

En Madrid, a 10 de marzo de 2023

Con este documento la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNIim) pretende por un lado aportar la evidencia sobre las indicaciones de uso de Locametz (gozetotida marcado con galio-68) en el diagnóstico de pacientes con cáncer de próstata y por otro, manifestar nuestro posicionamiento sobre su idoneidad y la necesidad de aprobación e incorporación en nuestro Sistema Nacional de Salud.

1. Introducción

Locametz se utiliza para el diagnóstico de adultos con cáncer de próstata detectando células cancerosas de la próstata, utilizando para ello un escáner corporal denominado tomografía por emisión de positrones (PET) en equipos PET/TC o PET/RM.

El principio activo de Locametz es gozetotida, que se fija a una proteína llamada antígeno prostático específico de membrana (PSMA) presente en alta concentración en las células del cáncer de próstata. Este tipo de ligandos que se unen a sustancias radiactivas para ser detectados con técnicas de imagen de Medicina Nuclear, se conocen con el nombre de radiofármacos. Gozetotida se marca uniéndose a una sustancia radiactiva llamada galio-68 (^{68}Ga), que permite su detección en equipos PET.

Locametz una vez unido a ^{68}Ga , se inyecta de forma intravenosa al paciente, calculando la dosis en función de su peso, por personal capacitado en Servicios de Medicina Nuclear donde tras su administración se adquieren imágenes de rastreo corporal total en equipos PET.

Locametz marcado con ^{68}Ga se fija a la proteína PSMA presente en la superficie de las células cancerosas permitiendo a los médicos nucleares localizar las estructuras anatómicas que se encuentran afectadas analizando las imágenes PET. Por tanto, Locametz permite un diagnóstico de precisión y una medicina personalizada para los pacientes con cáncer de próstata.

2. Indicaciones

Este radiofármaco permite detectar metástasis del cáncer de próstata en los ganglios linfáticos y otros tejidos fuera de la glándula prostática. Ha demostrado ser superior a cualquier otra técnica de imagen en el diagnóstico de extensión tanto en la recurrencia bioquímica después del tratamiento como en la estadificación inicial. También está indicado en la selección de pacientes con cáncer de próstata metastásico, candidatos a recibir terapia con ^{177}Lu -PSMA, procedimiento denominado teragnosis.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

2.1. Imágenes en estadio inicial de la enfermedad.

Se denomina estadificación inicial al estudio de extensión antes de iniciar cualquier tratamiento con intención curativa. La eficacia de LOCAMETZ para detectar lesiones positivas para PSMA en varones con cáncer de próstata candidatos a recibir un tratamiento inicial curativo ha sido bien establecida.

Un estudio prospectivo multicéntrico de imagen, fase 3, incluyó 764 pacientes con cáncer de próstata a los que se realizó un estudio PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA-11 para la estadificación primaria¹. 277 de 764 (36 %) se sometieron posteriormente a una prostatectomía con resección de ganglios linfáticos (cohorte de análisis de eficacia). En los informes de anatomía patológica, 75 de 277 pacientes (27 %) tenían metástasis en los ganglios pélvicos. La PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA-11 detectó enfermedad no sospechada en 40 de 277 (14 %), 2 de 277 (1 %) y 7 de 277 (3 %) pacientes para ganglios pélvicos, ganglios extra-pélvicos y huesos, mostrando una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 40% (IC del 95 %, 0,34-0,46), 95% (IC del 95 %, 0,92-0,97), 75% (IC 95 %, 0,70-0,80) y 81% (IC 95 %, 0,76-0,85). Actualmente esta serie representa la más grande conocida hasta la fecha y ha contribuido a la aprobación de ⁶⁸Ga-PSMA por parte de otros organismos reguladores internacionales como The United States Food and Drug Administration (FDA).

Otro estudio prospectivo multicéntrico, que evaluaba PET con ⁶⁸Ga-PSMA frente a las imágenes convencionales en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, previo a realizar tratamiento con intención curativa, demostró un cambio en el manejo terapéutico en 39 (27%) de 146 pacientes². Este estudio también encontró beneficio en cuanto a la reducción de dosimetría de los pacientes utilizando Ga68-PSMA frente al resto de pruebas de imagen convencional.

2.2. Recurrencia bioquímica

Se denomina recurrencia bioquímica (RB) al aumento de la concentración del antígeno prostático específico (PSA) en la sangre de los pacientes de cáncer de próstata después del tratamiento con intención curativa con cirugía o radioterapia. La recurrencia bioquímica se presenta normalmente en pacientes asintomáticos e implica la presencia de enfermedad tumoral. A pesar del tratamiento con intención curativa, la incidencia de RB es elevada. Se estima una incidencia acumulada a 10 años del 24% después de prostatectomía radical (PR) y del 43% en pacientes que recibieron radioterapia externa³.

Un estudio prospectivo realizado en dos centros incluyó a 635 pacientes con recurrencia bioquímica de cáncer de próstata recurrente después de tratamiento con intención curativa⁴. Se incluyeron paciente con PSA > 0,2 ng/ml tras de 6 semanas de la prostatectomía o un aumento en el PSA sérico de al menos 2 ng/ml por encima del nadir después de la radioterapia. Un total de 469 pacientes (74 %) tenían al menos una región positiva detectada por ⁶⁸Ga-PSMA-PET/TC o PET/RM, (34 % hueso, 25 % lecho prostático, 25 % adenopatías pélvicas y 17% tejidos blandos extrapélvicos). Por paciente, el VPP fue de 0,84 (IC del 95 %, 0,75-0,90) según la validación histopatológica (variable principal, n = 87) y de 0,92 (IC del 95 %, 0,88-0,95) según el

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

estándar de referencia compuesto (n = 217). El ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET localizó cáncer de próstata recurrente en 475 de 635 (75%) pacientes; las tasas de detección aumentaron significativamente con el antígeno prostático específico (PSA): 38 % para <0,5 ng/ml (n = 136), 57 % para 0,5 a <1,0 ng/ml (n = 79), 84 % para 1,0 a <2,0 ng/ml (n = 89), 86 % para 2,0 a <5,0 ng/ml (n = 158) y 97 % para ≥5,0 ng/ml (n = 173, P < 0,001).

Estos resultados han sido validados en otros estudios posteriores, como una serie con 52 pacientes, donde 34 (65,4%) tuvieron exploraciones Ga68-PSMA PET/TC positivas⁵. En esta serie la tasa de detección fue del 50 % para PSA <0,2, un 50 % para PSA 0,2–0,49, un 50 % para PSA 0,5– 0,99, otro 50 % para PSA 1–1,99, hasta un 88,9 % para PSA 2–3,99 y del 90,9 % para PSA 4–10.

La PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA ha demostrado con mayor nivel de evidencia que cualquier otra técnica de imagen ser superior para la detección de enfermedad no sospechada en pacientes con cáncer de próstata, tanto en la estadificación inicial como en la recurrencia, incluso para valores de PSA realmente bajos. En España disponemos dentro de la cartera de servicios de nuestro Sistema Nacional de Salud la PET/TC con fluorocolina (18F-Colina) como técnica de imagen avanzada para la recurrencia bioquímica. Muchos estudios han demostrado específicamente la superioridad de los radioligandos de PSMA frente a los de colina.

Se realizó un estudio prospectivo diseñado para comparar la PET/TC con 18 F-fluciclovina (similar o incluso ligeramente superior a la colina) y ⁶⁸Ga-PSMA-11 en la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata después de prostatectomía radical en pacientes con niveles bajos de PSA⁶. Se evaluaron 143 pacientes, de los cuales se incluyeron 50 pacientes, con una mediana de seguimiento de 8 meses. Las tasas de detección fueron significativamente más bajas con 18 F-fluciclovina PET-CT (13 [26%; IC 95% 15-40] de 50) que con PSMA PET-CT (28 [56%; 41-70] de 50), con una razón de posibilidades (OR) de 4,8 (IC del 95 % 1,6-19,2; p=0,0026) por paciente. En un subanálisis por regiones, en los ganglios de la pelvis se detectaron 4 [8%; 2-19] con 18 F-fluciclovina vs 15 [30%; 18-45] con ⁶⁸Ga-PSMA; y en región extrapélvica (ninguna [0%; 0-6] vs 8 [16%; 7-29]). Este estudio concluye que la PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA debe ser el trazador PET de elección para la toma de decisiones en pacientes con cáncer de próstata y recurrencia bioquímica después de una prostatectomía radical, especialmente para valores bajos de PSA (≤2.0 ng/ml).

2.3. Selección de pacientes para terapia con lutecio vipivotida tetraxetan (177Lu-PSMA)

La eficacia de LOCAMETZ para seleccionar pacientes para terapia con 177Lu marcado con vipivotida tetraxetan (177Lu-PSMA) se evaluó en el ensayo VISION (NCT03511664)⁷. Un ensayo aleatorizado (2:1), multicéntrico, abierto que evaluó la eficacia terapéutica del 177Lu-PSMA más tratamiento estándar de elección (177Lu-PSMA + BSoC; N = 551) frente al estándar solo (BSoC solo (N = 280) en cáncer de próstata resistente a la castración (mCRPC). Se utilizó ⁶⁸Ga-gozetotida para identificar pacientes con PSMA positivo en PET, como criterio de inclusión imprescindible. Solo

los pacientes positivos para PSMA fueron elegibles para la aleatorización y recibir lutecio 177Lu-PSMA. Un total de 1003 pacientes con CPRcm recibieron ⁶⁸Ga-gozetotida intravenoso, adquiriendo una imagen PET aproximadamente 60 minutos (50-100 minutos) después de la inyección. Se definieron como ⁶⁸Ga-PSMA positivos, aquellos que tenían al menos una lesión con captación mayor que el hígado y criterios de tamaño en órganos ≥ 1 cm, ganglios linfáticos $\geq 2,5$ cm y huesos (componente de tejido blando) ≥ 1 cm. De los pacientes evaluados por el lector central, 869 (87%) resultaron ser PSMA positivo (elegible) y 126 (13 %) resultaron ser PSMA negativo (no elegible) para lutecio Lu 177-PSMA.

3. Beneficios de Locametz

Existe una robusta evidencia científica publicada en la literatura que ha respaldado la utilidad de la gozetotida radiomarcada con ⁶⁸Ga como radiofármaco de diagnóstico sensible y preciso para detectar enfermedad no sospechada con el resto de técnicas de imagen disponibles hoy en día en nuestro Sistema Nacional de Salud en pacientes con cáncer de próstata, tanto en estadio inicial de la enfermedad, como en la situación de recurrencia bioquímica o en pacientes metastásicos resistentes a la castración candidatos a recibir tratamiento con 177Lu-PSMA.

4. Seguridad

Se han descrito escasos efectos secundarios debidos al uso de Locametz radiomarcado con ⁶⁸Ga. Los más frecuentes son cansancio (que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas), náuseas (ganas de vomitar), estreñimiento y vómitos (que pueden afectar hasta 1 en 100 personas). La lista completa de efectos adversos y restricciones con Locametz, está disponible y se puede consultar en su ficha técnica⁸.

Actualmente existen ya medidas para garantizar el uso seguro y eficaz de los radioligandos de imagen PET marcados con distintas moléculas de PSMA, incluyendo Locametz. Actualmente disponemos de guías de procedimiento y criterios de interpretación estandarizados^{9,10}. En nuestro país se han puesto en marcha tanto por parte de la SEMNIIm como la propia empresa que comercializa Locametz, una amplia oferta de material formativo teórico y práctico disponible para cualquier médico nuclear que lo requiera, donde consultar criterios de interpretación de imágenes, protocolos de adquisición, guías de procedimiento, recomendaciones y precauciones que deben seguir los profesionales sanitarios y los pacientes para la seguridad y el uso eficaz de Locametz. Los datos sobre el uso de Locametz se controlan continuamente.

5. Autorización de Locametz

Locametz ya ha sido autorizado en los países de nuestro entorno y por los principales organismos regulatorios a nivel internacional. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha considerado que el uso de Locametz radiomarcado con ⁶⁸Ga está bien documentado en la literatura con datos que sugieren ser superior a los métodos de

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

imagen en la práctica clínica actual, para detectar el cáncer de próstata que no detectada en la estadificación inicial, antes de haber recibido ningún tratamiento, en la recurrencia bioquímica o para la selección de pacientes que pueden beneficiarse de las nuevas terapias con radioligandos dirigidos PSMA¹¹. Locametz recibió una autorización de comercialización válida en toda la UE el 9 de diciembre de 2022. Se puede encontrar más información sobre Locametz en el sitio web de la Agencia: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/locametz.

El 23 de marzo del 2022, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) anunció la aprobación de Pluvicto (177Lu-vipivotide tetraxetan), mencionado en la literatura como (177Lu-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 ⁶⁸Ga-gozetotide), para detectar en imágenes PET lesiones positivas para PSMA, incluida la selección de pacientes con CPRCm candidatos a recibir terapia con el radioligando 177Lu-PSMA (177Lu-vipivotide tetraxetan, nombre comercial Pluvicto). Locametz es el primer agente de diagnóstico radiactivo aprobado en los Estados Unidos para la selección de pacientes en el uso de un agente terapéutico radioligando. Está indicado también para la detección de lesiones positivas para PSMA en pacientes con cáncer de próstata con sospecha de enfermedad avanzada, en estadios iniciales y en la recurrencia bioquímica¹².

6. Posicionamiento de las Sociedades Científicas

Desde la SEMNIIm hemos liderado distintas iniciativas en colaboración con el resto de Sociedades Científicas de las diferentes especialidades implicadas en el cáncer de próstata, en un trabajo multidisciplinar con el objetivo de promover una mejora en la atención a los pacientes con cáncer de próstata muy especialmente centrándonos en la eficiencia del diagnóstico de estos pacientes. Para ello hemos elaborado un documento público, accesible desde nuestra web y en las de otras sociedades, medios y redes sociales, en el que han participado tanto la SEMNIIm, como las Sociedades de Urología, Radioterapia y Oncología Médica (AEU, SEOR y SEOM), que pretende sentar las bases que faciliten el acceso a los radioligandos de imagen PET con PSMA en nuestro Sistema Nacional de Salud. En este documento titulado “La imagen de precisión en el manejo del cáncer de próstata: PET/TC PSMA”, las distintas Sociedades hacemos un análisis de necesidades y oportunidades para la PET/TC con radioligandos PSMA en España¹³.

Otras sociedades científicas autonómicas se han adelantado redactando documentos de consenso, que inciden en la necesidad de aprobación de estudios PET con radioligandos de PSMA para ofrecer a los pacientes con cáncer de próstata dentro de nuestro Sistema de Salud.

La Sociedad Catalana de Medicina Nuclear, con el apoyo de sus sociedades autonómicas de Urología y Oncología, han elaborado recientemente un documento en la misma línea, donde consensuan las indicaciones de radioligandos de PSMA en; la recurrencia bioquímica sin necesidad de estudio previo PET colina, la estadificación en

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

pacientes de alto riesgo y siempre que implique un cambio en el manejo clínico del paciente (*“Consens sobre l’ús de la PET PSMA en el càncer de pròstata” / “Consenso sobre el uso de PET PSMA en el càncer de pròstata”*). Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Prostate Cancer V.1.2022, ya recomendaban la realización de PET PSMA en la estadificación inicial en cáncer de próstata incluso sin la necesidad de tener que realizar primero otras pruebas convencionales, incluyendo la PET con 18F-Colina¹⁴.

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, Locametz, en beneficio de los pacientes con cáncer de próstata y de los principios de eficiencia y sostenibilidad de nuestro propio Sistema Nacional de Salud.

Referencias

1. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* (London, England). 2020 Apr;395(10231):1208–16.
2. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Nov;7(11):1635–42.
3. Suárez JF, Zamora V, Garin O, Gutiérrez C, Pont À, Pardo Y, et al. Mortality and biochemical recurrence after surgery, brachytherapy, or external radiotherapy for localized prostate cancer: a 10-year follow-up cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):12589. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16395-w>
4. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jun;5(6):856–63.
5. Haidar M, Abi-Ghanem AS, Moukaddam H, Jebai M El, Al Zakleet S, Al Rayess S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in early relapsed prostate cancer patients after radical therapy. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):20500. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24688-3>
6. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. (18)F-fluciclovine PET-CT and (68)Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1286–94.
7. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep;385(12):1091–103.
8. Gozetotide EU Safety Risk Management Plan. 2022.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/locametz-epar-risk-management-plan_en.pdf

9. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 May;48(5):1626–38.
10. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(6):1014–24.
11. Locametz gozetotide. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/locametz-epar-product-information_es.pdf
12. FDA Approves Pluvicto/Locametz for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 2022 May;63(5):13N.
13. **La imagen de precisión en el manejo del cáncer de próstata: PET/CT PSMA (2022). Análisis de necesidades y oportunidades en España [Internet]. 2022. <https://semnim.es/en-portada/la-imagen-de-precision-en-el-manejo-del-cancer-de-prostata-pet-ct-psma-2022/>**
14. **NCCN. Prostate Cancer. Abeloff's Clin Oncol 5/e [Internet]. 2015;8(2):938–44. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>**