

APPROVAZIONE FDA DELLA TERAPIA RADIO-RECETTORIALE PER I GEP–NEN

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il 26 gennaio 2018 la FDA (*Food and Drug Administration*) ha approvato la terapia radio-recettoriale (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera) per l'impiego nei tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NEN). Tale approvazione segue quella dell'EMA (*European Medicine Agency*), ottenuta nell'ottobre 2017.

La PRRT è un **approccio terapeutico** che ha come **bersaglio specifico le cellule tumorali che sovra-esprimono i recettori della somatostatina (SSTR), mediante analoghi della somatostatina (SSA) radio-marcati con isotopi emettitori di particelle β**. Tramite gli SSTR il radio-farmaco viene concentrato e internalizzato nelle cellule tumorali, dove colpisce le molecole sensibili, quali il DNA, con conseguente danno cellulare del tumore e delle metastasi.

Questa terapia con radio-farmaci è la prima approvata in queste neoplasie, con **indicazione per pazienti adulti, con GEP-NEN ben differenziati (G1-G2), non operabili, metastatici, positivi per SSTR, in progressione** durante la terapia con SSA. L'approvazione si basa sui risultati di due studi:

1. lo **studio NETTER-1**, di fase III, multicentrico (Europa e USA), pubblicato nel gennaio 2017 sul *New England Journal of Medicine*, nel quale sono stati arruolati 229 pazienti con NEN (G 1-2) del piccolo intestino, esprimenti SSTR, inoperabili e in progressione. I pazienti sono stati randomizzati a 7.4 GBq di ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ogni 8 settimane (per un totale di 4 somministrazioni) vs octreotide LAR 60 mg ogni 4 settimane. La PRRT ha ottenuto una **riduzione del 79% del rischio di progressione o decesso**;
2. lo **studio sperimentale Erasmus** di fase I/II (monocentrico – Rotterdam) su sicurezza ed efficacia della PRRT con Lutathera, condotto su 1214 pazienti con vari tipi di NEN. Di questi, FDA ha utilizzato per la valutazione 360 pazienti, la cui **risposta obiettiva (completa o parziale)** è stata **del 16%**.

Effetti collaterali comuni del trattamento con Lutathera sono linfopenia, aumento delle transaminasi, nausea, iperglicemia e ipokaliemia. Fra gli effetti collaterali severi, possono manifestarsi mielo-soppressione, mielo-displasia e leucemia, tossicità renale ed epatica, crisi carcinoide e infertilità.

Il Lutathera è un radio-farmaco che deve essere impiegato tenendo conto della **normativa sulla radioprotezione**, in ambiente adeguato, da personale specializzato. I pazienti devono essere opportunamente informati al fine di ridurre la radio-esposizione dei familiari. In caso di gravidanza, le pazienti devono essere messe al corrente sull'eventuale rischio sul feto e alle donne in età fertile va raccomandato l'uso di metodi contraccettivi adeguati ed efficaci.

Questo prodotto ha ricevuto la designazione di **farmaco orfano** da EMA e FDA; ha inoltre ottenuto una "Priority Review" da FDA ai fini di una rapida applicazione (entro 6 mesi), poiché ha la potenzialità di migliorare significativamente l'efficacia di trattamento di una grave patologia.

In Italia è in corso la procedura di registrazione presso AIFA.

Bibliografia

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [2017, 376: 125-35](#).
2. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, et al. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer. *Semin Nucl Med* [2016, 46: 225-38](#).
3. Versari A. Terapia radiorecettoriale per i NET. [Endowiki](#).

