

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

### **Everolimus (Afinitor®) para tumores neuroendocrinos grado 1/2 de la OMS, no funcionantes, irresecables o metastásicos, en progresión, de origen gastrointestinal y broncopulmonar**

#### **1. RESUMEN**

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) son un grupo de neoplasias con una gran heterogeneidad y complejidad clínica, bioquímica y biológica. Su incidencia es baja (alrededor de 3-5/100.000 habitantes), pero en los últimos años se está incrementando y observamos cómo ha pasado de 1,09/100.000 en 1973 a 5,25/100.000 en 2004. Debido a la historia natural de la enfermedad, habitualmente de lento crecimiento, la incidencia y la prevalencia de la enfermedad son significativamente distintas, representando la segunda neoplasia avanzada más prevalente del tracto digestivo tras el cáncer colorectal avanzado.

Everolimus (Afinitor®) ha recibido la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de pacientes afectos de TNEs no funcionantes, bien diferenciados (grados 1 y 2 de la OMS), avanzados tanto de origen gastrointestinal como broncopulmonar, en pacientes adultos en progresión radiológica.

La evolución y pronóstico de los TNEs avanzados gastrointestinales y broncopulmonares grado 1/2 de la OMS es dispar, habitualmente con supervivencias prolongadas entre 5-10 años, aunque en determinados casos la evolución resulta más desfavorable, con supervivencias inferiores a los 3 años. Hasta el momento, las opciones de tratamiento sistémico han sido muy limitadas. En tumores de origen gastrointestinal, la terapia con análogos de la

somatostatina ha sido el tratamiento de base de estos pacientes tanto para la mejora sintomática relacionada con la liberación hormonal como para el control del crecimiento tumoral, basado en los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados controlados con placebo<sup>1, 2</sup>. Sin embargo, hasta el momento no existían estudios prospectivos aleatorizados que demostraran un beneficio en supervivencia libre de progresión en TNEs grado 1/2 de origen broncopulmonar, siendo una enfermedad huérfana de tratamiento y cuyo manejo se realizaba con medicación fuera de indicación por similitud a los TNEs de origen gastroenteropancreático.

Los resultados del estudio RADIANT-4 demuestran que everolimus es capaz de controlar el crecimiento de los TNEs grado 1/2 de origen gastrointestinal y broncopulmonar en progresión radiológica documentada en los últimos 6 meses de seguimiento, incrementando de forma significativa la supervivencia libre de progresión comparado con placebo (11 meses vs 3.9 meses respectivamente, HR: 0.48,  $p < 0.00001$ ), con una tendencia a la mejoría en supervivencia global (HR: 0.64,  $p = 0.037$ ) y con un perfil de efectos adversos previsible y similar a otros estudios con el mismo fármaco en otras indicaciones<sup>3</sup>.

Everolimus es la primera terapia dirigida (tras los análogos de la somatostatina) que ha demostrado beneficio significativo en supervivencia libre de progresión en TNEs gastrointestinales y es el primer fármaco que demuestra beneficio significativo en TNEs broncopulmonares, con una reducción del riesgo de progresión del 52%.

## **2. TITULO**

Informe SEOM de evaluación de everolimus en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos grado 1/2 de la OMS, no funcionantes, irreseccables o metastásicos, en progresión, de origen gastrointestinal y broncopulmonar.

## **3. FECHA DE EVALUACIÓN**

Sociedad Española de Oncología Médica. Julio de 2016

## 4. CONTENIDO

### 4.1 Identificación y descripción del fármaco.

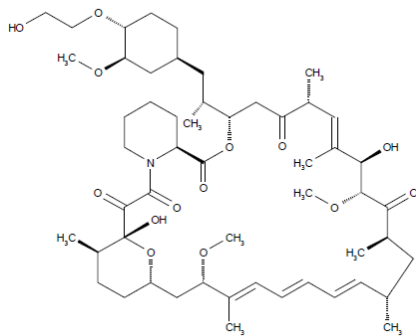
#### 4.1.1 Nombre genérico

Everolimus, RAD001

#### 4.1.2 Nombre comercial

Afinitor®

#### 4.1.3 Estructura química:



#### 4.1.4 Indicación clínica evaluada

Everolimus en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos grado 1/2 de la OMS, no funcionantes, irreseccables o metastásicos, en progresión, de origen gastrointestinal y broncopulmonar.

#### 4.1.5 Laboratorio

Novartis Farmacéutica SA

#### 4.1.6 Grupo terapéutico y código ATC

Agentes antineoplásicos – inhibidor de proteína quinasa mTOR

Código ATC: L01X E10.

#### 4.1.7 Vía de administración

Everolimus se administra por vía oral con una posología de 10 mg al día, administrados de forma continua. Everolimus debe administrarse cada día a la misma hora y en las mismas condiciones, inmediatamente después de las comidas. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse, deben tomarse enteros con un vaso de agua. Los *blísters* solo se deben abrir en el momento de la administración, ya que son higroscópicos y sensibles a la luz. Si se olvida una dosis, una dosis extra no debe ser tomada; paciente debe esperar hasta la siguiente dosis.

#### 4.1.8 Tipo de dispensación

Hospitalaria

#### 4.1.9 Presentaciones y precios

	<b>PIN</b>	<b>PIN con - 7,5% RD</b>	<b>PIN - 7,5% RD + 4% IVA</b>
<b>AFINITOR 5MG, 30 cp</b>	<b>2.533,55 €</b>	<b>2.343,53 €</b>	<b>2.437,28 €</b>
<b>AFINITOR 10MG, 30 cp</b>	<b>3.300,97 €</b>	<b>3.053,39 €</b>	<b>3.175,53 €</b>

## 4.2 Área de acción farmacológica

### 4.2.1 Mecanismo de acción

A nivel molecular y celular, everolimus actúa como un inhibidor de la transducción de señal. Everolimus inhibe selectivamente mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos), una proteína quinasa clave que regula el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular. La quinasa mTOR es activada principalmente por la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3-quinasa) a través de AKT/PKB y el complejo esclerosis tuberosa (TSC1/2). Everolimus inhibe *in vitro* la proliferación de numerosas líneas celulares tumorales humanas, incluyendo líneas originadas en el pulmón, mama, próstata, colon, melanoma y glioblastoma. Los IC50s oscilan de sub/bajo nM a  $\mu$ M. Everolimus también inhibe *in vitro* la proliferación de células endoteliales umbilicales humanas (HUVECS), con potencia particular contra la proliferación inducida por VEGF que indica que everolimus también puede actuar como un agente antiangiogénico. El potencial de everolimus como un fármaco antineoplásico fue demostrado en modelos de roedores. Everolimus es biodisponible oralmente, permaneciendo más tiempo en el tejido tumoral que en el plasma en un modelo de xenoinjerto subcutáneo de ratón y demostrando una elevada penetración tumoral en un modelo de tumor pancreático de rata. El perfil farmacocinético de everolimus indica suficiente penetración tumoral, por encima de la necesaria, para inhibir la proliferación de las células endoteliales y líneas celulares tumorales consideradas sensibles a everolimus *in vitro*.

4.2.2 Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Carcinoma de células renales después de fracaso de tratamiento con sunitinib o sorafenib (FDA 30/MAR/2009; EMA 03/AGO/2009).

Esclerosis Tuberosa (pacientes con SEGA) que requieren tratamiento y no son candidatos a resección quirúrgica (FDA 29/OCT/2010; EMA 02/SEP/2011).

Angiomiolipoma renal en contexto de Esclerosis Tuberosa con factores de riesgo y que no requieren cirugía inmediata (FDA 26/ABR/2012; EMA 31/OCT/2012).

Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptor hormonal positivo, HER-2 negativo en combinación con exemestano, después de fracaso de tratamiento con letrozol o anastrozol (FDA 20/JUL/2012; EMA 23/JUL/2012)

Tumores neuroendocrinos pancreáticos localmente avanzados o metastásicos, progresivos, bien o moderadamente diferenciados (FDA 05/MAY/2011; EMA 24/AGO/2011).

Tumores neuroendocrinos de origen pulmonar o gastrointestinal irresecables o metastásicos, no funcionantes, progresivos, bien diferenciados (grados 1 y 2) (FDA 26/FEB/2016; EMA 26/MAY/2016).

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

Everolimus se administra por vía oral con una posología de 10 mg al día, administrados de forma continua. Everolimus debe administrarse cada día a la misma hora y en las mismas condiciones, inmediatamente después de las comidas. El comprimido debería tragarse entero y no debería masticarse ni machacarse. En los casos en los que no puedan tragarse los comprimidos, los comprimidos deberían disolverse en aguajusto antes de tomarlos. En el vaso deberían ponerse aproximadamente 30 ml. de agua. Entonces, se añadirán los comprimidos y se agitará suavemente el contenido (durante un máximo de aproximadamente 7 minutos) hasta que los comprimidos se deshagan.

Entonces se ingerirá el contenido. Después el vaso deberá enjuagarse con 30 ml. adicionales de líquido y se ingerirá. Si el paciente vomita, no debería intentar sustituir la dosis vomitada. Si se olvida una dosis, una dosis extra no debe ser tomada; paciente debe esperar hasta la siguiente dosis. Un ciclo de tratamiento se define como 28 días.

#### 4.2.4. Farmacocinética

##### 4.2.4.1. Absorción

Everolimus es rápidamente absorbido tras la administración oral, con una mediana de tiempo hasta los niveles sanguíneos máximos ( $t_{max}$ ) de 1-2 horas después de la dosis. La extensión de la absorción se calculó por encima del 11%. El área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) es proporcional a la dosis sobre el rango de dosis probadas de 5 a 70 mg mientras que la concentración sanguínea máxima  $C_{max}$  resultó plateau a niveles de dosis superiores a 20 mg.

##### 4.2.4.2. Distribución

La semivida terminal en pacientes con cáncer fue de un promedio de 30 horas, que es similar a la de los sujetos sanos. Una comida con alto contenido en grasas alteró la absorción de everolimus con un retraso de 1.3 horas en la  $t_{max}$ , una reducción del 60% de la  $C_{max}$  y una reducción del 16% del AUC. En sangre total, aproximadamente el 80% de everolimus está contenido en los glóbulos rojos. De la fracción del fármaco contenido en plasma, el 74% se une a la proteína. El volumen de distribución aparente ( $V_z/F$ ) tras una dosis única fue de 4.7 L/kg.

##### 4.2.4.3. Metabolismo

Everolimus es metabolizado principalmente por CYP3A4 en el hígado y en cierta medida en la pared intestinal. Everolimus también es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). Por lo tanto, la absorción y posterior eliminación del

everolimus sistemáticamente absorbido pueden verse influidos por productos medicinales que interactúen con CYP3A4 y/o glicoproteína P. Estudios *in vitro* demostraron que everolimus es un inhibidor competitivo de los sustratos CYP3A4 y de CYP2D6, aumentando potencialmente las concentraciones de los productos medicinales eliminados por estas enzimas. En dos ensayos clínicos fase III, en pacientes receptores de trasplante renal, se ha demostrado que los inhibidores potentes de CYP3A4 (azoles, antifúngicos, ciclosporina, eritromicina) reducen el aclaramiento de la terapia con everolimus, aumentando de este modo los niveles sanguíneos de everolimus. De un modo similar, la rifampina, un potente inductor de CYP3A4, aumenta el aclaramiento de everolimus, reduciendo de ese modo los niveles sanguíneos de everolimus.

Otro estudio de interacción medicamentosa de everolimus administrado con un sustrato sensible de CYP3A4, Midazolam, mostró que mientras que everolimus no influyó en el metabolismo hepático de Midazolam, produjo aumentos mínimos en la biodisponibilidad de Midazolam debido probablemente a influencias del metabolismo presistémico. Debería tenerse precaución cuando se administra everolimus con inhibidores, inductores o sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico.

#### 4.2.4.4. Eliminación

Everolimus es eliminado por metabolismo, principalmente por hidroxilación, y posteriormente excretado en heces > 80%.

### 4.3 Evaluación de la eficacia

#### 4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

El único ensayo clínico disponible con everolimus en la indicación evaluada es el RADIANT-4<sup>3</sup> y dispone de informes favorables de las agencias evaluadoras de fármacos (FDA y EMA) para el uso en pacientes con TNEs no funcionantes,



progresivos, grado 1/2, avanzados, de origen gastrointestinal y broncopulmonar.

#### 4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Previamente a los resultados del estudio RADIANT-4 motivo de la presente evaluación, everolimus se testó en múltiples estudios fase II y III en pacientes con TNEs avanzados. Los resultados de los dos primeros estudios en pacientes con TNEs de origen pancreático y gastrointestinal mostraron actividad en ambos escenarios, permitiendo el desarrollo de los estudios fase III posteriores<sup>4,5</sup>.

El estudio RADIANT-3, fase III internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, demostró de forma estadísticamente positiva que everolimus era capaz de incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con TNEs grado 1/2 de origen pancreático, previamente en progresión radiológica, independientemente de la secreción hormonal asociada, permitiendo la aprobación de everolimus en esta población de pacientes<sup>6</sup>.

Paralelamente, se desarrolló el estudio RADIANT-2, fase III internacional, doble ciego, aleatorizado, en pacientes afectados de TNEs grado 1/2 de origen gastrointestinal y pulmonar, funcionantes, que comparó octreotide LAR 30 mg cada 28 días con la combinación del mismo fármaco con everolimus 10 mg al día<sup>7</sup>. El estudio no alcanzó el objetivo primario de incrementar la supervivencia libre de progresión de forma significativa por revisión centralizada (16.4 meses vs 11.3 meses, HR: 0.77, p=0.026), aunque demostró una tendencia a la significación (valor esperado p<0.024) y un beneficio significativo en la evaluación por investigador (HR: 0.78, p=0.018). Los motivos por los que el estudio resultó negativo son varios, pero básicamente se debe al brazo control, considerado el tratamiento con octreotide como sintomático para el control del síndrome hormonal, pero sin efecto antitumoral (diseño del estudio previo a la demostración que los análogos de la somatostatina tienen efecto antiproliferativo en TNEs).

Debido a los resultados negativos del estudio RADIANT-2, everolimus no se aprobó para el tratamiento de pacientes con TNEs funcionantes extrapancreáticos y esto llevó al diseño del estudio RADIANT-4, con tres diferencias principales respecto al RADIANT-2: el brazo control fue placebo, el brazo experimental fue everolimus en monoterapia y se incluyeron pacientes con TNEs no funcionantes.

El estudio RADIANT-4 es un estudio internacional, fase III, doble ciego, controlado con placebo, en el que se estudió el efecto de everolimus 10 mg al día en pacientes con TNEs grado 1/2 de la OMS, localmente avanzados irresecables o metastásicos, no funcionantes, de origen gastrointestinal y broncopulmonar.

Se incluyeron 302 pacientes afectados de TNE bien diferenciado, confirmado histológicamente como grado 1 o 2 de la OMS, irresecables o metastásicos, de primarios broncopulmonares o gastrointestinales, en progresión radiológica documentada durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio. Los pacientes debían presentar lesiones medibles por criterios RECIST v1.0, ECOG PS 0 ó 1, y con una adecuada función medular, renal y hepática. Se permitían tratamientos previos con análogos de la somatostatina, interferón, una línea de quimioterapia o terapia con radionúclidos, siempre y cuando se hubiera objetivado progresión tras el último tratamiento recibido. La presencia de historia de secreción hormonal (síndrome carcinoide) era un criterio de exclusión del estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir everolimus 10 mg al día o placebo, hasta progresión tumoral o toxicidad inaceptable, no permitiéndose el entrecruzamiento del brazo placebo al tratamiento con everolimus a la progresión. Los pacientes fueron evaluados con pruebas de imagen (CT o RM) cada 8 semanas durante los primeros 12 meses, y cada 12 semanas posteriormente. Se permitieron reducciones de dosis y interrupción del tratamiento hasta un máximo de 28 días para el control de los efectos adversos. Se permitieron dos niveles de reducción de dosis: de 10 mg a 5 mg por día y, posteriormente, a 5 mg cada dos días. El tratamiento continuó hasta

la progresión radiológica documentada de la enfermedad, hasta empezar una nueva terapia antitumoral, el desarrollo de un evento adverso intolerable, o la revocación del consentimiento. El entrecruzamiento del brazo placebo al brazo con everolimus no se permitió, y los pacientes e investigadores siguieron enmascarados hasta la realización del análisis primario.

Se incluyeron 205 pacientes en el brazo de everolimus y 97 pacientes en el brazo placebo. Los brazos de tratamiento estaban bien balanceados respecto a edad, sexo, tiempo del diagnóstico inicial (28.9 vs 29.9 meses), ECOG PS 0 (73% vs 75%), grado 1/2 (63/37% vs 67/33%), quimioterapia previa (26% vs 24%) y tratamiento previo con análogos de la somatostatina (53% vs 56%).

El objetivo principal del estudio se alcanzó, demostrando una diferencia estadísticamente significativa a favor de everolimus en la mediana de supervivencia libre de progresión por revisión centralizada: 11 meses para el brazo de tratamiento con everolimus vs 3.9 meses para el brazo placebo, HR: 0.48, [95% CI 0.35-0.67],  $p < 0.00001$ .

Los objetivos secundarios del estudio también se alcanzaron, siendo el principal objetivo secundario la mediana de supervivencia global, no alcanzada en el momento del análisis primario del estudio, pero reportando una reducción del riesgo de muerte a favor de everolimus del 36% (HR: 0.64, [95% CI 0.40-1.05],  $p = 0.037$ ). La tasa de supervivencia libre de progresión a 12 meses fue del 44% en el brazo de tratamiento con everolimus vs 28% con placebo. La evaluación por investigador fue consistente, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 14 meses vs 5.5 meses, HR: 0.39 [95% CI 0.28-0.54],  $p < 0.00001$ . No se observaron diferencias en los análisis de subgrupos ni en los factores de estratificación prediseñados (tratamiento previo con análogos de la somatostatina, ECOG PS, y estrato A (mejor pronóstico, incluyendo tumores originados en apéndice, ciego, yeyuno, íleon, duodeno y primarios desconocidos) o estrato B (peor pronóstico, incluyendo tumores originados en pulmón, estómago, recto y colon, excepto ciego).

La tasa de respuestas por criterios RECIST v.1.0 confirmadas por revisión centralizada fue del 2% en el brazo de tratamiento con everolimus y del 1% en el brazo placebo. Se observaron un mayor número de estabilizaciones en el brazo con everolimus (81% vs 64%), con un porcentaje mayor de pacientes que consiguieron algún grado de regresión tumoral a favor de everolimus (64% vs 26%). El beneficio en supervivencia libre de progresión se debió principalmente a la capacidad de everolimus de estabilizar la enfermedad y producir reducciones tumorales menores.

Los efectos adversos observados fueron similares a los objetivados en estudios previos con everolimus, siendo la toxicidad más frecuente la estomatitis (63% en total, 9% grados 3-4), diarrea (31% en total, 7% grados 3-4), astenia (31% en total, 12% grados 3-4), infecciones (29% en total, 7% grados 3-4), rash (27% en total, 6.5% grados 3-4), edema periférico (26% en total, 10% grados 3-4) y náuseas (17% en total, 4% grados 3-4). Se observaron también los efectos adversos de clase de los inhibidores mTOR, como la neumonitis (16% en total, 1% grados 3-4) y la hiperglucemia (10% en total, 3% grados 3-4). La discontinuación de tratamiento secundaria a los efectos adversos grados 3-4 fue del 12% en el brazo de tratamiento con everolimus y del 3% en el brazo placebo. Las muertes reportadas en ambos brazos fueron idénticas (3.5% vs 3.1%), relacionándose con el posible efecto del fármaco en el 1.5% en el brazo de everolimus y el 2% en el brazo placebo. La intensidad de dosis relativa fue de 0.9 para el brazo de tratamiento con everolimus y 1.0 para el placebo. Los ajustes de dosis o interrupciones temporales se observaron en el 67% de los pacientes tratados con everolimus y en el 30% de los tratados con placebo.

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio<sup>3</sup>:**

Tipo de ensayo clínico

Se trata de un estudio fase III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, con 2 grupos de tratamiento, que compara la eficacia de 10 mg de everolimus al día con placebo en pacientes con TNEs avanzados de origen gastrointestinal o pulmonar sin antecedentes de síndrome carcinoide.

Nº de pacientes: 302

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

Investigación: everolimus

Control: placebo

Duración del tratamiento: hasta la progresión radiológica documentada de la enfermedad, hasta empezar una nueva terapia antitumoral, el desarrollo de un evento adverso intolerable, o la revocación del consentimiento

- Objetivos:

- objetivo principal: Determinar si el tratamiento con 10 mg de everolimus al día más el mejor tratamiento de soporte prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con placebo más el mejor tratamiento de soporte en pacientes con TNEs avanzados de origen gastrointestinal o pulmonar, sin antecedentes de síntomas carcinoideos.

- objetivos secundarios:

Comparar la supervivencia global entre los grupos del estudio

Determinar la seguridad y la tolerabilidad de everolimus en esta población de pacientes

Evaluar la tasa de respuesta global (TRG) y la tasa de control de la enfermedad (TCE) en los 2 grupos del estudio

Comparar la calidad de vida (HRQoL) en base a la puntuación total del FACT-G entre los grupos de tratamiento

Comparar los cambios en los niveles de cromogranina A (CgA) y enolasa específica neuronal (EEN), respecto a la visita basal, entre los grupos de tratamiento.

Comparar el tiempo hasta el deterioro del estado funcional de la OMS entre los grupos de tratamiento

Determinar la exposición de everolimus en la concentración predosis en estado estacionario (C<sub>min</sub>) en el ciclo 2 (Día 29)

- objetivos terciarios:

Evaluar la correlación entre la SLP y la HRQoL en los 2 grupos del estudio

Evaluar la SLP con la carga tumoral hepática basal en los 2 grupos del estudio

Explorar la relación entre la C<sub>min</sub> y la SLP

Explorar la relación entre la Cmin y las variables de seguridad  
Explorar el valor predictivo potencial de los biomarcadores del tumor/sangre basales  
Explorar el valor predictivo potencial del cambio de los marcadores sanguíneos, respecto a la visita basal

- Variables:

-variable principal:

SLP según los RECIST 1.0, evaluados con evaluación radiológica central. La SLP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada del tumor o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La SLP basada en las evaluaciones radiológicas locales se utilizará para análisis de soporte de la variable principal.

-variables secundarias:

La SG se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.

La evaluación de la seguridad se basará principalmente en la frecuencia y tipo de acontecimientos adversos que surjan a partir del tratamiento y en el número de valores de laboratorio que se encuentren fuera de los rangos predeterminados. Cuando proceda, se considerarán otros datos de seguridad (por ejemplo, constantes vitales).

La TRG y la TCE según los RECIST 1.0 según la evaluación central

Tiempo hasta el deterioro definitivo de la puntuación total del FACTG, donde el deterioro se define como una disminución de por lo menos 7 puntos comparado con la puntuación basal

Niveles de CgA y de EEN

Tiempo hasta el deterioro definitivo en el estado funcional de la OMS, donde el deterioro se define como un aumento de por lo menos una categoría, comparado con el grado basal.

Concentración predosis (Cmin) en el ciclo 2 (Día 29)

-variables terciarias

La SLP según los RECIST 1.0 y el FACT-G

SLP según los RECIST 1.0 evaluado con las evaluaciones radiológicas centrales en función de la carga tumoral hepática basal

Niveles de Cmin en relación con la SLP

Niveles de Cmin en relación con los acontecimientos adversos clínicamente significativos seleccionados

Niveles de biomarcadores tumorales/sangre basales, en relación con la respuesta

Cambios, respecto a la visita basal, en los niveles de marcadores en relación con la respuesta

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Tumor neuroendocrino avanzado (irresecable o metastásico), bien diferenciado (G1 o G2), histológicamente confirmado de origen GI o pulmonar;
2. Ningún antecedente de y ningún síntoma activo relacionado con síndrome carcinoide;
3. Además de los pacientes que no han recibido tratamiento (naïve), los pacientes tratados previamente con ASS, interferón (IFN), una línea previa de quimioterapia y/o PRRT podrán participar en el estudio. Los pacientes pretratados deberán haber progresado con o después del último tratamiento.
4. Los pacientes deberán haber suspendido el tratamiento previo el día de la aleatorización del siguiente modo:
  - a. ASS previo durante por lo menos 4 semanas
  - b. IFN previo durante por lo menos 4 semanas;
  - c. Quimioterapia previa durante por lo menos 4 semanas;
  - d. PRRT previa durante por lo menos 6 meses
5. Documentación radiológica de progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses previos a la aleatorización (es decir, máximo de 24 semanas desde la documentación de progresión hasta la aleatorización);
6. Enfermedad medible según los RECIST 1.0 determinado con tomografía computarizada (TC) o RM multifase. Cualquier lesión que haya sido sometida a terapias percutáneas o radioterapia no debería ser considerada medible, excepto que la lesión haya progresado claramente desde el procedimiento;
7. Estado funcional de la OMS  $\leq 1$ ;
8. Función adecuada de la médula ósea demostrado con: RAN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , Hb  $> 9 \text{ g/dL}$ .
9. Función hepática adecuada demostrado con:
  - bilirrubina sérica total  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ,
  - ALT y AST  $\leq 2.5 \times \text{LSN}$  ( $\leq 5 \times \text{LSN}$  en pacientes con metástasis hepáticas).
  - INR  $\leq 2$ ;
10. Función adecuada renal: creatinina sérica  $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ ;
11. Colesterol sérico en ayunas  $\leq 300 \text{ mg/dL}$  O  $\leq 7.75 \text{ mmol/L}$  Y triglicéridos en ayunas  $\leq 2.5 \times \text{LSN}$ .
12. Pacientes adultos hombres o mujeres  $\geq 18$  años de edad;

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado, carcinoma neuroendocrino de alto grado, adenocarcinoide, carcinoma de células del islote pancreáticas, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, carcinoma de células calciformes, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas;
2. Pacientes con TNE pancreático o TNE de otro origen que no sea GI o pulmonar;
3. Pacientes con antecedentes de o síntomas activos de síndrome carcinoide;
4. Más de una línea previa de quimioterapia;
5. Terapia dirigida previa;
6. Embolización intraarterial hepática dentro de los últimos 6 meses. Crioablación

o ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas dentro de los 2 meses de la aleatorización.

7. Terapia previa con inhibidores de la mTOR (por ejemplo, sirolimus, temsirolimus, deforolimus);

8. Intolerancia conocida o hipersensibilidad a everolimus o a otros análogos de la rapamicina (por ejemplo, sirolimus, temsirolimus);

9. Deterioro conocido de la función gastrointestinal (GI) o de enfermedad GI que puedan alterar significativamente la absorción de everolimus oral;

10. Diabetes mellitus incontrolada, definida con HbA1c > 8% a pesar de la terapia adecuada. Los pacientes con antecedentes conocidos de alteración de la glucosa en ayunas o de diabetes mellitus (DM) pueden ser incluidos, sin embargo, la glucemia y el tratamiento antidiabético deberá ser estrechamente controlado durante todo el ensayo y se ajustarán cuando sea necesario;

11. Pacientes que hayan recibido vacunas vivas atenuadas dentro de 1 semana del inicio de la medicación del estudio y durante el estudio. Los pacientes también deberían evitar el contacto cercano con otras personas que hayan recibido vacunas vivas atenuadas. Ejemplos de vacunas vivas atenuadas incluyen influenza intranasal, sarampión, paperas, rubeola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y vacunas tifoideas TY21a;

#### - Análisis estadístico

Los tumores se evaluarán según los RECIST 1.0 hasta la progresión evaluada con radiología central cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

La variable de eficacia principal de este estudio es la SLP, definida como el momento desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Si no se observan ningún evento de SLP antes de la fecha límite para el análisis o en la fecha que se inicie una nueva terapia antineoplásica, la SLP se censurará en la fecha de la última evaluación del tumor adecuada antes de cualquiera de estas dos fechas.

Este ensayo está diseñado para permitir la comparación de la SLP entre everolimus y placebo utilizando un test de rangos logarítmicos y de ese modo probar la hipótesis nula  $H_0: HR=1$  real frente a la hipótesis alternativa  $H_1: HR=0.59$  real con potencia del 91,3%<sup>2</sup>, que corresponde a la SLP media de 5 meses para el grupo de placebo y de 8.5 meses para el grupo de everolimus.

La radiología central será considerada como la fuente principal de SLP mientras que los datos de SLP del investigador local se utilizarán como soporte. El análisis principal de la SLP se realizará en el grupo de análisis completo y se comparará la distribución de la SLP entre los dos grupos de tratamiento utilizando test de rangos logarítmicos estratificado a un nivel unilateral acumulado del 2.5%

La supervivencia global, la variable secundaria principal será probada entre los dos grupos de tratamiento utilizando un test de rangos logarítmicos de un modo jerárquico si la SLP es significativa. Se implementará una metodología secuencia del grupo con función de gasto-  $\alpha$  para el análisis de la SG para mantener la tasa de error por familia.

La evaluación de la seguridad se basará principalmente en la frecuencia de acontecimientos adversos y en el número de valores de laboratorio que se encuentren fuera de los rangos predeterminados. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluará en base al FACT-G, siempre que se



realicenevaluacionestumorales y posteriormente en una base trimestral. El tiempo hasta el deterioro definitivo, definido como una disminución de por lo menos 7 puntos en la puntuación total sin mejora posterior, se comparará entre los dos grupos de tratamiento utilizando un test de rangos logarítmicos estratificado.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Fortalezas:

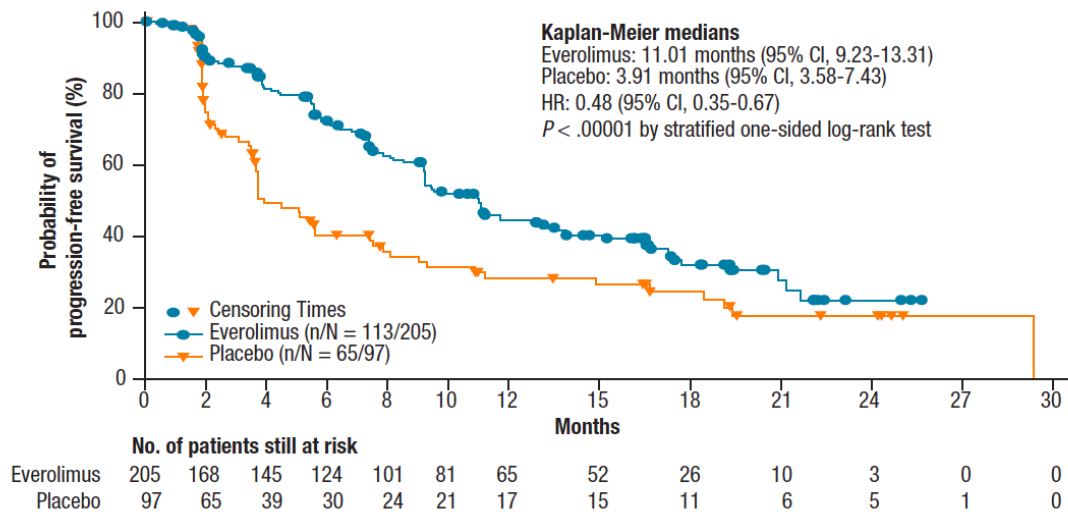
- 1) El estudio RADIANT-4 es un estudio bien diseñado, con una población de pacientes a tratar bien definida, que demuestra de forma sólida el beneficio del tratamiento con everolimus en esta población de pacientes. Las conclusiones sobre el incremento de la SLP se deben considerar siguiendo el objetivo principal del estudio y con toda la población de pacientes incluida.
- 2) La no posibilidad de entrecruzamiento de brazos a la progresión, ha permitido observar una tendencia clara al incremento en supervivencia global, incluso considerando que un porcentaje de pacientes (no reportado) recibió tratamiento con everolimus fuera de indicación a la progresión a placebo, que puede enmascarar el impacto en supervivencia global.
- 3) El impacto en incremento de SLP se mantiene en todos los análisis de subgrupos preplaneados.

Debilidades:

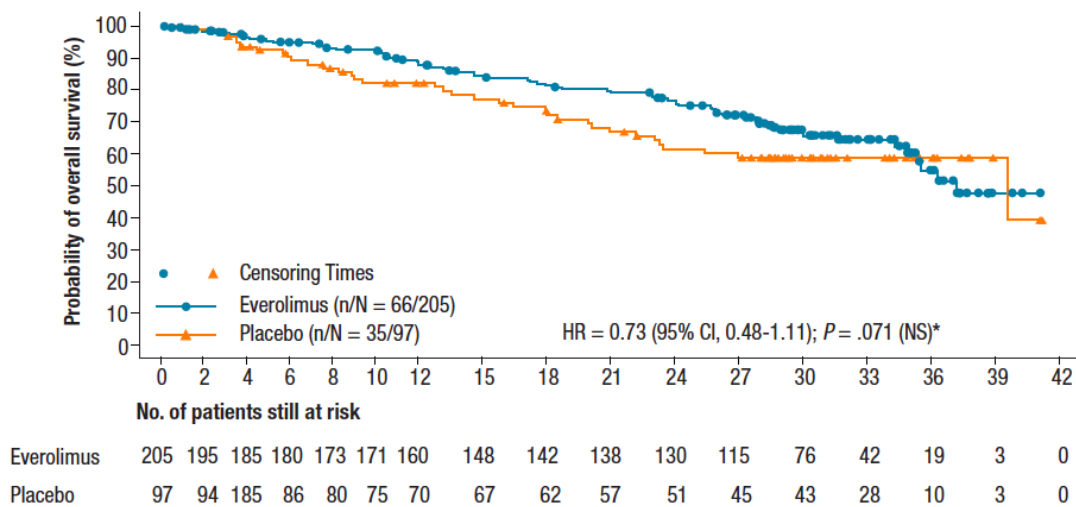
- 1) El estudio selecciona la población de pacientes con TNE gastrointestinales y pulmonares de peor pronóstico, con progresión radiológica por criterios RECIST en los últimos 6 meses de seguimiento. Este hecho hace que una parte importante de la población de pacientes con tumores en estas localizaciones, con enfermedades estabilizadas durante largo período de tiempo o con un lento crecimiento radiológico, no se encuentren representados en el estudio, al no comportarse de forma agresiva como los pacientes incluidos en el presente estudio.
- 2) Al no incluir pacientes con síndrome carcinoide asociado, no se pueden extraer conclusiones de la efectividad de everolimus en pacientes con tumores funcionantes.
- 3) La tasa de respuestas radiológicas por criterios RECIST es muy baja, confirmando la tendencia a respuestas radiológicas menores y estabilizaciones de everolimus en TNE avanzados.

<b>Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:</b>				
<b>Referencia:</b>				
<b>Variable</b>	<b>Fármaco/Régimen en investigación EVEROLIMUS</b>	<b>Fármaco/Régimen control PLACEBO</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Variable principal Supervivencia libre de progresión (revisión centralizada)</b>	11 meses	3.9 meses	p<0.00001	0.48, [95% CI 0.35-0.67]
Variables secundarias Supervivencia Global	No alcanzada	No alcanzada	p=0.037	HR: 0.64, [95% CI 0.40-1.05]
Variables secundarias Tasa de respuestas	2%	1%	NS	
Variables secundarias Tasa de control de enfermedad	82.4%	64.9%	NS	
<b>Análisis por subgrupos Tratamiento previo con análogos</b>				
Si				0.52 (0.34–0.81)
No				0.60 (0.30–0.94)
<b>Análisis por subgrupos Origen tumoral</b>				
Stratum A				0.63 (0.40–1.02)
Stratum B				0.43 (0.28–0.66)
<b>Análisis por subgrupos WHO PS</b>				
0				0.58 (0.41–0.84)
1				0.50 (0.28–0.91)

## Graficas de supervivencia libre de progresión (presentado en ASCO 2016<sup>8</sup>)



## Graficas de supervivencia global (presentado en ASCO 2016<sup>8</sup>)



#### 4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El estudio RADIANT-4 es un estudio robusto, bien diseñado y con pocos puntos débiles. El hecho que de diseñara este estudio después de no haber alcanzado el objetivo primario en el estudio RADIANT-2, obligó a un diseño más estricto, con una mejor selección de pacientes y con un brazo control que no confundiera los resultados.

La restricción en los criterios de inclusión ha definido un perfil de pacientes candidatos a tratamiento con everolimus tras los resultados del estudio RADIANT-4. En resumen, deberían tratarse pacientes afectos de TNEs de primarios gastrointestinales y broncopulmonares, no funcionantes y en progresión en los últimos 6 meses de seguimiento. Se deduce también del ensayo que en pacientes afectos de tumores de origen gastrointestinal, la opción de tratamiento con everolimus debe ser tras la progresión a análogos de la somatostatina, y en monoterapia en pacientes sin síndrome carcinoide. En los pacientes con síndrome carcinoide, el tratamiento con análogos de la somatostatina debe mantenerse siempre, por lo que añadir al tratamiento en caso de progresión everolimus, debería basarse en los resultados del estudio RADIANT-2 que, aunque no alcanzó la significación estadística en la mejoría de la supervivencia libre de progresión por revisión centralizada, tiene suficiente racional para aplicarse dada la falta de opciones reales de tratamiento.

El RADIANT-4 ofrece también la primera opción de tratamiento para pacientes con TNE grados 1/2 de origen broncopulmonar, siendo el primer estudio aleatorizado prospectivo fase III que demuestra un impacto de un fármaco antiproliferativo en esta población de pacientes. Por lo tanto, everolimus se ha convertido en la única opción de tratamiento para estos pacientes, basado en la evidencia científica disponible. El resto de opciones de tratamiento para pacientes con TNE grado 1/2 broncopulmonares, como los análogos de la somatostatina y la quimioterapia, no se sustentan en resultados de estudios clínicos prospectivos aleatorizados.

#### 4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Hasta la presentación de los resultados del estudio RADIANT-4 (septiembre de 2015), la única opción de tratamiento para estos pacientes, basada en estudios prospectivos aleatorizados, eran los análogos de la somatostatina. Se disponen de reducidos artículos en la literatura que revisan las opciones de tratamiento sistémico en estos pacientes en la actualidad, y no se disponen de metaanálisis ni revisiones sistemáticas para esta indicación.

#### 4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Debido a la falta de opciones terapéuticas en esta población de pacientes, las principales guías de práctica clínica (NCCN, ESMO y ENETS) ya incluían la posibilidad de tratamiento con everolimus para pacientes con TNEs grado 1/2 de primarios broncopulmonares y gastrointestinales debido al estudio RADIANT-2, aunque con un nivel de evidencia y recomendación menor.

La actualización de las guías NCCN y ENETS<sup>9</sup> ya incluyen el tratamiento con everolimus en la indicación que sugieren los resultados del estudio RADIANT-4 con mayor nivel de evidencia y recomendación, incluyendo también la opción de combinación con análogos de la somatostatina en caso de tumores funcionantes. En TNEs de origen broncopulmonar, el tratamiento con everolimus se considera de primera elección.

#### 4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares			
Nombre	Everolimus	Lutathera	Interferón
Vía	Oral	IV	SC
Posología	10 mg día	200 mCi por sesión (4 sesiones)	3-5 mU 3 veces semana
Supervivencia libre progresión	11 meses	No alcanzada (estimada 40 meses)	Estudio negativo (15.4 meses)
Características diferenciales	TNEs pulmonares y gastrointestinales No funcionantes Progresión últimos 6 meses Independiente captación octreoscan Tendencia a beneficio supervivencia global	TNEs gastrointestinales Solo octreoscan positivos Tendencia a beneficio en supervivencia global	TNEs intestinales Factores de mal pronóstico (G2, elevada carga tumoral, progresión 6 meses) Toxicidad limitante de dosis

#### 4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Resulta complicado comparar los resultados del estudio RADIANT-4 con otros fármacos, ya que no existen estudios que se puedan comparar.

Los dos únicos estudios prospectivos actuales y aleatorizados que incluyeron parcialmente pacientes con las mismas características que los pacientes incluidos en el estudio RADIANT-4 fueron los estudios NETTER-1 y SWOG S0518. En el estudio NETTER-1 los pacientes con TNEs G1/2 de origen gastrointestinal, funcionantes y no funcionantes, en progresión durante el último año de seguimiento y con octreoscan positivo, se aleatorizaban a dos brazos experimentales, octreotide 60 mg cada 4 semanas vs <sup>177</sup>Lu-Dotatate (Lutathera) con octreotide 30 mg cada 4 semanas. El estudio es claramente positivo, con una HR: 0.21 [95% CI 0.13-0.33, p<0.00001]<sup>10</sup>. Resulta complicado comparar ambos estudios cuando la población de pacientes incluido fue tan distinta (TNEs broncopulmonares y en progresión en los últimos

6 meses en el estudio RADIANT-4, factores de peor pronóstico y mayor agresividad, comparado con los pacientes incluidos en el estudio NETTER-1, solo gastrointestinales y octreoscan positivo, factores de mejor pronóstico).

Por otro lado, una de las opciones clásicas de tratamiento de los pacientes con TNEs gastrointestinales ha sido el interferón, principalmente para controlar los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide, aunque con datos que sugerían capacidad para controlar el crecimiento tumoral. Los resultados negativos del estudio SWOG S0518 no han permitido demostrar que bevacizumab más octreotide es superior a interferón más octreotide en esta población de pacientes<sup>11</sup>. Tampoco se puede concluir que interferón añade beneficio a los análogos de la somatostatina para controlar el crecimiento tumoral, ya que no se disponía de brazo comparativo en el estudio, y realizando comparativa cruzada con el estudio RADIANT-2, PROMID y CLARINET, todos ellos con brazos con análogos de la somatostatina en monoterapia, los resultados de la combinación de interferón con análogo no parecen superiores<sup>1, 2, 7</sup>.

#### **4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica**

##### **4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales**

FDA: Everolimus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos bien diferenciados, no funcionantes, irresecables o metastásicos y progresivos, de origen pulmonar o gastrointestinal (FDA 26/FEB/2016).

EMA: Everolimus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos grado 1 y grado 2, no funcionantes, irresecables o metastásicos, con enfermedad progresiva, de origen pulmonar o gastrointestinal (26/MAY/2016).

#### 4.6.2. Categorización

El tratamiento con everolimus debe dirigirse a pacientes afectos de tumores neuroendocrinos bien-moderadamente diferenciados, grado 1/2 de la OMS, no funcionantes, irreseccables o metastásicos, en progresión, de origen gastrointestinal y broncopulmonar.

#### 4.6.3. Innovación

Everolimus es el primer fármaco inhibidor de mTOR aprobado para el tratamiento de pacientes con TNEs, y con los resultados del estudio RADIANT-4, se confirma la relevancia de la vía metabólica de PIK3CA-AKT-MTOR en TNEs, demostrando eficacia significativa en la mayoría de TNEs bien-moderadamente diferenciados, grado 1/2 descritos en humanos (broncopulmonares, pancreáticos y gastrointestinales).

#### 4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

En la actualidad no se disponen de biomarcadores predictivos de resistencia o sensibilidad a inhibidores mTOR validados en estudios prospectivos.

#### 4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Los TNEs son considerados enfermedades poco frecuentes, con incidencias menores a 6 casos cada 100.000 habitantes año. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad avanzada es mayor, sin poderse estimar los casos prevalentes en la actualidad dada la falta de registros nacionales. Aplicando estimaciones con alto riesgo de error, se puede calcular que al año, en España, se diagnosticaran unos 3.600-4000 casos nuevos de TNEsgastroenteropancreáticos y pulmonares, grado 1/2. La probabilidad de presentar metástasis al diagnóstico es muy variable en función del tumor primario, oscilando del 1-5% en tumores de origen rectal o apendicular, al 60-80% en tumores de origen en intestino delgado. A su vez, el tratamiento inicial



de estos pacientes es con análogos de la somatostatina, con tratamientos medios que oscilan entre los 14 meses a 4-6 años, por lo que la estimación de pacientes con TNEs gastrointestinales i broncopulmonares, no funcionantes, grado 1/2, que estén en progresión en los últimos 6 meses de seguimiento resulta especialmente complicada. Extrapolando los datos de los últimos años en pacientes con TNEs pancreáticos (incidencia inferior a los intestinales) tratados con everolimus en nuestro país, se puede asumir que entre 60-100 pacientes se tratarán con everolimus al año en la indicación del estudio RADIANT-4 (TNEs, bien-moderadamente diferenciados, grado 1/2, no funcionantes, progresivos, de origen intestinal y broncopulmonar).

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Según los resultados del estudio RADIANT-4, la mediana de tiempo en tratamiento fueron de 10 meses, por lo que resultaría una mediana de 31.750€ por paciente (38.100€ año). Los pacientes que no recibieran el tratamiento, en la actualidad no se dispone de otra alternativa aprobada por las agencias reguladoras, por lo que se asume tendrían una inferior supervivencia global (análisis secundario del estudio RADIANT-4).

#### **4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia**

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

En comparación con otros programas de desarrollo en indicaciones oncológicas, no se observaron nuevas señales de seguridad entre los pacientes tratados con everolimus en el ensayo RADIANT-4.

La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento documentados en RADIANT-4 son consistentes con el perfil de seguridad conocido de everolimus. Los acontecimientos adversos más frecuentes (> 20%), sospechosos de estar relacionados con everolimus fueron estomatitis (55,0%), diarrea (31,2%), fatiga (30,7%), erupción cutánea (27,2%) y edema

periférico (25,7%); en el grupo de placebo fueron fatiga (24,5%), estomatitis (17,3%), diarrea (16,3%), y náuseas (10,2%). Los efectos adversos grado 3/4 más comunes sospechosos de estar relacionados con el tratamiento everolimus fueron estomatitis (7,4% vs 0%), diarrea (7,4% frente a 2%), anemia (4% vs 1%), fatiga ( 3.5% vs 1%), y la hiperglucemia (3,5% frente a 0%). La mayor parte de los casos de neumonitis no infecciosas fueron de grado 1-2, que es consistente con los porcentajes reportados en los distintos estudios con everolimus en otras indicaciones. La interrupción del tratamiento atribuida a efectos adversos de grado 3/4 en relación a everolimus fue del 12% (3% en el brazo placebo).

En el estudio RADIANT-4, 10 pacientes (3,3%) fallecieron ya sea al recibir la medicación del estudio o dentro de 30 días después de finalizar el tratamiento, uniformemente distribuido entre el grupo de everolimus (3,5%) y el grupo placebo (3,1%). Las muertes relacionadas con los posibles efectos adversos de los fármacos se produjeron en proporciones similares en ambos grupos del estudio (1,5% everolimus frente a 2% con placebo) y sin un patrón consistente en la naturaleza de la condición médica o el calendario de estos eventos entre los brazos de estudio (insuficiencia respiratoria, shock séptico e insuficiencia cardiaca en el grupo de everolimus, infección pulmonar y disnea en el grupo placebo).

#### 4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

<b>Tabla 4. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio<sup>3</sup></b>				
<b>Efecto adverso</b>	<b>Everolimus n = 202</b>		<b>Placebo n = 98</b>	
	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grados 3/4 (%)</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grados 3/4 (%)</b>
<b>Total</b>	95.5	52.5	68.4	13.3
<b>Estomatitis</b>	55.0	7.4	17.3	0
<b>Diarrea</b>	31.2	7.4	16.3	2.0
<b>Fatiga</b>	30.7	3.5	24.5	1.0
<b>Erupción cutánea</b>	27.2	0.5	8.2	0
<b>Edema periférico</b>	25.7	2.0	4.1	1.0
<b>Nauseas</b>	17.3	1.5	10.2	0
<b>Anemia</b>	16.3	4.0	2.0	1.0
<b>Astenia</b>	16.3	1.5	5.1	0

**Tabla 4. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio<sup>3</sup>**

Efecto adverso	Everolimus n = 202		Placebo n = 98	
<b>Anorexia</b>	15.8	0.5	6.1	0
<b>Disgeusia</b>	14.9	0.5	4.1	0
<b>Neumonitis (no-infecciosa)</b>	13.4	1.5	1.0	0
<b>Tos</b>	12.9	0	3.1	0
<b>Prurito</b>	12.9	0.5	4.1	0
<b>Pirexia</b>	10.9	2.0	5.1	0
<b>Disnea</b>	10.4	1.0	4.1	1.0
<b>Hiperglucemia</b>	10.4	3.5	2.0	0

#### 4.7.3. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

No es necesario ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis

Insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) – la dosis recomendada es de 7,5 mg diarios
- Insuficiencia hepática moderada (Child-PughB) – la dosis recomendada es de 5 mg diarios
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) – everolimus sólo está recomendado si el beneficio esperado supera el riesgo. En este caso, no debe superarse una dosis de 2,5 mg diarios

Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente

(ChildPugh) cambia durante el tratamiento

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de everolimus en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos

## **5. CONCLUSIONES**

El estudio RADIANT-4 ha demostrado que everolimus es capaz de incrementar la supervivencia libre de progresión por revisión centralizada en pacientes afectados de TNEs bien-moderadamente diferenciado, grado 1/2, no funcionante y progresivo de origen broncopulmonar y gastrointestinal. Es el primer estudio prospectivo y aleatorizado fase III de demuestra eficacia de un fármaco en pacientes con TNEs grado 1/2 de origen broncopulmonar. Así mismo, ofrece una opción de tratamiento hasta el momento inexistente en pacientes con TNEs grado 1/2 gastrointestinales tras progresión a análogos de la somatostatina.

El diseño del estudio, no permitiendo el entrecruzamiento al brazo de tratamiento con everolimus a la progresión a placebo, permite evidenciar, incluso asumiendo la utilización de everolimus fuera de indicación en la mayoría de países participantes en el estudio, una tendencia al incremento en supervivencia global, confirmando la utilidad de este fármaco en la población de pacientes incluida en el estudio RADIANT-4.

El perfil de toxicidad es similar a otros estudios con el mismo fármaco en otras indicaciones, no observando efectos adversos no esperables incluso con períodos de tratamiento prolongado (44% de los pacientes seguían en tratamiento a los 12 meses).

## **6. RECOMENDACIONES FINALES**

Siguiendo las recomendaciones y aprobaciones de las distintas autoridades regulatorias en base a los resultados del estudio fase III prospectivo y aleatorizado RADIANT-4, everolimus se debe recomendar para el tratamiento de pacientes afectados de TNEs avanzados o irresecales de origen broncopulmonar y gastrointestinal, bien-moderadamente diferenciados, grados

1/2 de la OMS, no funcionantes y con progresión documentada por criterios RECIST en los últimos 6 meses de seguimiento.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, Kloese K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(28): 4656-63.
2. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 224-33.
3. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10022): 968-77.
4. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(26): 4311-8.
5. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols L, Rougier P, Ruzsniowski P, 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(1): 69-76.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364(6): 514-23.
7. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 378(9808): 2005-12.
8. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin EM, et al. Everolimus (EVE) in advanced, nonfunctional, well-differentiated neuroendocrine tumors (NET) of gastrointestinal (GI) or lung origin: Second

interim overall survival (OS) results from the RADIANT-4 study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4090). 2016.

9. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology. 2016; 103(2): 172-85.

10. Strosberg JR, Wolin EM, Chasen B, Kulke MH, Bushnell DK, Caplin ME, et al. NETTER-1 phase III: Efficacy and safety results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4005). 2016.

11. Yao JC, Guthrie K, Moran C, Strosberg JR, Kulke MH, Chan JA, et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4004). 2015.

## **8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno