



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Lenvima®) en cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con Iodo 131

IPT, 2/2017. V1

Fecha de publicación: 17 de enero de 2017[†]

El carcinoma de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente, si bien solo representa menos del 1% de todos los cánceres (1). De acuerdo con la *European Cancer Observatory* (EUCAN), en la Unión Europea 36.864 nuevos casos de cáncer de tiroides (6,5 por 100.000 habitantes) fueron diagnosticados en 2012 y 3.602 murieron como consecuencia del mismo (0,4 por 100.000 habitantes) (2). En España, la edad media de aparición del cáncer de tiroides se sitúa entre los 40-50 años, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. En cuanto a 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 2012 de 2,7 y 4,8 por 100.000 habitantes en varones y en mujeres, respectivamente; y una tasa de mortalidad de 0,3 y 0,4 por 100.000 habitantes (2). La prevalencia de cáncer de tiroides ha aumentado de forma significativa en los últimos años (3, 4). Este hecho parece deberse solo en parte a la instauración de programas de cribado por ecografía.

Histológicamente, el carcinoma de tiroides se suele clasificar en: carcinoma diferenciado (CDT), medular y anaplásico. Dentro de los CDT, que representan la inmensa mayoría de los cánceres de tiroides (90%), se distinguen el carcinoma papilar y el folicular. En general el pronóstico para estos tipos de cáncer de tiroides en el momento del diagnóstico es bueno, con una tasa de supervivencia a 5 años de un 98% (3), y a 10 años superior a un 85% (1). El carcinoma diferenciado de tiroides habitualmente se presenta como un nódulo tiroideo único y los pacientes suelen encontrarse habitualmente libres de síntomas. El tratamiento habitual del CDT consiste en cirugía (habitualmente en nuestro medio tiroidectomía total, acompañada o no de linfadenectomía del compartimento central) seguida en la mayoría de los casos de tratamiento con Iodo 131 y tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras. A pesar de dicho tratamiento, aproximadamente un 25% de los pacientes presenta recidiva/ persistencia tumoral a largo plazo, ya sea a nivel locorregional (16% aproximadamente) o a distancia (8%) (5, 6). La presencia de metástasis a distancia se asocia a unas tasas de supervivencia de aproximadamente un 50% a 5 años (3, 7), un 40% a 10 años (7), y un 30% a 15 años (7, 8). Los principales factores pronósticos en pacientes con enfermedad metastásica son la edad, el tamaño de las metástasis y la habilidad de éstas para captar Iodo 131 (7). Durante el seguimiento, aproximadamente una tercera parte de los casos metastásicos pierden la capacidad de captar Iodo 131, hecho que habitualmente se asocia a un comportamiento más agresivo. Se estima que la incidencia anual del CDT refractario a Iodo 131 es de 0,1 casos por 100.000 habitantes. La supervivencia a 10 años de este grupo de pacientes se aproxima a un 10% (8, 9).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de abril de 2016

Sorafenib es el único inhibidor de tirosinaquinasas que tiene autorización por la EMA (desde 2014) para el tratamiento del CDT en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con Iodo 131. Su uso se ha asociado en ensayos clínicos a supervivencia libre de progresión de aproximadamente 10 meses, sin evidencia de beneficio, por el momento, en términos de supervivencia global (10). Asimismo, doxorubicina está aprobado para el tratamiento del CDT en algunos países europeos. Sin embargo, su autorización está basada en ensayos de un solo brazo en los que se alcanzó un 30% de tasa de respuesta (11) y no hay evidencia de que mejore la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión, por lo que no se recomienda su uso en guías de práctica clínica (12).

LENVATINIB (LENVIMA®)

Lenvatinib (Lenvima®) está indicado para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (papilar/ folicular/ Hürthle) en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica en progresión refractaria al tratamiento con Iodo 131. El tratamiento con lenvatinib deberá ser iniciado y supervisado por facultativos con experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides y en el tratamiento con inhibidores de tirosinaquinasas.

Lenvima® se presenta en cápsulas duras de 10 y 4 mg de mesilato de lenvatinib. La dosis de inicio recomendada es de 24 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. La dosis podrá reducirse en función de la presencia de efectos secundarios. En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 14 mg. El tratamiento con lenvatinib puede mantenerse hasta la pérdida de beneficio clínico o presencia de toxicidad inaceptable.

Farmacología

Lenvatinib (E7080) es un inhibidor oral multiquinasas selectivo de VEGFR-1-3, FGFR-1-4, RET, c-KIT, and PDGFR α . Por su modo de interacción con VEGFR2, que consiste en la unión del fármaco no solo al sitio de unión al ATP sino a regiones alostéricas vecinas, en conformación activa (DFG-in) ha sido clasificado como inhibidor de quinasas tipo V. Este hecho parece implicar una velocidad de disociación del receptor más lenta que otros tipos de inhibidores (13). *In vivo*, la administración de lenvatinib reduce la angiogénesis inducida por células tumorales e inhibe el crecimiento tumoral de un rango de modelos de xenoinjertos tumorales de líneas de cáncer de tiroides humana en ratones atímicos (14, 15). Las propiedades farmacocinéticas de lenvatinib han sido caracterizadas en al menos 16 estudios en diversas poblaciones. Tras la administración oral de lenvatinib, la absorción es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente entre 1 y 4 horas después de dicha administración. La biodisponibilidad oral de lenvatinib se estima en torno a un 85%.

La ingesta simultánea de alimentos con alto contenido en grasa retrasa la velocidad de absorción (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas más tarde), pero no afecta significativamente a la exposición a lenvatinib, por lo que puede ser tomado con las comidas (16, 17). Lenvatinib tiene una unión a proteínas plasmáticas, fundamentalmente albúmina, *in vitro* de aproximadamente el 98-99%. En humanos lenvatinib es metabolizado ampliamente por las vías de aldehído oxidasa, CYP3A4 y glutatión. Aproximadamente 2/3 de los metabolitos de lenvatinib son eliminados por vía digestiva y 1/4 por vía renal. La vida media plasmática de lenvatinib es de aproximadamente 28 horas. La vida media y la exposición a lenvatinib no experimentan alteraciones significativas en pacientes con fallo hepático o renal leve y moderado (18, 19).

Eficacia

La eficacia de lenvatinib en carcinoma de tiroides derivado del epitelio folicular refractario al yodo radioactivo se basa en dos ensayos fase II (20, 21) y un ensayo fase III (estudio SELECT) (22).

El estudio SELECT es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para demostrar la eficacia y seguridad de lenvatinib 24 mg al día (22). Incluyó 392 pacientes con CDT refractario a Iodo 131 y evidencia de progresión radiológica (por criterios RECIST 1.1) en los 12 meses previos al reclutamiento. Dicha progresión fue evaluada de forma centralizada e independiente en cada caso. Se definió refractariedad al tratamiento con Iodo 131 como la presencia de al menos una de las siguientes situaciones: a) existencia de una o más lesiones sin evidencia de captación de Iodo 131 en rastreo tras dosis diagnóstica o terapéutica; b) progresión radiológica de la enfermedad a pesar del tratamiento con Iodo 131 en los 12 meses previos; o c) haber recibido una actividad acumulada de Iodo 131 superior a 600mCi (22,2GBq) si la última dosis fue administrada al menos 6 meses antes de la entrada en el estudio. La aleatorización fue estratificada por edad (≤ 65 años y > 65 años), tratamiento previo o no con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR (se permitió la inclusión de pacientes con 0 o 1 líneas previas de terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR) y región geográfica (Europa, Norteamérica y otras). El objetivo principal del estudio fue demostrar una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP, definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte por cualquier causa evaluada por revisión radiológica centralizada, independiente y ciega de acuerdo con criterios RECIST 1.1. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la tasa de respuesta radiológica objetiva global (TRO) y la supervivencia global (SG). Los pacientes asignados al brazo placebo pudieron acceder al tratamiento con lenvatinib tras la confirmación de progresión radiológica.

Los pacientes fueron aleatorizados con una relación 2:1 a recibir tratamiento con lenvatinib 24 mg al día ($n=261$) o placebo ($n=131$). De los 392 pacientes aleatorizados, un 49% eran mujeres, un 49,7% europeos y la edad mediana 63 años. El diagnóstico histológico fue de carcinoma papilar de tiroides en el 51,0% de los casos; folicular en el 19,1%; de células de Hürthle en el 17,8% y pobremente diferenciado en el 12,0%. El 99% de los pacientes presentó enfermedad metastásica: pulmonares en un 89,3%; linfáticas en un 51,5%; óseas en un 38,8%; hepáticas en un 18,1%; pleurales en un 16,3% y cerebrales en un 4,1% de los casos. La mayoría de los pacientes (54%) tenían una calidad de vida basal grado 0 de acuerdo con la escala ECOG, un 42,1% grado 1 y un 3,9% 2 o superior. La mediana de actividad acumulada de Iodo 131 recibida antes de la entrada en el estudio fue 350mCi (12,95 GBq). Un 23,7% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR (77% sorafenib, 9% sunitinib, 5% pazopanib, 9% otras). Estas características demográficas y de la enfermedad basales estaban distribuidas de forma similar entre ambos grupos de tratamiento, bien balanceadas, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

El estudio demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SLP en el grupo tratado con lenvatinib en comparación con el grupo placebo (HR 0,21 IC 99% (0,14-0,31); 18,3 meses vs 3,6 meses). La tasa de SLP a los 6 meses fue 77,5% en el brazo lenvatinib y 25,4% en el brazo placebo. El beneficio en términos de SLP se observó en todos los subgrupos preespecificados, independientemente de la edad, sexo, subtipo histológico, criterio de refractariedad a Iodo 131 o tratamiento previo con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR. La SLP con lenvatinib fue 18,7 meses (vs. 3,6 en el brazo placebo; HR 0,20 (0,14-0,27) $p < 0,0001$) en los pacientes que no habían recibido una línea previa de tratamiento contra VEGF/VEGFR y 15,1 meses (vs.

3,6 en el brazo placebo; HR 0,22 (0,12-0,41) $p < 0,0001$) en los que sí. El beneficio en SLP de lenvatinib frente a placebo se mantuvo independientemente de la presencia o no de mutaciones somáticas en BRAF o RAS.

Tabla 1. Resultados del estudio SELECT

Variables	Lenvatinib (n=261)	Placebo (n=131)	HR (IC 99%)
SLP, mediana (meses)	18,3	3,6	0,21 (0,14 - 0,31) $p < 0,001$
SG, mediana (meses)	ND*	ND*	0,73 (0,50 -1,07)† $p = 0,10$
Tasa de respuesta, n (%)	169 (64,8)	2 (1,5)	
- Respuesta completa	4 (1,5)	0	
- Respuesta parcial	165 (63,2)	2 (1,5)	28,87
- Enfermedad estable	60 (23,0)	71(54,2)	(12,46 -66,86)
- Enfermedad estable \geq 23 semanas	40 (15,3)	39(29,8)	$p < 0,001$
- Enfermedad progresiva	18 (6,9)	52(39,7)	
- No evaluable	14 (5,4)	6 (4,6)	
Tasa de control de la enfermedad, n (%)	229 (87,7)	73 (55,7)	5,05 (2,98-8,54)
Tasa de beneficio clínico, n (%)	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 tiempo mediano hasta la evidencia radiológica de respuesta con lenvatinib fue 2 meses (IC 95% 1,9 a 3,5 meses), si bien hasta en un 70,4% de los pacientes que mostraron respuesta radiológica completa o parcial a lenvatinib, esta se produjo en los primeros 30 días de tratamiento con 24 mg al día.

Lenvatinib fue eficaz asimismo sobre la enfermedad metastásica ósea (evidencia de progresión radiológica ósea en 23,7% de los pacientes tratados con lenvatinib frente a un 59,0% en el grupo placebo).

La diferencia en supervivencia global entre los grupos no alcanzó la significación estadística en el momento del primer análisis de eficacia (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; $p=0,1$). Se trata de un análisis prematuro ya que la mediana de supervivencia no se había alcanzado en ninguno de los grupos en el momento del análisis. Por otra parte, tras la confirmación de progresión radiológica por revisión independiente y centralizada, 109 (un 83,2%) pacientes aleatorizados al grupo placebo recibieron tratamiento con lenvatinib, hecho que puede afectar a los datos de supervivencia global. Si bien no se puede considerar como definitivo, un análisis posterior, realizado con mayor número de eventos y empleando un modelo RPSFT para ajustar por los efectos de cruzamiento, parece confirmar un beneficio en supervivencia global (mediana SG no alcanzada, superior a 30,9 meses vs. 19,7 meses, RPSFT HR 0,53; IC 95% 0,34-0,82; $p=0,0051$) (23).

Seguridad

El perfil de seguridad observado se muestra en línea con lo esperado para una molécula pequeña con actividad inhibitoria tirosinaquinasa, caracterizado principalmente por la aparición de hipertensión, toxicidad gastrointestinal (diarrea, mucositis, anorexia) y toxicidad cutánea (síndrome mano-pie, erupciones), siendo limitada la toxicidad hematológica observada. Los efectos secundarios observados en pacientes con CDT tratados con la dosis de 24 mg no fueron diferentes de los descritos en estudios en cáncer renal y en otros tumores sólidos (24).

En el estudio SELECT, la duración mediana del tratamiento fue 13,8 meses con lenvatinib frente a 3,9 meses con placebo. Lenvatinib fue más tóxico que placebo, puesto que el 97,3% de los pacientes que recibieron el tratamiento desarrollaron algún efecto adverso y un 75,9% algún efecto adverso grado 3 o superior; frente a un 59,5% y 9,9% en el brazo placebo. Las diferencias no fueron tan evidentes para los efectos adversos grado 4 (lenvatinib 11,9%; placebo 7,6%) ni después de ajustar por el tiempo de tratamiento (lenvatinib 0,93 vs. placebo 0,78 efectos adversos serios no fatales por paciente y año) (25). El efecto adverso más frecuente fue hipertensión arterial (67,8%; 41,8% grado ≥ 3), seguido de diarrea (59,4%; 8% grado ≥ 3), astenia (59,0%; 9,2% grado ≥ 3), disminución del apetito (50,2%; 5,4% grado ≥ 3), pérdida de peso (46,4%; 9,6% grado ≥ 3), náuseas (41%; 2,3% grado ≥ 3), estomatitis (35,6%; 4,2% grado ≥ 3)(22), proteinuria (32,2%; 10,0% grado ≥ 3) y eritrodismetasia palmoplantar (31,8%; 3,4% grado ≥ 3).

Otros efectos adversos menos frecuentes pero de especial interés fueron eventos tromboembólicos arteriales (5,4%; 2,7% grado ≥ 3) y venosos (5,4%; 3,8% grado ≥ 3), insuficiencia renal (4,2%; 1,9% grado ≥ 3), insuficiencia hepática (0,4% grado ≥ 3), fistula gastrointestinal (1,5%; 0,8% grado ≥ 3), alargamiento del intervalo QT corregido (8%; 1,5% grado ≥ 3) y el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (0,4%; 0% grado ≥ 3). En los pacientes en tratamiento con lenvatinib los niveles de TSH se elevaron después del primer mes de tratamiento, con un pico en el segundo mes, y, en concreto, un 61,5% de los pacientes experimentaron un aumento $> 0,5\text{mU/L}$. Si bien el significado clínico de dicho aumento no está claro, es necesario un control periódico y frecuente de la función tiroidea para ajustar la dosis de levotiroxina y mantener la TSH en los rangos recomendados por las guías de práctica clínica para este escenario (22).

Se observaron 118 muertes antes del análisis de eficacia primaria: 71 en el brazo lenvatinib (27,2%) y 47 en el grupo placebo (35,9%) ($p=0,08$). La gran mayoría de ellas fueron consecuencia de la progresión de la enfermedad (74,6% y 74,5% de las ocurridas con lenvatinib y placebo, respectivamente). En 20 casos del brazo de tratamiento con lenvatinib (7,7%) y 6 casos del brazo placebo (4,6%) acontecieron efectos adversos fatales. Seis de los fallecimientos en el grupo lenvatinib (2,3%) y ninguno de los del grupo placebo fueron considerados relacionados con el tratamiento por los investigadores. Estos fueron: un embolismo pulmonar, un ictus hemorrágico, un caso de deterioro general del estado de salud y 3 casos de muerte o muerte súbita de los que no se dispone de descripción adicional (22).

La dosis de tratamiento fue interrumpida, reducida o suspendida definitivamente por problemas de tolerabilidad en un 82,4%, un 67,8% y un 14,2% de los pacientes en el brazo lenvatinib y en un 18,3%, un 4,6% y un 2,3% de los pacientes en el grupo placebo, respectivamente. La dosis media de lenvatinib fue 17,2 mg. Los efectos adversos que con mayor frecuencia llevaron a la reducción o interrupción de dosis fueron diarrea (22,6%), hipertensión (19,9%), proteinuria (18,8%) y disminución del apetito (18,0%), siendo la hipertensión (1,1%) y la astenia (1,1%) los que más frecuentemente llevaron a la suspensión. La mediana de tiempo hasta la primera reducción o interrupción de dosis fue 2,8 meses (22).

Si bien lenvatinib no se asocia con un alargamiento significativo del intervalo QT corregido en sujetos sanos (26), un 8% de los pacientes asignados al fármaco en el estudio SELECT presentaron esta alteración (un 1,5% grado ≥ 3) (22). Es probable que, tanto en el estudio como en la práctica clínica, lenvatinib se emplee de forma conjunta con otros fármacos asociados al alargamiento del QT (ej. antagonistas 5HT₃). En estos casos, y en todos aquellos con factores de riesgo (insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, QT largo

congénito, alteraciones hidroelectrolíticas...) es necesario un control periódico electrocardiográfico.

El estudio no se acompañó de un estudio de calidad de vida ni de un estudio de resultados percibidos por los pacientes (22).

DISCUSIÓN

Tradicionalmente los pacientes con CDT refractario al tratamiento con Iodo 131 en progresión, no candidatos a cirugía ni radioterapia no han dispuesto de un tratamiento eficaz para su enfermedad lo que ha supuesto un muy mal pronóstico a corto plazo. En ocasiones han recibido tratamiento con quimioterapia sistémica (fundamentalmente regímenes basados en adriamicina y platino) si bien no existe tratamiento de elección y todos ellos parecen otorgar un beneficio muy limitado en términos de SLP a expensas de un no despreciable perfil de toxicidad (11), por lo que las guías de diversas sociedades científicas desaconsejan su uso rutinario en este escenario y se pronuncian a favor del empleo de inhibidores de tirosinaquinasas (27). El primer fármaco inhibidor de tirosinaquinasas aprobado para el tratamiento del CDT refractario al tratamiento con Iodo 131 y en progresión ha sido sorafenib. Si bien, actualmente, la progresión tumoral puede ser ralentizada con dicho tratamiento sigue siendo una enfermedad incurable con tasas de supervivencia media en torno a 3 años (9, 10).

En la actualidad no existe un consenso unánime en la definición de los criterios de refractariedad al tratamiento con Iodo 131 en pacientes con CDT. De forma general, los criterios empleados en el estudio SELECT (22) deben considerarse adecuados de acuerdo con la opinión de expertos y aplicables a la práctica clínica habitual. La mayoría de los expertos consideran la ausencia de captación de Iodo 131 en el rastreo tras dosis terapéutica ($\geq 100\text{mCi}$) por parte de lesiones evidentes en otras pruebas de imagen o la evidencia de progresión radiológica tras la administración de dosis terapéutica de Iodo 131 como los principales criterios de refractariedad al tratamiento (28). La ausencia de captación de Iodo 131 en un rastreo tras dosis diagnóstica (ej. 4 mCi) o la presencia de una elevada captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en un FDGPET parecen factores predictores de mala respuesta al tratamiento con Iodo 131 pero no existe consenso unánime sobre su empleo sobre criterio de refractariedad. El tiempo desde la administración de Iodo 131 hasta la evidencia de progresión radiológica necesario para la definición de refractariedad al tratamiento es objeto de discusión, y diferentes puntos de corte (12, 14, 16, 18 meses) han sido propuestos. Sin duda, el criterio 'haber recibido una actividad acumulada de Iodo 131 superior a 600mCi' es el más controvertido de todos, ya que algunos pacientes se benefician de recibir tratamiento con Iodo 131 a pesar de haber superado este límite arbitrario. Es previsible que, en el futuro, el desarrollo de terapias que modifiquen la expresión del simportador de yodo y sodio (NIS) en las células de cáncer de tiroides conlleve la modificación de los criterios empleados para la definición de refractariedad al tratamiento con Iodo 131 (29). La decisión de considerar que un paciente no se beneficia de un nuevo tratamiento con Iodo 131 probablemente deba individualizarse en cada caso, en función de las variables citadas y de otras como la edad, comorbilidades, características del tumor, carga tumoral, dosis previa de Iodo 131 recibida, beneficio esperado de la terapia alternativa. Es recomendable que dicha decisión sea tomada de forma consensuada por un equipo multidisciplinar con experiencia en el tratamiento de pacientes con CDT.

Los resultados del estudio principal (SELECT) que ha dado lugar a la aprobación de lenvatinib, demostraron la superioridad del tratamiento experimental respecto a placebo en términos del objetivo primario del estudio, SLP, para una población con CDT refractario a Iodo 131 en progresión radiológica en los últimos 12

meses. Un incremento mediano de tiempo hasta la progresión o muerte de aproximadamente 15 meses con respecto a placebo (mediana de 18,3 meses para el brazo de lenvatinib y 3,6 meses para placebo), se considera que produciría un beneficio clínicamente muy relevante en el contexto de esta indicación. Los resultados obtenidos según los análisis de subgrupos preespecificados: tratamiento previo (sí/ no), zona geográfica y edad, fueron consistentes con los hallazgos principales. Los pacientes incluidos en el ensayo podían haber estado en tratamiento previo con otro inhibidor de tirosinaquinasa. El incremento observado en SLP de aproximadamente 12 meses en el subgrupo de pacientes en progresión a tratamiento previo con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR (15,1 meses vs. 3,6 meses) debe considerarse igualmente muy relevante. A pesar de este claro beneficio en SLP, lenvatinib no ha conseguido demostrar beneficio en el primer análisis de supervivencia global respecto a placebo, lo que podría explicarse por el escaso número de eventos y el elevado porcentaje de pacientes en el brazo placebo (83,2%) que recibieron lenvatinib a la progresión. Un análisis posterior, realizado con mayor número de eventos y empleando un modelo RPSFT para ajustar por los efectos de cruzamiento, parece confirmar un beneficio en supervivencia global (23).

El tratamiento con lenvatinib se asoció con una elevada toxicidad (97,3% de los pacientes desarrollaron algún efecto adverso, 75% grado ≥ 3). El efecto adverso más frecuente fue la hipertensión (grado ≥ 3 en algo más del 40% de los pacientes tratados con lenvatinib) lo que obliga a monitorizar estrechamente los valores de tensión arterial. Otros efectos adversos menos frecuentes pero que con frecuencia condicionaron la reducción/interrupción de dosis fueron diarrea, proteinuria y disminución del apetito. Las diferencias entre el grupo lenvatinib y el grupo placebo en efectos adversos grado 4 no fueron especialmente llamativas. Sin embargo, la presencia de 6 fallecimientos presumiblemente relacionados con el fármaco de acuerdo con el criterio de los investigadores no deja de ser un hecho preocupante.

Lamentablemente no se dispone de un estudio de resultados percibidos por los pacientes ni de calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio SELECT. Este estudio es especialmente necesario teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos del fármaco y el hecho de que en el estudio se incluyeron pacientes asintomáticos. Hasta la fecha los únicos resultados de calidad de vida de los que disponemos provienen de un estudio observacional cuyos resultados no son concluyentes (30).

A día de hoy sorafenib es, junto a lenvatinib, el único tratamiento aprobado específicamente para el tratamiento de pacientes con CDT refractario a Iodo 131 y en progresión. Sorafenib recibió esta aprobación fundamentalmente sobre la base de los resultados de un estudio fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio DECISION) (10). En dicho estudio 417 pacientes con CDT refractario a tratamiento con Iodo 131 fueron aleatorizados a recibir sorafenib o placebo. Los pacientes debían presentar progresión radiológica en los 14 meses previos a la inclusión en el estudio. Se definió enfermedad refractaria a Iodo 131 como: a) presencia de al menos una lesión sin avidez por Iodo 131 en el rastreo realizado tras dosis elevada ($\geq 100\text{mCi}$); b) evidencia de progresión en menos de 16 meses tras la administración de Iodo 131; c) evidencia de progresión radiológica tras dos tratamientos con Iodo 131 administrados con un intervalo entre ellos inferior a 16 meses; o d) haber recibido una actividad acumulada de Iodo 131 superior a 600mCi (22,2GBq). Los pacientes fueron aleatorizados con una relación 1:1 a recibir tratamiento con sorafenib 400 mg cada 12 horas (n= 207) o placebo (n= 210). De los 417 pacientes, un 52,2% eran mujeres y la edad mediana fue 63 años. El diagnóstico histológico fue de carcinoma papilar de tiroides en el 56,3% de los

casos; folicular en el 7,7%; de células de Hürthle en el 17,7% y pobremente diferenciado en el 9,6%. El 96,4% de los pacientes presentó enfermedad metastásica: pulmonares en un 86,1%; linfáticas en un 51,3% y óseas en un 27,1%. Las características demográficas y de la enfermedad basales estaban distribuidas de forma similar entre ambos grupos de tratamiento, bien balanceadas, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas. El estudio alcanzó el objetivo principal, y el tratamiento con sorafenib se asoció a un incremento significativo de la SLP (10,8 vs 5,8 meses; HR 0,587 IC 95% 0,45-0,75; $p < 0,0001$). El análisis de supervivencia global realizado 9 meses tras el análisis de SLP no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (mediana de SG no alcanzada en el brazo sorafenib vs. 36,5 meses en el brazo placebo; HR 0,884; IC 95% 0,63-1,23; $p=0,236$), si bien el hecho de que 157 pacientes (75%) en el grupo placebo recibieran sorafenib tras la progresión pudo afectar a este resultado. No se objetivó ninguna respuesta completa y un 12,2% de pacientes en tratamiento con sorafenib experimentó una respuesta radiológica parcial (frente a solo un 0,5% en el brazo placebo; $p < 0,0001$). La tabla 2 recoge las principales características y resultados de eficacia de los estudios SELECT y DECISION.

Tabla 2. Comparativa de los estudios SELECT y DECISION

	SELECT	DECISION
Diseño	Fase III Doble ciego	Fase III Doble ciego
Tratamientos	Lenvatinib 24 mg/día vs. placebo	Sorafenib 400 mg/ 12h vs. placebo
N (aleatorización)	392 (2:1)	417 (1:1)
Principales características basales		
% Mujeres	49	52,2
Mediana Edad (años)	63	63
Histología		
% Papilar	51,0	56,3
% Folicular	19,1	7,7
% Hürthle	17,8	17,7
% Pobremente diferenciado	12,0	9,6
Tratamiento previo antiVEGF/VEGFR	23,7%	0% (No permitido)
Principales resultados		
Mediana SLP (experimental vs. control) HR (IC 95%)	18,3m vs. 3,6m HR 0,21 (0,14-0,31) $p < 0,0001$	10,8m vs. 5,8m HR 0,59 (0,45-0,76) $p < 0,0001$
TRO (RC+RP) (experimental vs control)	64,8% vs 1,5%	12,2% vs 0,5%
Mediana SG (experimental vs control) HR (IC 95%)	NA vs. NA HR 0,73 (0,50-1,07) $p=0,10$	NA vs 36,5m HR 0,88(0,63-1,24) $p=0,23$

Ambos estudios fase III están bien diseñados y proporcionan información con un elevado nivel de evidencia. A pesar de que ambos emplean placebo como comparador, SLP como variable principal y, sobre el papel, las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes incluidos en los estudios SELECT y DECISION son parecidas, los resultados de eficacia de ambos estudios no son comparables, como pone de manifiesto la diferencia en SLP [3,6 meses (22) vs. 5,8 meses (10)] y SG [19,1 meses (23) vs. 36,5 meses (31)] entre ambos grupos placebo. Más allá de

pequeñas diferencias en los criterios de definición de enfermedad refractaria a Iodo 131 y en el periodo de tiempo permitido para demostrar la progresión radiológica antes de la inclusión en el estudio, la posibilidad de haber recibido terapia previa con fármacos dirigidos contra VEGF/VEGFR y la evaluación centralizada e independiente de la progresión radiológica en el estudio SELECT probablemente son las principales razones que justifican un peor pronóstico de los pacientes incluidos en este estudio. Ninguno de los estudios ha conseguido demostrar beneficios en términos de supervivencia global en el primer análisis, si bien un análisis posterior, empleando un modelo RPSFT para ajustar por los efectos de cruzamiento, parece confirmar un beneficio en supervivencia global a favor del brazo de tratamiento en el estudio de lenvatinib (23), pero no en el de sorafenib (31). En la actualidad no existen estudios comparativos que permitan establecer la superioridad de un fármaco frente a otro en pacientes con CDT refractario a Iodo 131 y metodológicamente no es correcto realizar comparaciones indirectas ajustadas, y pese a las limitaciones que supone la comparación no ajustada de resultados entre estudios con poblaciones distintas, los resultados de ambos ensayos fase III sugieren una mayor probabilidad de obtener respuesta radiológica objetiva con tratamiento con lenvatinib (64,8% de TRO), hecho que puede ser especialmente deseable en pacientes sintomáticos como consecuencia de la presencia de una elevada carga tumoral. De forma interesante, dicha respuesta se objetiva de forma precoz (< 2 meses) en la mayoría de los casos.

En términos de seguridad, tampoco existen estudios comparativos directos de la toxicidad de lenvatinib y sorafenib en pacientes con CDT refractario al tratamiento con Iodo 131 en progresión. A pesar de diferencias en el perfil de toxicidad de cada uno, ambos presentan efectos secundarios esperables para inhibidores de tirosinaquinasas y en concreto de VEGFR. En el ensayo DECISION, un 98,6% de los pacientes que recibieron sorafenib presentaron efectos adversos (frente a un 87,6% de los pacientes en el brazo placebo). La mayoría de los efectos adversos fueron grado 1 o 2 y se presentaron de forma precoz. Los efectos secundarios más frecuentes con sorafenib fueron eritrodismesia palmoplantar (76,3% vs. 9,6%; 20,6% grado \geq 3), diarrea (68,6% vs. 15,3%; 5,8% grado \geq 3), alopecia (67,1% vs. 7,7%), rash (50,2% vs. 11,5%; 4,8% grado \geq 3), astenia (49,8% vs. 25,4%; 5,8% grado \geq 3), pérdida de peso (46,9% vs. 13,9%; 5,8% grado \geq 3) e hipertensión (40,6% vs. 12,4%; 9,7% grado \geq 3). La dosis de tratamiento fue interrumpida, reducida o suspendida definitivamente por problemas de tolerabilidad en un 66,2%, un 64,3% y un 18,8% de los pacientes en el brazo sorafenib y en un 25,8%, un 9,1% y un 3,8% de los pacientes en el grupo placebo, respectivamente. El efecto adverso que con mayor frecuencia llevó a la reducción o interrupción de dosis fue la eritrodismesia palmoplantar. Acontecieron efectos adversos graves en el 37,2% de los pacientes que recibieron sorafenib y el 26,3% de los que recibieron placebo. Los más frecuentes en el brazo sorafenib fueron segundas neoplasias (4,3%), disnea (3,4%) y derrame pleural (2,9%). Se detectaron 9 casos de segundas neoplasias en el grupo de tratamiento con sorafenib (7 carcinomas escamosos cutáneos, uno de ellos presentó asimismo un melanoma; un caso de leucemia mieloide aguda y un caso de cáncer de vejiga) frente a 4 casos en el grupo placebo. Un fallecimiento en el brazo sorafenib (infarto de miocardio) y un fallecimiento en el brazo placebo fueron atribuidos al fármaco por los investigadores (10).

Nuevamente las diferencias entre ambos estudios (impresión de pacientes con enfermedad más avanzada y en progresión más franca en el ensayo SELECT) no permiten la comparación indirecta de toxicidades entre lenvatinib y sorafenib. No obstante, lenvatinib parece algo más tóxico, con un mayor porcentaje de efectos adversos graves (49,8% vs. 22,9% en el estudio SELECT; 37,2% vs.

26,3% en el estudio DECISION) y un mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento (82,4% lenvatinib; 66,2% sorafenib). No hubo grandes diferencias sin embargo en el porcentaje de reducciones de dosis (67,8% lenvatinib; 64,3% sorafenib) y suspensiones del tratamiento (14,2% lenvatinib; 18,8% sorafenib). Si en el ensayo con lenvatinib la presencia de 6 fallecimientos atribuidos al fármaco puede ser motivo de preocupación, la aparición de 9 casos de segundas neoplasias con sorafenib puede ser relevante especialmente si la disponibilidad de nuevos fármacos y la secuenciación de tratamientos prolongan significativamente la esperanza de vida de los pacientes.

Ninguno de los dos ensayos dispone de un estudio adecuado de calidad de vida, lo que supone una importante limitación. En el estudio DECISION la calidad de vida de los pacientes fue evaluada mediante los cuestionarios EuroQoL 5 dimensiones (EQ 5D), la escala analógica visual para EQ 5D (VAS) y el cuestionario de evaluación funcional de tratamiento del cáncer FACT G. Estos cuestionarios mostraron un leve pero significativo empeoramiento de la calidad de vida con sorafenib respecto a placebo especialmente debido a diferencias en la valoración 'encontrarse bien físicamente' (32). Los resultados, muy preliminares, de un estudio observacional con lenvatinib no presentan datos concluyentes.

Por último, en cuanto a la validez externa de ambos estudios, la mayoría de los resultados proceden de pacientes con ECOG 0-1 y sólo un bajo porcentaje de pacientes con ECOG 2-3 (aproximadamente un 4%) fueron incluidos, por lo que en estos pacientes la aplicabilidad de los resultados es limitada.

CONCLUSIÓN

En pacientes con CDT refractario al tratamiento con Iodo 131 en progresión, lenvatinib ha demostrado un beneficio relevante frente a placebo en términos de supervivencia libre de progresión, tanto en primera línea como tras progresión a otra terapia dirigida contra VEGF/VEGFR. Asimismo se acompaña de respuestas radiológicas objetivas en un elevado porcentaje de pacientes, con un gran número de respuestas radiológicas precoces. El análisis de subgrupos muestra que el beneficio se mantiene en todos los subgrupos preespecificados y no ha permitido identificar a aquellos que pueden obtener un mayor beneficio clínico. Sin embargo, los datos de beneficio en cuanto a supervivencia global son aún inmaduros y los datos sobre la calidad de vida no son concluyentes. Ello, unido a su perfil de seguridad, caracterizado por una elevada frecuencia de eventos adversos, y un porcentaje no despreciable de efectos adversos graves, obliga a una valoración individualizada de la posible relación riesgo/beneficio del fármaco en cada paciente. Los resultados son difícilmente extrapolables a pacientes con ECOG 2-3, dada su baja representatividad en el estudio.

Los criterios para definir la refractariedad al tratamiento con Iodo 131 son fruto de discusión. Como norma general la ausencia de captación de Iodo 131 en el rastreo por lesiones evidentes en otras pruebas de imagen o la progresión radiológica de la enfermedad en los doce meses subsiguientes a la administración de una dosis terapéutica de Iodo 131, independientemente de la presencia de captación o no, deben considerarse criterios de refractariedad al tratamiento.

Ante la decisión de iniciar tratamiento con un inhibidor de tirosinaquinasas y dada la ausencia de estudios comparativos directos y las dificultades en la comparación entre ambos estudios pivotaes, tanto lenvatinib como sorafenib deben considerarse alternativas válidas para el tratamiento del CDT refractario a Iodo 131 en progresión. La elección del tratamiento deberá realizarse atendiendo a las características del paciente de acuerdo a las poblaciones

incluidas en los estudios, fundamentalmente en cuanto al estado de progresión de la enfermedad, sintomatología de la enfermedad, interés en obtener una respuesta radiológica objetiva, potencial perfil de efectos secundarios y contraindicaciones en cada caso. Asimismo, lenvatinib debe considerarse una opción eficaz en pacientes con CDT refractario a Iodo 131 que haya progresado a terapia previa contra VEGF/VEGFR.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras un análisis de los datos económicos, y teniendo en cuenta que lenvatinib, a diferencia de sorafenib, ha mostrado eficacia en pacientes pretratados con un inhibidor de VEGF/VEGFR, se recomienda considerar su utilización en aquellos pacientes con CDT refractario a Iodo 131 que ya han progresado a una terapia previa frente a VEGF/VEGFR. Su uso como alternativa a sorafenib, en pacientes no pretratados con uno de estos agentes, podría ser valorado en condiciones más favorables de eficiencia. Puesto que los ensayos clínicos de referencia utilizan estos fármacos hasta progresión o toxicidad inaceptable, esto debe ser considerado en la práctica clínica para evitar un incremento en el impacto presupuestario no asociado a un incremento demostrado de eficacia.

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 [see comments]. *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>.
3. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results Program. Thyroid Cancer Age-adjusted SEER Incidence Rates by Year, Race and Sex]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=26&pageSEL=sect_26_table.05.html.
4. Rego-Iraeta A, Perez-Mendez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(4):333-40.
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(4):1447-63.
6. Zafon C, Puig-Domingo M, Biarnes J, Halperin I, Bella MR, Castells I, et al. A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998-2012. The CECaT registry. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2015;62(6):264-9.
7. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63(4):960-7.
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. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
11. Albero A, López JE, Torres A, de la Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocrine-related cancer*. 2016(23).
12. Riesco-Eizaguirre G, Galofre JC, Grande E, Zafon Llopis C, Ramon YCAT, Navarro Gonzalez E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(4):e17-24.
13. Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von Konig K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. *ACS medicinal chemistry letters*. 2015;6(1):89-94.
14. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (E7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *Journal of thyroid research*. 2014;2014:638747.
15. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vascular cell*. 2014;6:18.
16. Dubbelman AC, Rosing H, Nijenhuis C, Huitema AD, Mergui-Roelvink M, Gupta A, et al. Pharmacokinetics and excretion of (14)C-lenvatinib in patients with advanced solid tumors or lymphomas. *Investigational new drugs*. 2015;33(1):233-40.
17. Shumaker R, Aluri J, Fan J, Martinez G, Ren M, Chen K. Evaluation of the effects of formulation and food on the pharmacokinetics of lenvatinib (E7080) in healthy volunteers. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;52(4):284-91.
18. Inoue K, Mizuo H, Kawaguchi S, Fukuda K, Kusano K, Yoshimura T. Oxidative metabolic pathway of lenvatinib mediated by aldehyde oxidase. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2014;42(8):1326-33.
19. Shumaker R, Aluri J, Fan J, Martinez G, Pentikis H, Ren M. Influence of hepatic impairment on lenvatinib pharmacokinetics following single-dose oral administration. *Journal of clinical pharmacology*. 2014.
20. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, Martins RG, Pacini F, Robinson B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer*. 2015;121(16):2749-56.
21. Takahashi S, Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, et al. Phase II study of Lenvatinib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with all histologic subtypes of advanced thyroid cancer (differentiated, medullary, and anaplastic). *European Society for Medical Oncology 2014 Congress 26-30 September 2014; Madrid, Spain 2014*.



22. 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.
23. 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*.
24. Krajewska J, Kukulska A, Jarzab B. Drug safety evaluation of lenvatinib for thyroid cancer. *Expert opinion on drug safety*. 2015:1-9.
25. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1868.
26. Shumaker RC, Zhou M, Ren M, Fan J, Martinez G, Aluri J, et al. Effect of lenvatinib (E7080) on the QTc interval: results from a thorough QT study in healthy volunteers. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2014;73(6):1109-17.
27. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015.
28. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):356-8.
29. Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, Morris JC. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(10):830-42.
30. Hudgens S, Pelletier C, Forsythe A, Taylor MH. A Study of the Quality of Survival in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *International Thyroid Congress; Orlando, Florida.2015*.
31. Brose M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. *ASCO Annual Meeting; Chicago: J Clin Oncol 32:5S 2014 (suppl; abstr 6060); 2014*.
32. (EUnetHTA) ENfHTA. Sorafenib for the treatment of progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hurthle cell) thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine 2015.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Javier Aller

Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Comunidad Autónoma de Andalucía

Josep María del Campo

Servicio de Oncología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Asociación Española de pacientes con Cáncer de Tiroides (AECAT) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.