

## EMA RACCOMANDA L'APPROVAZIONE DI LENVATINIB PER IL CARCINOMA TIROIDEO CHE NON RISPONDE PIÙ ALLE TERAPIE STANDARD

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di lenvatinib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma tiroideo differenziato (DTC) progressivo, localmente avanzato o metastatico, la cui malattia è progredita nonostante il trattamento con terapia radiometabolica.

Lenvatinib, esaminato nell'ambito del programma valutazione accelerata dell'EMA poiché fornisce a questi pazienti una nuova opzione terapeutica, è un **inibitore orale multiplo delle tirosin-chinasi** coinvolte nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali (in modo particolare nell'angiogenesi e nella proliferazione dei tumori della tiroide): recettori del VEGF di tipo 1-3, recettori 1-4 del FGF, recettore alfa del PDGF e vie di segnale RET e KIT. Essendo destinato a trattare un tipo raro di tumore, il lenvatinib ha ricevuto nel 2013 la designazione di farmaco orfano. A oggi un altro inibitore della tirosin-chinasi, il sorafenib, è stato approvato nell'Unione Europea per il trattamento del DTC in pazienti non più rispondenti alla terapia radiometabolica.

Gli inibitori chinasi sono classificati in vari tipi (dall'I al V), secondo il sito di legame e la conformazione assunta dalla chinasi bersaglio in complesso con l'inibitore stesso. La maggior parte degli inibitori tirosin-chinasi attualmente approvati è di tipo I o II, tuttavia l'analisi strutturale cristallografica ai raggi X di lenvatinib ha dimostrato un modo di inibizione della chinasi (tipo V) diverso rispetto ai composti esistenti, probabilmente responsabile della sua rapida e potente inibizione dell'attività chinasi.

La valutazione di lenvatinib si è basata sullo studio di fase III Select, che ha coinvolto 392 pazienti con DTC progressivo non più rispondenti alla terapia radiometabolica e in progressione, a cui è stato somministrato in modo randomizzato il farmaco (24 mg/die) o un *placebo*. Lo studio ha mostrato che, rispetto ai pazienti trattati con *placebo*, quelli trattati con lenvatinib hanno mostrato una **mediana di sopravvivenza significativamente più lunga** (18.3 mesi vs 3.6, HR = 0.21, IC95% 0.14-0.31), **senza progressione della malattia**. Lenvatinib ha ottenuto una risposta completa in 4 pazienti (1.5%) e parziale in 165 pazienti (63.2%) vs 0% e 1.5% del gruppo *placebo*. Le analisi sui sottogruppi hanno, inoltre, mostrato che lenvatinib ha prolungato la sopravvivenza libera da progressione indipendentemente da una precedente terapia mirata anti-VEGF.

In un'ampia porzione di pazienti che avevano ricevuto lenvatinib durante lo studio, è stato necessario ridurre le dosi o interrompere il trattamento a causa degli **effetti collaterali** (principalmente ipertensione arteriosa e proteinuria). Nel complesso, il Comitato per i Medicinali a Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha ritenuto il profilo di sicurezza del farmaco coerente con le altre terapie simili e gli effetti collaterali prevedibili e gestibili. Tuttavia, il CHMP ha richiesto un ulteriore studio per definire la dose di partenza più appropriata per ottimizzare i benefici e ridurre i rischi derivanti dall'utilizzo del farmaco.

Anche la *Food and Drug Administration* ha approvato lenvatinib per i pazienti con cancro alla tiroide differenziato progressivo e refrattario allo iodio radioattivo.

Lenvatinib è attualmente al vaglio degli sperimentatori anche come trattamento per altri tipi di tumori solidi, tra cui i carcinomi epato-cellulari, endometriali e i tumori polmonari non a piccole cellule.

### Commento

Un farmaco importante che appare molto promettente e abbastanza affidabile nei pazienti affetti da metastasi da DTC resistenti alla terapia radiometabolica, condizione clinica che non offre valide alternative all'endocrinologo.

### Bibliografia

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015, 372: 621-30.



Commissione Farmaci AME

Raffaele Volpe (Coordinatore) ([rafaelfox@libero.it](mailto:rafaelfox@libero.it))

Agostino Paoletta, Agostino Specchio, Davide De Brasi, Enrica Ciccarelli

A cura di:  
Renato Cozzi