

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-219/VI/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®) en combinación con terapia de privación androgénica (TDA) con o sin inhibidores de la vía del receptor androgénico (RA) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico progresivo resistente a la castración positivo al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que han recibido tratamiento con inhibidores del eje androgénico y quimioterapia con taxanos

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Lutecio (¹⁷⁷ Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	6
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	11
Anexo.....	12
Referencias.....	15

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. Es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en varones en 2020, con 1,4 millones de casos nuevos y alrededor de 375.000 muertes en todo el mundo. En Europa occidental ha presentado en 2020 una incidencia ajustada por edad de 77,6/100.000 habitantes, con una mortalidad de 9,8/100.000 habitantes (1).

En España es el cáncer con mayor prevalencia total en hombres, rondando los 260.000 casos en 2020, y el más frecuentemente diagnosticado en 2022, con unos 30.800 nuevos casos (2).



El CP presenta una tasa de supervivencia del 84,6% (IC 95% 83,6-85,6) a los 5 años (3), ya que la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, y únicamente un 5% de éstos se realizan en fases metastásicas. Por tanto, para la mayoría de los pacientes se puede aplicar una terapia radical con intención curativa. A pesar de ello, hasta un 30% de los casos progresan a una forma sistémica de la enfermedad (4).

Existe una correlación entre la edad y el CP. La mayoría de los diagnósticos son realizados en edades avanzadas, donde más del 90% de los casos son en pacientes mayores de 65 años (5).

El cuadro clínico del CP es variable y puede oscilar entre un tumor asintomático, microscópico y bien diferenciado que puede que nunca llegue a ser clínicamente significativo, o el cáncer de alto grado agresivo y clínicamente sintomático que causa metástasis, morbilidad y muerte (6).

En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional (7).

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) incluye la terapia de privación androgénica (TPA) más docetaxel, TPA más agentes hormonales (abiraterona, apalutamida, enzalutamida) o TPA más agentes hormonales y docetaxel. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo, progresando la mayoría de los pacientes a la fase final y letal de la enfermedad conocida como cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm). En este contexto existen distintas opciones terapéuticas que van a depender del tratamiento administrado en la fase hormonosensible metastásica y no metastásica, del tratamiento previo en la fase de resistencia a la castración, de la calidad de respuesta y ritmo de progresión a tratamientos anteriores, de resistencias cruzadas entre distintos agentes inhibidores del eje androgénico y alteraciones de los genes de la reparación del ADN, entre otras (6).

Los medicamentos autorizados en Europa para el tratamiento del CPRCm son docetaxel, abiraterona/prednisolona, enzalutamida, cabazitaxel, olaparib o niraparib (combinados ambos con abiraterona) y dicloruro de radio (^{223}Ra). En general, no se recomienda la administración secuencial de los agentes hormonales inhibidores del eje androgénico como abiraterona y enzalutamida, pues la respuesta suele ser escasa y de corta duración. Esto es especialmente cierto si el tiempo de respuesta a la TPA y al primer inhibidor de la vía del eje androgénico fue más corto de 12 meses y los pacientes presentan alto riesgo de progresión (8, 9). El estudio CARD (ClinicalTrials.gov number, [NCT02485691](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02485691)) mostró como pacientes candidatos a quimioterapia que han recibido tratamiento con docetaxel y un primer agente hormonal, cabazitaxel lograba una mayor supervivencia que el tratamiento con un segundo agente hormonal (mediana de 13,6 meses vs. 11 meses; HR 0,64; IC95% 0,46-0,89; $p=0,008$) con supervivencia libre de progresión radiológica mediana de 8 meses y una tasa de respuesta por PSA de 35,7% (8).

En pacientes con alteraciones en los genes responsables de la reparación de daños en el ADN (principalmente en el gen BRCA), el tratamiento con olaparib, inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (iPARP, por sus siglas en inglés) demostró un beneficio en supervivencia global frente a un segundo agente hormonal (10).

El radiofármaco dicloruro de radio (^{223}Ra) (Xofigo®) es otra opción de tratamiento en monoterapia o en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distinto de los análogos de LHRH), o que no son elegibles para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm, según el beneficio demostrado en supervivencia en el ensayo fase III ALSYMPCA (11). Xofigo® está contraindicado en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (12).

En resumen, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de abiraterona o enzalutamida en pacientes con CPRCm asintomáticos o moderadamente sintomáticos que no han sido tratados previamente con quimioterapia. No se



recomienda el uso de un segundo inhibidor del eje androgénico (abiraterona después de enzalutamida o viceversa). También recomiendan el uso de docetaxel y tras éste, abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel. En pacientes con metástasis óseas y sin metástasis viscerales se recomienda el radiofármaco dicloruro de radio (^{223}Ra) después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para CPRCm o en pacientes que no son elegibles para ningún tratamiento sistémico. El tratamiento con olaparib puede ser considerado tras un agente hormonal en pacientes con CPRCm con alteración de BRCA1 o BRCA2 (13).

A pesar del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de pacientes con CPRCm, la mediana del tiempo de progresión con abiraterona, enzalutamida, y docetaxel como primeras líneas de tratamiento fue de 9,6, 10,3 y 7,6 meses, respectivamente, y la mediana de supervivencia global fue de 27,1, 27,1 y 27,9 meses, respectivamente (14). Por este motivo se siguen desarrollando nuevas terapias para este entorno clínico. Uno de los tratamientos recientemente autorizado es el radiofármaco de uso terapéutico lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®) dirigido al PSMA (antígeno prostático específico de membrana).

Lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®)

Pluvicto es una solución inyectable y para perfusión con una concentración radiactiva de 1.000 MBq/mL que se presenta en viales monodosis con un volumen entre 7,5 mL y 12,5 mL con una actividad de 7.400 MBq \pm 10% en la fecha y hora de administración.

Pluvicto, en combinación con terapia de privación androgénica (TPA), con o sin inhibidores del eje androgénico, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm positivos mediante PET/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada) al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) y que han progresado a tratamientos previos con inhibidores del eje androgénico y quimioterapia con taxanos.

La pauta de tratamiento recomendada de Pluvicto es de 7.400 MBq por vía intravenosa cada 6 semanas (\pm 1 semana) hasta un total de 6 dosis, a menos que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) debe continuarse durante el tratamiento en pacientes no castrados quirúrgicamente.

Existe una pauta para modificar la dosis de Pluvicto dependiendo de las reacciones adversas al tratamiento. El paciente debe estar monitorizado mediante pruebas analíticas antes y durante el tratamiento. Dependiendo de la gravedad de las reacciones adversas, se puede interrumpir temporalmente la dosis, reducirla o suspenderla de forma permanente (15, 16).

Farmacología

Pluvicto es un radiofármaco terapéutico marcado con el radionucleido Lutecio-177. Este radionucleido está unido a un ligando dirigido a PSMA al que se une con gran afinidad. El PSMA es una proteína transmembrana que se expresa en gran medida en el cáncer de próstata y principalmente en el CPRCm. Tras la unión de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán, también denominado lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617, a las células cancerosas que expresan PSMA, las partículas beta-menos (electrones) emitidas por el Lutecio-177 irradian principalmente a las células a las que se ha unido, y en menor medida a las células circundantes debido a su baja penetración tisular comparado con otros radionucleidos usados en terapia. La emisión de esta radiación induce daño en el ADN que puede conducir a la muerte celular.

Eficacia

La eficacia de Pluvicto se evaluó en el estudio VISION, tras confirmación de las lesiones con sobreexpresión de PSMA mediante PET con su pareja diagnóstica Locametz (gozetótida marcada con Galio-68). Este tipo de radiofármacos que comparten grupo farmacóforo pero que están marcados con radionucleidos diferentes, uno para diagnóstico y otro



para terapia, se denominan pares teragnósticos. Por tanto, la selección de pacientes para terapia con Pluvicto se realizó mediante estudios de imagen PET/TC con galio (^{68}Ga) gozetótida, también denominado ^{68}Ga -PSMA-11, para seleccionar a pacientes adultos positivos a PSMA y con CPRCm que habían progresado a otros tratamientos y que serían candidatos a terapia con Pluvicto.

El estudio VISION fue un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto, en el que se comparó la adición del radiofármaco a un tratamiento estándar elegido por el médico antes de la aleatorización, frente a únicamente el tratamiento estándar en pacientes con CPRCm.

Los participantes incluidos en el estudio eran adultos varones con confirmación histopatológica del CP y en situación de progresión en el contexto de resistencia a la castración (CPRCm). La progresión se definía según los siguientes criterios del Grupo de Trabajo 3 sobre Cáncer de Próstata (PCWG3): incremento del PSA sérico, progresión de la enfermedad en tejido blando o hueso. Los pacientes debían tener un estado funcional de 0 a 2 según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), al menos una lesión metastásica presente en tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o gammagrafía ósea (GO); y función renal, hepática y hematológica adecuada. También se requirió que los pacientes elegibles hubieran recibido al menos un inhibidor de la vía del eje androgénico, como el acetato de abiraterona o la enzalutamida, y 1 o 2 regímenes previos de quimioterapia con taxanos (con un régimen definido como una exposición mínima de 2 ciclos de un taxano). Los pacientes tratados con sólo 1 régimen previo de quimioterapia con taxanos fueron elegibles si el paciente no estaba dispuesto a recibir un segundo régimen o si el médico consideraba que el paciente no era apto para recibirlo. Los pacientes con metástasis sintomáticas del sistema nervioso central no estables tras tratamiento definitivo o con compresión de la médula espinal sintomática o clínica/radiológicamente inminente no fueron elegibles para el estudio.

Los pacientes que en los 6 meses previos a la aleatorización habían sido tratados con radiofármacos sistémicos para terapia o irradiación externa de medio cuerpo, y pacientes que en los 28 días previos a la aleatorización habían recibido tratamientos sistémicos (quimioterapia, inmunoterapia o terapia biológica) fueron excluidos.

A 1003 pacientes se les realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) con galio (^{68}Ga) gozetótida para evaluar la expresión de PSMA en las lesiones definidas según los criterios de lectura de los revisores centrales. Los pacientes elegibles, PSMA positivos, debían tener al menos una lesión tumoral con captación de galio (^{68}Ga) gozetótida mayor que la captación en parénquima hepático sano (lesión PSMA positiva). Los pacientes no fueron incluidos si cualquier lesión que excediera los criterios de tamaño en el eje corto (órgano ≥ 1 cm, ganglio linfático $\geq 2,5$ cm, componente blando del hueso ≥ 1 cm) presentaban una captación menor o igual a la captación en parénquima hepático sano (lesión PSMA negativa).

Un total de ochocientos treinta y un pacientes adultos (N=831) fueron aleatorizados (2:1) para recibir Pluvicto 7400 MBq cada 6 semanas hasta un total de 6 dosis en combinación con el tratamiento estándar de elección (N=551) o el tratamiento estándar de elección en monoterapia (N=280). La aleatorización se estratificó según el nivel de LDH basal (≤ 260 UI/mL vs. >260 UI/mL), por la presencia o ausencia de metástasis hepáticas, la puntuación 0-1 frente a 2 del ECOG y el uso de inhibidores del eje androgénico como tratamiento estándar. En el momento de la aleatorización, todos los pacientes habían recibido al menos un régimen previo de quimioterapia con taxanos y el 41,2% de los pacientes habían recibido dos; el 97,1% de los pacientes había recibido docetaxel y el 38,0% de los pacientes había recibido cabazitaxel. En el momento de la aleatorización, el 51,3% de los pacientes había recibido con anterioridad un inhibidor del eje androgénico, el 41,0% de los pacientes había recibido dos inhibidores, y el 7,7% de los pacientes había recibido tres o más. Durante el período de tratamiento aleatorizado, el 52,6% de los pacientes del grupo de Pluvicto en combinación con el tratamiento estándar de elección y el 67,8% de los pacientes del grupo de tratamiento estándar de elección en monoterapia recibieron al menos un inhibidor del eje androgénico.



Las características demográficas y de base de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 71 años (rango: de 40 a 94 años); 86,8% de raza blanca; 6,6% de raza negra o afroamericanos; 2,4% de raza asiática; el 92,4% tenían una puntuación ECOG de 0 a 1 y una puntuación de Gleason ≥ 8 en un 59,4%.

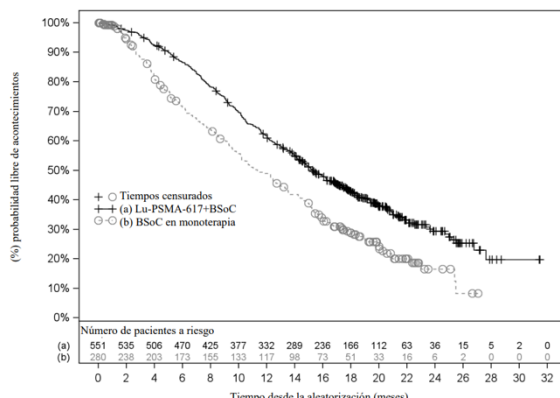
Los pacientes que recibieron 4 dosis de Pluvicto fueron reevaluados en busca de evidencia de respuesta, signos de enfermedad residual y tolerabilidad, y pudieron recibir hasta 2 dosis adicionales según criterio médico. Para mantener el estado de castración, todos los pacientes continuaron recibiendo un análogo de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa.

El tratamiento estándar de elección fue administrado a criterio del médico e incluyó medidas de soporte como el control del dolor, hidratación o transfusiones de sangre; ketoconazol; radioterapia (incluida la braquiterapia o cualquier radioterapia de haz externo, incluida la radioterapia corporal estereotáctica y el haz externo paliativo) para áreas localizadas del cáncer de próstata; agentes dirigidos al hueso que incluyen ácido zoledrónico, denosumab y cualquier bisfosfonato; análogos de GnRH, cualquier corticoesteroide y 5 alfa reductasas e inhibidores de la vía del eje androgénico. El tratamiento estándar de elección excluyó los medicamentos en investigación, la quimioterapia citotóxica, la inmunoterapia, otros radiofármacos sistémicos y el tratamiento con radioterapia hemicorporal. Los pacientes continuaron con el tratamiento aleatorizado hasta evidencia de progresión del tumor (según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios del PCWG3), toxicidad inaceptable, uso de algún tratamiento prohibido, incumplimiento o discontinuación, o falta de beneficio clínico.

Las variables de eficacia principales de este estudio fueron la supervivencia global (SG) y la enfermedad libre de progresión radiológica (SLPr) según los criterios del PCWG3. Las principales variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta global según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST versión 1.1) y el tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético. Otros objetivos fueron la evaluación de la calidad de vida mediante cuestionarios de la evaluación funcional de la terapia del CP (FACT-P) y el formulario breve del dolor (BPI-SF), la evaluación del perfil de seguridad y la tasa de respuesta por PSA. Cabe mencionar que si bien la calidad de vida determinadas por FACT-P y BPI-SF resultó mejor en el brazo experimental, se debería tener en cuenta que en el ciclo 3 se evaluaron aproximadamente el 84% de los pacientes en el brazo experimental y el 30% en el brazo control. En fases avanzadas del tratamiento (ciclo 5) los datos de calidad de vida recogidos apenas superaban el 11% en el grupo control, observándose adicionalmente un mayor número tanto de eventos adversos grado >3 como en discontinuaciones de tratamiento en el brazo experimental. En general todas las características clave de seguridad relevantes relacionadas con el fármaco fueron más frecuentes en el grupo de lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617+BSoC, como los acontecimientos emergentes relacionados con el medicamento, efectos adversos de grado ≥ 3 , efectos graves y fatales. Este efecto se debe en parte a que el período de observación fue significativamente más corto en el brazo de BSoC. El desequilibrio resultante en la duración del tratamiento produjo un sesgo en el estudio VISION pero en desventaja para el brazo con lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617.

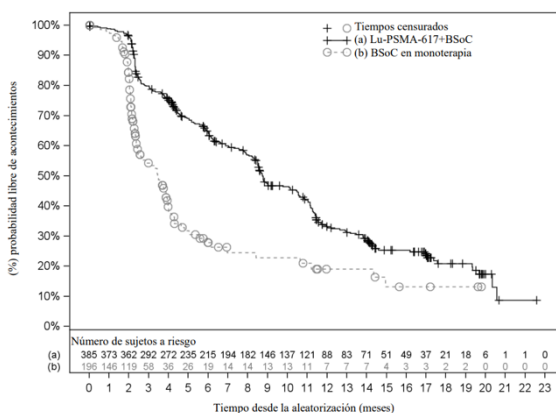
Los resultados de eficacia del estudio VISION de Pluvicto con mejor tratamiento estándar (BSoC) frente al BSoC se muestran en la Tabla 2 y en las Figuras 1 y 2. En el brazo de terapia dirigida con PSMA (Pluvicto®) del estudio VISION comparado con el brazo control, se obtuvo un beneficio en supervivencia global (Figura 1), con HR 0,62 (IC95%: 0,52; 0,74); $p < 0,001$ y medianas de 15,3 vs. 11,3 meses. La mediana en meses de pacientes libres de progresión radiológica con Pluvicto fue de 8,7 meses en comparación con los 3,4 meses del grupo control con HR 0,40; (IC99,2%: 0,29; 0,57); $p < 0,001$ (Figura 2).

Figura 1. Gráfica Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en el estudio VISION.



Pie figura 1: Prueba de rango logarítmico estratificada y modelo de Cox estratificado utilizando estratos por Tecnología de respuesta Interactiva (Interactive Response Technology, IRT) definidos por el nivel de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, la puntuación ECOG y la inclusión de un inhibidor de la vía androgénica en el tratamiento estándar de elección en el momento de la aleatorización. n/N: Número de acontecimientos/número de pacientes en el grupo de tratamiento.

Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier que muestra la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) evaluada por el BICR en el estudio VISION.



Pie figura 2: ver pie de figura 1.

Seguridad

En la evaluación del perfil de seguridad se incluyeron 529 pacientes que recibieron al menos una dosis de 7400 MBq (la mediana del número de dosis fue cinco) y 205 pacientes que fueron tratados únicamente con el mejor tratamiento estándar. En el ensayo pivotal, la mayoría de los pacientes presentaron efectos adversos emergentes (EAE) durante el tratamiento (98,1% vs. 82,9). Se observaron diferencias igual o mayor al 20% entre los brazos experimental y control para trastornos gastrointestinales (75,4% vs. 31,4%), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (61,2% vs. 38,5%) y trastornos de la sangre y del sistema linfático (47,8% vs. 18,0%). Se encontraron diferencias superiores al 10%, desfavorables para lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán en fatiga (43,1% vs. 22,9%), sequedad de boca (38,8% vs. 0,5%), náuseas (35,3% vs. 16,6%), anemia (31,8% vs. 13,2%), diarrea (18,9% vs. 2,9%), vómitos (18,9% vs. 6,3%), trombocitopenia (17,2% vs. 4,4%), linfopenia (14,2% vs. 3,9%), leucopenia (12,5% vs. 2,0%) e infección del tracto urinario (11,0% vs. 1,0%).



En general, las tasas más altas de tratamiento emergente por reacciones adversas y efectos adversos graves, fueron para el brazo de PSMA. También se comunicó una tasa mayor de efectos adversos emergentes de grado 3 o superior en el grupo de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (52,7% vs. 38,0%), así como de efectos adversos graves (36,3% vs. 27,8%) y efectos adversos graves que se consideraron relacionados con el fármaco (9,3% vs. 2,4%). Estas diferencias probablemente son causadas por la enfermedad, como lo ilustran las tasas significativamente más bajas de efectos adversos graves relacionados con el fármaco. No obstante, la mayor tasa global de efectos adversos emergentes puede reflejar, al menos en parte, la toxicidad adicional asociada al tratamiento con lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617. Sin embargo, la mayor duración de la exposición al tratamiento en el brazo de PSMA puede haber dado lugar a un sesgo que desfavorezca también a lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617.

Los efectos adversos de grado ≥ 3 se limitaron principalmente a acontecimientos hematológicos donde se observaron más reacciones adversas en los pacientes que recibieron lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617+BSoC (52,7%) frente al 38,0% de los pacientes que sólo recibieron BSoC. Sin embargo, la incidencia de cada efecto adverso individual de grado ≥ 3 fue baja. Los siguientes efectos adversos emergentes de grado 3 o superior presentaron una tasa mayor del 5% en el grupo experimental: anemia (12,9% vs. 4,9%), trombocitopenia (7,9% vs. 1,0%), linfopenia (7,8% vs. 0,5%) y fatiga (5,9% vs. 1,5%) (16, 17).

En el brazo experimental, el 11,9 % discontinuaron el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán por efectos adversos. En ambos brazos la discontinuación del tratamiento estándar fue similar con un 8,5% y 7,8% en brazo experimental y control respectivamente.

La exposición inadvertida a radiación ha sido incluida como un riesgo potencial importante en el Plan de Gestión de Riesgos. Se consideró necesario recurrir a materiales de formación para los pacientes y sus familiares con objeto de manejar este problema.

Valoración del beneficio clínico

En el brazo de terapia dirigida con PSMA (Pluvicto®) del estudio VISION comparado con el brazo control, se notificó una prolongación de la supervivencia global de 4 meses con una reducción del 38% del riesgo de muerte (HR 0,62; IC95%: 0,52; 0,74) ($p < 0,001$) y una reducción del riesgo de progresión radiológica o muerte del 60% (HR 0,40; IC99,2%: 0,29; 0,57) ($p < 0,001$). El tiempo mediano hasta el primer evento esquelético sintomático fue de 11,5 meses tras la terapia con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán, frente a los 6,8 meses observados en la terapia convencional. Los niveles de PSA decrecieron un 71,5 % de media más en aquellos pacientes que recibieron lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán, respecto al 35,5 % de los pacientes que recibieron sólo la terapia convencional.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Para valorar el beneficio clínico de este medicamento se ha aplicado el formulario 2a, teniendo en cuenta el beneficio en supervivencia global con HR $< 0,65$ y ganancia absoluta > 3 meses, (se obtienen 4 meses entre medianas), con aumento de la toxicidad respecto al brazo control, obteniéndose una puntuación de "4" (18). Los niveles 4 y 5 de una escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial de beneficio clínico.

Según las guías NCCN versión 2023.1, lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se considera como una opción de categoría 1 para el tratamiento de pacientes con CPRcm PSMA positivos tras tratamiento con agente hormonal y quimioterapia (19).

No obstante, puede existir incertidumbre en la comparabilidad de ambos brazos por la alta tasa de abandonos en el brazo control aunque finalmente se corrigiera con las enmiendas del protocolo.

Discusión

Lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se ha evaluado en el estudio principal VISION. En el estudio VISION, lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán se comparó con el mejor estándar de tratamiento (BSoC) que dependía de la elección del médico. El estudio VISION se diseñó para pacientes no candidatos a una segunda línea de taxanos, por lo que cabazitaxel no estaba disponible como elección en el brazo control. Olaparib no estaba tampoco disponible en el momento de diseñarse el estudio VISION. Por tanto, la principal limitación del estudio VISION fue la falta de comparación con otras opciones terapéuticas autorizadas para pacientes con CPRCm y la elección del brazo comparador, que excluye muchas de las opciones terapéuticas con beneficio clínico demostrado en el CPRCm, como la quimioterapia con cabazitaxel, el tratamiento con Olaparib en pacientes con mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) o el tratamiento con dicloruro de radio (^{223}Ra) en pacientes con metástasis óseas. Cabe señalar que los pacientes no candidatos a cabazitaxel fue a criterio médico sin especificar los criterios que debían cumplir estos pacientes, y que en el grupo control casi un 20% de los pacientes recibieron cabazitaxel a progresión. Este hecho puede estar relacionado con las altas tasas de abandono del ensayo en los pacientes del brazo control (56% frente a 1,2% en el brazo de tratamiento) en las fases iniciales del ensayo. Las enmiendas en los protocolos del estudio clínico consiguieron reducir la tasa de abandono a un 16%, aunque seguía siendo superior al brazo de terapia dirigida (4,2%). Finalmente, recibieron el tratamiento asignado el 96% de los pacientes aleatorizados a lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán frente al 73% de los pacientes inicialmente aleatorizados a tratamiento estándar. Esta alta tasa de abandono podría estar en relación con la posibilidad de recibir otras opciones terapéuticas más eficaces. Este hecho podría haber comprometido la validez e interpretación de los resultados, pero la tasa de abandono fue subsanada con distintas estrategias de mitigación. Por otro lado, en un análisis secundario del estudio VISION, se ha demostrado una magnitud de beneficio similar en pacientes tratados previamente con 1 y ≥ 2 líneas de taxanos. En el grupo predeterminado de pacientes que no habían recibido previamente inhibidores del eje androgénico (enzalutamida, apalutamida), el beneficio en supervivencia global se produce pero es de una magnitud menor (H.R de 0,68) (17).

Lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán también se ha evaluado en otros estudios en fase II como Lu-PSMA y TheraP.

En el estudio Lu-PSMA de un solo brazo se reclutaron 30 pacientes con CPRCm que habían progresado a otros tratamientos: 26 (87%) habían recibido al menos una primera línea de quimioterapia (80% docetaxel y 47% cabazitaxel) y 25 (83%) habían recibido previamente acetato de abiraterona, enzalutamida, o ambos. La actividad media administrada fue de 7,5 GBq por ciclo. Los pacientes elegidos habían recibido hasta 4 ciclos de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán en intervalos de 6 semanas. El objetivo principal fue la respuesta a PSA conforme a los criterios del Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCCTWG), considerando una disminución del 50% de PSA respecto a la basal y una toxicidad conforme al CTCAE. Otros objetivos principales adicionales fueron las respuestas en las pruebas de imagen, gammagrafía ósea (GO), TAC, la PET/TC con PSMA y fludesoxiglucosa (^{18}F), y la calidad de vida (evaluados con el EORTC-Q30 y el cuestionario Brief Pain Inventory-Short Form). En 17 (57%) de los 30 pacientes (IC95% 37-75) se alcanzó una disminución de PSA del 50% o más. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la administración del lutecio (^{177}Lu) PSMA-617 fueron de grado 1, como boca seca en 26 pacientes (87%), grado 1 y 2 de náuseas transitorias en 15 pacientes (50%), fatiga en grado 1-2 en 15 pacientes (50%) y trombocitopenia en grado 3 o 4 posiblemente debida al tratamiento con lutecio (^{177}Lu) PSMA-617 en cuatro pacientes (13%). La respuesta objetiva en la enfermedad de ganglios linfáticos o visceral fue observada en 14 (82%) de los 17 pacientes con enfermedad detectada (20).

El estudio TheraP, fue un estudio randomizado fase II, que incluyó a pacientes con CPRCm para los que cabazitaxel fue considerado el siguiente tratamiento estándar más apropiado después de docetaxel. Los pacientes fueron seleccionados mediante la PET/TC con galio (^{68}Ga) PSMA-11 y fludesoxiglucosa (^{18}F). El criterio de elegibilidad por PET fue un PET-PSMA positivo con al menos una lesión con una intensidad máxima de captación ($\text{SUV}_{\text{máximo}}$) de 20, y un $\text{SUV}_{\text{máximo}}$ mayor de 10 en otras lesiones medibles metastásicas, y que no hubiera lesiones metastásicas con

hallazgos discordantes en la PET, es decir PET con fludesoxiglucosa (^{18}F) positiva y PET con galio (^{68}Ga) PSMA-11 negativa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617 (6,0–8,5 GBq cada 6 semanas hasta 6 ciclos) o cabazitaxel (20 mg/m² hasta 10 ciclos). El 91% de los pacientes incluidos en ambos brazos de tratamiento habían recibido tratamiento previo con enzalutamida, abiraterona o ambos. La reducción de al menos el 50% del PSA fue la variable principal, que se consiguió (66% vs. 37%) para lutecio (^{177}Lu) PSMA-617 vs. Cabazitaxel, en la población con intención a tratar (ITT); diferencia del 29% (IC95%: 16–42; $p < 0.0001$); y del 66% vs. 44% por tratamiento recibido; diferencia del 23% (IC95%: 9–37; $p = 0,0016$). No se observaron diferencias en supervivencia global (endpoint secundario del estudio) entre lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617 y cabazitaxel. En cuanto a seguridad, se produjeron acontecimientos adversos de grado 3-4 en 32 (33%) de 98 hombres del grupo de lutecio (^{177}Lu)-PSMA frente a 45 (53%) de 85 hombres del grupo de Cabazitaxel. No se atribuyeron muertes a lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617 (21).

Se ha propuesto la intensidad de captación media (SUVmedia) de las imágenes PET/TC con radiofármacos PSMA para uso diagnóstico como un potencial biomarcador predictivo. En un análisis secundario del ensayo Thera-P, los pacientes con SUVmedia ≥ 10 en pacientes tratados con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán, presentaron una mayor diferencia en tasa de respuesta por PSA (91% vs. 47%; OR 12,1; IC95% 3,4-58,8) que aquéllos con SUVmedia < 10 (52% vs. 33%; OR 2,2; IC95% 1,1-4,5), con p-valor de interacción significativo ($p=0,039$) (22). En el ensayo VISION, una captación (SUVmedia) elevada se ha visto asociada a mejor SLPr en pacientes tratados tanto con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán como con tratamiento estándar.

Por tanto, lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán solo se ha comparado directamente con cabazitaxel en el estudio fase II TheraP y no ha habido comparaciones directas ni indirectas con otros medicamentos con beneficio clínico en el tratamiento del CPRCm, como Olaparib o dicloruro de radio (^{223}Ra).

Conclusión

Lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®) en combinación con TPA con o sin inhibidores de la vía del eje androgénico, ha mostrado beneficio clínico en el estudio VISION en pacientes con CPRCm tras tratamiento con al menos un agente hormonal y dos líneas de quimioterapia previa, o tras una única línea de quimioterapia previa si el paciente no es candidato a una segunda línea de quimioterapia.

Se obtuvo un beneficio en supervivencia global, con HR 0,62 (IC95%: 0,52; 0,74); $p < 0,001$ y medianas de 15,3 vs. 11,3 meses. Adicionalmente los resultados mostraron un aumento en el tiempo que los pacientes estaban libres de progresión con Pluvicto (8,7 meses vs. 3,4 meses del grupo control), con HR 0,40; (IC 99,2%: 0,29; 0,57); $p < 0,001$, un aumento del tiempo mediano hasta el primer evento esquelético sintomático (11,5 meses vs. 6,8 meses) y una reducción del PSA de al menos el 50%.

En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán presentaron más fatiga, sequedad de boca, náuseas, vómitos, anemia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia e infección del tracto urinario. Los efectos adversos emergentes de grado 3 o superior también fueron superiores a los asociados al tratamiento estándar (52,7% vs. 38,0%), siendo los más frecuentes los efectos hematológicos y la fatiga. Por consiguiente, el perfil de toxicidad de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán no es despreciable y debe ser balanceado con las evidencias e incertidumbres de eficacia.

Los pacientes deben seleccionarse previamente con una exploración positiva a PSMA (ver sección de eficacia) mediante la realización de una PET/TAC con galio (^{68}Ga) gozetótida (indicación autorizada) u otro radiofármaco basado en PSMA para diagnóstico como recomiendan las guías clínicas.

Por tanto, lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán sería una opción de tratamiento para pacientes que ya han recibido un inhibidor del eje androgénico y una o más líneas de taxanos. No existen datos directos del beneficio clínico en pacientes que podrían ser candidatos a Olaparib. En cuanto a pacientes que aún podrían ser candidatos a Cabazitaxel

no existen datos extrapolables del ensayo pivotal VISION aunque sí que hay datos del ensayo TheraP que señalan a un beneficio clínico mayor en el caso de recibir tratamiento con lutecio (^{177}Lu)-PSMA-617 frente a cabazitaxel con las limitaciones que supone que se trate de un ensayo en fase II.

Para cada paciente, la exposición a un tratamiento con toxicidades asociadas a radiación debe estar siempre justificada por la expectativa del beneficio esperable.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Sociedad Española de Radiofarmacia (SERFA), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Lutecio (¹⁷⁷ Lu) vipivotida tetraxetán + TDA con o sin iRA	Cabazitaxel	Olaparib	Dicloruro de Radio (²²³ Ra)
Presentación	Solución inyectable y para perfusión.	Concentrado para solución para perfusión	Comprimidos recubiertos con película	Solución inyectable
Posología	7 400 MBq por vía intravenosa cada 6 semanas (±1 semana) hasta un total de 6 dosis, a menos que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	25 mg/m ² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.	La dosis recomendada e Lynparza en monoterapia o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata o terapia endocrina es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg.	55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones.
Indicación aprobada en FT o no	Lutecio (¹⁷⁷ Lu) vipivotida tetraxetán en combinación con terapia de privación androgénica (TDA) con o sin inhibidores de la vía del eje androgénico (RA) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico progresivo resistente a la castración positivo al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que han recibido tratamiento con inhibidores de la vía del RA y quimioterapia con taxanos	En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel	- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal. - En combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico	En monoterapia o en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distinto de los análogos de LHRH), o que no son elegibles para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm.
Efectos adversos	EA muy frecuentes entre otros: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, Linfopenia, sequedad bucal, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, infección del tracto urinario, fatiga, disminución del apetito, pérdida de peso.	EA muy frecuente, todos los grados, mayor de 20%: neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, náuseas, fatiga y astenia.	EA con mayor frecuencia en monoterapia: náuseas, fatiga/astenia, anemia, vómitos, diarrea, disminución del apetito, cefalea, neutropenia, disgeusia, tos, leucopenia, mareo, disnea y dispepsia. EA en combinación con abiraterona que ocasionaron interrupción y/o reducción de dosis: anemia (15,6%), náuseas (3%), fatiga/astenia (2,6%) y neutropenia (2,1%). La reacción adversa que con mayor frecuencia motivó la suspensión definitiva fue la anemia (4,1%).	Los EA más frecuentes fueron: diarrea, náuseas, vómitos, trombocitopenia y fracturas óseas.

			<p>Cuando Lynparza se usa en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el de las terapias individuales.</p>	
Utilización de recursos	Administración intravenosa en instalaciones radiactivas	Administración parenteral por perfusión	Administración oral	Radiofármaco: administración intravenosa en instalaciones radiactivas



Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia.

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia				
	Pluvicto + BSoC	BSoC		
Supervivencia Global	N = 551	N = 280	HR (IC 95%)	p
Muertes, n (%)	343 (62,3%)	187 (66,8%)	0,62 (0,52; 0,74)	<0,001
Mediana, meses (IC95%)	15,3 (14,2; 16,9)	11,3 (9,8; 13,5)		
SLP radiológica	N = 385	N = 196	HR (IC 95%)	p
Eventos (progresión o muerte)	254 (66,0%)	93 (47,4%)	0,40 (0,29; 0,57)	<0,001
Mediana, meses (IC99,2%)	8,7 (7,9; 10,8)	3,4 (2,4; 4,0)		
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático	N = 385	N = 196	HR (IC 95%)	p
Mediana, meses (IC95%)	11,5 (10,3; 13,2)	6,8 (5,2; 8,5)	0,50 (0,40; 0,62)	<0,001
Tasa de respuesta global	N = 319	N = 120	OR (IC 95%)	p
Número de pacientes, porcentaje	95 (29,8%)	2 (1,7%)	24,99 (6,05, 103,24)	<0,001

BSoC: mejor tratamiento estándar. HR: Hazard Ratio. OR: Odds Ratio. NE: no evaluable

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A BF. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> (Acceso enero 2023).
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol.* 1 de febrero de 2018;20(2):201-11.
4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110.
5. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 13):S1474-S1481. doi:10.21037/jtd.2018.05.90.
6. Mottet et al., 2023. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2023.
7. Duran I, Garzón C, Sánchez A, García-Carbonero I, Pérez-Gracia JL, Seguí-Palmer MÁ, Wei R, Restovic G, Gasquet JA, Gutiérrez L. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol.* 2014 Mar;16(3):322-9.
8. de Wit, R., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019. 381: 2506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/>
9. Lorient, Y., et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2015. 51: 1946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208462/>
10. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer *N Engl J Med.* 2020. 383:2345–2357. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022485>
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013. 369:213–23. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1213755>
12. Ficha técnica de Xofigo. Xofigo, INN- radium-223 dichloride (aemps.es)
13. Parker et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25.
14. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, et al: Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry [Internet]. *Target Oncol* 15:301–315, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00720-2>
15. Ficha Técnica PLUVICTO 1 000 MBQ/ML SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION. Disponible en; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157605/anx_157605_es.pdf
16. European Medicines Agency, Assessment Report Pluvicto, Procedure No. EMEA/H/C/005483/0000, Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
18. ESMO MCBS Scorecard: 177Lu-PSMA-617 [Internet] Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-329-1>
19. Schaeffer E. et al., NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. JNCCN.org. Vol. 20 Issue 12. December 2022. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023 in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 20 Issue 12 (2022) (jnccn.org)
20. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018. 19: 825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/>
21. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021. 397: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>



22. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al: Articles PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, openlabel, phase 2 trial-9

