

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS**1. TÍTULO:**

Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva progresional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan en pacientes adultos con carcinoma de próstata resistente a la castración metastásico.

- a. Nombre del fármaco: ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan (Pluvicto®)
 - a. Clase de fármaco: Radiofarmacéutico terapéutico
 - b. Código ATC: V10XX05
- b. Indicación: carcinoma de próstata resistente a la castración metastásico tras progresión a tratamiento con nuevos agentes hormonales y quimioterapia
- c. Dosis: 7,4 GBq (200 mCi) cada 6 semanas hasta un máximo de 6 ciclos. Administración intravenosa.
- d. Se recomienda el uso del PET-TAC con ⁶⁸Ga-PSMA como biomarcador de selección. Se considera candidatos al tratamiento con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan a todos aquellos pacientes con **CPRCm PSMA positivo**
 - a. Se define “**PSMA positivo**” como: la presencia de al menos una lesión PSMA-positiva y la ausencia de lesiones PSMA-negativas.
 - b. Se define “**lesión PSMA positiva**” como: lesión con captación de ⁶⁸Ga-PSMA-11 mayor que la del parénquima hepático.
 - c. Se define “**lesión PSMA negativa**” como: cualquier ganglio linfático de eje corto ≥ 2,5 cm, cualquier lesión metastásico en órgano sólido de eje corto ≥ 1 cm o cualquier lesión ósea con componente de tejidos blandos ≥ 1cm en eje corto con captación de PSMA igual o menor a la del parénquima hepático.
- e. Aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 9 de diciembre de 2022. Escala de beneficio clínico (MCBS) de 4 (formulario 2a).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Enero de 2023

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en España, estimándose en 30.884 el número de nuevos casos para el año 2022.¹ La mayoría de casos de cáncer de próstata se producen en estadios tempranos, susceptibles de curación mediante tratamientos como la cirugía o la radioterapia. Sin embargo, alrededor de un 10% de los casos se presentan como enfermedad metastásica al diagnóstico; se estima, además, que aproximadamente un tercio de los pacientes podrían presentar recaída con desarrollo eventual de enfermedad metastásica.² En cáncer de próstata metastásico hormonosensible, el tratamiento con terapia de privación androgénica (ADT) más docetaxel, el tratamiento con ADT + agentes hormonales (abiraterona, apalutamida, enzalutamida)³⁻⁶ o el tratamiento con ADT + agentes hormonales + quimioterapia (ADT + docetaxel + abiraterona, ADT + Docetaxel + Darolutamida)^{7, 8} han demostrado un beneficio en supervivencia global respecto al tratamiento clásico con ADT solo.

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) es la fase final y letal de la enfermedad. Las opciones de tratamiento inicial en CPRCm son esencialmente el tratamiento con quimioterapia o con los agentes hormonales abiraterona o enzalutamida. La indicación de Docetaxel – prednisona se basa en los resultados del ensayo TAX-327, donde se observó un beneficio en supervivencia global frente a un brazo comparador con Mitoxantrona-

prednisona.⁹ La indicación de abiraterona - prednisona y enzalutamida se basa en los resultados, respectivamente, de los ensayos COU-AA-302¹⁰ y PREVAIL,¹¹ donde abiraterona-prednisona (COU-AA-302) y enzalutamida (PREVAIL) se compararon frente a placebo - prednisona (COU-AA-302) y placebo (PREVAIL) en pacientes con CPRCm mínimamente sintomáticos. A día de hoy, no hay ensayos que hayan comparado ambas opciones terapéuticas.

En la actualidad, el tratamiento del CPRCm viene determinado por lo administrado en la fase hormonosensible metastásica o en la fase de resistencia a la castración no metastásica. En pacientes con tratamiento hormonal previo, el tratamiento estándar en pacientes candidatos suele ser docetaxel y viceversa. No se recomienda la administración secuencial de agentes hormonales, dada su limitada actividad antitumoral, menor que otras opciones terapéuticas. En pacientes candidatos a quimioterapia que han recibido tratamiento con docetaxel y un primer agente hormonal, cabazitaxel ha demostrado una mayor supervivencia que el tratamiento con un segundo agente hormonal. Por otro lado, en pacientes con alteraciones en genes de la reparación del ADN (principalmente en el gen BRCA), el tratamiento con el inhibidor de PARP Olaparib demostró un beneficio en supervivencia global frente a un segundo agente hormonal.¹² Por último, el radiofármaco Ra-223 es una opción en pacientes con enfermedad metastásica ósea (sin enfermedad visceral ni enfermedad ganglionar voluminosa) tras el tratamiento con quimioterapia o en pacientes que no se considera candidatos a quimioterapia, en base al beneficio en supervivencia observado en el ensayo fase III ALSYMPCA.¹³

Con las herramientas terapéuticas actuales, puede estimarse la supervivencia de pacientes con CPHSm en 58-79 meses,^{4, 14} y de CPRCm en aproximadamente 27 meses.¹⁵ Existe, por tanto, una necesidad para el desarrollo de mejores opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

El antígeno de membrana próstata-específico (PSMA) es una proteína transmembrana que presenta alta expresión en las células del cáncer de próstata así como en otros órganos como el glándulas salivares y lacrimales, riñón y tracto gastrointestinal.¹⁶ 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.¹⁷ Lutetium vipivotide tetraxetan (Pluvicto[®]) es un radioligando terapéutico desarrollado para el tratamiento de CPRCm PSMA positivo. El elemento activo del lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan es el radionúclido ¹⁷⁷lutecio, unido a un ligando de molécula pequeña que se une con alta afinidad al PSMA. Tras la unión del ligando a la proteína PSMA, se produce una emisión de partículas beta desde el isótopo ¹⁷⁷lutecio en las células tumorales y células circundantes, que induce muerte celular a través del daño en las cadenas de ADN.

5. EFICACIA

La eficacia de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan se ha evaluado en tres ensayos prospectivos (un ensayo fase II de brazo único, 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 ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan 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.

Con una aleatorización 2:1, se estratificó en base a el nivel de LDH basal (≤ 260 U/mL vs >260 U/mL), presencia o ausencia de metástasis hepáticas, ECOG PS (0-1 vs 2) y el uso de inhibidores del receptor de andrógeno como tratamiento estándar. Los participantes debían haber recibido tratamiento con al menos un agente hormonal de nueva generación y una línea

de quimioterapia previa y presentar un ECOG PS 0-2. La selección de pacientes se realizó de acuerdo a los resultados del PET-PSMA con ⁶⁸Ga basal, que debía demostrar la presencia de enfermedad "PSMA positiva". La enfermedad PSMA positiva se definió como la presencia de al menos una lesión PSMA-positiva (lesión con captación de ⁶⁸Ga-PSMA-11 mayor que la captación del parénquima hepático) y la ausencia de lesiones PSMA negativas (cualquier ganglio linfático de eje corto $\geq 2,5$ cm, cualquier lesión metastásico en órgano sólido de eje corto ≥ 1 cm o cualquier lesión ósea con componente de tejidos blandos ≥ 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 (progresión determinada por criterios PCGW3). 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. Otros objetivos fueron la evaluación de la calidad de vida (mediante cuestionarios FACT-P y BPI-SF), perfil de seguridad y tasa de respuesta por PSA.

Se incluyó un total de 831 pacientes, de los cuales 551 recibieron tratamiento estándar + ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan y 280 recibieron tratamiento estándar únicamente. Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre ambos grupos, con una mediana de edad de 71 años, un 92% de pacientes con ECOG 0-1 y Gleason Score ≥ 8 en un 59,4%. 91,5% de los pacientes presentaban enfermedad óseas, con metástasis viscerales hepáticas en un 12% y pulmonares en un 9%. Un 49% de pacientes había recibido dos o más líneas de tratamiento hormonal previas; un 97% de pacientes había recibido docetaxel pero únicamente un 38% había recibido cabazitaxel previo.

La supervivencia global se evaluó en el conjunto global de pacientes incluidos en el ensayo (N=831). Tras una mediana de seguimiento de 20,9 meses, la mediana de supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes tratados con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan con una diferencia estadísticamente significativa (15,3 vs 11 meses; HR: 0,62; IC95%: 0,52-0,74; $p < 0,001$). Dado el alto número de pacientes que retiraron consentimiento en el brazo control en fases iniciales del reclutamiento (el 56% de los primeros 84 pacientes asignados al brazo control no recibieron el tratamiento asignado), 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%. Ante el riesgo de sesgo que ello podía inducir en el objetivo co-primario (supervivencia libre de progresión) y en los objetivos secundarios, se realizó el análisis únicamente en pacientes incluidos después de la modificación relevante (N=581). De estos 581 pacientes, a 385 pacientes les correspondió el tratamiento estándar + ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan, frente a 196 pacientes a los que se asignó el tratamiento estándar exclusivamente. El tratamiento con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan se asoció a un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión radiológica (8,7 vs 3,4 meses; HR 0,40; IC99% 0,29-0,57; $p < 0,001$), además de en el resto de objetivos secundarios: tasa de respuesta objetiva (29,8% vs 1,7%; OR 25, $p < 0,001$), tasa de control de enfermedad (89% vs 67%; OR 5,8, $p < 0,001$) y tiempo al primer evento esquelético (11,5 vs 6,8 meses; HR 0,50; IC95% 0,40-0,62; $p < 0,001$). También se observó un beneficio asociado a ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan en tasa de respuesta por PSA $\geq 50\%$ (46% vs 7,1%). Aunque se comunicó un beneficio en tiempo al deterioro en calidad de vida en escala FACTP (5,7 vs 2,2 meses; HR 0,54; IC95% 0,45-0,66) y BPI-SF (5,9 vs 2,2 meses; HR 0,52; IC95% 0,43-0,63), el análisis completo de calidad de vida se encuentra pendiente de publicación.

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 (56% frente a 1,2% en el brazo de tratamiento) 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%). Finalmente, recibieron el tratamiento asignado el 96% de los pacientes aleatorizados a ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan

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 otros tratamientos más activos (cabazitaxel, Ra-223) para los pacientes a los que se asignó el tratamiento estándar. Por otro lado, en un análisis secundario, se ha comunicado una magnitud de beneficio similar en pacientes tratados 1 y ≥ 2 taxanos como tratamiento previo.¹⁸

Tabla. Resumen de parámetros de eficacia en el ensayo VISION

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Tto estándar	HR/OR (IC95%); p-valor
Supervivencia global*	15,3 m	11 m	HR 0,62 (0,52-0,74); p<0,001
Supervivencia libre de progresión**	8,7 m	3,4 m	HR 0,40 (0,29-0,57); p<0,001
Respuesta objetiva**	46%	7,1%	OR 23,6 (8,6-65,1)
Respuesta PSA $\geq 50\%$ **	29,8%	1,7%	OR 25,1 (6,1-103,2); p<0,001
Tiempo a evento esquelético**	11,5 m	6,8 m	HR 0,50 (0,40-0,62); p<0,001

*Población global del estudio: N=803 pacientes

**Población análisis de actividad: N=581.

Se ha evaluado ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan en otros dos ensayos fase II, los ensayos Thera-P¹⁹ y Lu-PSMA.

El ensayo Thera-P¹⁹ incluyó pacientes con CPRCm tratados previamente con docetaxel, aleatorizados a recibir ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan a dosis inicial de 8,5 GBq (máximo 6 ciclos) o cabazitaxel 20 mg/m² cada 21 días (máximo de 10 ciclos). En este ensayo se incluyó a pacientes con enfermedad PSMA positiva de acuerdo a los resultados de un PET-PSMA y un PET-FDG. Se incluyó únicamente a pacientes con al menos una localización PET-PSMA positiva ($SUV_{max} \geq 20$ o $SUV_{max} \geq 10$ 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 endpoint 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) según los cuestionarios QLQ-C30 y PPI como endpoints secundarios.

Se incluyó 200 pacientes en el ensayo, con aleatorización 1:1. 101 pacientes fueron asignados al tratamiento con cabazitaxel y 99 pacientes al tratamiento con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan. De los 101 pacientes asignados a cabazitaxel, únicamente 85 pacientes recibieron el tratamiento dada la retirada de 15 pacientes en el brazo control tras la aleatorización. Alrededor del 90% de los pacientes habían recibido abiraterona o enzalutamida previa, el 96% de los pacientes preentaban ECOG 0 o 1 y un 78% tenía al menos 20 lesiones óseas.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en respuesta por PSA (66% vs 37%; p<0,001) a favor del tratamiento con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan, que se mantuvo al analizar únicamente la población que recibió el tratamiento asignado (66% vs 44%; p=0,0016) en un análisis de sensibilidad pre-especificado, además de una mayor supervivencia libre de progresión (HR 0,63 (IC95% 0,46-0,86), p=0,0028). Se observó un beneficio en calidad de vida en pacientes tratados con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan 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 (29% vs 13%; p=0,0002). En la última actualización de datos del estudio no se observó diferencias en supervivencia global entre los brazos del ensayo (tiempo medio de supervivencia restringida a 36 meses de 19,1 vs 19,6 meses).²⁰

Se ha propuesto la intensidad de captación (SUV_{media}) como un potencial biomarcador predictivo. En un análisis secundario del ensayo Thera-P, los pacientes con $SUV_{media} \geq 10$ en tratados con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan 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).²¹ En el ensayo VISION, una captación (SUVmean) elevada se ha visto asociada a mejor SLPr en pacientes tratados tanto con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan como con tratamiento estándar.²²

Por último, el ensayo Lu-PSMA²³ es un ensayo fase II, prospectivo, de brazo único, en el que 30 pacientes con CPRCm recibieron ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan a dosis de 6 GBq cada 6 semanas. 87% de los pacientes habían recibido quimioterapia y 83% de los pacientes habían recibido abiraterona o enzalutamida previa. 93% presentaba > 20 metástasis en el PET-PSMA y 83% presentaba dolor. La tasa de respuesta por PSA (endpoint primario del ensayo) fue de 57% (IC95%: 37-75); la tasa de respuesta radiológica en pacientes evaluables fue de 82%. La supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron de 7,6 meses (IC95% 6,3-9) y de 13,5 meses (IC95% 10,4-22,7), respectivamente.

6. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad del ensayo VISION se incluyó a los 734 pacientes que recibieron al menos un ciclo de tratamiento con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan (N=529) o tratamiento estándar (N=205), lo que representa un . La mediana de duración de la exposición a tratamiento en el brazo de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan fue de 6,9 meses (mediana: 5 ciclos) frente a 2,1 meses (mediana: 2 ciclos) en el brazo control. La dosis media acumulada de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan fue de 37,5 GBq (rango: 7-48,3).

La incidencia de eventos adversos (EA) de cualquier grado (98,1% vs 82,9%) y eventos adversos de grado ≥3 (52,7% vs 38%) fue mayor en el brazo de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan. Los EA de cualquier grado más frecuentes con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan fueron la astenia (43,1%), sequedad de boca (38,8%), náuseas (35,3%) y anemia (31,8%); entre los EA grado ≥ 3, los EA más frecuentes fueron la anemia (12,9%), trombopenia (7,9%), linfopenia (7,8%) o astenia (5,9%).

Tabla: Eventos Adversos, reducción de dosis y suspensión de tratamiento en el ensayo VISION

	177Lu-PSMA-617 + Tratamiento estándar (N=529)		Tratamiento estándar (N=205)	
	Cualquier Gr	Gr ≥ 3	Cualquier Gr	Gr ≥ 3
Eventos adversos	519 (98,1%)	279 (52,7%)	170 (82,9%)	78 (38%)
Eventos adversos serios (SAEs)	192 (36,3%)	169 (31,9%)	57 (27,8%)	52 (25,4%)
Reducción de dosis	30 (5,7%)	10 (1,9%)	7 (3,4%)	-
Interrupción de tratamiento	85 (16,1%)	42 (7,9%)	14 (6,8%)	9 (4,4%)
Suspensión de tratamiento	63 (11,9%)	37 (7%)	16 (7,8%)	12 (5,9%)
Muerte por EA relacionada con tratamiento	5 (0,9%)	5 (0,9%)	0	0

Se observó eventos adversos con resultado de muerte (grado 5) en 5 pacientes (0,9%) del brazo de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan frente a 0 eventos en el grupo de tratamiento estándar. Los eventos adversos grado 5 fueron pancitopenia/fracaso de médula ósea (3 pacientes), hematoma subdural (1 paciente) y hemorragia intracraneal (1 paciente).

El perfil favorable de toxicidad del tratamiento con ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan observado en el ensayo VISION se mantiene en los otros ensayos descritos (Thera-P y Lu-PSMA).

Tabla: Eventos Adversos Asociados a Lutecio en los ensayos VISION y THERA-P

	Ensayo VISION (N=529)		Ensayo Thera-P (N=99)	
	Cualquier Gr	Gr ≥ 3	Cualquier Gr	Gr ≥ 3
Astenia	43,1%	5,9%	70%	5%
Boca seca	38,8%	0	60%	0
Ojos secos	-	-	30%	0
Náuseas	35,3%	1,3%	40%	1%
Anemia	31,8%	12,9%	19%	8%
Dolor	23,4%	3,2%	61%	11%
Artralgias	22,3%	1,1%	-	-
Pérdida de apetito	21,2%	1,9%	-	-
Estreñimiento	20,2%	1,1%	-	-
Diarrea	18,9%	0,8%	-	-
Vómitos	18,9%	0,9%	12%	1%
Trombopenia	17,2%	7,9%	18%	11%
Linfopenia	14,2%	7,8%	-	-
Leucopenia	12,5%	2,5%	10%	1%

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan ha demostrado superioridad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión frente a un brazo comparador en un ensayo aleatorizado fase III, con una reducción del riesgo de muerte del 38% y de la progresión radiológica o muerte del 60% 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 actividad (respuesta por PSA, respuesta 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 diseño del ensayo VISION, según el cual los pacientes con sólo una línea de quimioterapia previa únicamente eran elegibles si los rechazaban un segundo agente quimioterápico o no eran candidatos de acuerdo a criterio médico. Tras la implementación de medidas para reducir la pérdida de pacientes, se enfatizó el requerimiento según el cual los pacientes debían haber recibido 2 líneas de QT o una pero no fueran candidatos a recibir cabazitaxel de acuerdo con el criterio médico. Por ello, el beneficio clínico demostrado de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan 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.

¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan ha sido aprobado por FDA (23 de marzo de 2022) y por EMA (). ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan no consta en las últimas guías clínicas publicadas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO Prostate Cancer Guidelines 2020),²⁴ aunque sí se ha evaluado su magnitud de beneficio clínico:²⁵ formulario 2a, beneficio en supervivencia global con HR < 0,65 y ganancia absoluta > 3 meses, aumento de la toxicidad respecto al brazo control. Puntuación de 4/5 (beneficio sustancial). 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.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

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. El desarrollo de nuevos y mejores agentes terapéuticos es una necesidad para la mejora del manejo de la enfermedad. En la actualidad, el tratamiento con agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida), quimioterapia (docetaxel, cabazitaxel), radiofármacos (Ra-223) e inhibidores de PARP (olaparib, rucaparib [en pacientes con alteraciones de la reparación del ADN]) son opciones terapéuticas en este estadio de la enfermedad.

El desarrollo de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan supone una nueva opción de tratamiento con altas tasas de respuesta (respuestas por PSA 30%, respuesta radiológica 45%) y un perfil de toxicidad favorable. El uso del PET-PSMA con ⁶⁸Ga como biomarcador de selección permite identificar pacientes con más probabilidad de beneficio clínico con el fármaco. Dentro de aquéllos con enfermedad PSMA positiva, además, existe evidencia preliminar que una mayor SUV media podría identificar aquéllos pacientes con mayor probabilidad de beneficio, aunque estos hallazgos todavía requieren validación externa.

La población tratada en el ensayo VISION se componía de pacientes con CPRCm y tratamiento previo con nuevos agentes hormonales y docetaxel; únicamente un 38% de pacientes había recibido cabazitaxel. En pacientes con CPRCm que han progresado a tratamiento con docetaxel y un primer agente hormonal, el tratamiento con cabazitaxel está asociado a un beneficio en supervivencia global frente a un segundo agente hormonal, con supervivencia libre de progresión de 8 meses y tasa de respuesta por PSA de 35,7% en el ensayo CARD,²⁶ muy superiores a las observadas en el brazo control del ensayo VISION (supervivencia libre de progresión de 3,4 meses, tasa de respuesta PSA 7,1%). Un 62% de pacientes incluidos en el ensayo VISION no habían recibido cabazitaxel previo. Por todo ello y los criterios de inclusión del ensayo VISION expuestos en el apartado anterior, nuestra recomendación es la de la consideración de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan preferentemente en pacientes que hayan recibido 2 líneas de quimioterapia previa, o una única línea con docetaxel si su Oncólogo Médico considera que no es candidato a cabazitaxel.

Se propone, por tanto, de acuerdo a la magnitud de beneficio clínico relevante establecido por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO MCBS 4), el uso de ¹⁷⁷Lutetium vipivotide tetraxetan 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 ⁶⁸Ga-PET-PSMA basal. La intensidad de captación (SUVmedia) puede representar un potencial biomarcador para la selección de pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN): Las cifras del cáncer en España.2022 [Internet]. 2022 Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, et al: SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020) [Internet]. Clin Transl Oncol 23:969–979, 2021 Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12094-021-02561-5>
3. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial [Internet]. Lancet Oncol 20:686–700, 2019 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8)
4. James ND, Clarke NW, Cook A, et al: Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). Int J Cancer 151:1–13, 2022

5. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381:13–24, 2019
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer [Internet]. *N Engl J Med* 381:121–131, 2019 Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903835>
7. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al: Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 399:1695–1707, 2022
8. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al: Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer [Internet]. *N Engl J Med* 6736:1–24, 2022 Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119115>
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–12, 2004
10. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al: Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy [Internet]. *N Engl J Med* 368:138–148, 2013 [cited 2013 Mar 1] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3683570&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–33, 2014
12. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [Internet]. *N Engl J Med* 383:2345–2357, 2020 Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022485>
13. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. [Internet]. *N Engl J Med* 369:213–23, 2013 [cited 2013 Jul 18] Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1213755>
14. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J Clin Oncol* 36:1080–1087, 2018
15. 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 Available from: <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00720-2>
16. Heidegger I, Kesch C, Kretschmer A, et al: Biomarkers to personalize treatment with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review [Internet]. *Ther Adv Med Oncol* 14:175883592210819, 2022 Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221081922>
17. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al: Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 385:1091–1103, 2021
18. Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ, et al: [¹⁷⁷Lu]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 Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5001
19. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al: [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 397:797–804, 2021
20. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al: TheraP: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). [Internet]. *J Clin Oncol* 40:5000–5000, 2022 Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5000
21. 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 , open-label , phase 2 tria1–9
22. Kuo P, Hesterman J, Rahbar K, et al: [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET baseline imaging as a prognostic tool for clinical outcomes to [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC: A VISION substudy. [Internet]. *J Clin Oncol* 40:5002–5002, 2022 Available from:

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5002

23. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, 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 [Internet]. *Lancet Oncol* 19:825–833, 2018 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)

24. 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 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

25. ESMO MCBS Scorecard: 177Lu-PSMA-617 [Internet] Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-329-1>

26. De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, et al: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:2506–2518, 2019

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Janssen, Astellas, Bayer, Sanofi, Astra Zeneca, IPSEN, Pfizer, MSD, BMS, Merck.