

EVEROLIMUS: RAZIONALE PER IL SUO IMPIEGO

Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Everolimus, un analogo della rapamicina, è un inibitore orale selettivo di mTOR, una protein-chinasi innescata dai fattori di crescita, attivata in maniera abnorme in numerosi tumori. Agli inibitori di mTOR è stata riconosciuta un'importanza sempre maggiore come nuova classe di farmaci da usare in campo oncologico per il blocco che esercitano sulla sintesi di alcune proteine implicate nella catena neoplastica. In preclinica Everolimus ha mostrato un'attività immuno-soppressiva, tramite l'inibizione della proliferazione linfocitaria, e un'attività anti-tumorale, sia mediante l'inibizione diretta delle cellule neoplastiche sia attraverso un'azione anti-angiogenetica. **Con la determinazione n° 710/2012, pubblicata su G.U. n° 285 del 6 dicembre 2012**, è stata approvata la rimborsabilità della nuova indicazione dell'Everolimus (denominazione commerciale Afinitor®) per: **"Tumori neuroendocrini di origine pancreatica bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione, negli adulti"**.

EVEROLIMUS NEI TUMORI NEUROENDOCRINI DI ORIGINE PANCREATICA (pNET)

Per quanto siano considerate neoplasie a crescita più lenta rispetto all'adenocarcinoma pancreatico, i pNET tendono ad essere aggressivi, presentandosi già in fase metastatica alla diagnosi nel 65% dei casi.

Negli ultimi 30 anni non sono state registrate nuove terapie al di là della streptozotocina, vecchio chemioterapico approvato negli anni '80, e degli analoghi della somatostatina, solo per i NET associati a sindrome e per quelli senza sindrome in progressione.

Una nuova frontiera nella lotta contro i NET è iniziata con i farmaci a bersaglio molecolare, poiché essi agiscono direttamente a livello di specifici bersagli cellulari. **Everolimus** ha acquisito un ruolo di primo piano nel trattamento di questi pazienti. mTOR, infatti, esercita un ruolo centrale nella regolazione dei principali meccanismi che determinano la formazione e la progressione dei pNET (angiogenesi, proliferazione, crescita e metabolismo cellulare). Everolimus, già approvato da FDA ed EMA per il trattamento dei pNET avanzati ben o moderatamente differenziati in progressione, è **l'unico farmaco rimborsato, con questa indicazione, in Italia**.

L'approvazione si è basata sui risultati dello studio RADIANT-3, pubblicati sul New England Journal of Medicine nel febbraio 2011 (1). RADIANT-3 è uno studio internazionale di fase III, multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, che ha coinvolto 410 pazienti con pNET avanzato in progressione, randomizzati al trattamento con Everolimus 10 mg/die per os vs placebo. I pazienti trattati con Everolimus hanno ottenuto una durata di sopravvivenza, libera da progressione della malattia, più che doppia rispetto ai pazienti trattati con placebo (11 mesi con Everolimus vs 4.6 mesi con placebo, con riduzione del 65% del rischio stimato di progressione o morte); la tollerabilità è stata buona.

Everolimus è stato diffusamente studiato in clinica, sia in pazienti con pNET sia in pazienti con altri tipi di NET e, di conseguenza, l'attendibilità dei dati di efficacia e di quelli di tolleranza è notevole. In particolare Everolimus è stato sperimentato nei pNET, in fase II e III (studi RADIANT-1 e RADIANT-3) (2) e nei NET associati a sindrome da carcinoide, in fase III (studio RADIANT-2).

Nei NET pancreatici non funzionanti, Everolimus è stato studiato in fase II (studio RAMSETE), attualmente l'indagine è in fase III (studio RADIANT-4) (3) e a breve sarà studiato anche nei NET polmonari (studio LUNA) (4).

Dati preclinici e clinici lasciano supporre che vi sia sinergismo d'azione tra Everolimus e analogo della somatostatina. Il rationale di tale combinazione si basa sulla dimostrazione che octreotide può inibire i meccanismi di resistenza al blocco di mTOR.

Nicola Fazio

Direttore Unità Tumori Digestivi Superiori e Neuroendocrini, Dipartimento di Medicina
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Franco Grimaldi

Direttore SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria
S. Maria della Misericordia di Udine

A cura di:
Renato Cozzi

Profilo di sicurezza di Everolimus

Considerando congiuntamente i due studi Radiant-2 e Radiant-3 (complessivamente 419 pazienti), la tossicità più frequente, di tutti i gradi è stata la stomatite aftosa (60-65%); a seguire eruzione cutanea (37-49%) e fatigue (31%). Tossicità particolari di Everolimus sono l'iperglicemia (10-15%) e le polmoniti non infettive (< 5%).

La tossicità di grado 3-4 è stata < 5%. I più comuni eventi avversi di grado 3-4 sono stati: infezioni, anemia, iperglicemia, stomatite, trombocitopenia, diarrea, ipofosfatemia, neutropenia.

Cause frequenti di interruzione, anche solo temporanea, del trattamento o di riduzione di dose sono state infezioni, iperglicemia, polmonite non infettiva, fatigue.

Forma farmaceutica e modalità prescrittive

- **Denominazione del medicinale:** Afinitor (everolimus).
- **Forma farmaceutica:** compressa.
- **Classe rimborsabilità:** H.
- **Classificazione ai fini della rimborsabilità:** "Tumori neuroendocrini di origine pancreatica - AFINITOR è proposto per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti".
Viene così rimborsato:
 - «5 mg - compressa - uso orale, 30 compresse, prezzo ex factory (IVA esclusa) € 2700,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 4456,08;
 - «10 mg - compressa - uso orale, 30 compresse, prezzo ex factory (IVA esclusa) € 3840,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 6337,54.
- **Regime di fornitura:** RNRL (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare di volta in volta).
- **Modulistica:** ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, i Centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili, e la scheda di follow-up (scheda AIFA di monitoraggio).

CONCLUSIONI

Everolimus è un farmaco attivo ed efficace nei NET a basso grado di malignità, in particolare in quelli pancreatici. Attualmente è:

- approvato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti;
- non approvato nei NET associati a sindrome da carcinoide, dove è risultato clinicamente efficace, sebbene in modo non statisticamente significativo;
- in sperimentazione nei NET non funzionanti e nei NET polmonari.

BIBLIOGRAFIA

1. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [2011, 364: 514-23](#).
2. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* [2010, 28: 69-76](#).
3. National Institutes of Health Clinical Center. 3-arm trial to evaluate pasireotide LAR/everolimus alone/in combination in patients with lung/thymus NET (MACS1328). NCT01563354. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. ClinicalTrials.gov [NCT01563354](#). Updated March 26, 2012.
4. Everolimus plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors (GI or lung origin) (RADIANT-4). ClinicalTrials.gov [NCT01524783](#).