



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-CABOZANTINIB/V1/08062016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cabozantinib (Cometriq®) en el cáncer medular de tiroides

Fecha de publicación: 8 de junio de 2016[†]

El carcinoma de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente, si bien de manera global sólo representa menos del 1 % de todos los cánceres (1). En España la edad media de aparición del cáncer de tiroides se sitúa entre los 40-53 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 1998 de 2,12 y 5,42 por 100.000 habitantes en varones y mujeres, respectivamente, y una tasa de mortalidad en 2001 de 0,41 y 0,58 por 100.000 habitantes (2).

Histológicamente y de manera general el carcinoma de tiroides se suele clasificar en carcinoma papilar de tiroides, folicular, células de Hürthle, medular y anaplásico. El 80-90 % de los cánceres de tiroides se corresponden con el carcinoma papilar y el folicular. Ambos suelen tener buen pronóstico. El cáncer anaplásico es el tipo menos frecuente de los carcinomas de tiroides, pero también el más agresivo y el de peor pronóstico.

El carcinoma medular de tiroides (CMT), el cual representa aproximadamente un 5 % de los cánceres de tiroides, se origina a partir de las células parafoliculares o células C del tiroides, y se caracteriza por la secreción de calcitonina y, en menor medida, antígeno carcinoembrionario (CEA). Un 75 % de los casos de CMT son esporádicos, mientras que el resto son hereditarios (bien asociado a síndromes de neoplasias endocrinas múltiples tipo MEN2A y MEN2B, o como CMT familiar aislado). Mientras que en la presentación esporádica la edad del diagnóstico suele estar comprendida alrededor de los 60-70 años, la forma hereditaria se suele presentar en pacientes jóvenes y con mutación germinal en el gen RET (oncogén reorganizado durante la transfección), lo que conlleva la activación de la tirosina-quinasa del receptor de membrana RET. Esta mutación del oncogén RET se da en aproximadamente el 30 a 50 % de los CMT esporádicos (3,4). La presencia de mutaciones en RET (especialmente si se trata de aquellas en el dominio intracelular, como M918T) se asocia a un peor pronóstico. Recientemente se ha descrito asimismo una elevada frecuencia (entre un 10 y un 40 %) de mutaciones somáticas del gen RAS en CMT esporádicos. Las mutaciones en RET y RAS parecen ser mutuamente excluyentes (5-7).

Para los pacientes con CMT sin evidencia de metástasis a distancia, el tratamiento consiste en la tiroidectomía con extirpación ganglionar cervical, tanto para la forma familiar como la esporádica, con tratamiento sustitutivo con tiroxina. El control de la concentración sérica de calcitonina y de CEA es esencial en el seguimiento de este tipo de pacientes (8). En aquellos pacientes con recaídas a nivel local o regional, siempre que sea posible, el tratamiento volverá a ser quirúrgico. Con frecuencia se emplea la

radioterapia externa para el control de la enfermedad locoregional en los casos de enfermedad difícilmente resecable. En enfermedad avanzada con metástasis a distancia, la quimioterapia presenta pocas ventajas, con tasas de respuesta menores del 20 % y una tasa de supervivencia del 10 % a los 10 años. (9-10).

En 2012, vandetanib fue autorizado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica.

CABOZANTINIB (COMETRIQ®)

Cabozantinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma medular de tiroides progresivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico.

Antes de adoptar una decisión de tratamiento individual, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los beneficios puede que sean menores para los pacientes cuyo estado de mutación de RET sea desconocido o negativo (11).

La dosis recomendada de cabozantinib es 140 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente de la terapia o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

El tratamiento con cabozantinib debe iniciarse por un facultativo con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Este medicamento ha obtenido una autorización de comercialización condicional y por ello cada año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará la nueva información disponible. Además se espera que la compañía presente más información en relación a la eficacia y seguridad de la administración de dosis menores de cabozantinib así como respecto a la influencia del estado mutacional RET y RAS en la respuesta a cabozantinib. (11-12).

Farmacología

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe varios receptores tirosina-quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer, sin embargo se desconoce el mecanismo de acción preciso en CMT. Cabozantinib ha sido 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-quinazas, como RET, el receptor específico de detención del crecimiento GAS6 (AXL), el receptor del factor de células madre (KIT) y la tirosina-quinasa 3 tipo Fms (FLT3).

Eficacia

La eficacia clínica de cabozantinib en pacientes con CMT está basada en un estudio fase III, XL184-301 (Estudio EXAM: Efficacy of XL184 in Advanced Medullary Thyroid Cancer), considerado el ensayo pivotal (12, 13).

La dosis ensayada en el estudio principal fue consecuencia del estudio de búsqueda de dosis XL184-001, un estudio fase I llevado a cabo en pacientes con tumores sólidos (n=85) en el que en una cohorte de expansión del mismo, se incluyeron 25 pacientes con CMT.

El estudio XL184-301 (13), fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo principal fue demostrar la superioridad de cabozantinib frente a placebo en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CMT irreseccable, localmente avanzado o metastásico.

De acuerdo a los principales criterios de inclusión, los pacientes debían presentar diagnóstico confirmado histológicamente de CMT

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de octubre de 2014 (ver nota al final)

metastásico o localmente avanzado no resecable, un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) ≤ 2 y progresión radiográfica de la enfermedad en los 14 meses previos a la inclusión en el estudio (según criterios modificados RECIST; RECISTm). Además, no debían haber recibido tratamiento antitumoral sistémico en las 4 semanas previas a la aleatorización (6 semanas para nitrosoureas o mitomicina C). No se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales o compresión medular, a no ser que se hubiese completado terapia radiológica en al menos las 4 semanas previas a la aleatorización y éstas se mostrasen estables sin necesidad de tratamiento anticonvulsivante ni esteroides durante un mínimo de 10 días. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal o hepática así como enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada o hemorragia (hemoptisis significativa o hematemesis).

La variable principal del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP), en función de la evaluación llevada a cabo por un comité independiente (IRC por sus siglas en inglés) y de acuerdo a criterios RECISTm. Las principales variables secundarias incluyeron supervivencia global (SG) y tasa de respuesta objetiva (TRO, definida como la proporción de pacientes con enfermedad medible al comienzo del estudio y con respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP] al tratamiento en el momento del análisis según criterios RECISTm y confirmada al menos 28 días después). Otras variables medidas fueron la duración de la respuesta (DR) y cuestionarios de calidad de vida (de acuerdo al cuestionario M.D. Anderson Symptom Inventory-Thyroid; MDASI THY), ésta última con carácter exploratorio. Además, se planeó un análisis de biomarcadores incluyendo, entre otros, un análisis de la respuesta al tratamiento en función del estatus de la mutación RET.

Se aleatorizaron 330 pacientes en proporción 2:1 a recibir cabozantinib 175 mg (equivalentes a 140 mg en forma de base) una vez al día o placebo. Se estratificó en función de la edad (≤ 65 y >65 años) y el uso previo de un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En caso de progresión de la enfermedad no se permitió el cruce de pacientes del brazo placebo al de cabozantinib.

La mayoría de los pacientes del estudio fueron varones (67 %) y de raza caucásica (90 %) con una mediana de edad de 55 años. El 80 % de la población del estudio fue menor de 65 años. Casi la totalidad (>95 %) presentaron metástasis al inicio del mismo, con afectación ganglionar, hepática, pulmonar y ósea, principalmente. Un 10 % de los pacientes en el grupo placebo tuvo un estado funcional según ECOG de 2, frente a un 4 % en el grupo tratado con cabozantinib. Alrededor del 90 % de los pacientes había sido sometido a tiroidectomía previa, y aproximadamente un 40 % de los pacientes había recibido tratamiento antitumoral previo para enfermedad metastásica, de los cuales un 20 % recibió tratamiento con TKI. En cuanto al tipo de CMT, más del 80 % fue esporádico. Inicialmente, de acuerdo a los criterios recogidos en las guías de la asociación americana de tiroides (14) un 48,2 % del total de pacientes del estudio presentaron mutaciones RET positivas, un 12,4 % se clasificaron como RET negativo y en un 39,4 % el estado mutacional del RET no se pudo determinar o no estaba claro.

En el momento del análisis principal de eficacia (mediana de seguimiento de 13,9 meses), con una tasa de eventos del 36,1 % en el brazo de cabozantinib y del 54,1 % en el brazo de placebo, los resultados mostraron una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte del 72 % [HR 0,28 IC95 % (0,19; 0,40)]. La mediana de SLP se estimó en 11,2 meses y 4 meses para cabozantinib y placebo respectivamente.

El efecto observado en términos de SLP fue consistente en la mayoría de los diferentes subgrupos preespecificados analizados: edad (≤ 45 , >45 , ≤ 65 , >65), sexo, raza (caucásica vs. otras), ECOG

en el momento basal (0 vs. ≥ 1), tratamiento TKI previo (sí vs. no), región (Europa vs. Norteamérica vs. Resto del mundo), tratamiento anticanceroso previo (0 vs. 1 vs. ≥ 2) y radioterapia previa (Sí vs. No). Esta consistencia no se observó sin embargo, en el subgrupo de pacientes con mutación RET negativa donde el efecto fue menos pronunciado.

Principales resultados estudio EXAM 6 XL184-301

	Cabozantinib	Placebo
N Total	219	111
SLP		
SLP Mediana (Meses)^a	11,2	4
HR (IC del 95%)	0,28 (0,19-0,40)	
SLP, tasa a 12 meses (%)	47,3	7,2
TRO		
TRO (%) (IC del 95%)	27,9 (21,9; 34,5)	0
SG		
SG Mediana (Meses)^b	26	20,3
HR (IC del 95%)	0,83 (0,60; 1,14)	

^a Análisis principal de SLP tasa de eventos del 36,1% Cabozantinib vs. 54,1% placebo.

^b Análisis de SG el 15 de junio de 2012 (75% del total de eventos requerido).

Un análisis posterior y más actualizado respecto a la presencia de mutaciones RET para los pacientes incluidos en el estudio (15,16) mostró, en términos de SLP un efecto de mayor magnitud en favor del brazo de cabozantinib para los pacientes con mutación RET positiva (n=169; 51,2 %) [60 semanas vs. 20 semanas; HR de 0,23 IC95 % (0,14; 0,38)]. En los pacientes con mutación RET desconocida (n=115; 34,8 %) el efecto fue menos pronunciado [48 vs. 13 semanas HR de 0,30 IC95 % (0,16; 0,57)] y menor, en el caso de los pacientes con mutación RET negativa (n=46; 13,9 %) [25 vs. 23 semanas HR de 0,53 IC95 % (0,19; 1,50)].

En cuanto a las variables secundarias, en el primer análisis intermedio de SG planeado a priori llevado a cabo (44 % de los eventos requeridos) con fecha de corte del 15 de Junio de 2011, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento [HR 0,98, IC95 % (0,63; 1,52)].

En un análisis posterior de SG no planeado, con fecha de corte del 15 de junio de 2012 (75 % de los eventos requeridos) se observó una tendencia positiva aunque no estadísticamente significativa en favor del grupo de cabozantinib [HR 0,83; IC 95 % (0,60; 1,14)] y una diferencia en la mediana de supervivencia global de 5,7 meses (26 meses cabozantinib vs. 20,3 meses placebo). Aunque no se permitió el cruce de pacientes al brazo experimental del estudio tras mostrar progresión en el brazo de placebo, en ese momento, un 32,9 % de los pacientes en el brazo de cabozantinib y un 52,3 % de los pacientes en el brazo de placebo habían recibido alguna terapia anticancerosa posterior, incluyendo tratamiento local (13,2 % cabozantinib vs. 18,9 % placebo) o terapia sistémica (21,9 % cabozantinib y 45 % placebo) entre las cuales se incluyen tanto inhibidores tirosina quinasa diferentes de vandetanib (9,6 % cabozantinib vs. 23,4 % placebo) como vandetanib (9,6 % cabozantinib y 16,2 % placebo).

La tasa de respuesta objetiva (TRO: CR+PR; IRC) para cabozantinib fue del 27,9 % IC95 % (21,9 %; 34,5 %) vs 0 % para el brazo de placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No se registró ninguna respuesta completa al tratamiento y la mediana de duración de la respuesta fue de 14,6 meses en el brazo experimental.

En cuanto a las TRO en los pacientes tratados con cabozantinib, los resultados muestran 32 %, 25 %, y 22 % para los subgrupos de mutación del RET positiva, desconocida y negativa respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con mutación RET M918T (n=126) se observó un resultado positivo tanto en términos de SLP [HR de 0,12; IC95 % (0,06; 0,24)] como de SG [HR de 0,53; IC95 % (0,31; 0,90)]. Si bien, aún no se ha analizado la SG en otros subgrupos con mutación del RET y/o RAS.

La evaluación por medio de la escala MDASI THY de los síntomas relacionados con la enfermedad muestra un efecto en detrimento del brazo de cabozantinib en términos de calidad de vida, posiblemente asociado con el perfil de toxicidad del medicamento.

Seguridad

Un total de 295 pacientes fueron expuestos a cabozantinib durante su desarrollo clínico. El perfil de seguridad observado se muestra en línea con lo esperado para una molécula pequeña con actividad inhibitoria tirosina-quinasa, caracterizado principalmente por la aparición de hipertensión, toxicidad cutánea (síndrome mano-pie, erupciones), y toxicidad gastrointestinal (diarrea, mucositis, fistulas, abscesos), siendo limitada la toxicidad hematológica observada.

En el estudio pivotal 214 pacientes recibieron cabozantinib durante una mediana de tiempo de 6,7 meses y 109 pacientes recibieron placebo durante una mediana de tiempo de 3,4 meses.

Un 79 % y un 72 % de los pacientes tratados con cabozantinib requirieron reducciones e interrupciones de dosis respectivamente. Un 41 % de los pacientes en el brazo de cabozantinib requirió dos reducciones de dosis, siendo la mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis de 43 días y de 33 días hasta la primera interrupción de dosis. Como consecuencia de las frecuentes reducciones de dosis, tan solo 51 sujetos (23,8 %) del estudio pivotal recibieron una dosis correspondiente a 175 mg diarios. Un 36 % de los pacientes recibió una dosis final de 125 mg diarios y un 39 % recibió una dosis final de cabozantinib de 75 mg diarios. Un 16,4 % de los pacientes en el brazo de cabozantinib y un 8,3 % de los pacientes en el brazo de placebo interrumpieron el tratamiento de forma definitiva a causa de reacciones adversas.

Por encima del 94 % de los pacientes en ambos brazos del estudio sufrieron acontecimientos adversos, de los cuales un 98,6 % vs 74,3 % respectivamente fueron considerados relacionados con el tratamiento. Los más frecuentemente observados en el brazo de cabozantinib en comparación con placebo (diferencias ≥ 20 %) fueron síndrome de eritrodiesia palmo-plantar (PPE) (50 % vs. 1,8 %), pérdida de peso (47,7 % vs. 10,1 %), cambios de color de pelo (33,6 % vs. 0,9 %), disminución del apetito (45,8 % vs. 15,6 %), diarrea (63,1 % vs. 33,0 %), disgeusia (34,1 % vs. 5,5 %), estomatitis (29 % vs. 2,8 %), hipertensión (29,4 % vs. 3,7 %), vómitos (24,3 % vs. 1,8 %) y náusea (43 vs. 21,1). Todos estos acontecimientos adversos fueron considerados al menos posiblemente relacionados con el tratamiento.

Un 64 % de los pacientes en el brazo de cabozantinib sufrió reacciones adversas de grado 3 ó 4 frente a un 19,3 % de los pacientes en el brazo de placebo. Las reacciones de grado ≥ 3 más frecuentes en el brazo de cabozantinib fueron diarrea (15,9 % cabozantinib vs. 1,8 % placebo), PPE (12,6 % vs. 0 %) pérdida de peso (4,7 % vs. 0 %), pérdida de apetito (4,7 % vs. 0,9 %), náuseas (1,4 % vs. 0 %) y fatiga (9,3 % vs. 2,8 %).

Las reacciones adversas grado 4 ocurrieron en el 14,5 % de los sujetos en el brazo de cabozantinib frente al 10,1 % del brazo de placebo. Las más frecuentes fueron hipocalcemia (3,3 % vs. 0 %) y embolismo pulmonar (2,3 % vs. 0,9 %).

Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas graves en el brazo de cabozantinib (33,2 % vs. 6,4 %) e incluyen neumonía, inflamación de mucosas, hipocalcemia, disfagia, deshidratación, embolismo pulmonar e hipertensión.

A pesar de ser poco comunes entre los acontecimientos adversos (todos los grados) de especial interés, se describieron perforaciones (3,3 % cabozantinib vs. 0 % placebo), fistulas gastrointestinales (0,9 % vs. 0 %) y abscesos intra-abdominales y pélvicos (2,3 % vs. 0 %), complicaciones de cicatrización (1,9 % vs. 0 %), hemorragia (no SNC 3,3 % vs. 0,9 %), prolongación del intervalo QT (2,3 % vs. 0 %), tromboembolismo venoso y arterial (2,3 % vs. 0 %), hepatotoxicidad (2,8 % vs. 0,9 %), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (0,4 % vs. 0 %) y osteonecrosis del maxilar (0,5 % vs. 0 %).

DISCUSIÓN

Tradicionalmente los pacientes con CMT en progresión y sintomático no candidatos a cirugía ni radioterapia podían ser tratados con terapia sistémica citotóxica (como agentes únicos o en combinación), si bien no existe tratamiento de elección y todos ellos parecen otorgar un beneficio limitado a expensas de un no despreciable perfil de toxicidad (17-20).

El primer inhibidor de TKI aprobado para el tratamiento del CMT agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no reseccable localmente avanzada o metastásica fue vandetanib. Si bien, actualmente, el curso de la enfermedad localmente avanzada o metastásica puede ser de alguna manera ralentizado, el CMT sigue siendo una enfermedad incurable con tasas de supervivencia en torno a los 2-3 años. (21)

Los resultados del estudio principal (XL184-301 o EXAM) que ha dado lugar a la aprobación de cabozantinib, demostraron la superioridad del tratamiento experimental respecto a placebo en términos de la variable primaria del estudio, SLP, para una población con CMT en progresión radiológica (progresión confirmada en los 14 meses antes de su inclusión). Un incremento medio de tiempo hasta la progresión o muerte de aproximadamente 7 meses con respecto a placebo (mediana de 11,2 meses para el brazo de cabozantinib y 4 meses para placebo), se considera clínicamente relevante en el contexto de la indicación tratada.

Los resultados fueron consistentes en la mayoría de los diferentes subgrupos estudiados, demostrando beneficio, en términos de SLP, independientemente de la edad, el sexo, el estado general ECOG 0 vs. 1 ó 2 o del número de tratamientos sistémicos previos (0 vs. 1 vs. 2 ó más) o de la presencia de lesiones metastásicas a nivel óseo exclusivamente, con metástasis óseas y en otros lugares, o sin metástasis óseas

A pesar de que el efecto de cabozantinib en la prevención de la progresión del tumor y por ello en la estabilización de la enfermedad parece claro, tan solo se observó una tendencia positiva aunque no estadísticamente significativa a favor del brazo de cabozantinib en términos de SG y no se demostró ningún beneficio en cuanto a la calidad de vida de los pacientes. El perfil de seguridad del medicamento puede, de manera indirecta, indicar hasta qué punto el tratamiento en pacientes con CMT aumenta no sólo el tiempo hasta la progresión, sino en qué condiciones para el paciente. La alta frecuencia de efectos adversos, disminuciones de dosis y en menor medida interrupciones de dosis debidas a la mala tolerabilidad de cabozantinib y a efectos graves hace que parezca lógico intentar limitar el tratamiento a aquellos pacientes que puedan, a expensas de una alta toxicidad, obtener el mayor beneficio o en los que la enfermedad sea especialmente debilitante o agresiva.

Si bien parece claro que la población reclutada en estudio se encontraba en progresión radiológica (cabe resaltar la corta mediana de SLP registrada en el grupo placebo), no existe evidencia que apunte hacia una mejor eficacia en los subgrupos de pacientes en función de su sintomatología (alta vs. baja), ni tampoco se observaron diferencias en los subgrupos de pacientes en función del momento en el que se documentó progresión tumoral radiológica (en los 6 meses previos a la entrada en el estudio vs. de 6 a 14 meses antes de la entrada en el estudio). Por lo que no parece adecuado recomendar el tratamiento en alguno de estos subgrupos frente a los otros.

Hasta este momento, no ha sido posible identificar ningún factor demográfico o de la enfermedad susceptible de anticipar mejor respuesta al tratamiento a excepción del estado de mutación RET.

En base a los datos disponibles y con las precauciones que el análisis de subgrupos merece, sobre todo teniendo en cuenta el limitado tamaño de muestra en algunos casos, se anticipa un posible mejor balance beneficio/riesgo para los pacientes con mutación RET M918T [HR de 0,12; IC95 % (0,06; 0,24)]. Éste subgrupo, de especial mal pronóstico, fue el único en el que el beneficio observado en términos de SLP se traduce en un beneficio en supervivencia global para los pacientes [HR de 0,53; IC95 % (0,31; 0,90)].

Por el contrario, se anticipa una menor eficacia en los pacientes cuyo estado de mutación RET sea negativo con respecto a los pacientes con mutación RET confirmada o desconocida, sin embargo no parece adecuado restringir la indicación en este subgrupo debido a que se observa una clara tendencia en favor de cabozantinib en términos de SLP a pesar de que los resultados no resultaron estadísticamente significativos, probablemente por el tamaño de muestra y a que la actividad antitumoral en el subgrupo con mutación RET negativa es patente (TRO 22 %) pese a ser indudablemente menor que en los grupos de pacientes con RET positiva o desconocida. Cabozantinib podría seguir siendo útil en pacientes RET negativos debido en parte, a la presencia de mutaciones RAS, tal como apuntan los datos disponibles para un subgrupo de 16 pacientes con mutación RET negativa y RAS positiva (SLP [HR de 0,15; IC95 % (0,02; 1,10)]; TRO: 31 %) y en parte por la posible presencia de mutaciones RET no identificadas inicialmente y que han podido aparecer a posteriori en sitios metastásicos.

Es importante, además resaltar que como parte del compromiso adquirido por la compañía en el momento de la autorización condicional de cabozantinib, se esperan datos futuros de un estudio que evaluará el beneficio/riesgo de dosis menores de cabozantinib, con una esperada mejora en la tolerabilidad a expensas de una menor eficacia, así como más datos de la eficacia de producto en función del estado mutacional RET y RAS de los pacientes.

Hoy en día, vandetanib, junto a cabozantinib, son los únicos medicamentos que han demostrado prolongar el tiempo hasta la progresión del tumor o muerte en una población de pacientes con CMT. Vandetanib posee una indicación similar a la de cabozantinib y está autorizado para el tratamiento de pacientes con CMT agresivo y sintomático. Su aprobación se basó principalmente en los resultados de un estudio fase III (estudio 58 ó ZETA; 24) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el cual, vandetanib demostró prolongar el tiempo hasta la progresión del tumor o muerte en 11,2 meses respecto a placebo (mediana para vandetanib no alcanzada pero prevista 30,5 meses vs. 19,3 meses para placebo) [HR: 0,46; IC95 % (0,31-0,69)] (ver Tabla 2 al final del documento). Sin embargo, no demostró ventaja en términos de SG o calidad de vida respecto al grupo control.

De la misma manera que cabozantinib, la eficacia de vandetanib parece ser menor en la población con estatus de mutaciones RET negativo (22).

El diseño de los estudios fue muy similar así como algunas de las principales características la población. Un beneficio en términos de diferencia de medianas de SLP frente a placebo de 11,2 meses para vandetanib pudiera parecer superior a los 7,2 meses de ventaja sobre placebo mostrados por cabozantinib, sin embargo la comparación de ambos estudios no parece adecuada si tenemos en cuenta que existen diferencias a considerar antes de interpretar los resultados, tal y como evidencian las diferentes medianas de SLP en los grupos placebo de ambos estudios (4 meses en el estudio XL184-301 ó EXAM vs. 19,3 meses en el estudio 58 ó ZETA).

Tabla.1. Comparativa e los estudios XL184-301 y Estudio 58

	XL184-301	Estudio 58
Diseño	Fase III. Doble ciego	Fase III. Doble ciego
Tratamientos	Cabozantinib vs. Placebo	Vandetanib vs. Placebo
N (aleatorización)	330 (2:1)	331 (2:1)
<i>Principales características basales:</i>		
Varones	67%	57%
Mediana edad	55 años	51 años
Estadio IVc	95%	95%
Mutación RET+ (%)	48%	57%
Terapia anticancer previa	40%	21%
Prior TKI	20,6%	#No declarado#
<i>Resultados principales:</i>		
TRO (experimental vs. control)	28% vs. 0%	45% vs. 13%
PFS (experimental vs. control)	11,2 vs. 4,0 meses	30,5* vs. 19,3 meses

* Mediana PFS no alcanzada. Dato estimado.

Una de las principales diferencias entre ambos estudios se centra en el requisito de incluir pacientes con progresión confirmada en los 14 meses previos a la entrada en el estudio de cabozantinib, lo cual no fue un criterio de inclusión en el estudio pivotal de vandetanib. La larga mediana de tiempo hasta la progresión registrada en el brazo placebo del estudio de vandetanib hace pensar que se reclutó, al menos en parte, una población con enfermedad indolente y sin inminente progresión.

Otra posible diferencia podría ser la terapia previa recibida. Mientras que en el estudio de cabozantinib un 40 % de los pacientes habían recibido terapia sistémica previa para el tratamiento del CMT y aproximadamente un 20 % de ellos había recibido tratamiento previo con TKIs, lamentablemente, los pocos datos disponibles del estudio de vandetanib no permiten establecer ninguna comparación.

Vandetanib tampoco mostró prolongar la supervivencia global de los pacientes (en este caso principalmente debido al bajo número de eventos registrado así como por la alta tasa de cruce de pacientes del brazo de placebo al experimental) ni mejorar la calidad de vida mostrándose su perfil de seguridad poco tolerable.

Si tenemos en cuenta el perfil de seguridad asociado al uso de ambos TKIs, el tratamiento con vandetanib ha sido asociado a incrementos clínicamente relevantes del intervalo QTc (25). Si bien, cabozantinib debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, se presenta como una alternativa para los pacientes no candidatos a recibir vandetanib debido a alteraciones del intervalo QT.

CONCLUSIÓN

Cabozantinib, si bien ha mostrado un retraso en la progresión del tumor, no ha demostrado que proporcione un beneficio claro para el paciente en términos de supervivencia global o mejora en la calidad de vida.

Teniendo en cuenta los datos disponibles y las dificultades en la comparación, cabozantinib y vandetanib pueden considerarse alternativas válidas para el tratamiento de CMT localmente avanzado o metastásico. 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 y contraindicaciones en cada caso.

Se recomienda el estudio de la presencia de mutaciones en RET (y en los casos negativos, también en RAS) en los tumores de los pacientes con CMT esporádico candidatos a tratamiento con cabozantinib.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para cabozantinib (Cometriq®).

REFERENCIAS

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®. Thyroid Carcinoma. Versión 2.2013 (acceso Julio 2013).
2. Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT) www.aecat.net.
3. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Sato M, Adachi M, Yamashita H, Watanabe S, Ohshima A, Mitsuyama S, Iwashita T, Takahashi M. Somatic mutations in RET exons 12 and 15 in sporadic medullary thyroid carcinomas: different spectrum of mutations in sporadic type from hereditary type. *Jpn J Cancer Res* 1999 Nov;90(11):1231-7.
4. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagai MA, Healey CS, Ponder MA, Gardner E, Scheumann GF, Jackson CE, Tunnacliffe A, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum. Mol. Genet.* 1994 Feb;3(2):237-41.
5. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. et al High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 May;96(5):E863-8.
6. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, Cirello V, Bottici V, Marconcini G, Rosa PM, Borrello MG, Basolo F, Ugolini C, Materazzi G, Pinchera A, Elisei R. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid.* 2013 Jan;23(1):50-7.
7. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettgowda C, Roberts NJ, Bhan S, Ho AS, Khan Z, Bishop J, Westra WH, Wood LD, Hruban RH, Tufano RP, Robinson B, Dralle H, Toledo SP, Toledo RA, Morris LG, Ghossein RA, Fagin JA, Chan TA, Velculescu VE, Vogelstein B, Kinzler KW, Papadopoulos N, Nelkin BD, Ball DW. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):E364-9.
8. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
9. Pacini F., Castagna M. G, Brilli L & Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii110-vii119, 2012.
10. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2012;1:5-14.
11. Ficha técnica de Cometriq® (cabozantinib). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf (Acceso Junio 2014).
12. Assessment Report for Cometriq® (cabozantinib). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002640/WC500163705.pdf (Acceso Junio 2014).
13. Elisei R1, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
14. Richard T. Kloos, Charis Eng, Douglas B. Evans, Gary L. Francis, Robert F. Gagel, Hossein Gharib, Jeffrey F. Moley et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *THYROID* Volume 19, Number 6, 2009
15. Moura MM1, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):E863-8.
16. Ciampi R1, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid.* 2013 Jan;23(1):50-7.
17. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 1994; 73:432.
18. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). Br J Cancer* 2000; 83:715.
19. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2155.
20. Porter AT, Ostrowski MJ. Medullary carcinoma of the thyroid treated by low-dose adriamycin. *Br J Clin Pract* 1990; 44:517.
21. Roman S1, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006 Nov 1;107(9):2134-42.
22. Ficha técnica de Caprelsa (vandetanib). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf (Acceso Junio 2014).
23. Assessment Report for Caprelsa (vandetanib). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/002315/WC500117817.pdf (Acceso Junio 2014).
24. Wells SA Jr1, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41.



25. Zang J1, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(2):e30353. doi: 10.1371/journal.pone.0030353.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo de Evaluación de Novedades Terapéuticas en Oncología de la Comunidad de Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Cáncer de Tiroides y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.

Modificación de 23 de junio de 2016:

Se ha incluido la fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de octubre de 2014.