

En Madrid, a 10 de marzo de 2023

Con este documento la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMnim) quiere aportar la evidencia sobre el uso de Pluvicto (vipivotida tetraxetano marcado con Lutecio-177 o  $[^{177}\text{Lu}]$ PSMA-617) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y manifestar nuestro posicionamiento sobre su idoneidad y la necesidad de aprobación e incorporación en nuestro Sistema Nacional de Salud.

## 1. Introducción

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en España, estimándose en 30.884 el número de nuevos casos en el año 2022<sup>1</sup>. La mayoría de casos de cáncer próstata se producen en estadios tempranos, susceptibles de curación mediante tratamientos radicales como la cirugía o la radioterapia. Sin embargo, alrededor de un 10% de los casos se presentan como enfermedad metastásica al diagnóstico y aproximadamente un tercio de los pacientes podrían presentar recaída tumoral con desarrollo de enfermedad metastásica<sup>2</sup>.

El cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) es la fase final y letal de la enfermedad. Las opciones de tratamiento en CPRCm son esencialmente el tratamiento con quimioterapia o con los agentes hormonales abiraterona o enzalutamida.

Con las herramientas terapéuticas actuales, puede estimarse la supervivencia de pacientes con CPRCm en aproximadamente 27 meses<sup>3</sup>. Existe, por tanto, una necesidad para el desarrollo de mejores opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

## 2. Posicionamiento terapéutico

Nombre del fármaco: Lutecio-177 vipivotida tetraxetano o  $[^{177}\text{Lu}]$ PSMA-617 (Pluvicto).

Clase de fármaco: Radiofármaco terapéutico. Código ATC: V10XX05.

Indicación: pacientes con carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) tras progresión a tratamiento con nuevos agentes hormonales y quimioterapia.

La dosis recomendada es 7.400 MBq (200 mCi) cada 6 semanas hasta un máximo de 6 ciclos. Administración intravenosa por personal autorizado para manipular radiofármacos en centros asistenciales autorizados (ficha técnica anexo I).

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR**

Aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 9 de diciembre de 2022. Escala de beneficio clínico (MCBS) de 4 (formulario 2a).

El 23 de marzo de 2022, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) anunció la aprobación de Pluvicto, mencionado en la literatura como [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 para el tratamiento de pacientes con CPRCm positivo para PSMA que han sido tratados con terapia hormonal y quimioterapia basada en taxanos. El mismo día, la FDA aprobó Locametz (kit para preparación inyectable unido a [<sup>68</sup>Ga]gozetotide), para detectar en imágenes PET lesiones positivas para PSMA, incluida la selección de pacientes con CPRCm candidatos a recibir terapia con el radioligando [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617. Locametz es el primer agente de diagnóstico radiactivo aprobado por la FDA en Estados Unidos para la selección de pacientes en el uso de un agente terapéutico radioligando<sup>4</sup>.

Existen diversos radiofármacos para valorar la expresión de PSMA con PET, marcados con [<sup>68</sup>Ga] o con [<sup>18</sup>F], algunos con diferente biodistribución, pero todos con eficiencia diagnóstica demostrada para detectar en el contexto del cáncer de próstata con enfermedad loco-regional y a distancia. De hecho, aunque los primeros ensayos clínicos se realizaron con [<sup>68</sup>Ga] PSMA, ahora los más recientes incluyen [<sup>18</sup>F]PSMA<sup>5</sup>.

Recientemente se ha publicado un consenso entre las Sociedades Europeas de Medicina Nuclear y Urología en el que se especifica que existe acuerdo en que ambos radiofármacos ([<sup>68</sup>Ga]PSMA-11 y [<sup>18</sup>F]DCFPyL) son equivalentes para seleccionar candidatos a tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617<sup>6</sup>.

Se recomienda el uso del PET-CT PSMA como biomarcador de selección. Se consideran candidatos al tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 a todos aquellos pacientes con CPRCm con PET PSMA positivo.

### 3. Indicaciones y eficacia

Pluvicto se utiliza para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, positivo al antígeno de membrana próstata-específico (PSMA), tras progresión a tratamiento con nuevos agentes hormonales y quimioterapia.

El PSMA es una proteína transmembrana presente en las células del cáncer de próstata, así como en otros órganos como las glándulas salivales y lacrimales, riñones y tracto gastrointestinal.

Por su elevada expresión en las células del cáncer de próstata, representa una atractiva diana para el desarrollo de terapias dirigidas en cáncer de próstata.

[<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 es un radioligando terapéutico desarrollado para el tratamiento de CPRCm PSMA positivo. El elemento terapéutico del [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 es el radionúclido <sup>177</sup>Lu, unido a un ligando de molécula pequeña que se une con alta

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR**

afinidad al PSMA. Tras la unión del ligando a la proteína PSMA, se produce una emisión de partículas beta desde el isótopo  $^{177}\text{Lu}$  en las células tumorales y células circundantes, que induce la muerte celular a través del daño en las cadenas de ADN<sup>7</sup>.

La eficacia de [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA-617 se ha evaluado en dos ensayos prospectivos (un ensayo fase II aleatorizado y un ensayo fase III aleatorizado).

El ensayo clínico VISION17 es un ensayo fase III aleatorizado, internacional y multicéntrico en el que se comparó la adición de [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA-617 a un tratamiento estándar frente al tratamiento estándar únicamente en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

El tratamiento estándar se elegía a criterio del investigador, pero no se permitió el uso de quimioterapia, radioisótopos, inmunoterapia o fármacos en investigación. Sí se permitió como tratamiento estándar el uso de agentes hormonales, bisfosfonatos, denosumab, radioterapia o glucocorticoides a cualquier dosis.

La selección de pacientes se realizó de acuerdo a los resultados del PET-PSMA con [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11, que debía demostrar la presencia de enfermedad "PSMA positiva". La enfermedad PSMA positiva se definió como la presencia de al menos una lesión con captación de PSMA mayor que la captación del parénquima hepático y la ausencia de lesiones visibles en estudios de imagen radiológicos pero sin captación de PSMA (cualquier ganglio linfático de eje corto  $\geq 2,5$  cm, cualquier lesión metastásica en órgano sólido de eje corto  $\geq 1$  cm o cualquier lesión ósea con componente de tejidos blandos  $\geq 1$  cm en eje corto con captación de PSMA igual o menor a la del parénquima hepático).

Los objetivos co-primarios del estudio fueron el análisis de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión por imagen. Como objetivos secundarios, se analizó el porcentaje de respuesta objetiva, el porcentaje de control de enfermedad y el tiempo hasta la aparición de un evento esquelético.

Se incluyeron un total de 831 pacientes, de los cuales 551 recibieron tratamiento estándar + [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA-617 y 280 recibieron tratamiento estándar únicamente.

La supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes tratados con [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA-617 con una diferencia estadísticamente significativa. Dado el alto número de pacientes que retiraron su consentimiento en el brazo control en fases iniciales del reclutamiento, se estableció una modificación con la implementación de medidas de educación, con lo que se consiguió disminuir la tasa de retirada del ensayo en el brazo control al 16%. El tratamiento con [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA-617 se asoció a un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión radiológica. Asimismo, se observó un beneficio asociado a [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA-617 en tasa de respuesta por PSA  $\geq 50\%$  y radiológica (RECIST). Por otro lado, en un análisis secundario, se ha comunicado una magnitud de beneficio similar en pacientes tratados independientemente del tratamiento recibido (1 y  $\geq 2$  taxanos como tratamiento previo). Se analizó la cuantificación de las captaciones PET PSMA mediante

SUVmean divididos por cuartiles. Un mayor SUVmean de cuerpo completo estaba fuertemente asociado con mayor supervivencia libre de progresión y mejor evolución<sup>8</sup>.

En el ensayo VISION, una captación (SUVmean) elevada se asocia a mejor supervivencia libre de progresión en pacientes tratados tanto con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 como con tratamiento estándar<sup>9</sup>.

La principal limitación a resaltar en el ensayo VISION se encuentra en relación con la elección del brazo comparador (“tratamiento estándar”) que excluye muchas de las opciones terapéuticas con beneficio clínico demostrado en el CPRCm, como la quimioterapia con cabazitaxel o el tratamiento con Ra-223. Ello puede estar relacionado con las altas tasas de abandono del ensayo por los participantes a los que se les asignó el brazo control en las fases iniciales del ensayo; aunque la implementación de medidas educativas consiguió reducir la tasa de abandono a un 16%, ésta siguió siendo sensiblemente superior a la del brazo de tratamiento (4,2%).

Se ha evaluado [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 en otro ensayo fase II, Thera-P19.

El ensayo Thera-P19 incluyó pacientes con CPRCm tratados previamente con docetaxel, aleatorizados a recibir [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 a dosis inicial de 8,5 GBq (máximo 6 ciclos) o cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días (máximo de 10 ciclos). En este ensayo se incluyeron a pacientes con enfermedad PSMA positiva de acuerdo a los resultados de un PET-PSMA. En este estudio se realizó un PET-FDG adicional. Se incluyeron únicamente a pacientes con al menos una localización PET-PSMA positiva (SUVmax  $\geq 20$  o SUVmax  $\geq 10$  si se trataba de una localización medible) sin captación discordante en PET-FDG. Los pacientes con lesiones con captación en PET-FDG sin captación en PET-PSMA fueron excluidos del estudio. El objetivo primario del estudio fue el porcentaje de respuesta por PSA, con supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, supervivencia global y la evaluación de parámetros de calidad de vida (respuesta de dolor, supervivencia libre de deterioro o progresión por dolor) como objetivos secundarios.

Se incluyeron 200 pacientes en el ensayo, con aleatorización 1:1. 101 pacientes fueron asignados al tratamiento con cabazitaxel y 99 pacientes al tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en respuesta por PSA a favor del tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617, además de una mayor supervivencia libre de progresión. Se observó un beneficio en calidad de vida en pacientes tratados con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 en determinados dominios como la diarrea, astenia, funcionamiento social e insomnio, además de la supervivencia libre de deterioro de la calidad de vida global a 6 meses<sup>10</sup>. En la última actualización de datos del estudio no se observó diferencias en supervivencia global entre los brazos del ensayo<sup>11</sup>.

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico es una enfermedad incurable y es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer de próstata. Teniendo en cuenta que es una enfermedad heterogénea hay artículos que están valorando el uso de la PET-FDG asociado al PET-PSMA para mejorar la selección de

pacientes candidatos al tratamiento con Pluvicto. La PET-FDG y el PET-PSMA proporcionan información complementaria, aunque todavía un bajo porcentaje de pacientes tienen hallazgos discordantes no detectados usando únicamente el PET-PSMA<sup>12</sup>.

#### **4. Seguridad**

En el ensayo VISION los eventos adversos (EA) de cualquier grado más frecuentes con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 fueron la astenia, sequedad de boca, náuseas y anemia; entre los EA grado  $\geq 3$ , los EA más frecuentes fueron la anemia, trombopenia, linfopenia o astenia.

Se observó eventos adversos con resultado de muerte (grado 5) en 5 pacientes del brazo de [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 frente a 0 eventos en el grupo de tratamiento estándar. Los eventos adversos grado 5 fueron pancitopenia/fracaso de médula ósea, hematoma subdural y hemorragia intracraneal.

El perfil favorable de toxicidad del tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 observado en el ensayo VISION se mantiene en el ensayo (Thera-P19).

#### **5. Valoración del beneficio clínico**

[<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 ha demostrado superioridad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión frente a un brazo control en un ensayo aleatorizado fase III, en pacientes con CPRCm que habían recibido tratamiento previo con agentes hormonales y al menos una línea de tratamiento previa.

Se trata de un fármaco con altas tasas de respuesta (por PSA y radiológica) en pacientes con CPRCm con varias líneas de tratamiento previas, que puede ofrecer un beneficio clínico relevante con tasas elevadas de control de enfermedad.

Respecto al número de líneas quimioterapia previas, debe recordarse el ensayo VISION, en el que el beneficio clínico demostrado de [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 se da en pacientes que, bien han recibido al menos dos líneas de quimioterapia previas, o no son candidatos a una segunda línea de quimioterapia por criterio médico.

#### **6. Posicionamiento de las Sociedades Científicas**

Desde enero del 2023 disponemos del informe de evaluación de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el que concluyen lo siguiente:

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR**

El desarrollo de [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 supone una nueva opción de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con altas tasas de respuesta (por PSA y radiológica) y un perfil de seguridad favorable. El uso del PET-PSMA como biomarcador de selección permite identificar pacientes con más probabilidad de beneficio clínico.

Se propone, por tanto, de acuerdo a la magnitud de beneficio clínico relevante, el uso de [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico bien tras tratamiento con al menos un agente hormonal y dos líneas de quimioterapia previa, o tras una única línea de quimioterapia previa si su oncólogo considera que no es candidato a una segunda línea de quimioterapia. Los pacientes deben presentar enfermedad PSMA positiva según un estudio PET-PSMA basal ya que la intensidad de captación (SUVmedia) puede representar un potencial biomarcador para la selección de pacientes<sup>13</sup>.

No consta en las últimas guías clínicas publicadas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO Prostate Cancer Guidelines 2020)<sup>14</sup> pero se ha evaluado su magnitud de beneficio clínico con una puntuación de 4/5 (beneficio sustancial)<sup>15</sup> (formulario 2a, beneficio en supervivencia global y ganancia absoluta).

Por otro lado, se considera como una opción categoría 1 en las guías NCCN (NCCN Guidelines Prostate Cancer versión 2023.1) para pacientes con CPRcM, PSMA positivo tras tratamiento con un agente hormonal y quimioterapia.

[<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 ha sido aprobado por FDA y por EMA<sup>16</sup>.

Existen varios ensayos en marcha que valoran el uso del [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 en estadios más precoces de la enfermedad como el PSMAAddition (fase III, hormonosensible metastásico) y el PSMAfore (fase III y CPRcM).

Desde la SEMnim se han puesto en marcha iniciativas con el resto de sociedades científicas implicadas en el manejo clínico y terapéutico de los pacientes con cáncer de próstata para mejorar la atención de estos pacientes, promover un acceso igualitario a las mejores opciones de tratamiento y favorecer la llegada a nuestro Sistema de Salud de nuevas terapias ya aprobadas en el resto de países de nuestro entorno. Esta iniciativa, junto con otras muchas, culmina de algún modo en este documento de fuerza o recomendación sobre la idoneidad de autorización por parte de nuestro máximo organismo regulatorio, la AEMPS, para este nuevo radiofármaco, Pluvicto, en beneficio de los pacientes con cáncer de próstata y de los principios de eficiencia y sostenibilidad de nuestro propio Sistema Nacional de Salud.

El futuro próximo nos trae muchos retos que afrontar para poder ofrecer a nuestros pacientes tratamientos personalizados eficaces con calidad asistencial.

## Referencias

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN): Las cifras del cáncer en España.2022.  
<https://redecn.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
2. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, et al: SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020).
3. 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.
4. FDA Approves Pluvicto/Locametz for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 2022; 63(5):13N.
- 5.<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05204927term=NCT05204927&draw=2&rank=1>
6. Fanti S et al. EANM-EAU consensus on PSMA PET/CT in respect to radioligand therapy ([<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2022) 49:3328–3329).
7. Heidegger I, Kesch C, Kretschmer A, et al: Biomarkers to personalize treatment with <sup>177</sup>LuPSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review [Internet]. Ther Adv Med Oncol 14:175883592210819, 2022.
8. Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ, et al: [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. [Internet]. J Clin Oncol 40:5001–5001, 2022.
9. Kuo P, Hesterman J, Rahbar K, et al: [<sup>68</sup>Ga]PSMA-11 PET baseline imaging as a prognostic tool for clinical outcomes to [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC: A VISION substudy. [Internet]. J Clin Oncol 40:5002–5002, 2022.
10. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al: [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, openlabel, phase 2 trial. Lancet 397:797–804, 2021
11. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer ( TheraP ): a biomarker analysis from a randomised , openlabel , phase 2 trial1–9
12. Seifert R, Telli T, Hadaschik B, Fendler WP, Kuo PH, Herrmann K. Is <sup>18</sup>F-FDG PET needed to assess <sup>177</sup>Lu-PSMA Therapy Eligibility? A VISION-like, Single-Center Analysis. J Nucl Med 2022; jnumed.122.264741.

13. Informe SEOM de Evaluación de Fármacos: Lutetium vipvotide tetraxetan en próstata metastásico resistente a la castración. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2023. <https://seom.org/otros-servicios/noticias/209715-informe-seom-de-evaluacion-de-farmacos-lutetium-vipvotide-tetraxetan-en-prostata-metastasico-resistente-a-la-castracion> (consultado el 27 de febrero de 2023).
14. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al: Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† [Internet]. Ann Oncol 31:1119–1134, 2020.
15. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-329-1>
16. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_es.pdf)