obstante, no todos los pacientes refractarios a yodo radioactivo requieren tratamiento sistémico. Para la elección del tratamiento sistémico se deberán considerar, entre otros factores, los síntomas, la carga de la enfermedad y la progresión de la enfermedad (según criterios RECIST v.1.1). Actualmente, los tratamientos sistémicos considerados de primera línea en enfermedad localmente avanzada o metastásica resistente a yodo radiactivo son lenvatinib y sorafenib (7). Lenvatinib también se considera una opción en segunda línea debido a que ha mostrado eficacia en pacientes que hayan progresado tras una terapia previa dirigida contra VEGF/VEGFR (11,12). Además, larotrectinib y entrectinib están indicados en tumores con fusión positiva del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK) (13,14). Recientemente se ha autorizado selpercatinib, es un inhibidor de la quinasa RET altamente selectivo y con actividad antitumoral en el cáncer de tiroides dirigido a pacientes que requieren un tratamiento sistémico, tras tratamiento previo con un inhibidor tirosina quinasa (ITK) (15).

Cabozantinib (Cabometyx®) (16,17,18,19)

Cabometyx® (Cabozantinib) se ha autorizado para:

- Carcinoma de células renales (CCR): en monoterapia en CCR como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con riesgo intermedio o elevado y después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). También se administra en combinación con nivolumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado.
- Carcinoma hepatocelular (CHC): en monoterapia para el tratamiento de CHC en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.
- Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT): en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CDT localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI) que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa.

También está indicado cabozantinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma medular de tiroides progresivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico (Cometriq®) (20).

Cabometyx® se presenta en comprimidos de 20 mg, 40 mg y 60 mg. La dosis recomendada como monoterapia en CDT es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable.

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis. Cuando sea necesario reducir la dosis, en monoterapia, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Farmacología

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina-quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina-quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Eficacia (16,17)

Los datos de eficacia de cabozantinib provienen del ensayo XL184-311 (COSMIC-311), es un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de cabozantinib como tratamiento de monoterapia en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico, que son refractarios o no elegibles para el tratamiento con yodo radioactivo y han progresado durante o después de tratamientos dirigidos a VEGFR.

La dosis utilizada fue 60 mg una vez al día. Esta dosis ha sido aprobada en pacientes con CCR o CHC. Además, la dosis de 60 mg de cabozantinib mostró eficacia preliminar en un estudio patrocinado por el investigador (*Investigator-sponsored study* -ISS) en sujetos con CDT. No se realizaron estudios de dosis respuesta para esta nueva indicación.

La aleatorización en el ensayo COSMIC-311 fue 2:1. La evaluación del tumor fue cada 8 semanas durante 12 meses y después cada 12 semanas (según los criterios RECIST 1.1). El tratamiento se administró mientras que se observó beneficio clínico, o hasta que la toxicidad fue intolerable o se necesitó tratamiento anticancerígeno sistémico no incluido en el protocolo.

Los pacientes debían tener un diagnóstico histológico o citológico confirmado de CDT y enfermedad medible conforme a los criterios RECIST 1.1. Los sujetos debían haber sido tratados previamente con iodo-131 o no ser elegibles para el tratamiento. Deberían haber sido tratados con al menos uno de los ITK VEGFR (lenvatinib o sorafenib). Los pacientes tenían que presentar una progresión según los criterios RECIST 1.1 durante o después del tratamiento con ITK con diana VEGFR. Debían ser ≥ 16 años y presentar un buen estado general, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 a 1. Debían haber recibido tratamiento de supresión con tiroxina y los niveles de TSH tenían que estar por debajo del punto de corte del rango de referencia o ser $< 0,50 \mu\text{UI/mL}$, lo que fuera menor.

Se excluyó a los pacientes que habían recibido un tratamiento previo con cabozantinib, fármacos inhibidores de BRAF. También se excluyó a los pacientes que habían sido tratados con más de dos agentes ITK dirigidos a VEGFR, con más de un inhibidor de puntos de control inmunitario o con un tratamiento sistémico de quimioterapia. Otros criterios de exclusión fueron la administración de cualquier anticuerpo anticancerígeno o quimioterapia en las 4 semanas previas a la aleatorización, la recepción de radiación para metástasis óseas en las dos semanas antes a la aleatorización, la presencia de metástasis cerebrales o enfermedad craneal epidural no tratada adecuadamente, a, la administración de anticoagulantes orales o antiagregantes) y la presencia de una enfermedad reciente no controlada.

Los sujetos recibieron el medicamento en estudio de forma ciega. Se administraron comprimidos de 60 mg de cabozantinib o placebo. Se permitieron dos reducciones de dosis de 20 mg de cabozantinib o placebo, para manejar o

prevenir los eventos adversos o toxicidad. Se podía aumentar la dosis para volver al nivel anterior según considerara el investigador para los eventos adversos de los que se hubiera recuperado. Se debía interrumpir el tratamiento si una dosis diaria de 20 mg de cabozantinib o placebo no fue tolerada.

Los antieméticos, antidiarreicos, factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF o GM-CSF) fueron permitidos si se usaban en las guías de práctica clínica. Se permitieron ciertos tratamientos de apoyo como los bifosfonatos o denosumab, las transfusiones, el reemplazo hormonal y la terapia anticoagulante individualizada con bajas dosis de heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La coadministración con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 fueron evitados de acuerdo con la ficha técnica.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de cabozantinib comparado con placebo en las variables principales supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), actuando como variables principales múltiples, en las que al menos una de las dos tenía que descartar la hipótesis nula. La SLP fue valorada conforme a los criterios RECIST 1.1 por el Comité ciego independiente de radiología (*Blinded independent radiology committee*-BIRC), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa en la población ITT, lo que ocurriera antes. La otra variable principal fue la TRO según criterios RECIST 1.1 evaluada por BIRC, definida como la proporción de sujetos con mejor respuesta global de respuesta completa confirmada (RC) o respuesta parcial confirmada (RP), ésta se evaluó en los 100 primeros pacientes aleatorizados.

Las variables secundarias fueron la supervivencia global (SG), la duración de la respuesta objetiva al tumor, la seguridad y tolerabilidad, la farmacocinética de cabozantinib, la relación en los cambios en la tiroglobulina sérica. También se evaluó el cambio en la movilidad, el autocuidado, las actividades habituales, dolor/molestia y ansiedad/depresión y la salud global según el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud EuroQoL (EQ-5D-5L).

Para el análisis de las variables SLP, tasas de respuesta y duración de la respuesta, se realizó una revisión central de imágenes radiográficas por parte del BIRC.

Para abordar la multiplicidad derivada del análisis de dos puntos finales primarios (SLP y TRO) se utilizó un procedimiento de Bonferroni modificado. La TRO fue evaluada con un nivel de significación alfa de 1% y la SLP con un nivel de significación del 4%.

Con el objetivo de realizar una evaluación temprana de la TRO, el estudio empleó un diseño de estudio dentro de estudio, donde el análisis de la TRO se limitó a los primeros 100 sujetos aleatorizados, definidos como población OITT (*Overall response rate intent-to-treat* -OITT). En el estudio estaba previsto que se reclutaran 300 sujetos para evaluar la SLP con independencia de los resultados obtenidos en el análisis de TRO en la población OITT. Se planificó un análisis intermedio de SLP en el momento de evaluar la TRO.

Los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión se aleatorizaron con un ratio 2:1 al grupo de tratamiento de cabozantinib o placebo. La aleatorización fue estratificada según si se había producido o no administración previa de lenvatinib y según la edad del consentimiento informado (≤ 65 años o > 65 años). Los sujetos aleatorizados al grupo placebo se les permitió recibir cabozantinib tras experimentar una progresión de la enfermedad radiográfica determinada por el investigador (según RECIST 1.1) y confirmada por BIRC.

El análisis primario de la SLP incluyó a 187 pacientes, 125 tratados con cabozantinib y 62 con el grupo placebo. La mediana de edad fue de 66 años (rango de 32 a 85 años). Alrededor del 50% en cada grupo de tratamiento era < 65 años o ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (70%) y el 55% eran mujeres. Histológicamente, el 55% tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tiroides, el 48% carcinoma folicular de tiroides, de los que un 17% tuvo cáncer de tiroides de células de Hürthle. El 95% de los pacientes tenían metástasis: un 68% en los pulmones, un 67% en los ganglios linfáticos, un 29% en los huesos, un 18% en la cavidad pleural y un 15% en el hígado. Las principales causas de que los pacientes fueran refractarios al tratamiento con yodo radioactivo fue la progresión de la enfermedad

a pesar de la avidéz por el yodo radioactivo (>60% en cada grupo de tratamiento) y la ausencia de captación (>20% en ambos grupos). Aunque cinco pacientes no habían recibido un tratamiento previo con RAI por no ser elegibles. Aproximadamente un 52% de los sujetos habían recibido radioterapia previa para CDT. El 63% había recibido lenvatinib previamente, el 62% en el grupo tratado con cabozantinib había recibido sorafenib previamente y 56% en el grupo placebo. Alrededor del 25% en el grupo tratado con cabozantinib y el 21% en el grupo tratado con placebo habían recibido tanto sorafenib como lenvatinib. El estado funcional ECOG inicial fue 0 (48%) o 1 (52%).

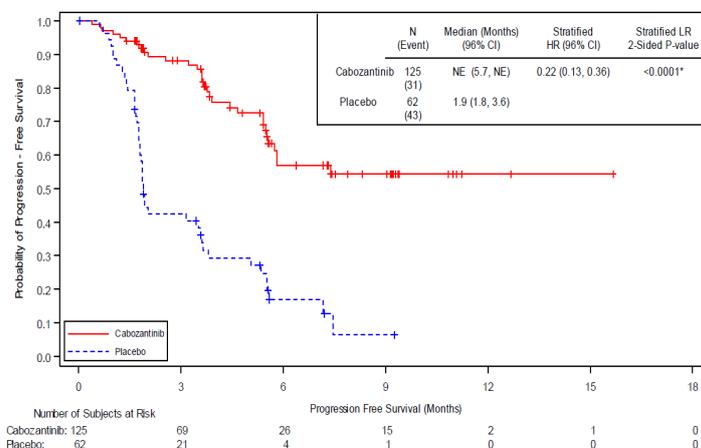
Los datos relativos a las características basales demográficas, historia de la enfermedad basal, terapia previa con yodo radioactivo, la administración previa de terapia anticancerígena que no incluía radiación para CDT y la terapia previa con radiación fueron en general similares entre los sujetos aleatorizados como CCO1 (población ITT del análisis primario) y CCO2 (población ITT completa).

Resultados:

El análisis de eficacia primario de cabozantinib se basó en la variable primaria TRO a los 6 meses de la inclusión de los primeros 100 sujetos aleatorizados (población OITT) y en el análisis intermedio de la variable primaria SLP de 187 sujetos (población ITT) aleatorizados como CCO1 (*Clinical Cut-off 1*) hasta el 19 de Agosto de 2020. Después de esta fecha los pacientes continuaron siendo incluidos en el ensayo y recibiendo el tratamiento en estudio. Los resultados proporcionados por el análisis intermedio de la población ITT (N=187, 125 grupo tratado con cabozantinib y 62 grupo placebo), con una mediana de seguimiento de 6,24 meses, demostraron un beneficio estadísticamente significativo en la SLP para cabozantinib respecto a placebo (HR=0,22; IC96% [estratificado]: 0,13; 0,36; valor p (test estratificado log-rank) <0,0001). La mediana de SLP en el grupo de cabozantinib no se había alcanzado (IC 96%: 5,7; No estimado) y en el grupo placebo fue 1,9 (IC 96%: 1,8; 3,6) meses. El número de eventos que se produjeron fueron 31 (25%) en el grupo tratado con cabozantinib y 43 (69%) en el grupo tratado con placebo. Las principales razones para la censura fueron la ausencia de eventos en la última evaluación del tumor adecuada (54% grupo cabozantinib vs 16% grupo placebo) y la ausencia de datos post-basales en la evaluación adecuada del tumor (18% grupo cabozantinib vs 13% grupo placebo).

La separación de las curvas de Kaplan- Meier que muestra un efecto positivo de cabozantinib se produjo alrededor del primer mes y no se cruzaron. La curva del grupo tratado con placebo muestra una caída temprana (aproximadamente a los 2 meses). Este punto temporal coincide con la mediana del tiempo hasta la progresión del grupo tratado con placebo ~ 1,8 meses (rango 0,6; 7,1) y en ese momento los pacientes podían cambiar al grupo de tratamiento con cabozantinib. El porcentaje de sujetos libres de eventos fue a los 6 meses de 56,9% en el grupo de cabozantinib y 16,9% en el grupo placebo y a los 9 meses de 54,3% grupo tratado con cabozantinib y 6,3% grupo placebo. Los resultados de los análisis de sensibilidad y de los otros análisis suplementarios, incluidos el análisis de SLP evaluados por el investigador, fueron consistentes con los resultados de eficacia primarios.

Figura 1. Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión CCO1 (población ITT; 19 de agosto de 2020)



BIRC, blinded independent radiology committee; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; IxRS, interactive voice/web response system; LR, log-rank test; NE, not estimable.
 + indicates a censored observation
 Stratification factors (per IxRS) comprise receipt of prior lenvatinib (yes vs no) and age at informed consent (≤ 65 years vs > 65 years).
 Source: [Figure 14.2.2.1](#)

El análisis actualizado de la SLP fue realizado en la fecha de corte de datos, 8 febrero 2021, con la población completa ITT (N=258, 170 en el grupo tratado con cabozantinib y 88 en el grupo placebo) y con una mediana de seguimiento de 10,1 meses. La mediana de SLP fue 11 meses (IC 96%: 7,4; 13,8) en el grupo tratado con cabozantinib respecto a 1,9 meses (IC 96%: 1,9; 3,7) en el grupo tratado con placebo. El valor de HR estratificado fue 0,22 (IC 96%: 0,15; 0,32) y valor p (test estratificado log-rank) <0,0001).

Tabla 1. Supervivencia libre de progresión CCO2 (población ITT completa; 8 de febrero de 2021)

	Cabozantinib (n=170)	Placebo (n=88)
Número de eventos n,(%)	62 (36)	69 (78)
Progresión de la enfermedad n (%)	50 (29)	65 (74)
Muerte n (%)	12 (7,1)	4 (4,5)
Mediana SLP en meses (IC 96%)	11 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Hazard Ratio (IC 96%) ^{1,2}	0,22 (0,15; 0,32)	
Valor p (test estratificado log-rank) ¹	<0,0001	

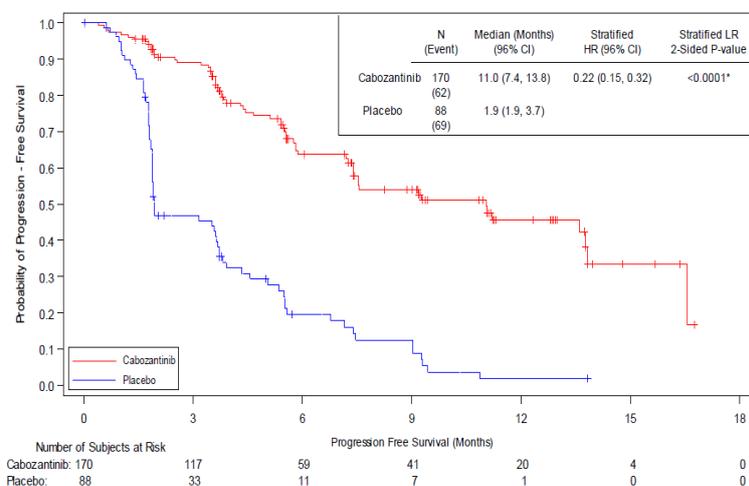
IC, Intervalo de confianza

¹Los factores de estratificación incluyen la recepción previa de lenvatinib (si vs. no) y edad (≤ 65 años vs. > 65 años).

²Estimado usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.



Figura 2. Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión CCO2 (población completa ITT; 8 de febrero de 2021)



Se realizó un análisis preespecificado de la TRO en la población OITT (N=100; 67 en el grupo tratado con cabozantinib y 33 en el grupo placebo), la mediana de seguimiento fue 8,85 meses. El efecto observado en la TRO en el grupo tratado con cabozantinib fue 15% (IC 99%: 5,8; 29,3) vs 0% (IC 99%: 0,0; 14,8) en el grupo tratado con placebo (valor p=0,0281). Por lo que no demostró una mejora estadísticamente significativa en términos de TRO. Todas las respuestas fueron parciales (10/67) en el grupo tratado con cabozantinib y ninguna en el grupo placebo. La tasa de enfermedad estable fue relativamente superior en el grupo tratado con cabozantinib (69%) respecto al grupo placebo (42%). Menos sujetos mostraron enfermedad progresiva en el grupo tratado con cabozantinib (6%) respecto al grupo placebo (55%). En el grupo tratado con cabozantinib la mediana del tiempo desde la aleatorización a la primera tasa de respuesta por BIRC fue 2,5 meses (1,74; 3,94) en la población OITT.

En la población completa por ITT (fecha de corte de datos 8 febrero 2021) la TRO fue 11% (IC 95%: 6,9; 16,9) y 0% (IC 95%: 0,0; 4,1). La mediana de duración de la respuesta según BIRC fue 10,2 meses y la mediana del tiempo hasta la respuesta objetiva según BIRC fue 3,58 meses (1,74; 7,52) en el grupo tratado con cabozantinib.

En el análisis de la SG realizado utilizando la población por ITT (CCO1), se reportaron 31 muertes (17 en el grupo de cabozantinib, 14 en el grupo placebo). Todos los sujetos fueron censurados en la última fecha en la que se supo que estaban vivos. Los sujetos que se sabe que murieron después de la fecha de corte de datos 19 de agosto de 2020, fueron censurados en esa fecha. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 6,24 meses. En este momento, la mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los dos grupos de tratamiento (HR=0,54; IC95%: 0,27; 1,11). Se debe considerar que 19 sujetos del grupo placebo cambiaron de grupo y recibieron cabozantinib. Estos sujetos no fueron censurados en el momento del cambio y fueron analizados en el grupo placebo aleatorizado para el análisis de SG bajo los principios de intención de tratar.

El 86% de los sujetos en el grupo tratado con cabozantinib fueron censurados en comparación con el 77% en el grupo placebo. Las razones para la censura fue que estaban “vivos” (82% en el grupo tratado con cabozantinib vs. 73% grupo placebo) y “muerte después de la fecha de corte de los datos” (4,8% en ambos grupos de tratamiento).

Los datos del análisis actualizado de la población completa ITT (CCO2), fecha de corte de datos 8 de febrero 2021, incluyeron un total de 58 muertes (37 grupo cabozantinib y 21 placebo). La estimación de Kaplan-Meier de la mediana de duración de la SG fue 19,4 meses (IC95%: 15,9; NE) en el grupo de cabozantinib y no fue alcanzada en el grupo placebo, el HR fue 0,76 (IC 95% estratificado: 0,45, 1,31, valor p observado (test log Rank estratificado)=0,326). El número de

pacientes que cambio del grupo placebo al grupo de cabozantinib aumentó de 19 a 40. Debido a que los datos no eran maduros no se considera fiable esta estimación.

Tabla 2. Supervivencia global CCO2 (población ITT completa)

	Cabozantinib (N=170)	Placebo (N=88)
Número (%) de sujetos		
Censurados	133 (78)	67 (76)
Muertes	37 (22)	21 (24)
Mediana supervivencia global en meses (IC 95%)	19,4 (15,9, NE)	NE (NE, NE)
Valor p observado (test log-rank estratificado) ^a	0,326	
Hazard ratio (IC 95% estratificado) ^{a,b}	0,76 (0,45; 1,31)	

ITT, Intention-to-treat, NE, No evaluable

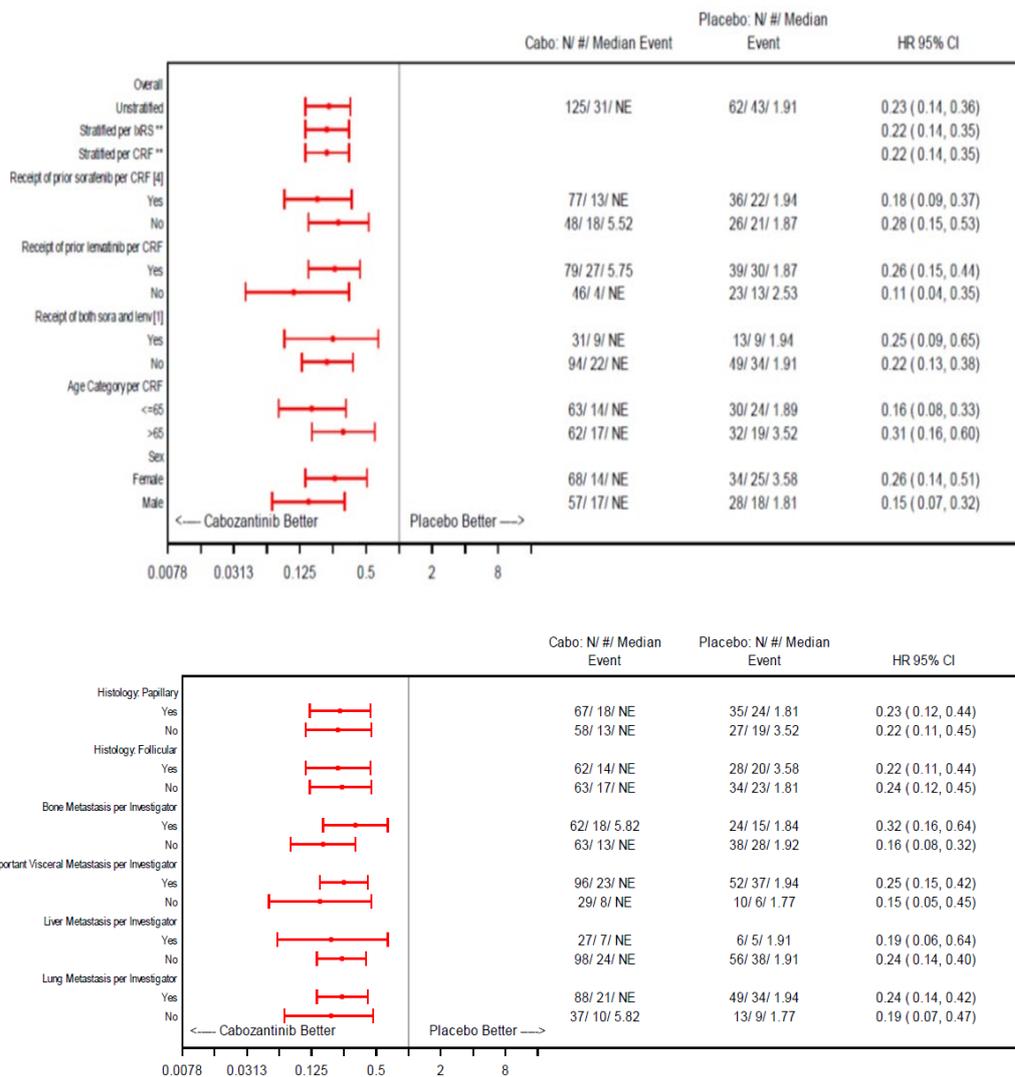
^a Factores de estratificación basados en administración previa lenvatinib (sí vs. no) y edad con la que se prestó consentimiento informado (≤ 65 años vs > 65 años).

^b Estimación realizada usando el modelo proporcional de riesgo de Cox (ajustado por factores de estratificación si es aplicable). HR<1 indicando SG a favor de cabozantinib.

El cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud EuroQol (EQ-5D-5L) mide los resultados de salud general. El EQ-5D-5L incluye un sistema descriptivo y la escala análoga visual (EQ-VAS). El sistema descriptivo comprende cinco dimensiones: movilidad, el autocuidado, las actividades habituales, dolor/molestia y ansiedad/depresión. El cuestionario EQ-5D-5L (que incluye el índice-EQ y EQ-VAS) proporcionó IC 95% que se solaparon en la mayoría de las medidas realizadas en ambos grupos de tratamiento.

Se realizó un análisis de subgrupos preespecificado basándose en las características basales y en los factores de estratificación. El análisis de subgrupos del análisis primario de la SLP (CCO1, N=187), mostró un efecto consistente en todos los subgrupos (figura 3). Se incluyeron entre otros subgrupos la administración previa o no de sorafenib, lenvatinib, o de ambos, la edad (≤ 65 años vs. > 65 años) y el sexo. El análisis de subgrupos de los datos obtenidos en la población completa ITT (CCO2, N=258) mostró también un resultado consistente en todos ellos, favorable para el grupo tratado con cabozantinib respecto a la SLP. También se realizó un análisis por subgrupos en la SG. Debido a que la mayoría de los sujetos estaban vivos en la fecha de corte de datos, no se produjeron suficientes eventos para obtener conclusiones significativas en la SG de los subgrupos.

Figura 3. Forest plot análisis de subgrupos de la SLP CCO1 (Hazard ratios no estratificados, población ITT)



NE: No estimable; CRF: Case Report Form;

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio fue controlado con placebo lo que se consideró aceptable. La aleatorización fue 2:1 lo que permitió que más sujetos tuvieran la posibilidad de recibir el tratamiento activo. El uso de cegamiento y la evaluación radiológica independiente de la SLP para reducir el posible sesgo del investigador fue adecuado. El diseño del estudio en general se consideró aceptable.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio COSMIC-311 parecen reflejar en gran medida la población diana de la indicación. Esta población debía ser refractaria o no elegible para el tratamiento con yodo radioactivo y haber recibido lenvatinib o sorafenib. Fueron elegibles pacientes con ECOG 0 o 1, por lo que se trató de una población que presentaba buen estado general. Los pacientes tenían que haber sido tratados previamente con al menos uno de los dos inhibidores tirosina quinasa dirigidos a VEGFR, lenvatinib o sorafenib. Sin embargo, hasta dos inhibidores tirosina quinasa fueron permitidos (esto tenía que incluir lenvatinib o sorafenib, pero no se limitó a estos dos). Además, los pacientes no fueron excluidos si habían recibido como máximo un inhibidor de puntos de control inmunitario. Estos amplios criterios de

inclusión pudieron llevar a una población más bien heterogénea que dificultara demostrar el uso óptimo de cabozantinib en esta situación.

Los sujetos fueron aleatorizados para recibir cabozantinib o placebo. Se realizó una estratificación por edad (≤ 65 años vs. >65 años) y según la administración previa o no de lenvatinib. Teniendo en cuenta que la edad es un importante factor pronóstico del CDT, con una mayor supervivencia en aquellos pacientes más jóvenes, se considera un factor de estratificación adecuado. La clasificación TNM (*tumor-nodes-metastasis*) depende del tamaño del tumor primario, el número y la localización de las metástasis en los ganglios linfáticos y el número de metástasis a distancia. El Comité Americano de Cáncer (*American Joint Committee on Cancer-AJCC*) combina la clasificación TNM y la edad de mayores de 55 años como factores de riesgo en el diagnóstico ⁽²¹⁾. Por lo que establece un punto de corte de la edad diferente al del estudio (65 años), pero considerando que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio habían sido diagnosticados con CDT varios años antes de ser incluidos en el estudio y que otros factores podrían establecer una mayor predicción diagnóstica respecto a la edad (el tamaño de tumor, la metástasis en el ganglio, la extensión del tumor extranodal y el grado de metástasis a distancia) el punto de corte de la edad se consideró adecuado.

Actualmente, existe experiencia limitada sobre la potencial actividad de cabozantinib en pacientes que han recibido previamente lenvatinib. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la eficacia podría ser diferente en pacientes expuestos previamente a lenvatinib y aquellos no expuestos, es razonable asegurar un balance entre ambos grupos de tratamiento.

No se incluyeron pacientes en el estudio que tuvieran enfermedad localmente avanzada y la indicación incluye también "localmente avanzada". No obstante, teniendo en cuenta que los pacientes con enfermedad localmente avanzada recibirían el mismo tratamiento que los pacientes con enfermedad metastásica y la eficacia puede ser asumida, esto se considera aceptable. Además, está alineado con otros ITK para CDT como sorafenib y lenvatinib.

Las variables primarias múltiples del estudio fueron comparar la SLP y TRO según los criterios RECIST 1.1 evaluados por BIRC en pacientes tratados con cabozantinib vs placebo. El uso de la SLP como variable primaria se considera aceptable. Entre otros puntos finales adicionales estuvo la SG. La inclusión de datos *cross-over* (del cambio de grupo de placebo a cabozantinib) hizo el análisis de supervivencia global menos claro y limitó la interpretación de estos resultados.

Los métodos estadísticos utilizados para los análisis, incluyendo los análisis de sensibilidad, métodos para controlar el error tipo 1 y cálculo del tamaño de muestra, son en general aceptables. Se apoya el uso de la población ITT para evaluar la hipótesis. La SLP y la TRO fueron variables primarias múltiples, se consideró satisfactorio el estudio si al menos una hipótesis nula fue rechazada. Aunque haber rechazado la hipótesis nula basándose solo en la TRO no habría sido suficiente en este estudio. En el análisis de la SLP se realizó una censura de los sujetos que tuvieron progresión después de dos o más evaluaciones perdidas, o de recibir terapia anticancerígena adicional o posterior. Este enfoque no está de acuerdo con el análisis recomendado por las guías. No obstante, esta situación aplicó solo a unos pocos pacientes y los análisis de sensibilidad que asignan estas situaciones como eventos en vez de como censuras fueron consistentes con el análisis primario y por lo tanto no tuvo un impacto significativo en los resultados.

Seguridad

Para realizar la evaluación de seguridad se consideraron los datos de cabozantinib del estudio pivotal COSMIC-311 fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La población de seguridad incluyó a sujetos que habían recibido al menos una dosis del tratamiento en estudio. Además, se dispone de información de seguridad de los estudios realizados previamente (XL184-309, XL184-308 y A031203).

Se incluyó un total de 187 sujetos en la población de seguridad, 125 en el grupo tratado con cabozantinib y 62 en el grupo tratado con placebo. La mediana de duración de la exposición fue de 4,4 meses en el grupo tratado con cabozantinib y

2,3 meses en el grupo placebo. Las reducciones de la dosis e interrupciones debidas a eventos adversos (EA) se produjeron con una frecuencia superior en el grupo tratado con cabozantinib respecto al grupo placebo (78% vs. 27%), pero de forma similar a los estudios realizados en pacientes con CCR y CHC. Las reducciones de la dosis en el 56% y 4,8%, se notificaron respectivamente en el grupo de cabozantinib y placebo. La mediana de la dosis diaria fue 42 mg, que es comparable con la mediana de la dosis diaria en los estudios de CCR y CHC.

La incidencia general de EA en el grupo tratado con cabozantinib y en el grupo placebo fue 94% vs 84%, respectivamente. La incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue superior en el grupo tratado con cabozantinib (90%) comparado con el grupo placebo (52%). Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$ de los sujetos) en el grupo tratado con cabozantinib fueron: diarrea (51% grupo cabozantinib vs. 3,2% grupo placebo), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (46% vs. 0%), hipertensión (28% vs. 4,8%), fatiga (27% vs. 8,1%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (24% vs. 1,6%), náuseas (24% vs. 1,6%), aumento aspartato aminotransferasa (AST) (23% vs. 1,6%), disminución del apetito (23% vs. 16%) e hipocalcemia (23% vs. 1,6%). Estos EA también se notificaron con una incidencia $\geq 20\%$ en el conjunto de los estudios, excepto en el caso de hipocalcemia y la proteinuria que se notificaron con mayor frecuencia en el estudio COSMIC-311.

Los EA de grado 3-4 fueron reportados en un 57% de los sujetos del grupo tratado con cabozantinib y un 26% en el grupo placebo. Los EA de grado 3-4 que tuvieron una incidencia $\geq 2\%$ por sujeto en el grupo tratado con cabozantinib respecto al grupo placebo fueron: SEPP (10% grupo cabozantinib vs. 0% grupo placebo), hipertensión (8,8% vs. 3,2%), fatiga (8% vs. 0%), diarrea (7,2% vs. 0%), hipocalcemia (7,2% vs. 1,6%), disminución del apetito (3,2% vs. 0%), náuseas (3,2% vs. 0%), astenia (2,4% vs. 0%), inflamación de la mucosa (2,4% vs. 0%), embolia pulmonar (2,4% vs. 0%) y estomatitis (2,4% vs. 0%).

La incidencia general de EA graves fue del 34% en el grupo tratado con cabozantinib y 29% del grupo placebo, de los cuales un 16% y 1,6% respectivamente estuvieron relacionados con el medicamento en estudio. Los EA graves que se notificaron en $\geq 2\%$ de los sujetos en el grupo tratado con cabozantinib fueron diarrea, embolia pulmonar, derrame pleural y disnea, respecto al grupo tratado con placebo fueron derrame pleural y disnea. Los EA graves relacionados con el tratamiento con una incidencia $\geq 1\%$ en el grupo de cabozantinib fueron trombosis venosa profunda, hipertensión y embolia pulmonar, todos ellos incluidos en los efectos de especial seguimiento. No hubo EA graves nuevos en el estudio COSMIC-311, en comparación con los estudios previos en otras indicaciones.

El investigador consideró que ninguna de las muertes que se produjeron estuvo relacionada con el tratamiento. 30 días después de la última dosis de tratamiento en estudio, 4 de los 9 sujetos que notificaron EA de grado 5 en el grupo tratado con cabozantinib tuvieron progresión de la enfermedad o del cáncer de tiroides. Los otros EA de grado 5 fueron hemorragia arterial, parada cardíaca, parada cardio-respiratoria, embolia pulmonar y neumonía. Ninguno de los eventos de grado 5 fue considerado por el investigador como relacionado con el tratamiento. Las alteraciones químicas séricas incluyeron, entre otras, el aumento de AST, LDH y ALT. Se recomienda realizar test para evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib.

Valoración del beneficio clínico

La Escala de Magnitud de Beneficio clínico de la ESMO proporcionó una valoración de 2 puntos a cabozantinib, en una escala entre 1 y 5 puntos (Formulario 2.b, para tratamientos que no es probable que sean curativos, cuando el punto final primario es SLP, versión 1.1) (22). Se asignó una puntuación de 3 que se ve moderada restando un punto debido a los efectos adversos (22). Las puntuaciones de 4 y 5 son consideradas como beneficio clínico sustancial.

En los pacientes tratados con cabozantinib en la población CCO2 se observó una mejora en la mediana de la SLP de 9,1 meses, que se considera clínicamente relevante en un contexto en el que las alternativas terapéuticas son limitadas. Respecto al perfil de seguridad se considera que fue consistente con los datos obtenidos previamente y manejable realizando modificaciones en la dosis.

Discusión

El estudio COSMIC-311 fue un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, multicéntrico, cuyo objetivo primario fue evaluar la eficacia y seguridad de cabozantinib como monoterapia en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico, en aquellos pacientes que eran refractarios o no elegibles para el tratamiento con yodo radioactivo, y que habían tenido una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento dirigido a VEGFR.

Las características basales demográficas de los pacientes y de la enfermedad estuvieron generalmente equilibradas entre ambos grupos de tratamiento en la población por ITT (N=187). En los dos grupos los sujetos fueron mayoritariamente blancos con una mediana de 66 años. Alrededor del 50% en cada grupo de tratamiento era <65 años o ≥65 años y el 63% en cada grupo había recibido previamente lenvatinib. Las características basales de la historia de la enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio reflejaron a la población a la que está dirigida el tratamiento.

La mayoría de los pacientes fueron refractarios a la terapia previa con yodo radioactivo, la causa más común fue la progresión de la enfermedad a pesar de la afección a yodo radioactivo (>60% en ambos grupos de tratamiento). Respecto al tratamiento previo, los criterios de inclusión permitían incluir a pacientes que habían recibido un máximo de dos medicamentos previos ITK dirigidos a VEGFR. Sin embargo, >70% de los pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron solo un ITK-VEGFR. De estos, el 63% en cada grupo recibió tratamiento previo con lenvatinib. Se administró previamente sorafenib a un 62% de los pacientes del grupo tratado con cabozantinib y a un 56% en el grupo placebo. Alrededor del 25% de los sujetos del grupo tratado con cabozantinib vs 21% grupo tratado con placebo recibieron previamente ambos tratamientos, lenvatinib y sorafenib.

El análisis primario intermedio preespecificado de SLP para la población ITT incluyó a 187 sujetos (125 tratados con cabozantinib y 62 con placebo, mediana de seguimiento de 6,24 meses). Se observó un beneficio estadísticamente significativo de la SLP en el grupo tratado con cabozantinib respecto al placebo (HR=0,22, IC 96% [estratificado]: 0,13; 0,36, valor p (test log-rank estratificado) <0,0001). Los datos de la SLP fueron muy poco maduros para el grupo tratado con cabozantinib (25% de eventos vs. 69% eventos en el grupo placebo). No se pudo calcular la mediana de SLP en el grupo de cabozantinib (IC 96%: 5,7; No estimado) y en el grupo placebo fue 1,9 meses (IC 96%: 1,8; 3,6). Las principales causas de la censura fueron la ausencia de eventos en la última evaluación adecuada (54% en el grupo tratado con cabozantinib y 16% grupo placebo) y de datos post-basales en la evaluación adecuada del tumor (18% en el grupo tratado con cabozantinib y 13% grupo placebo). Muy pocos pacientes fueron censurados debido a 2 o más evaluaciones adecuadas del tumor perdidas. El bajo número de censuras debidas a la ausencia de evaluación adecuada del tumor reafirma el tamaño del efecto de la censura informativa. Los resultados de los análisis de sensibilidad y otros análisis suplementarios fueron consistentes con los resultados del análisis de eficacia primario apoyando su robustez.

Los datos que proporcionó el análisis de SLP realizado con la población completa ITT en la fecha de corte de datos 8 de febrero 2021 (N=258, 170 en el grupo tratado con cabozantinib y 88 en el grupo placebo, mediana seguimiento 10,1 meses) mostraron un HR=0,22 (IC 96% (estratificado): 0,15; 0,32, valor p (test log-rank estratificado) <0,0001). La mediana de SLP fue 11 meses (IC 96%: 7,4; 13,8) en el grupo tratado con cabozantinib y 1,9 meses (IC 96%: 1,9; 3,7) en el grupo tratado con placebo. Los resultados de la población del análisis primario ITT (N=187, mediana de seguimiento de 11,9 meses) estuvieron en línea con los observados en la población completa por ITT (N=258). La mediana de la SLP en el grupo placebo fue corta (1,9 meses en todos los análisis) lo que indica que se trata de una población de pacientes con una rápida progresión de la enfermedad. Los datos obtenidos de las curvas de Kaplan Meier muestran una separación que favorece a cabozantinib, sin que se crucen ambas curvas.

Para el análisis de la variable principal preespecificada de la población OITT (N=100; 67 en el grupo de cabozantinib y 33 en el grupo placebo), la mediana de seguimiento fue 8,85 meses, la fecha de corte fue el 19 de agosto de 2020. Sin embargo, el análisis primario no rechazó la hipótesis de la TRO al nivel preespecificado de alfa al 1%. El efecto observado

en la TRO en el grupo tratado con cabozantinib fue bastante modesto 15% (IC 99%: 5,8; 29,3) vs. 0% (IC 99%: 0,0; 14,8) en el grupo placebo (valor $p=0,0281$). Todas las respuestas que se obtuvieron en el grupo tratado con cabozantinib fueron parciales (10/67) respecto a ninguna en el grupo placebo. La tasa de enfermedad estable fue superior en el grupo tratado con cabozantinib respecto al grupo placebo (69% vs. 42%, respectivamente). Esto podría implicar que el efecto de cabozantinib en la SLP puede ser fundamentalmente debido a la estabilización de la enfermedad, más que a la disminución del tumor. Los datos actualizados en la población completa por ITT, en la fecha de corte de datos 8 febrero 2021, fueron consistentes con los resultados obtenidos en el CCO1.

La variable secundaria SG en la población por ITT (fecha de corte 19 de agosto de 2020) proporcionó datos poco maduros (86% y 77% de los pacientes censurados grupo cabozantinib y placebo). La mediana no se obtuvo en ninguno de los grupos de estudio. HR fue 0,54 (IC 95% [estratificado]: 0,27; 1,11), con un valor de p (test log-rank estratificado) = 0,0879. En el grupo tratado con placebo 19 sujetos posteriormente recibieron cabozantinib, lo que supuso un 29% de los sujetos tratados con placebo. Estos sujetos fueron analizados en el grupo placebo para el análisis de SG bajo los principios ITT. Por lo que el grupo placebo obtuvo mejores resultados de lo esperado. En el análisis de datos actualizado de la población completa ITT (CCO2), a fecha de corte de datos 8 de febrero de 2021, el número de pacientes que cambió del grupo placebo al grupo tratado con cabozantinib aumentó de 19 a 40. En la población completa ITT, el HR fue 0,76 (IC 95% estratificado: 0,45, 1,31).

El cuestionario EQ-5D-5L (que incluye el índice-EQ y EQ-VAS) proporcionó IC 95% que se solaparon en la mayoría de las medidas realizadas en ambos grupos de tratamiento. Teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en el grupo placebo tuvieron una progresión rápida y posteriormente cambiaron al grupo de tratamiento con cabozantinib, el periodo de tiempo donde se produjo una comparación real entre la calidad de vida de los pacientes tratados con placebo y cabozantinib fue breve.

En general, el tipo de EA notificados en el estudio COSMIC-311 fue consistente con los EA reportados previamente para cabozantinib y no se identificaron señales nuevas. Se consideraron 187 sujetos para realizar la evaluación de seguridad, 125 del grupo de cabozantinib y 62 del grupo placebo. El tamaño de la población de seguridad fue suficiente para detectar los EA comunes, pero no para detectar los potenciales efectos adversos raros. La duración de la exposición fue una mediana de 4,4 meses en el grupo tratado con cabozantinib y 2,3 meses en el grupo placebo. La exposición de 4,4 meses es un periodo limitado de tiempo, que dificulta la detección de potenciales eventos adversos a largo plazo o de aquellos que aparezcan de forma retardada.

Se produjo con mayor frecuencia reducciones de la dosis o interrupciones por EA en el grupo tratado con cabozantinib (78%) respecto al grupo placebo (27%), estos acontecimientos ocurrieron de forma similar a como lo hicieron en los estudios de CCR y CHC. La incidencia de EA relacionados con el tratamiento también fue superior en el grupo tratado con cabozantinib respecto al grupo placebo (90% vs. 52%). Los EA que se notificaron en $\geq 20\%$ de los sujetos en el grupo tratado con cabozantinib incluyeron diarrea, SEPP, hipertensión, fatiga, aumento de ALT y AST, náuseas, disminución del apetito e hipocalcemia. Los EA de grado 3-4 se notificaron en un 57% de los sujetos tratados con cabozantinib y un 26% del grupo placebo. Entre otros EA de grado 3-4 se incluyeron SEPP, fatiga, diarrea, hipertensión e hipocalcemia. Se registraron 31 muertes durante el estudio, un 14% en el grupo tratado con cabozantinib y un 16% en el grupo placebo. No se consideró por el investigador que las muertes estuvieran relacionadas con el tratamiento.

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-quinasa, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CDT en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (23). Para la autorización de lenvatinib se proporcionaron datos de dos ensayos clínicos: un ensayo de fase II y otro de fase III (estudio SELECT). El estudio SELECT fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se realizó para demostrar la eficacia y seguridad de lenvatinib. En este ensayo se incluyeron a 392 pacientes con CDT y que habían sido refractarios a lodo 131 y con evidencia de progresión radiológica por criterios RECIST 1.1. Un 23% de los pacientes habían

recibido un tratamiento previo dirigido a VEGF/VEGFR, de los que aproximadamente un 77% fue tratado con sorafenib. El objetivo primario fue la SLP evaluada de forma centralizada e independiente. La mediana de la SLP fue 18,3 meses en el grupo tratado con lenvatinib respecto a 3,6 meses en el grupo placebo (HR 0,21, IC 99%: 0,14; 0,31, valor $p < 0,0001$). En concreto en el subgrupo de pacientes que había recibido un tratamiento previo frente a VEGF/VEGFR, la SLP fue 15,1 meses vs. 3,6 en el grupo placebo (HR 0,22, IC 95: 0,12; 0,41, valor $p < 0,0001$). Por lo tanto, lenvatinib podría considerarse una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con sorafenib (11,12,24).

La variable secundaria, TRO fue 64,8% en los pacientes que recibieron lenvatinib y 1,5% en el grupo placebo. Cuando se realizó el primer análisis de eficacia, la diferencia en la SG no alcanzó la significación estadística (SG 6 meses 90,7% vs. 85,3%; 12 meses 81,6% vs. 70,0%; 18 meses 72,3% vs. 63%; HR 0,73; IC 95%: 0,50; 1,07; valor $p = 0,1$). Hay que tener en cuenta que un 83,2% de los pacientes aleatorizados al grupo placebo recibieron después lenvatinib. Después se ha realizado un análisis con más eventos y siguiendo el modelo RPSFT (*Rank-Preserving Structural Failure Time*), para ajustar los efectos del cruzamiento, que confirmaría el beneficio en la SG (HR 0,53, IC 95%: 0,34; 0,82; valor $p = 0,0051$) (24,25).

Los EA notificados con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib fueron: hipertensión arterial (67,8%), diarrea (59,4%), astenia (59,0%), disminución del apetito (50,2%), pérdida de peso (46,4%), náuseas (41%), estomatitis (35,6%), proteinuria (32,2%) y eritrodismesia palmoplantar (31,8%). Un 75,9% de los sujetos desarrolló un EA de grado 3 o superior. Los EA de especial interés incluyeron eventos tromboembólicos, insuficiencia renal y hepática, fístula gastrointestinal, alargamiento del intervalo QT corregido y el síndrome de leucoencefalopatía reversible. Se interrumpió el tratamiento en más pacientes en el grupo tratado con lenvatinib respecto al grupo placebo (82,4% vs. 18,3%), así como en la reducción de la dosis (67,8% vs. 4,6%) y en la suspensión del tratamiento (14,2% vs 2,3%). Se produjeron seis fallecimientos en el grupo lenvatinib (2,3%) y ninguno en el grupo placebo, que se consideraron relacionados con el tratamiento por los investigadores (25,26).

Selpercatinib ha obtenido autorización condicional para el tratamiento de adultos con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib (15).

El cáncer de tiroides es el segundo tumor más frecuente con fusiones NTRK con una incidencia que se encuentra entre el 5 y el 25%. Están autorizados dos medicamentos que han mostrado respuesta frente a este tipo de tumores: Entrectinib y larotrectinib (5).

Entrectinib ha obtenido la autorización condicional, en su indicación para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen NTRK,

- quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y
- que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK
- quienes no tienen opciones terapéuticas satisfactorias (14).

Larotrectinib ha obtenido la autorización condicional en la indicación de tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen NTRK, con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias (13).

Actualmente, no se dispone de estudios comparativos directos que permita establecer la superioridad en términos de eficacia y seguridad entre cabozantinib, lenvatinib, selpercatinib, entrectinib y larotrectinib. Además, selpercatinib, larotrectinib y entrectinib tienen indicación en pacientes que presenten fusión del gen RET o NTRK. Se debe considerar que cabozantinib, lenvatinib y selpercatinib están autorizados en adultos. Entrectinib está indicado a partir de los 12

años mientras que larotrectinib está autorizado en toda la población pediátrica y en adultos. También se podría señalar la conveniencia en la administración de cabozantinib en adultos cuya dosis recomendada es un comprimido de 60 mg, mientras que la de lenvatinib son dos cápsulas de 10 mg y una de 4 mg.

Conclusión

Cabozantinib ha mostrado un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión respecto a placebo (HR=0,22, IC 96% [estratificado]: 0,13; 0,36, valor p (test estratificado log-rank)<0,0001), en pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa y con buen estado funcional (ECOG 0 a 1). En el análisis actualizado de datos en la población ITT completa, la mediana de SLP fue 11 meses (IC 96%: 7,4; 13,8) en el grupo tratado con cabozantinib y 1,9 meses (IC 96%: 1,9; 3,7) en el grupo tratado con placebo. El efecto observado en la SLP se confirmó en el análisis de subgrupos preespecificado. La TRO no alcanzó el nivel de significación estadística establecido, siendo por tanto la SLP la única de las dos variables principales en demostrar un beneficio frente a placebo. En relación a la supervivencia global los datos no fueron lo suficientemente maduros para realizar una estimación fiable y el *cross over* del estudio no permite una interpretación adecuada de la supervivencia global.

Respecto al perfil de seguridad, el 90% de los eventos adversos en el grupo de cabozantinib y el 52% en el grupo placebo se consideraron relacionados con el tratamiento. Se produjeron más modificaciones (reducciones o interrupciones) en el grupo tratado con cabozantinib que en el grupo placebo (78% vs. 27%). No obstante, los datos obtenidos fueron consistentes con la información proporcionada por los estudios desarrollados previamente.

En consecuencia, cabozantinib podrá ser una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con CDT, localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible al tratamiento con yodo radioactivo, que hayan progresado durante o después de al menos una terapia sistémica previa. Lenvatinib supone una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes adultos con CDT en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo, que hayan sido tratados previamente con un tratamiento dirigido a VEGF/VEGFR.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Endocrinología (SEEN), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Cabometyx® (Cabozantinib)	Lenvima® (Lenvatinib)
Presentación	Comprimidos (60 mg)	Cápsulas duras (10 mg y 4 mg)
Posología	<p>La dosis recomendada es 60 mg una vez al día.</p> <p>El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis. Si es necesario reducir la dosis, se recomienda 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios</p>	<p>Para evitar la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis, se debe administrar previamente algún tratamiento para náuseas, vómitos y diarrea.</p> <p>La dosis diaria recomendada es de 24 mg (dos cápsulas 10 mg y una 4 mg).</p> <p>La dosis diaria se modificará según necesidad de acuerdo al control de dosis/toxicidad.</p>
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de pacientes adultos con CDT localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI) que ha progresado durante o después de terapia sistémica previa.	Tratamiento de pacientes adultos con CDT en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con RAI.
Efectos adversos	<p>Las reacciones adversas (RA) más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población CDT incluyeron diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP), hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, aumento de la alanina y aspartato aminotransferasa e hipocalcemia.</p> <p>Las RA graves más frecuentes en la población CDT (con una incidencia de $\geq 1\%$) son diarrea, efusión pleural, neumonía, embolia pulmonar, disnea, trombosis venosa profunda, hipertensión, anemia, hipocalcemia, osteonecrosis mandibular, dolor, SEPP, vómitos e insuficiencia renal.</p>	<p>Las RA más frecuentes ($\geq 30\%$ pacientes) son hipertensión arterial, diarrea, disminución del apetito, pérdida de peso, fatiga, náuseas, proteinuria, estomatitis, vómitos, disfonía, cefalea y SEPP.</p> <p>Las RA graves más importantes fueron disfunción y insuficiencia renal (2,4 %), tromboembolias arteriales (3,9 %), insuficiencia cardíaca (0,7 %), hemorragia tumoral intracraneal (0,7 %), SEPR/SLPR (0,2 %), insuficiencia hepática (0,2 %) y tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular [1,1 %], accidente isquémico transitorio [0,7 %] e infarto de miocardio [0,9 %]).</p>

Referencias

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, EUCAN. Available from: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. (Acceso junio 2022).
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2022. May 5, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
5. Gallardo E, Medina, J Sánchez, JC, Viúdez A, Grande E, Porras I, et al. SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020. 22, 223–235.
6. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054–1067.
7. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO. Clinical Practice Guidelines – Thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2019. 30; 12: 1856-1883.
8. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1996. 37(4):598-605.
9. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2892-9.
10. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Jun;20(6):674-5.
11. S. Filetti, C. Durante, D.M. Hartl, S. Leboulleux, L.D. Locati, K. Newbold, M.G. Papotti, A. Berruti, ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022.
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con Iodo 131. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenvatinib-Lenvima-cancer-tiroides.pdf>
13. Ficha Técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf
14. Ficha técnica de Rozlytrek® (entrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf
15. Ficha técnica Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf
16. Ficha técnica Cabometyx® (Cabozantinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136002/FT_1161136002.html
17. Cabometyx Public Assessment Report. Procedure No. EMA/CHMP/73098/2022.



18. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1126-1138. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
19. Brose, MS, Robinson, BG, Sherman, SI, Barbara Jarzab MD, PhD, Chia-Chi Lin MD, PhD, Fernanda Vaisman MD, PhD, Ana O. Hoff MD, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer.* 2022; 128(24): 4203- 4212. doi:10.1002/cncr.34493
20. Ficha Técnica Cometriq®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113890004/FT_113890004.html
21. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017 Jun;27(6):751-756.
22. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340-66. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-302-1>
23. Ficha Técnica Lenvima® (lenvatinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151002002/FT_1151002002.html#5-propiedades-farmacol-gicas
24. European Public Assessment Report Lenvima®. Procedure No. EMEA/H/C/003727/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf
25. Guo M, Sherman S, Wirth L, Schlumberger M, Dutcus C, Robinson B, et al. Overall survival gain with lenvatinib vs. placebo in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): An updated analysis. *European Cancer Congress.* 2015
26. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine.* 2015;372(7):621-30