

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida (Lutathera®) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados

IPT, 18/2019. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019[†]

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo muy heterogéneo de tumores de amplia distribución anatómica que comparten origen en las células neuroendocrinas (1). Aunque pueden originarse en cualquier órgano de la anatomía, la mayoría son de origen gastrointestinal o pancreático (~65%) (2), en cuyo caso se denominan gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP). Las localizaciones más comunes de los TNE-GEP son el páncreas (30-40%), el intestino delgado (15-20%) y el recto (5-15%) (2).

Los TNE-GEP son poco frecuentes (2,5-5 nuevos casos/100.000/año), pero su incidencia va en aumento (2). Su prevalencia es relativamente alta debido a la larga supervivencia en aquellos pacientes diagnosticados en etapas tempranas y con grado de diferenciación bajo, siendo los segundos tumores de mayor prevalencia derivados del tracto digestivo tras el carcinoma colorrectal (2).

La nomenclatura de los TNE-GEP es compleja y confusa. Antiguamente se clasificaban en base a su origen embriológico como tumores del intestino anterior, medio o posterior. Los tumores primarios de intestino anterior se localizan en el pulmón, timo, esófago, estómago, parte del duodeno y páncreas. Los del intestino medio están situados en el resto del duodeno, yeyuno, ileon, ciego, colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transversal. Los del intestino posterior en el tercio distal del colon transversal, colon descendente y sigma. Localizaciones como pulmón y timo no se incluyen en la actual definición de TNE-GEP, así que esta clasificación añade cierta confusión. La clasificación de los TNE-GEP ha evolucionado en las dos últimas décadas para dividirlos en dos categorías principales según la OMS (3): tumores neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.

Una característica exclusiva de los TNE-GEP bien diferenciados es la sobreexpresión de los receptores de somatostatina (SSTR), que constituye la base para el tratamiento con análogos de la somatostatina o con péptidos marcados con radionúclidos que se unen a SSTR y para las pruebas de imagen de SSTR. De los cinco subtipos de SSTR identificados, los más frecuentes en los TNE-GEP son los SSTR2, seguidos por SSTR1 y SSTR5 en igual frecuencia, y en menor cuantía por SSTR3 y muy pocos SSTR4 (4,5). Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados apenas expresan SSTR.

La mayoría de TNE-GEP no secretan niveles suficientes de sustancias biológicamente activas que provoquen sintomatología y, por tanto, se manifiestan frecuentemente tarde con síntomas de efecto de masa o metástasis a distancia. Alrededor del 75% de los pacientes con TNE-GEP presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el lugar más frecuente de metástasis (6). Sin tratamiento, hasta un 80% de los pacientes con metástasis fallecen en los 5 primeros años tras el diagnóstico (7).

La cirugía constituye la única opción curativa de los TNE-GEP bien diferenciados (6). El tratamiento de los pacientes con TNE-GEP irreseccable, ya sea por irreseccabilidad del tumor primario o de las metástasis, es paliativo (8). Su manejo terapéutico consiste en una estrategia multimodalidad incluyendo cirugía y otras formas de tratamiento citorrreductor, embolización, quimioembolización, quimioterapia, interferón y análogos de la somatostatina. En situaciones avanzadas hay pocas opciones terapéuticas con eficacia significativa puesto que la quimioterapia y la radioterapia externa no se consideran eficaces, y además la mayoría de los fármacos autorizados solamente están indicados para uso en subpoblaciones (7). Así, los análogos de somatostatina como octreotida o lanreotida deben ser utilizados preferentemente como tratamiento de primera línea en TNE-GEP en estadio avanzado localizados en intestino medio según las actuales recomendaciones de ENETS (9) y otras sociedades científicas médicas (ESMO (10), GETNE (11), SEOM (12) e IAEA, EANM y SNMMI (13)).

Otra opción es el tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos que se unen a los SSTR. Se basa en la internalización, mediada por receptores, de los análogos de somatostatina marcados radiactivamente y su retención intracelular. El primer tratamiento de este tipo se realizó de forma investigacional con indio (^{111}In) pentetreotida (7). La pentetreotida se une a los SSTR, y el indio (^{111}In) se desintegra emitiendo electrones Auger que pueden destruir células tras internalizarse. Sin embargo, dicho radiofármaco sólo está autorizado en pacientes con TNE-GEP bien diferenciado para fines diagnósticos (14).

LUTECIO (^{177}Lu) OXODOTREOTIDA (LUTATHERA®)

Es un radiofármaco que se presenta como solución para perfusión. La sustancia activa es lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida. Cada vial contiene 7.400 MBq en la fecha y hora de perfusión, con una actividad fija de 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración. El lutecio (^{177}Lu) es un radionúclido que se desintegra a hafnio (^{177}Hf) estable mediante emisión de partículas beta negativas, con energía promedio de aproximadamente 0,13 MeV siendo la emisión más abundante de 0,497 MeV. También emite radiación gamma de baja energía, de 113 keV (6,2%) y 208 keV (11%). Este radionúclido tiene un periodo de semidesintegración de 6,65 días.

El lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida está indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP con expresión de SSTR, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos, irreseccables o metastásicos (15).

Debe ser administrado exclusivamente por profesionales sanitarios autorizados para el uso y manipulación de radionúclidos, en centros asistenciales autorizados, y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Previamente al tratamiento con este radiofármaco, debe confirmarse la sobreexpresión de SSTR en el tumor, por técnicas de imagen de SSTR (gammagrafía o tomografía por emisión de positrones (PET)), considerando que la captación tumoral debe ser al menos como la captación hepática normal. Esto es especialmente importante en pacientes con tratamientos previos crónicos con glucocorticoides.

En los 30 días previos a la administración de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida no deben administrarse análogos de somatostatina de liberación prolongada por el riesgo de interacción. En el caso que

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de abril de 2018.

fuera necesario podrían administrarse análogos de corta duración hasta 24 horas antes del radiofármaco. Los glucocorticoides pueden inducir “down-regulation” de los receptores SST2, por ello se debe evitar la administración de repetidas dosis altas y su uso como preventivo de las náuseas y vómitos durante el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida.

El régimen de tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida recomendado en adultos consiste en 4 dosis de 7.400 MBq, cada una a un intervalo de 8 semanas que puede extenderse hasta 16. Debe administrarse mediante perfusión intravenosa lenta durante aproximadamente 30 minutos y a favor de la gravedad, nunca como bolo, utilizando un catéter intravenoso exclusivo. Es especialmente importante evitar cualquier extravasación.

Como medida de protección renal debe administrarse intravenosamente una solución de aminoácidos que contenga L-lisina y L-arginina durante 4 horas en el brazo contralateral, comenzando 30 minutos antes de iniciar la perfusión de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida. El paciente debe recibir antieméticos 30 minutos antes de la solución de aminoácidos.

Antes de cada administración y durante el tratamiento se debe evaluar la función renal, hepática y hematológica.

Farmacología

El lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida es un péptido marcado con un radionúclido que se une a SSTR. Tiene alta afinidad por los SSTR2 y se une a las células tumorales que los sobreexpresan. El lutecio (^{177}Lu) es un radionúclido emisor beta negativo con alcance máximo en los tejidos de 2,2 mm (alcance promedio de 0,67 mm), que es suficiente para aniquilar las células tumorales diana con efecto limitado en las células normales vecinas (15). La oxodotretotida es un análogo de la somatostatina y, a las concentraciones utilizadas en el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida, no se espera que presente efecto farmacodinámico clínicamente relevante.

Eficacia

La eficacia del lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida ha sido evaluada en 231 pacientes en el estudio en fase III NETTER-1 (7). Es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, estratificado, abierto, controlado de grupos paralelos en el que se comparó lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida (un total de 4 infusiones intravenosas de 7.400 MBq con una separación para cada infusión de 8 semanas y coadministradas con solución de aminoácidos) más el mejor tratamiento de soporte posible versus dosis altas (60 mg cada 4 semanas por vía intramuscular) de octreotida de liberación prolongada (octreotida LAR) (7). Por el mejor tratamiento posible se entendió 30 mg de octreotida LAR cada 4 semanas para controlar los síntomas, sustituido por octreotida de corta duración durante las 4 semanas previas a la administración de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida.

Se planificó incluir adultos con TNE-GEP confirmado histológicamente, localizado en intestino medio, con SSTR, bien diferenciado, irreseccable, metastásico o localmente avanzado, y con progresión radiológica demostrada en los 36 meses previos (según criterios RECIST 1.1) que hubieran recibido 20 ó 30 mg de octreotida LAR cada 3-4 semanas como mínimo 12 semanas antes de la aleatorización. Además, debían presentar en tomografía computarizada o resonancia magnética al menos una lesión, y en todas ellas confirmar previamente la presencia de SSTR mediante gammagrafía planar con indio (^{111}In) pentetretotida.

Se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales, salvo previamente tratadas y estabilizadas, y aquellos con otras neoplasias simultáneas salvo definitivamente tratadas y sin evidencia demostrada de recurrencia en los 5 años previos. Asimismo, aquellos que habían recibido tratamiento previo con péptidos marcados con radionúclidos que se unen a SSTR. Y quienes se hubieran sometido

en las 12 semanas previas a tratamiento sistémico con: octreotida LAR a dosis superior a 30 mg cada 3-4 semanas, cirugía, radioembolización, quimioembolización, quimioterapia o ablación por radiofrecuencia. O si habían recibido interferón, everolimus u otros tratamientos sistémicos en las 4 semanas previas.

La supervivencia libre de progresión (SLP) durante las 76 semanas después de iniciar el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida fue la variable principal del estudio. Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva, supervivencia global (SG), tiempo hasta la progresión tumoral, duración de la respuesta y calidad de vida.

Un total de 231 pacientes fueron aleatorizados a lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida (n=117) o a octreotida LAR (n=114). El estudio se llevó a cabo en 41 centros (27 europeos y 14 en USA).

Los pacientes que recibieron lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida eran de ambos sexos, tenían una edad promedio de 64 años y eran mayoritariamente de raza caucásica (79,3%). El tumor primario, diagnosticado 46 meses (mediana) antes, se localizó más frecuentemente en ileo (n=86), aunque hubo casos en yeyuno, apéndice, colon proximal y otros órganos. Todos presentaban metástasis, diagnosticadas 43 meses antes (mediana), en diferentes localizaciones excepto cerebro: hepáticas (85%), linfáticas (n=66%) y en otras localizaciones. El tiempo hasta la primera progresión desde el diagnóstico inicial fue de 20 meses (mediana). La mayoría se habían sometido a cirugía previa al menos 3 años antes. En general, no se observaron diferencias con el grupo control en las variables basales demográficas y características mencionadas de la enfermedad.

En el análisis estadístico intermedio con fecha de corte 24 de julio de 2015, y en el análisis estadístico post-hoc de 30 de junio de 2016, se observó una mejoría significativa de la SLP ($p<0,0001$; test de long-rank no estratificado) (tabla 1). En el segundo análisis, la mediana de SLP ofrecía una ganancia estimada de 19,9 meses (28,4 y 8,5 meses para el radiofármaco y octreotida, respectivamente). El porcentaje de pacientes fallecidos o con progresión de enfermedad a las 76 semanas fue casi 3 veces inferior (25,6% y 68,4, respectivamente) asociado a una reducción del 79% en el riesgo de progresión o muerte (hazard ratio = 0,21; IC 95% = 0,14- 0,33; $p<0,0001$). Las curvas Kaplan-Meier de SLP aparecen como figuras 1 y 2.

La SG mostró una tendencia a favor de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida, tanto en el análisis de 24 de julio de 2015 ($p<0,0083$) como en el análisis post-hoc ($p<0,0094$), observándose una reducción del riesgo de progresión o muerte del 54% (hazard ratio de 0,46; IC 95% = 0,25-0,83) y del 46% (hazard ratio de 0,54; IC 95% = 0,33-0,86), respectivamente. No se alcanzó en el análisis post-hoc el nivel de significación estadística prefijado de 0,0085.

La tasa de respuesta objetiva y el tiempo libre de progresión tumoral fueron superiores en el brazo de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida con significación estadística (tabla 1), así como la duración de la respuesta.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio NETTER-1 en fase III en pacientes con tumores gastro-entero-pancreáticos bien diferenciados, en estadio avanzado, progresivos y localizados en intestino medio

		Análisis de 24 de julio de 2015		Análisis post-hoc de 30 de junio de 2016	
		Lutecio (¹⁷⁷ Lu) oxodotretotida	Octreotida de liberación prolongada	Lutecio (¹⁷⁷ Lu) oxodotretotida	Octreotida de liberación prolongada
		n=116	n=113	n=117	n=114
Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes fallecidos o con progresión de enfermedad (%)	21 (18,1%)	70 (61,9%)	30 (25,6%)	78 (68,4%)
	Mediana (meses) (IC 95%)	No alcanzada	8,5 (5,8-9,1)	28,4 (28,4-NE)	8,5 (5,8-11)
	p (bilateral) (test de long-rank no estratificado)	<0,0001		<0,0001	
	Hazard ratio	0,18		0,21	
	(IC 95%)	(0,11-0,29)		(0,14-0,33)	
Supervivencia global	Número de pacientes fallecidos o con progresión de enfermedad (%)	17 (14,7%)	31 (27,4%)	28 (23,9%)	43 (37,7%)
	Mediana (meses) (IC 95%)	No alcanzada	27,4 (20,1-NE)	No alcanzada	27,4 (23,1-NE)
	p (bilateral) (test de long-rank no estratificado)	<0,0083		<0,0094	
	Hazard ratio	0,46		0,54	
	(IC 95%)	(0,25-0,83)		(0,33-0,86)	
Tasa de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial)	Número de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial	15	4		
	(%)	(14,7%)	(4%)		
	(IC 95%)	(7,8-21,6)	(0,2-7,8)		
	p (bilateral) (test exacto de Fisher)	0,0014			
Tiempo hasta la progresión tumoral	Número de pacientes fallecidos o con progresión de enfermedad (%)	15 (12,9%)	61 (54%)		
	Mediana (meses) (IC 95%)	No alcanzada	8,7 (6-11,1)		
	p (bilateral) (test de long-rank no estratificado)	<0,0001			
	Hazard ratio	0,14			
	(IC 95%)	(0,08-0,24)			
Duración de la respuesta	n	15	4		
	(%)	(12,9%)	(3,5%)		
	Q1-Q3	5,8-no alcanzada	1,9-NE		
	Mediana (meses) (IC 95%)	No alcanzada (2,8-NE)	1,9 (1,9-NE)		

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de progresión libre de enfermedad (análisis con fecha de corte 24 de julio de 2015; n=229)

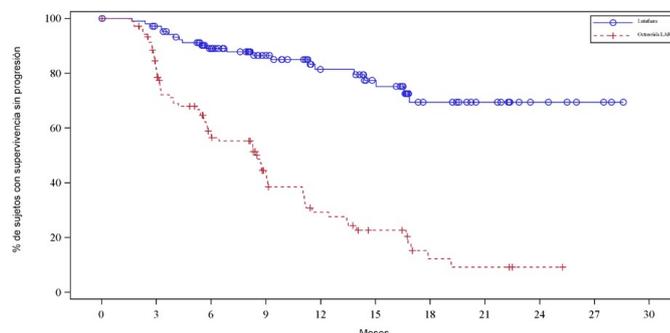
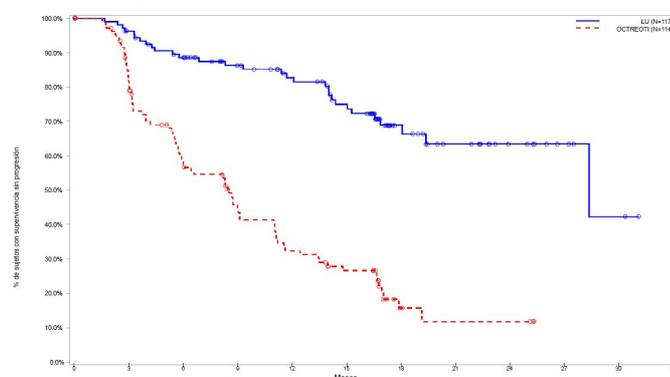


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de progresión libre de enfermedad (análisis post-hoc con fecha de corte 30 de junio de 2016; n=231)



Además del estudio pivotal se presentaron los resultados del estudio ERASMUS MC promovido por investigador, unicéntrico abierto, en fase I/II, no comparativo. Se incluyeron pacientes con TNE-GEP o tumores carcinoides bronquiales confirmados histológicamente, que presentaron captación en SSTR demostrada de al menos similar intensidad a la captación hepática normal en la gammagrafía planar con indio (¹¹¹In) pentetrotida en los 6 meses previos. La esperanza de vida debía ser al menos de 12 semanas.

Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis cerebrales, salvo que hubieran sido previamente tratadas y estabilizadas, los candidatos a cirugía con intención curativa, los pacientes que se habían sometido a tratamiento sistémico con octreotida de corta duración sin posibilidad de interrumpirla 12 horas antes y 12 horas después del radiofármaco, o con octreotida LAR si no podía interrumpirse durante como mínimo las 6 semanas previas. También se excluyeron aquellos pacientes sometidos a cirugía, radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento investigacional en los 3 meses previos al radiofármaco.

Un total de 1.214 pacientes recibieron un máximo de 4 dosis de 7.400 MBq de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotida con un intervalo de 8 semanas cada una, junto con solución de aminoácidos. La posología seleccionada se basó en estimaciones para restringir la dosis de radiación máxima a la médula ósea como 2 Gy y de 23 Gy al riñón.

La mayoría de los pacientes eran originarios del país donde se llevó a cabo el análisis, Holanda (n=811). En la tabla 2 se presentan los resultados de eficacia del subgrupo de 360 pacientes holandeses con TNE-GEP o TNE bronquiales. De estos, 51% se reclutaron con enfermedad en progresión (radiológica o clínica), y 52% recibieron octreotida LAR concomitante con el tratamiento con lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotida. La SLP fue de 30,3 meses de mediana (IC 95% = 24,3-36,6) en los tumores pancreáticos (n=133), 28,5 meses (IC 95% = 23,9-33,3) en el intestino medio (n=183) y 29,4 meses (IC 95% = 18,9-35)

en el intestino posterior (n=13) pero no se alcanzó en el intestino anterior excluyendo bronquial y páncreas (n=12). No hubo datos comparativos.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio ERASMUS MC en fase I/II en el subgrupo de 360 pacientes holandeses con tumores gastro-entero-pancreáticos y tumores neuroendocrinos bronquiales

Tipo tumoral	n	ORR (respuesta completa + respuesta parcial)	Duración de la respuesta (meses)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global (meses)
		% (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	Mediana (IC 95%)
Bronquial	19	37% (16%-62%)	23,9 (1,7-30)	18,4 (10,4-25,5)	50,6 (31,3-85,4)
Pancreático	133	61% (52%-69%)	16,3 (12,1-21,8)	30,3 (24,3-36,6)	66,4 (57,2-80,9)
Intestino anterior (excepto bronquial y pancreático)	12	58% (28%-85%)	22,3 (0-38)	No se alcanzó	No se alcanzó
Intestino medio	183	33% (27%-41%)	15,3 (10,5-17,7)	28,5 (23,9-33,3)	54,9 (47,5-63,2)
Intestino posterior	13	46% (19%-75%)	17,8 (6,2-29,9)	29,4 (18,9-35)	No se alcanzó
Total	360	45% (40%-50%)	16,3 (12,2-17,8)	28,5 (24,8-31,4)	61,2 (54,8-67,4)

Seguridad

Los datos de seguridad de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida proceden del estudio NETTER-1 (n=134) aún en marcha, y del análisis post-hoc de las historias clínicas de la población holandesa con cualquier tipo tumoral del estudio ERASMUS MC (n=811; solo 559 con TNE-GEP) (7). La pauta recomendada consistía en un total de 4 dosis de 7.400 MBq administradas por perfusión separadas por un intervalo de 8 semanas.

En el estudio NETTER-1, un 26,1% de los pacientes recibieron una dosis acumulada total del radiofármaco de >29,6 GBq y 79,3% más de 22,2 GBq. Se presentaron eventos adversos en el grupo del radiofármaco en el 98% de los pacientes, y en 33% de los casos fueron graves. En el grupo control de octreotida LAR fueron 93% y 27%, respectivamente.

Un total de 102 (91,1%) pacientes presentaron reacciones adversas relacionados con lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida, más comúnmente náuseas (58,9%), vómitos (45,5%), fatiga (24,1%) y disminución del apetito (13,4%). Aparecieron reacciones adversas graves en 13 (11,6%) pacientes debidas al radiofármaco, y en 3 (2,7%) casos por octreotida LAR.

En el estudio ERASMUS MC, 65,1% de los pacientes recibieron una dosis acumulada total del radiofármaco de > 29,6 GBq y 81,4% de 22,2 GBq. Un total de 508 (62,8%) pacientes presentaron reacciones adversas graves, y sólo en 163 (20,1%) pacientes se consideraron relacionadas con el tratamiento.

Entre las reacciones adversas a lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida de especial interés se describieron pancitopenias, neoplasias hematológicas tardías (síndrome mielodisplásico y leucemia

mieloide aguda), nefrotoxicidad y eventos cardiovasculares. La pancitopenia se manifestó como reducción reversible en el recuento de todas las líneas celulares sanguíneas y linfocitopenia. Existe mayor riesgo de pancitopenia en pacientes con al menos 70 años, por lo que requieren seguimiento más estrecho para ajustar la dosis si fuera necesario. La administración de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida supone exponer al paciente a radiación ionizante, lo que está asociado con la inducción de cáncer o la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios (FT). Los datos de dosimetría indican que el órgano crítico es la médula ósea, y el riñón. Este radiofármaco se elimina por riñón por lo que debe ser protegido por la solución apropiada de aminoácidos que debe administrarse junto con el radiofármaco. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y aquellos con insuficiencia renal leve o moderada requieren monitorización frecuente.

No existen datos de seguridad en población pediátrica (menor de 18 años).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, y en aquellos con insuficiencia hepática leve o moderada debe considerarse cuidadosamente la actividad administrada.

Está contraindicada su administración durante el embarazo (conocido, sospechado o que no se ha podido excluir mediante prueba validada previa), que además debe evitarse en ambos sexos durante el tratamiento, y como mínimo durante los 6 meses siguientes a su finalización. Se desconoce si lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida es excretado en la leche materna, pero debido al riesgo de radiación ionizante, debe evitarse el amamantamiento durante el tratamiento o destetar al lactante si el tratamiento va a tener lugar durante la lactancia. Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida puede tener efectos tóxicos temporales sobre las gónadas femeninas y masculinas. El consejo genético es recomendado si se desea tener hijos después del tratamiento.

DISCUSIÓN

La indicación autorizada de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida es el tratamiento de pacientes adultos con TNE-GEP con expresión de SSTR, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos, irreseccables o metastásicos (15).

Para los TNE-GEP de intestino medio, la eficacia de este radiofármaco se basa en los resultados del estudio pivotal comparativo abierto NETTER-1 (n=231). La eficacia para TNE-GEP del intestino anterior y posterior se deriva de los resultados del estudio ERASMUS MC en el subgrupo de pacientes holandeses con TNE-GEP de intestino anterior (n=12), páncreas (n=133) e intestino posterior (n=13).

Para los TNE-GEP en estado avanzado (localmente inoperables o metastásicos) localizados en intestino medio se recomiendan los análogos de somatostatina (como octreotida) como tratamiento de primera línea en base a los resultados del ensayo PROMID y CLARINET (7,16). En el estudio PROMID se observó una reducción del riesgo de muerte del 66% (HR=0,34; IC 95% = 0,2-0,6; p<0,001) con 26 casos de muerte o progresión tumoral en el grupo de octreotida LAR (30 mg cada 4 semanas) a 40 con placebo, y una mediana de tiempo hasta la progresión tumoral de 14,3 meses frente a 6 meses, respectivamente (17). En aquellos pacientes que han progresado a la dosis estándar de hasta 30 mg de octreotida LAR, una dosis de 60 mg está aceptada en la práctica clínica (7). Por su parte, en el estudio CLARINET la administración subcutánea de lanreótida autogel a dosis de 120 mg mensual comparado igualmente con placebo demostró ser capaz de aumentar la supervivencia libre de progresión con una hazard ratio de 0,47 (IC 95% = 0,30-0,73; p<0,001).

A diferencia de otros análogos de somatostatina como octreotida, el lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida está marcado con lutecio (^{177}Lu) que emite partículas beta negativas. Dada la avidez de los análogos de somatostatina por los SSTR, el radiofármaco es captado y retenido en los tumores con dichos receptores, y así se deposita radiación de energía intermedia (beta) en los mismos con el fin de aniquilar las células tumorales.

Los resultados del estudio pivotal NETTER-1 de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida frente a dosis altas de octreotida LAR (60 mg cada 4 semanas), en términos de SLP, se consideran clínicamente relevantes en pacientes con TNE-GEP bien diferenciado de grado 1 y 2, con SSTR confirmados por gammagrafía, localizado en intestino medio y que habían progresado con el tratamiento estándar con octreotida LAR (30 mg cada 4 semanas), irrecables o metastásicos.

La ganancia de aproximadamente 19,9 meses en la SLP para el tratamiento con este radiofármaco se traduce en una mediana de SLP de 28,4 meses, y un considerable porcentaje (74,5%) de pacientes libres de progresión tumoral o muerte. Para la octreotida LAR los datos fueron de 8,5 meses y 31,6%, respectivamente. Todo ello asociado a una reducción del 79% en el riesgo de muerte o progresión tumoral con el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida. La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) también fue mejor para el radiofármaco que el comparador (14,7% frente 4%, respectivamente; $p=0,001$). El estudio NETTER-1 está todavía en marcha (18) y está pendiente el análisis final de eficacia de SLP y SG.

En el estudio NETTER-1 se incluyeron sólo tumores con clasificación histológica G1 o G2, que se sabe que expresan niveles elevados de SSTR. Por tanto, el lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida queda restringido a los pacientes con TNE-GEP bien diferenciado (G1 y G2) con expresión de SSTR.

Es obligatorio que, previamente al tratamiento, los pacientes dispongan de una gammagrafía o PET de SSTR que haya confirmado la sobreexpresión de los mismos en el tumor. En ambos estudios tal confirmación previa se realizó con gammagrafía planar con indio (^{111}In) pentetreotida. Sin embargo, cualquier radiofármaco autorizado para visualizar SSTR, podría utilizarse para el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida. Los dos actualmente autorizados, el indio (^{111}In) pentetreotida y el galio (^{68}Ga) edotreotida, reflejan la presencia de una densidad incrementada de SSTR en el tejido (14, 19). La PET con galio (^{68}Ga) edotreotida tiene mejor eficacia técnica que la gammagrafía con indio (^{111}In) pentetreotida (20) para la localización del tumor primario o sus metástasis.

No se dispone de datos comparativos directos entre la actividad de everolimus y lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida en los pacientes con tumores de intestino medio que hayan fracasado previamente al tratamiento con análogos de somatostatina.

La mediana de SLP del estudio ERASMUS MC para el subgrupo de holandeses con TNE-GEP con SSTR e irrecables, progresivos o no, fue de 30,3 meses en los tumores localizados en páncreas, de 29,4 meses en los localizados en intestino posterior, y no se alcanzó si su origen era intestino anterior exceptuando páncreas. En un estudio en fase III de TNE-GEP con lanreotida, analizando conjuntamente todas estas localizaciones además del intestino medio, no se alcanzó la mediana de SLP durante las 96 semanas de observación postratamiento (21). Otros medicamentos autorizados para TNE-GEP diferenciados, irrecables y progresivos localizados en páncreas presentaron mediana de SLP de 11,4 meses (IC 95% = 7,4 – 19,8) ($n=86$) con sunitinib (22), y de 13,7 meses (IC 95% = 11,2 – 18,8) con everolimus (23).

Aunque el número limitado de pacientes con TNE-GEP en intestino anterior exceptuando páncreas ($n=12$) y en intestino posterior ($n=13$) del estudio ERASMUS MC dificulta la

interpretación de sus resultados, la tasa de respuesta parcial o completa (58%; IC 95% : 28-85% y 46%; IC 95% : 19-75%, respectivamente) parecía estar en línea con la obtenida en TNE-GEP de páncreas (61%; IC 95% : 52-69%) que era más común.

No se dispone de datos comparativos directos frente a everolimus y sunitinib, en caso de los tumores de origen pancreático, y everolimus en aquellos pacientes TNE de intestino anterior exceptuando páncreas e intestino posterior.

Por todo lo anterior, a falta de los resultados finales de SLP y SG, parece que lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida puede reemplazar a dosis altas de octreotida LAR en pacientes con TNE-GEP bien diferenciado, con SSTR confirmados por gammagrafía, progresivo (con tratamiento previo con octreotida LAR a dosis estándar), en estado avanzado y localizado en intestino medio.

Este radiofármaco, como opción en el arsenal terapéutico disponible para los pacientes con TNE-GEP bien diferenciados, con SSTR confirmados por gammagrafía, progresivos, en estado avanzado y localizados en intestino anterior, páncreas e intestino posterior, todavía requiere más estudios. Actualmente sólo se dispone de los resultados del estudio ERASMUS MC, una fase I/II, no comparativo, con un número muy limitado de pacientes en el caso del intestino posterior (13) y anterior (12). La naturaleza retrospectiva y no aleatorizada del estudio ERASMUS MC, junto al hecho de haber sido realizado en el único centro y con una sistemática de recogida de datos no reproducible ni sistematizada, dificulta la extrapolación y validez externa de los datos. Se desconoce si podría reemplazar a otros tratamientos autorizados, porque la comparación de sus resultados de SLP obtenidos en el estudio ERASMUS MC está metodológicamente sesgada (no existe comparación directa en el estudio con ningún fármaco) y también arriesgada debido a las diferencias que podría haber entre las poblaciones estudiadas con cada medicamento.

Según la posología autorizada de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida, el radiofármaco se administra como dosis fija y no en función de cálculos dosimétricos basados en imágenes específicas del paciente (que permiten adaptar perfectamente la dosis a cada paciente individual), de forma que puede administrarse la mayor dosis de radiación posible a los TNE-GEP mientras se limita la dosis a los órganos y tejidos críticos por debajo de un umbral para los efectos biológicos negativos. Utilizando la alternativa de la dosis fija se ignora la variabilidad farmacocinética entre pacientes y también la extensión del posible acúmulo del radiofármaco (que depende de factores como la dosis administrada, la carga metastásica, y la localización y permeabilidad de las lesiones). El número total de dosis autorizadas (4) y el intervalo entre dosis (8 semanas) son aceptables hasta que se disponga de datos adicionales de optimización de dosis.

No existen datos de eficacia y seguridad clínicas en población menor de 18 años para lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida y, por tanto, su uso no está autorizado. Tampoco hay datos en pacientes con metástasis cerebrales conocidas.

Los datos de seguridad son limitados debido al limitado seguimiento a largo plazo del estudio pivotal NETTER-1 y a que en el estudio ERASMUS MC no se registraron rutinariamente. Hasta ahora, el perfil de seguridad de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida se considera manejable, siendo las reacciones adversas más comunes gastrointestinales y hematológicas. Se debe de tener en cuenta el alto porcentaje de náuseas y vómitos que hay en el ensayo NETTER-1, lo que hace pensar que se debe buscar un tratamiento antiemético eficaz que mejore la tolerancia. Preocupa los efectos hematológicos a largo plazo, incluyendo síndrome mielodisplásico y leucemia. Por ello, está planificado la realización de un estudio postautorización para evaluar la seguridad a largo plazo de este radiofármaco en la práctica clínica en los pacientes para los que ha sido autorizado, y además, caracterizar los efectos hematológicos a largo plazo.

CONCLUSIÓN

El lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida está indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP con expresión de SSSTR, bien diferenciados (G1 y G2), irresecables o metastásicos, y que han progresado con el tratamiento estándar.

En tumores localizados en el intestino medio, con los datos actualmente disponibles hasta finalizar el ensayo pivotal, lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida puede reemplazar a las dosis altas de octreotida LAR que están aceptadas en la práctica clínica en pacientes que han progresado a la dosis estándar de hasta 30 mg. La administración del radiofármaco ha conseguido un efecto positivo en la SLP y en la tasa de respuestas sin impacto estadístico en la supervivencia global. No se dispone de datos comparativos entre la eficacia de everolimus y lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida en los pacientes con tumores de intestino medio que hayan fracasado previamente al tratamiento con análogos de somatostatina.

En tumores localizados en el intestino anterior o posterior, no se dispone de datos aleatorizados en el momento actual para posicionarlo. Lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida se añade al arsenal terapéutico disponible actualmente (como everolimus y sunitinib para los tumores de origen pancreático y everolimus si son de origen en intestino anterior y posterior excepto páncreas). En pacientes con metástasis cerebrales conocidas no debe utilizarse porque no se incluyeron pacientes con estas características en los estudios disponibles (era un criterio de exclusión).

El perfil de seguridad del radiofármaco a corto plazo parece aceptable y manejable. Queda por determinar sus riesgos a largo plazo especialmente los tumores secundarios hematológicos. Se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío tras el tratamiento.

La posología autorizada de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida es aceptable hasta disponer de datos adicionales de optimización de dosis.

No existen datos de eficacia y seguridad clínicas en población menor de 18 años para lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida y, por tanto, su uso no está autorizado.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre Lutathera® y las alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Salazar. Historia de los tumores neuroendocrinos (TNEs). Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/HistoriadelosTumoresNeuroendocrinosTNEs.aspx> (acceso 16 de noviembre de 2017).
2. García-Carbonero R. Epidemiología de los tumores neuroendocrinos. Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/Epidemiolog%C3%ADadelosTNEs.aspx> (acceso 16 de noviembre de 2017).
3. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, et al. 2010 Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In WHO Classification of Tumours of the Digestive System, pp 13–14. Eds Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH & Theise N. Lyon: IARC Press.
4. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014 Nov;10(14):2259–77.
5. Maxwell JE and Howe JF. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015;2(2):159–68.

6. Martín E. Manejo Quirúrgico de los TNEs Gastroenteropancreáticos. Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/ManejoQuir%C3%BArgicodelosTNEs.aspx> (acceso 16 de noviembre de 2017).
7. CHMP assessment report for Lutathera. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004123/WC500241597.pdf (acceso 22 de enero de 2018).
8. Sevilla I. Tratamiento con quimioterapia y bioterapia para la enfermedad avanzada. Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/Tratamientoconquimioterapiaybioterapia.aspx> (acceso 16 de noviembre de 2017).
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;103:172–185.
10. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):vii124-30.
11. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Grande E, Capdevila J, López C, Teule A, García-Carbonero R; Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). Optimizing Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2017 Sep 18;19(11):72.
12. García-Carbonero R, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Barriuso J, Sevilla I; Spanish Society for Medical Oncology. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clin Transl Oncol*. 2014 Dec;16(12):1025-34.
13. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. [Eur J Nucl Med Mol Imaging](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058000/) 2013;40(5):800-16.
14. Ficha técnica de Octreoscan 111 MBq/ml equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/60663/FichaTecnica_60663.html (acceso 20 de noviembre de 2017).
15. Ficha técnica de Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004123/WC500241595.pdf (acceso 22 de enero de 2018).
16. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martínez S, Blumberg J, Ruzniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33.
17. Ficha técnica de SANDOSTATIN LAR. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62139/FichaTecnica_62139.html (acceso 20 de noviembre de 2017).
18. A Study Comparing Treatment With ^{177}Lu -DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239> (acceso 20 de noviembre de 2017).



19. Ficha técnica de Somakit-TOC 40 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1161141001/FT_1161141001.pdf (acceso 20 de noviembre de 2017).
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de edotreotida (SomaKit TOC). Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-edotreotida-SomaKit-TOC-tumores-NGBD.pdf>
21. Ficha técnica de SOMATULINA AUTOGEL. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/64839/FichaTecnica_64839.html (acceso 20 de noviembre de 2017).
22. Ficha técnica de SUTENT. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/06347001/FT_06347001.pdf (acceso 20 de noviembre de 2017).
23. Ficha técnica de AFINITOR. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/09538004/FT_09538004.pdf (acceso 20 de noviembre de 2017).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias.

Anabel Cortés Blanco

Especialista en Medicina Nuclear.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, el Foro Español de Pacientes y Esclerosis Múltiple España, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.