

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida (Lutathera®) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) con captación a somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2 de la OMS), en progresión e irresecables o metastásicos

1. RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) son poco frecuentes, cuya incidencia está aumentando en base a una mayor tasa de diagnóstico incidental, estimándose en unos 7-8 casos por 100.000 habitantes/año en nuestro país. Aproximadamente dos tercios de los TNEs son de origen gastrointestinal o pancreático y dentro de éstos, la localización más frecuente es el intestino delgado.

Los TNEs constituyen un grupo heterogéneo de tumores en su comportamiento clínico y en respuestas a tratamientos. La localización del tumor primario, la extensión de la enfermedad, el índice de proliferación, así como el grado de diferenciación histológica, representan los principales factores pronósticos.

El tratamiento integral de los TNEs representa el paradigma del enfoque multidisciplinario en Oncología. La cirugía sigue siendo la única alternativa curativa en la enfermedad localizada y una opción en pacientes con metástasis hepáticas limitadas. La gran heterogeneidad de estos tumores ha impedido el disponer de evidencia suficiente en cada subtipo específico de los mismos, por lo que se extrapola normalmente lo encontrado en unos subgrupos al resto de la población.

El tratamiento del carcinoma neuroendocrino (NEC) o TNE grado 3 de la OMS metastásico se basa en el uso de quimioterapia con esquemas basados en platino y etopósido. Sin embargo, el uso de la quimioterapia en aquellos tumores de grado 1 y 2 de diferenciación histológica de la OMS está más discutida, principalmente en los tumores no

pancreáticos donde se suele reservar a casos donde otras alternativas disponibles no han funcionado.

Los análogos de la somatostatina, octreotide y lanreotide en sus formulaciones de liberación retardada, se han convertido en los tratamientos más frecuentemente empleados para el abordaje inicial de los TNEs de grado 1 y 2 de la OMS independientemente del origen. El estudio PROMID con octreotide para tumores de intestino medio, y el estudio CLARINET con lanreotide para tumores intestinales y pancreáticos avalan el empleo de estos fármacos como fármacos capaces de retrasar la progresión tumoral a pesar de que tradicionalmente eran considerados como meros tratamientos sintomáticos.

A la progresión de los análogos de la somatostatina, contamos con la evidencia proporcionada por los estudios RADIANT-3 y SUN-1111 para el empleo tanto de everolimus como de sunitinib respectivamente en aquellos tumores de origen pancreático de grado 1 y 2 de la OMS. Ambos fármacos ofrecen resultados positivos en términos de beneficio en el objetivo principal de sus respectivos estudios, el de la supervivencia libre de progresión frente a placebo (HR 0.35 y 0.42 para everolimus y sunitinib, respectivamente). No disponemos de estudios que comparen la eficacia de una opción frente a la otra, pero quizás lo más importante y beneficioso para los pacientes sea la secuenciación de ambas estrategias independientemente del orden en que lo hagamos.

En el caso de los tumores de origen intestinal y pulmonar, el fármaco mejor posicionado a día de hoy tras la progresión a los análogos de la somatostatina, merced a los datos del estudio RADIANT-4, es everolimus, mostrando una mejora en la supervivencia libre de progresión (11 vs 3.9 meses; HR 0.48; IC95% 0.35 a 0.67; $p < 0.00001$) y una tendencia a una mejoría en la supervivencia global frente a placebo (44 vs 37.7 meses; HR 0.94; IC95%, 0.73 a 1.20; $p = 0.30$).

Recientemente se han sumado dos nuevas alternativas al tratamiento y al manejo de los pacientes con TNEs. Por un lado, se acaba de aprobar por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) telotristat etil, que es un inhibidor de la síntesis de serotonina la cual se encuentra directamente implicada en la etiología del síndrome carcinoide. Telotristat, en el estudio TELESTAR ha conseguido reducir el número de diarreas inducidas por el síndrome carcinoide de pacientes con tumores de intestino medio funcionantes que no se controlaban con el empleo de análogos de somatostatina. Este control en las deposiciones se cree que pueda correlacionarse del mismo modo con una mejoría en la

calidad de vida de los pacientes y es un fármaco bienvenido y que complementa el arsenal terapéutico disponible para el manejo integral de esta patología.

Sin duda, la novedad más importante en el campo de los TNEs es la entrada de los radionúclidos. Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida, o también denominado lutecio ^{177} -DOTATATE, es un radiofármaco que libera a nivel local una radiación gamma y beta con una capacidad de penetrar en los tejidos de unos 2 mm en profundidad. Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se une allá donde exista una expresión adecuada de receptores de la somatostatina. El estudio NETTER-1 (Neuroendocrine Tumors Therapy-1) ha demostrado que Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida es capaz, no sólo de mejorar las tasas de respuesta radiológica objetiva (18 vs 3%; $p < 0.001$), de supervivencia libre de progresión (28.4 vs 8.5 meses; HR 0,21: IC 95 % 0,14 a 0,33: $p < 0.0001$), sino también de proporcionar una clara tendencia a la mejoría de la supervivencia global (No alcanzada vs 27.4 meses: HR 0.46: IC95% 0.14 a 1.5) frente a un tratamiento activo como serían las altas dosis de octreotida en pacientes con TNEs de intestino medio que habían fracasado a un tratamiento previo basado en análogos de la somatostatina a dosis estándar. Un dato relevante desde el punto de vista clínico es el de que Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida fue capaz de mejorar del mismo modo, los parámetros de calidad de vida de los pacientes, incluyendo la medición subjetiva de calidad de vida en general del paciente, retraso en el deterioro de su actividad laboral y física, retraso en la aparición de determinados síntomas relacionados con la enfermedad tales como la diarrea, dolor, cansancio, etc. El hecho de poder seleccionar para este tratamiento sólo a los pacientes con expresión positiva del receptor de somatostatina en la gammagrafía, hace de esta modalidad terapéutica un representante claro del concepto de “teranóstico” y, por tanto, de la utilización de la medicina de precisión en estos tumores. La mayor crítica o preocupación surgen de los problemas a largo plazo que pudieran derivarse de su uso, del tipo procesos neoproliferativos secundarios que no quedan claros por el corto seguimiento a día de hoy de los pacientes tratados en el estudio NETTER-1, pero que en series retrospectivas llega a alcanzar hasta el 1-2% de los pacientes afectados por segundas neoplasias o cuadros mielodisplásicos tras años de haber recibido el tratamiento con radionúclidos.

Existen series de datos analizados de forma retrospectiva generalmente, obtenidos a partir de la experiencia de grandes centros europeos en el manejo de estos tumores en los que se muestra actividad significativa en pacientes tratados con Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida con origen distinto al del intestino medio. Desafortunadamente, a día de

hoy, no se disponen de datos prospectivos aleatorizados en pacientes con TNEs de origen fuera del intestino medio.

En resumen, Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida es un péptido marcado radiactivamente con gran afinidad por los receptores de somatostatina. Por tanto, Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida está dirigido contra las células malignas que sobreexpresan los receptores de somatostatina y tiene efecto limitado sobre células vecinas no cancerosas.

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida ha recibido la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos no resecables o metastásicos, progresivos, bien diferenciados (G1 y G2 de la OMS) y positivos al receptor de somatostatina en pacientes adultos.

En el estudio clínico NETTER-1, Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida ha demostrado que mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con octreotido LAR, un agonista del receptor de somatostatina, en pacientes con tumores bien diferenciados (grado 1 y 2 de la OMS).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron náuseas, vómitos, toxicidad hematológica (trombocitopenia, linfopenia, anemia, pancitopenia), fatiga y disminución del apetito.

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida debe ser administrado por personal autorizado para el manejo de radiofármacos tras la evaluación del paciente de un facultativo cualificado.

2. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) con captación a somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2 de la OMS), en progresión e irresecables o metastásicos

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Diciembre de 2017

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

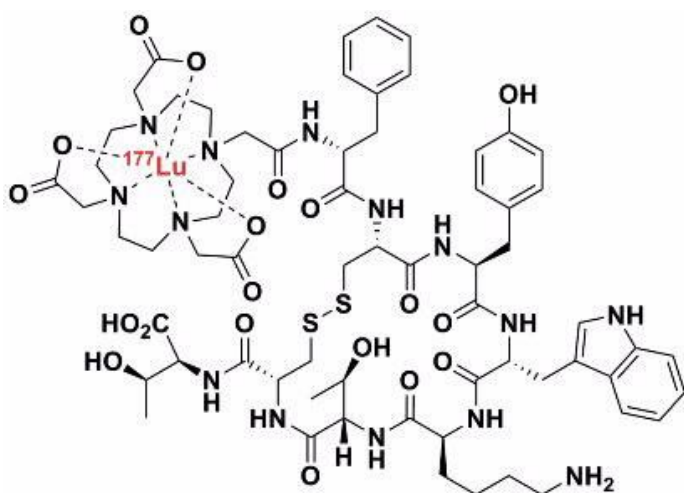
4.1.1. Nombre genérico

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida

4.1.2. Nombre comercial

Lutathera®

4.1.3. Estructura química



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos

4.1.5. Laboratorio

Advanced Accelerator Applications (ADACAP)

20 rue Diesel

01630 Saint-Genis-Pouilly

Francia

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos terapéuticos

Código ATC: V10XX04

4.1.7. Vía de administración

Perfusión intravenosa

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Vial para una sola dosis de Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión.

En el momento de la elaboración de este informe Lutathera no cuenta con precio reembolso aprobado en nuestro país.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (sst2). Se fija a las células malignas que sobreexpresan los receptores sst2. Lutecio ^{177} (^{177}Lu) es un radionúclido que emite radiación β^- con una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida (Lutathera®) está indicado en adultos para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos.

Fecha de aprobación: 26 de septiembre de 2017

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluida premedicación)

La pauta posológica de Lutathera recomendada en adultos es de 4 perfusiones de 7.400 MBq (200 mCi) cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8

semanas, pudiéndose ampliar hasta un máximo de 16 semanas en caso de toxicidad modificadora de dosis.

Lutathera está destinado a su uso por vía intravenosa.

Con fines de protección renal, se administrará una solución de aminoácidos durante 4 horas. (Ver **anexo 1** sobre composición de la solución de aminoácidos estándar)

La perfusión de aminoácidos se iniciará 30 minutos antes de iniciar la perfusión de Lutathera. De manera previa a la infusión de aminoácidos, se debe administrar una premedicación con antieméticos que debe inyectarse 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.

Lutathera se administrará mediante perfusión intravenosa lenta durante aproximadamente 30 minutos, simultáneamente con una solución de aminoácidos administrada mediante perfusión intravenosa en el brazo contralateral. Este medicamento no debe inyectarse mediante inyección intravenosa rápida.

El método de perfusión recomendado para la administración de Lutathera es por gravedad. Durante la administración se tomarán las medidas de precaución recomendadas

Lutathera se debe perfundir directamente desde su envase original. No se debe abrir el vial ni transferir la solución a otro recipiente. Durante la administración solo se emplearán materiales desechables.

El medicamento se perfundirá a través de un catéter intravenoso insertado en una vena y de uso exclusivo para su perfusión.

En el **anexo 2** se especifican los requisitos y la mecánica recomendada para la administración de Lutathera.

En los **anexos 3 y 4** se definen las pruebas y frecuencia en las que hacer el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento con Lutathera así como las razones y las pautas de modificación de la dosis que se pueden dar durante el tratamiento.

En el **anexo 5** se detallan las contraindicaciones existentes a recibir tratamiento con Lutathera.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

El medicamento se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es completa e inmediata

4.2.4.2. Distribución

A la concentración empleada (unos 10 µg/ml en total, para las formas libre y radiomarcada), el péptido oxodotreotida no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante.

Cuatro horas después de su administración, el patrón de distribución de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida muestra una rápida captación en los riñones, las lesiones tumorales, el hígado y el bazo, y en algunos pacientes en la hipófisis y el tiroides. La administración de forma conjunta de una solución de aminoácidos disminuye la captación renal, mejorando la eliminación de la radiactividad. Estudios de biodistribución han mostrado que lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida es eliminado rápidamente de la sangre.

En un análisis en plasma humano que se efectuó para determinar el alcance de la unión a proteínas plasmáticas del compuesto no radiactivo (lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida) se demostró que alrededor del 50 % del compuesto está unido a proteínas plasmáticas.

No se ha observado transquelación de lutecio proveniente de lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida en proteínas séricas.

4.2.4.3. Metabolismo

El análisis de muestras de orina de 20 pacientes incluidos en el subestudio de dosimetría y farmacocinética del estudio de fase III NETTER 1 evidenció que lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se metaboliza poco y se excreta principalmente por vía renal, como compuesto intacto.

Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) efectuados en muestras de orina recogidas hasta 48 horas después de la perfusión mostraron una pureza radioquímica de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida de casi el 100 % en la mayoría de las muestras analizadas (siendo el valor de pureza radioquímica más bajo superior al 92 %), lo que es indicativo de que el compuesto se elimina en orina, principalmente como compuesto intacto.

Esta evidencia confirma lo que ya se había observado en el estudio de fase I/II Erasmus, en el que un análisis de HPLC de una muestra de orina recogida 1 hora después de la administración de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida de un paciente que había recibido 1,85 MBq de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida indicó que la porción principal (91 %) se excretaba sin cambios.

Estos resultados están respaldados por datos *in vitro* del metabolismo en hepatocitos humanos, en los que no se observó degradación metabólica de lutecio (^{175}Lu) oxodotreotida.

4.2.4.4. Eliminación

De acuerdo a los datos recabados en los estudios de fase I/II Erasmus y de fase III NETTER 1, lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida es excretado principalmente por vía renal: en las 24 y 48 horas siguientes a la administración, aproximadamente el 60 % y el 65 % del medicamento, respectivamente, se excretan en orina.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

El estudio de fase III NETTER-1 fue un estudio multicéntrico estratificado, abierto, aleatorizado, controlado con comparador activo basado en altas dosis de octreótide y de grupos paralelos en el que se comparó el tratamiento con Lutathera (4 dosis de 7400 MBq cada 8 semanas) administradas de forma conjunta con una solución de aminoácidos más el mejor tratamiento sintomático (octreotida de liberación y acción prolongada 30 mg cada 4 semanas para el control sintomático con la posibilidad de administrar octreotida de acción corta para el control del síndrome carcinoide en caso de necesidad) con dosis altas de octreotida LAR (60 mg cada 4 semanas) en pacientes con tumores carcinoides del intestino medio, positivos al receptor de la somatostatina (escala de Krenning de 2 ó más en la gammagrafía con octreótide), en progresión radiológica e inoperables. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1), basándose en la evaluación radiológica independiente. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión del tumor (TTP), la seguridad y tolerabilidad del medicamento y la calidad de vida (CdV). Doscientos treinta y un (231) pacientes fueron aleatorizados para recibir Lutathera (n=117) u octreotida LAR a altas dosis (n=114). La demografía y las características de los pacientes y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los grupos, con una

mediana de edad de 64 años y un 82,1 % de pacientes de raza blanca en la población general.

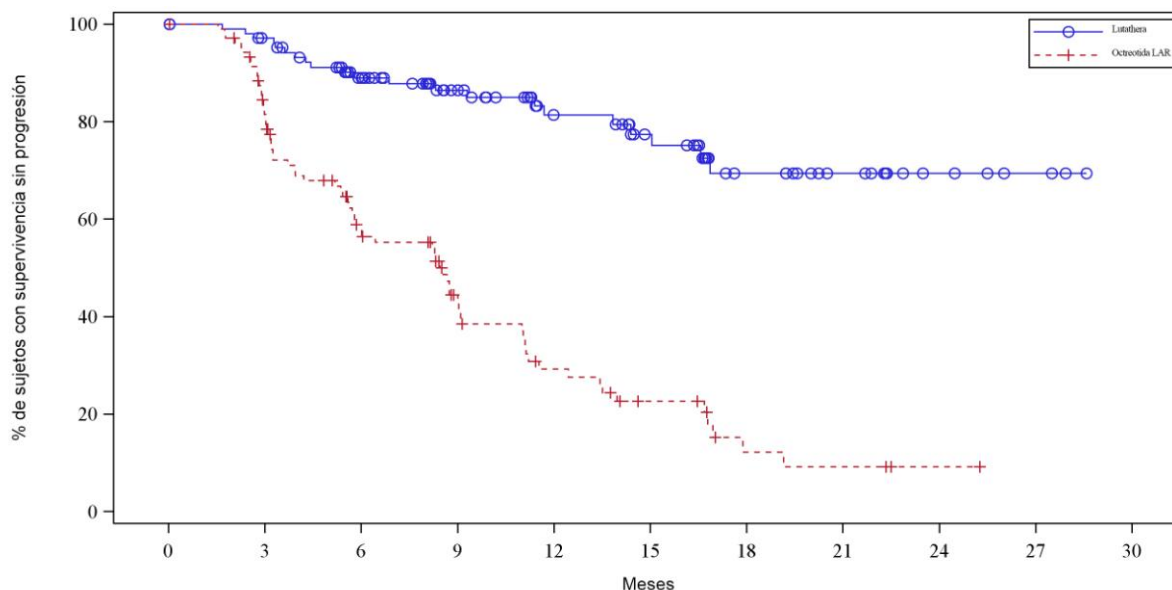
En la fecha del análisis estadístico final de la SLP por protocolo (fecha de corte de datos 24 de julio de 2015), el número de progresiones de la enfermedad o muerte confirmadas a nivel central fue de 21 acontecimientos en el grupo de Lutathera y 70 en el grupo de octreotida LAR. La diferencia en la SLP entre los grupos de tratamiento fue significativa ($p < 0,0001$). En la fecha del análisis, no se había alcanzado la mediana de SLP con Lutathera, mientras que con octreotida LAR fue de 8,5 meses. El cociente de riesgo (hazard ratio) con Lutathera fue de 0,18 (IC 95 %: 0,11 - 0,29), lo que indica una reducción del 82 % del riesgo de un paciente de progresar o fallecer en tratamiento con Lutathera, en comparación con octreotida LAR.

SLP observada en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumor neuroendocrino del intestino medio en progresión - fecha de corte de datos 24 de julio de 2015 (grupo de análisis completo N=229)

	Tratamiento	
	Lutathera	Octreotida LAR
N	116	113
Pacientes que presentaron acontecimientos	21	70
Pacientes censurados	95	43
Mediana de meses (IC 95 %)	No alcanzada	8,5 (5,8 - 9,1)
Valor de p de la prueba de rangos logarítmicos	<0,0001	
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95 %)	0,177 (0,108 - 0,289)	

N: número de pacientes, IC: intervalo de confianza.

Curvas de Kaplan Meier de SLP de pacientes con tumor neuroendocrino del intestino medio en progresión - (Estudio de fase III NETTER-1; fecha de corte de datos: 24 de julio de 2015, N=229)



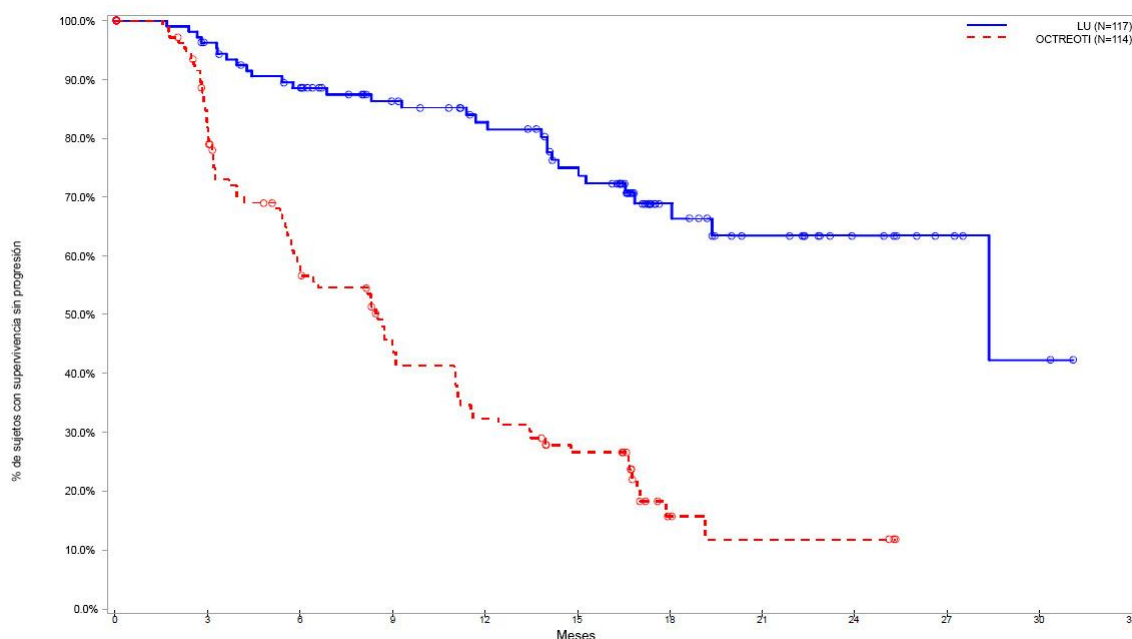
En la fecha de corte de datos del análisis estadístico *a posteriori* (30 de junio de 2016), el número de progresiones de la enfermedad confirmadas a nivel central o fallecimientos fue de 30 acontecimientos en el grupo de Lutathera y 78 acontecimientos en el grupo de octreotida LAR. Hubo una diferencia significativa ($p < 0,0001$) entre grupos de tratamiento en cuanto a la SLP. La mediana de SLP fue de 28,4 meses con Lutathera mientras que con octreotida LAR fue de 8,5 meses. Con Lutathera, el cociente de riesgo (hazard ratio) fue de 0,21 (IC 95 %: 0,14 – 0,33), lo que indica una reducción del 79 % en el riesgo de un paciente de progresar o fallecer con Lutathera, en comparación con octreotida LAR.

SLP observada en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumor neuroendocrino del intestino medio en progresión – fecha del corte de datos: 30 de junio de 2016 (N=231)

Tratamiento		
	Lutathera	Octreotida LP
N	117	114
Pacientes con acontecimientos	30	78
Pacientes censurados	87	36
Mediana meses (IC 95 %)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valor de <i>p</i> en el test de rangos logarítmicos	<0,0001	
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95 %)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: número de pacientes, IC: intervalo de confianza.

Curvas de Kaplan Meier de la SLP de pacientes con tumor neuroendocrino de intestino medio en progresión – fecha de corte de datos 30 de junio de 2016 (NETTER-1 estudio de fase III; N=231)



En lo que respecta a la supervivencia global (SG), en la fecha del análisis intermedio (24 de julio de 2015), hubo 17 muertes en el grupo de Lutathera y 31 en el grupo de octreotida LAR 60 mg, y el cociente de riesgo (hazard ratio, HR) fue de 0,459 a favor de Lutathera, pero no alcanzó el nivel de significación requerido del análisis intermedio. La mediana de SG fue de 27,4 meses en el grupo de octreotida LAR y en el grupo de Lutathera no se alcanzó. Una actualización que se efectuó alrededor de un año más tarde (30 de junio de 2016) mostró una tendencia similar, con 28 muertes en el grupo de Lutathera y 43 en el

grupo de octreotida LAR 60 mg, un HR de 0,536 y una mediana de SG de 27,4 meses en el grupo de octreotida LP y que en el grupo de Lutathera todavía no se ha alcanzado. Se prevé efectuar el análisis final de la SG cuando se hayan acumulado 158 muertes.

El estudio de fase I/II Erasmus fue un estudio unicéntrico, abierto y de un solo grupo para evaluar la eficacia de Lutathera (7.400 MBq administrados 4 veces, cada 8 semanas) administrado de forma conjunta con una solución de aminoácidos a pacientes con tumores positivos al receptor de la somatostatina. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 58,4 años. La mayoría de pacientes eran holandeses (811), y los restantes (403) eran residentes de varios países europeos y no europeos. El análisis principal se ha llevado a cabo en 811 pacientes holandeses con diferentes tipos de tumores positivos al receptor de la somatostatina. La TRO (incluidas la respuesta completa (RC) y la respuesta parcial (RP) de acuerdo a los criterios RECIST) y la duración de la respuesta (DR) en la población holandesa con TNE gastroenteropancreáticos (GEP) y bronquiales (360 pacientes) y por tipo de tumor se pueden observar en la siguiente tabla:

Mejor respuesta, TRO y DR en el estudio de fase I/II Erasmus en pacientes holandeses con TNE GEP y bronquiales – (N=360)

Tipo de tumor	N	RC		RP		EE		TRO		DR (meses)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	IC 95 %	Mediana	IC 95 %
Todos*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 % 50 %	16,3	12,2 17,8
Bronquial	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 % 62 %	23,9	1,7 30,0
Pancreático	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 % 69 %	16,3	12,1 21,8
Intestino anterior**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 % 85 %	22,3	0,0 38,0
Intestino medio	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 % 41 %	15,3	10,5 17,7
Intestino posterior	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 % 75 %	17,8	6,2 29,9

RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial; EE = enfermedad estable; TRO = Tasa de respuesta objetiva (RC+RP); DR = Duración de la respuesta

* Incluye intestino anterior, intestino medio e intestino posterior; ** TNE del intestino anterior no bronquiales ni pancreáticos

Las medianas generales de SLP y SG en la población holandesa con TNE GEP y bronquiales (360 pacientes) y por tipo de tumor se presentan en la siguiente tabla.

SLP y SG observadas en el estudio de fase I/II en pacientes holandeses con NET GEP y bronquiales – (N=360)

		SSP			SG		
		Tiempo (meses)			Tiempo (meses)		
		Median a	IC 95 %		Median a	IC 95 %	
Todos*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronquial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreático	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestino anterior**	12	43,9	10,9			21,3	
Intestino medio	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestino posterior	13	29,4	18,9	35,0			

SSP = Supervivencia sin progresión; SG = Supervivencia global

* Incluye intestino anterior, intestino medio e intestino posterior; ** TNE del intestino anterior no bronquiales ni pancreáticos

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:

Referencia: Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376(2):125-135

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico

Estudio aleatorizado de fase III, no ciego, con randomización 1:1, llevado a cabo en 41 centros pertenecientes a 8 países distintos.

Nº de pacientes:

Desde Septiembre de 2012 a Enero de 2016 se reclutaron un total de 229 pacientes de los que 221 recibieron al menos una dosis del estudio. Un total de 111 pacientes fueron aleatorizados al grupo de Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida y 110 al brazo control.

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

Los pacientes se aleatorizaron a recibir Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida a dosis de 7.4 GBq (200 mCi) cada 8 semanas + Octreotide LAR a dosis de 30 mg cada 4 semanas versus Octreotide LAR a dosis de 60 mg cada 4 semanas (grupo control). Los pacientes se estratificaron según el grado de captación en Octreoscan® (grado 2, 3 ó 4) y de acuerdo al tiempo en el que los pacientes habían recibido tratamiento previo con análogos de somatostatina (> o < de 6 meses).

En ambos brazos se permitía el uso de octreotide subcutáneo para el control de síndromes hormonales posibles.

Duración del tratamiento

Los pacientes aleatorizados a Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida pudieron recibir el fármaco por un máximo de 4 ciclos (8 meses de tratamiento) o hasta que se observase progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes del grupo control recibieron la medicación hasta que se observase progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- Objetivos:

- *objetivo principal:* supervivencia Libre de Progresión
- *objetivos secundarios:* tasa de respuestas objetivas, supervivencia global, perfil de seguridad
- *objetivos terciarios:* calidad de vida

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Se reclutaron pacientes con tumores neuroendocrinos de intestino medio, metastásicos o localmente avanzados e inoperables, confirmados histológicamente, en progresión según criterios RECIST en los últimos 3 años a tratamiento con análogos de somatostatina a dosis de 20-30 mg/mes en el caso de octreotide LAR ó 120 mg/mes en el caso de haber recibido lanreotide Autogel. Los pacientes debían mostrar un índice de Karnofski de 60 ó más, disponer de un grado de diferenciación histológica de la OMS de 1 ó 2 con un índice de proliferación Ki67 <20%, tener enfermedad medible y una gammagrafía con octreotide (Octreosca®) con captación positiva con al menos un score de 2 en la escala de Krenning.

Los criterios de inclusión desde el punto de vista analítico fueron los habituales.

- Análisis estadístico

Para la estimación del cálculo muestral se asumió que el brazo experimental pudiera alcanzar una mediana de supervivencia libre de progresión en torno a los 30 meses mientras que el control se quedaría en 14 meses contando con un error alfa del 5%.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Fortalezas:

- Robustez de los datos de eficacia en la variable principal de supervivencia libre de progresión (HR 0.21) frente a un tratamiento activo como son las altas dosis de octreótide
- Confirmación de los datos de respuestas y supervivencia libre de progresión por revisión radiológica independiente
- Asociación con biomarcador/teranóstico
- Tendencia positiva a la supervivencia global
- Buen perfil de seguridad a corto y medio plazo
- Datos favorables en términos de calidad de vida
- Primer radiofármaco aprobado en el contexto de los TNEs

Debilidades:

- Falta de datos de seguridad a largo plazo donde contrastar los hallazgos de segundas neoplasias en series retrospectivas con mayor seguimiento
- No disponibilidad de datos publicados en revistas indexadas o reportados en congresos internacionales de actualización de supervivencia o supervivencia libre de progresión respecto a los presentados inicialmente
- Criterio “laxo” de progresión radiológica en los tres años previos como criterio de inclusión que contrasta con la progresión requerida en los 6 meses previos en estudio RADIANT-4
- Datos randomizados exclusivamente en la población de TNEs de intestino medio y, por tanto, deja sin evidencia nivel I en pacientes con TNEs de páncreas, otras localizaciones gastrointestinales o TNEs bronquiales
- No existencia de datos cara a cara frente a everolimus en la población

gastrointestinal o frente a everolimus o sunitinib en la población de tumores pancreáticos

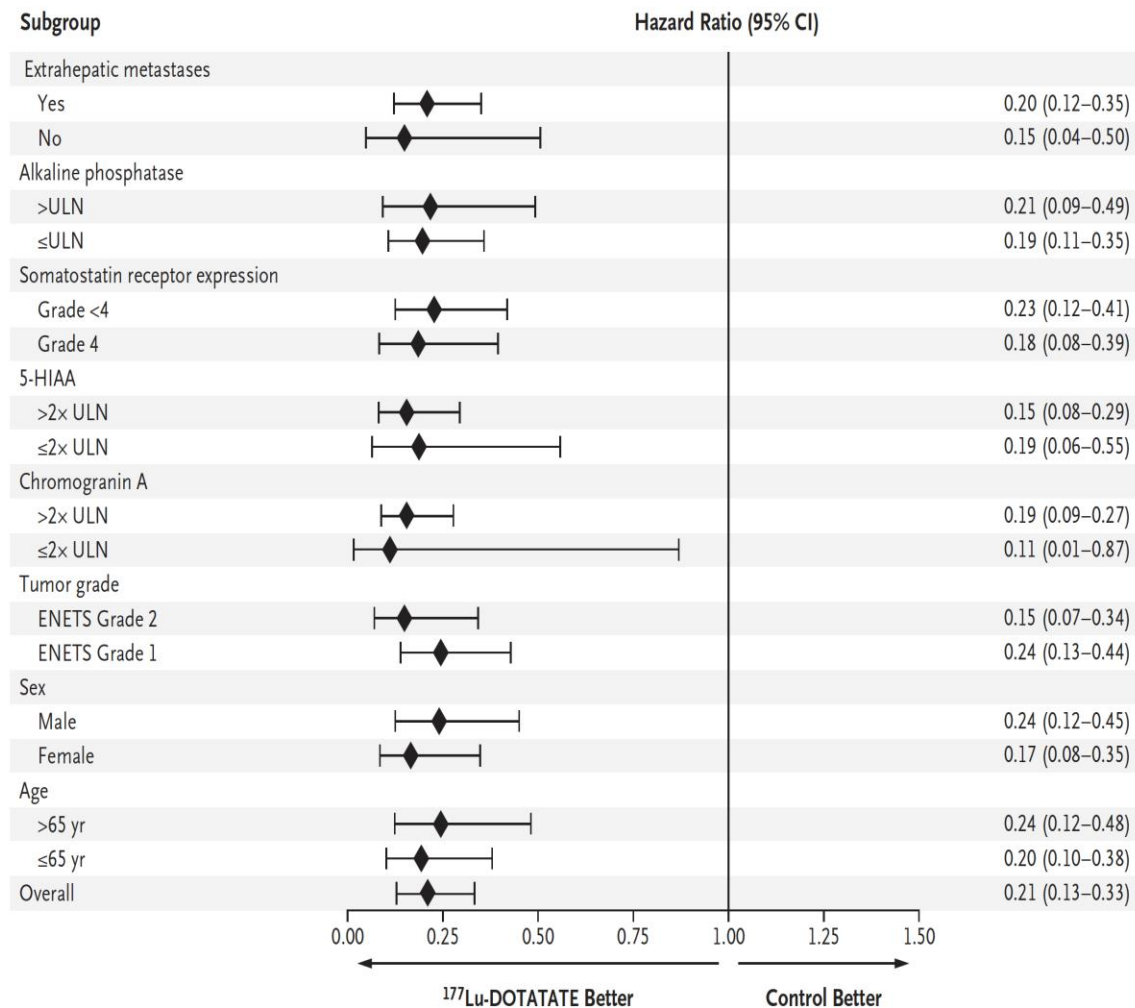
Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio: (datos según la publicación en New England Journal of Medicine)

Referencia: Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376(2):125-135

Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal Supervivencia Libre de Progresión	No alcanzada	8.4 meses	P<0.001	0.21 IC95%= 0.13-0.33
Variables secundarias Tasa de respuestas Supervivencia Global	18% No alcanzada	3% No alcanzada	P<0.001	HR 0.4 P = 0.004
Variables terciarias Estado Global de Salud				HR 0.4 P =0.0006
Tiempo hasta empeoramiento de la diarrea				HR 0.47 P=0.01
Tiempo hasta empeoramiento del dolor				HR 0.56 P=0.024

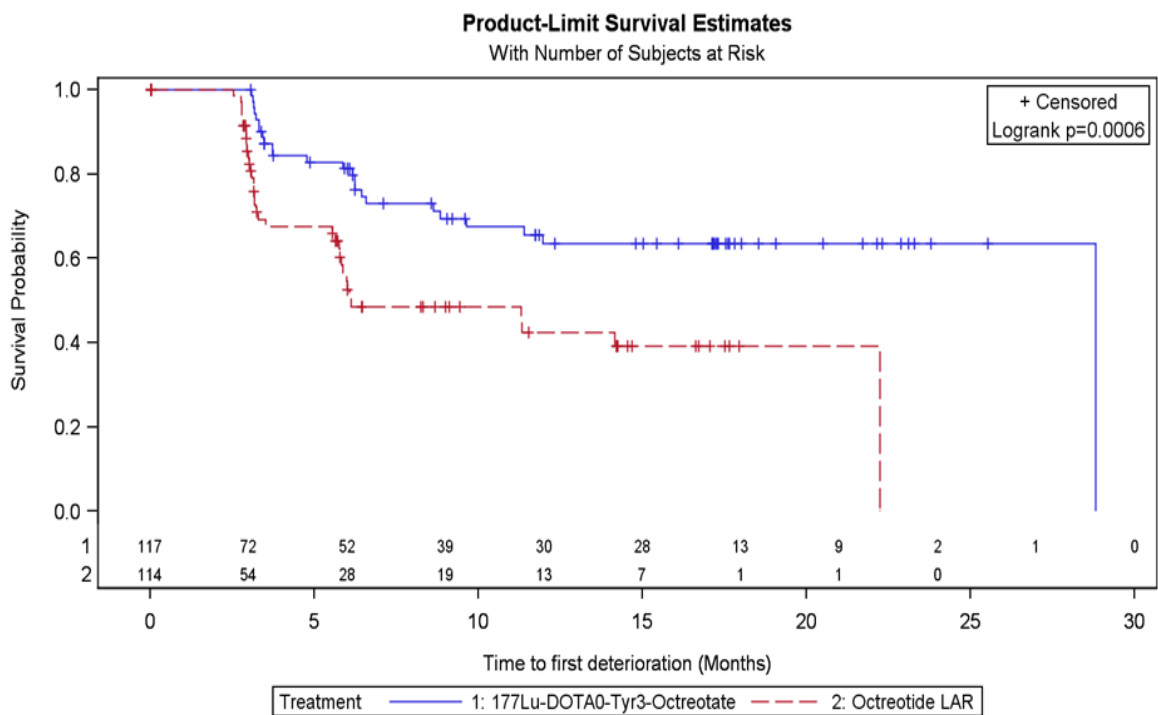
<i>Tiempo hasta empeoramiento del cansancio</i>				<i>HR 0.62 P=0.029</i>
<i>Tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida</i>				<i>P=0.0006</i>
<i>Tiempo hasta deterioro físico</i>				<i>HR 0.51 P=0.014</i>
<i>Análisis por subgrupos</i>				

Análisis de subgrupos reportados en el estudio NETTER-1. De manera consistente, todos los subgrupos beneficiaron al tratamiento experimental.

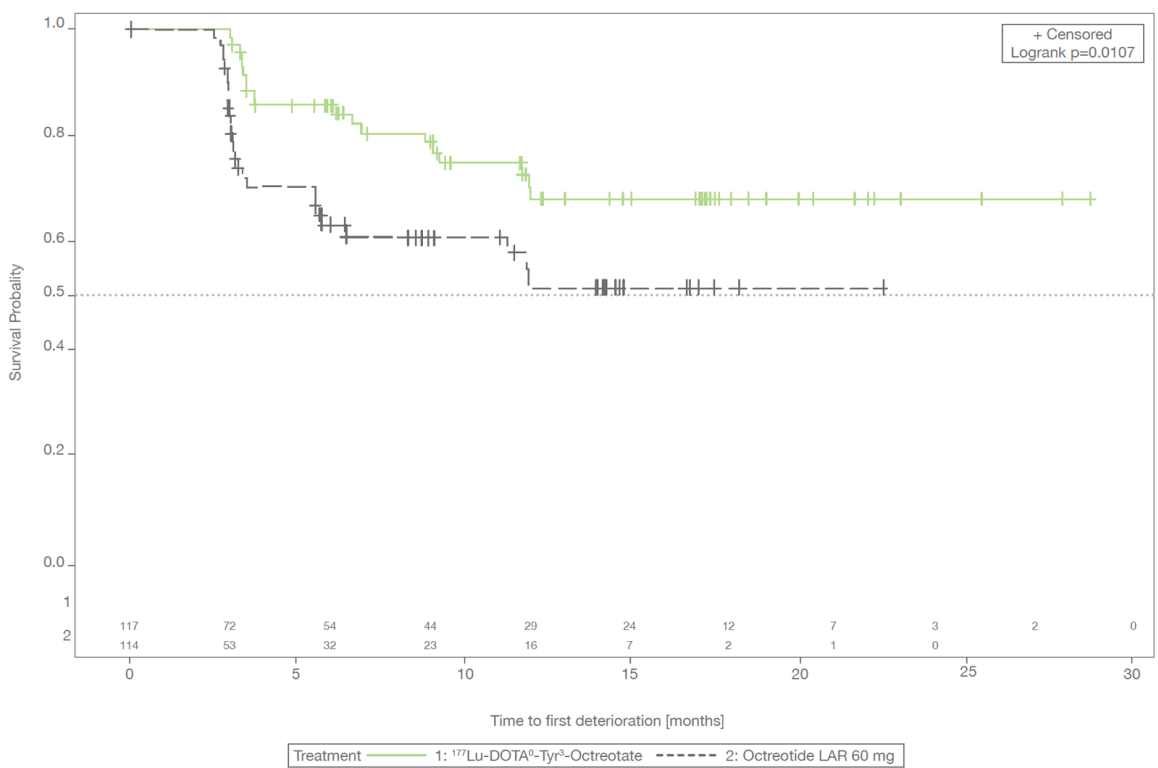


Análisis de parámetros de calidad de vida llevados a cabo en estudio NETTER-1

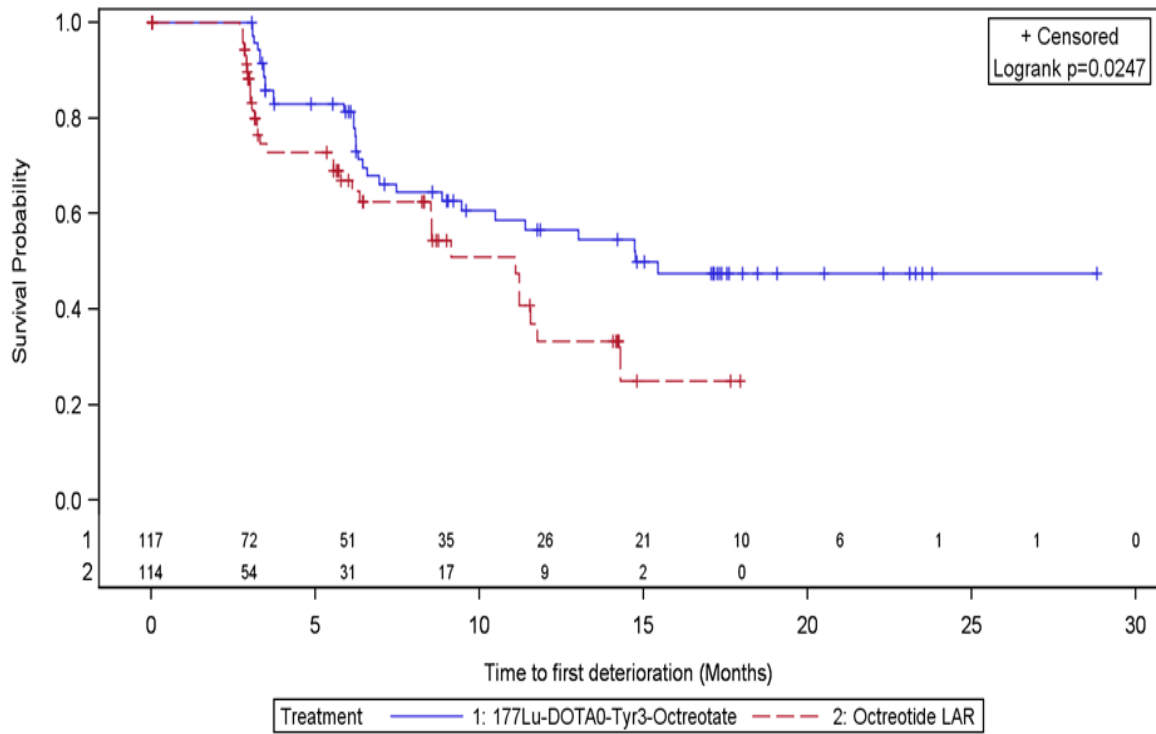
Estado general de salud



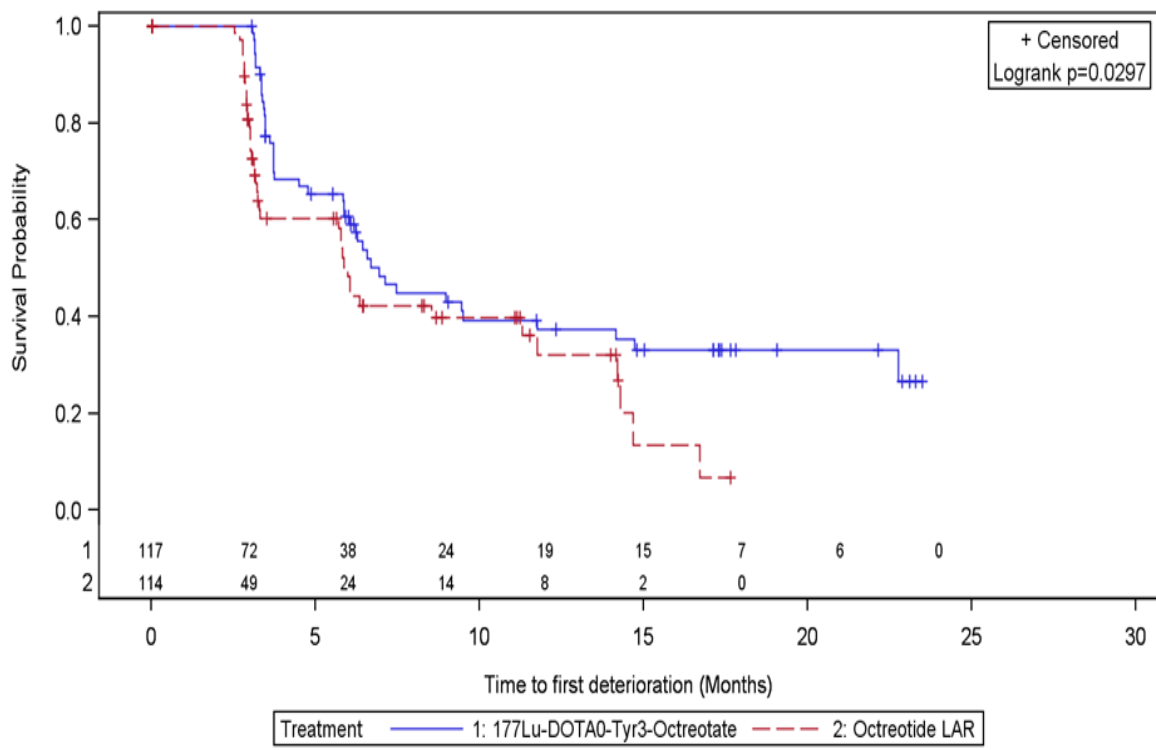
Tiempo hasta deterioro de la diarrea



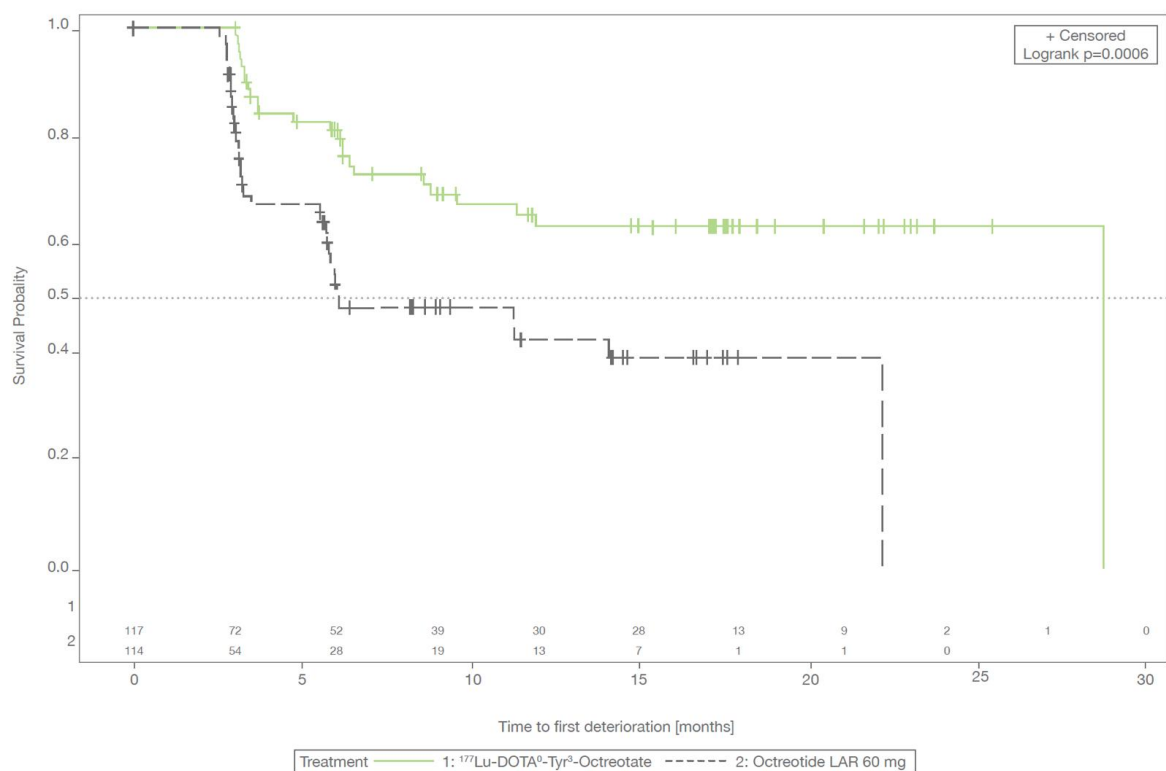
Tiempo hasta empeoramiento del dolor



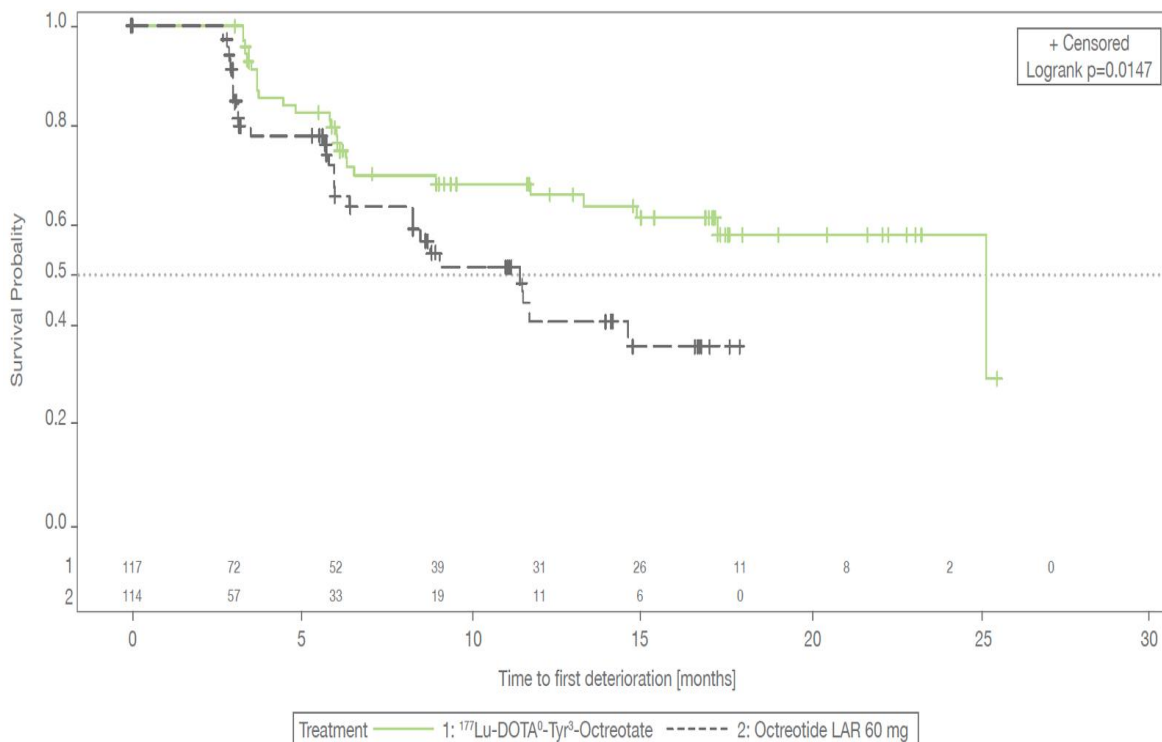
Tiempo hasta empeoramiento del cansancio



Tiempo hasta deterioro de la calidad de vida



Tiempo hasta el deterioro de la función física



4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

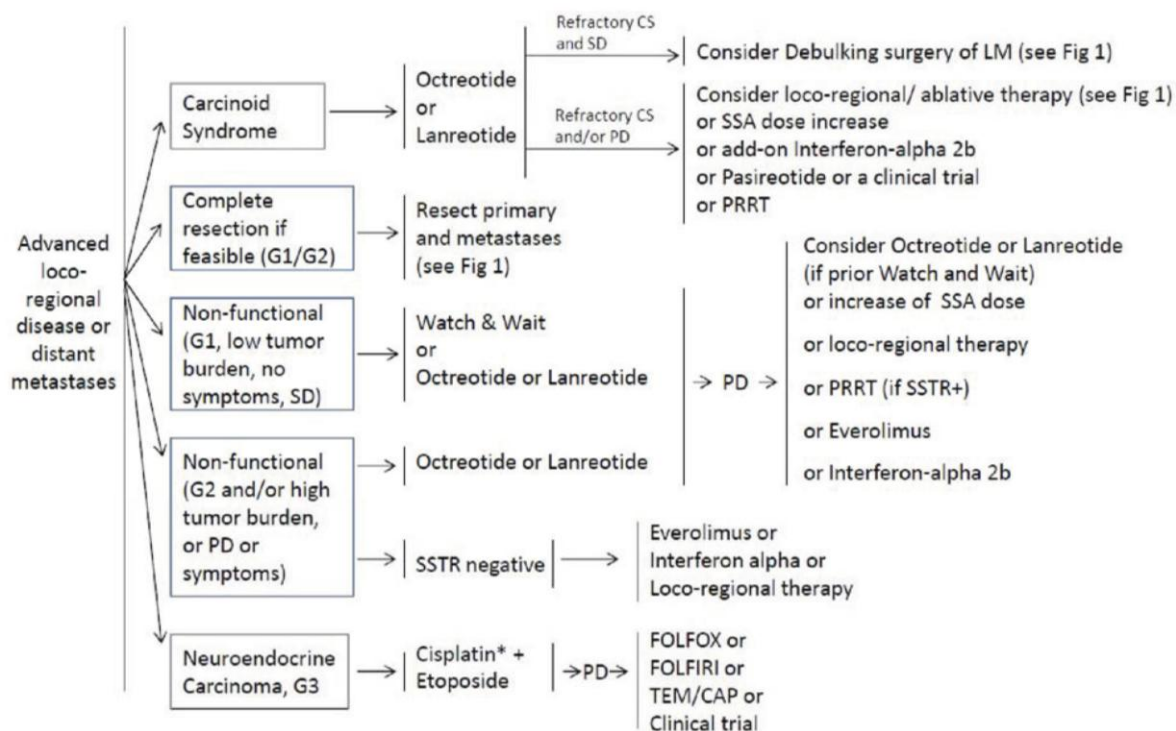
4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Por lo menos en mi conocimiento, no se disponen de revisiones sistemáticas comparando los datos de eficacia de las distintas opciones de tratamiento disponibles y que incluyan Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida hasta la fecha. Las revisiones disponibles se basan en consensos o recomendaciones de expertos (nivel de evidencia III).

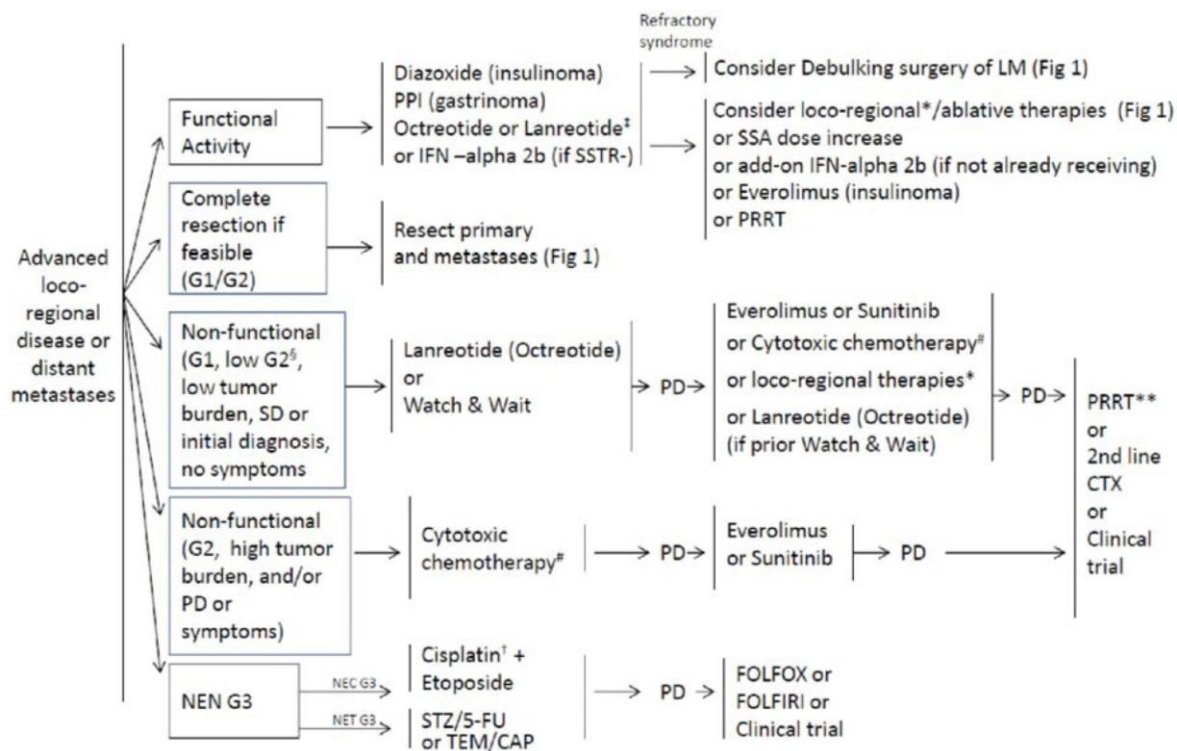
4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las principales guías de manejo de los TNEs son las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS por sus siglas en inglés), las cuales recomiendan el empleo de radionúclidos (PRRT) para los pacientes con tumores de origen gastrointestinal, pancreático y pulmonar siempre que tengan un grado de diferenciación histológica 1 ó 2 de la clasificación de la OMS, se encuentren en progresión a al menos un tratamiento previo basado en análogos de la somatostatina y expresen receptores de somatostatina en el Octreoscan® (gammagrafía con octreótide).

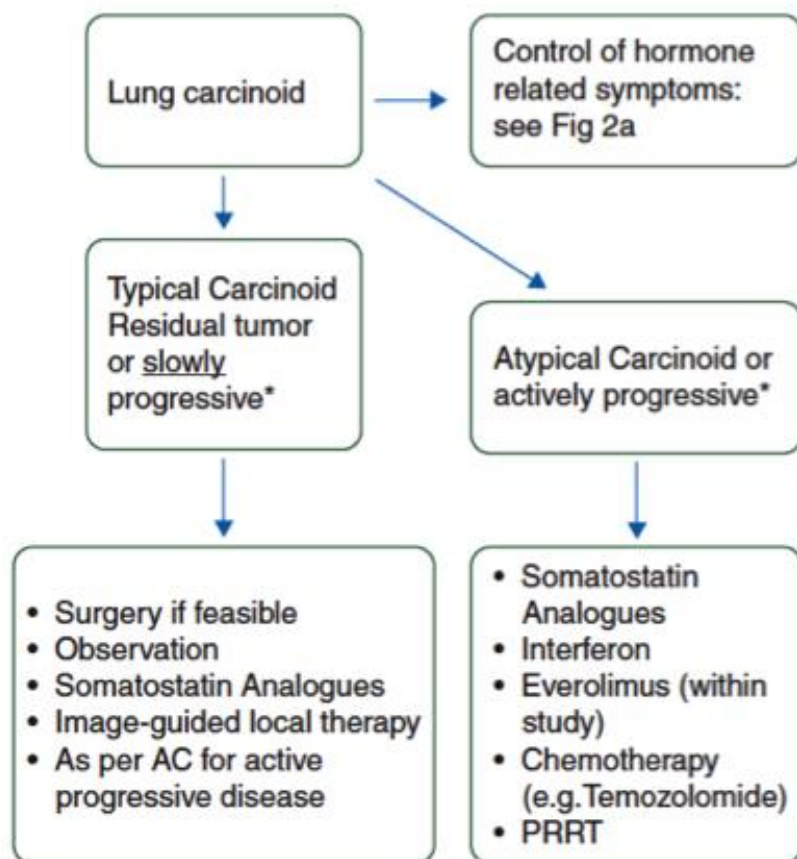
Recomendaciones ENETS para el tratamiento de los TNEs de intestino medio



Recomendaciones ENETS para los pacientes con TNEs pancreáticos



Recomendaciones ENETS para el manejo de pacientes con TNEs pulmonares



Como se puede observar, sistemáticamente se contempla el uso de radionúclidos (PRRT) en los pacientes que cumplan las siguientes características: progresión a al menos una línea previa con análogos de somatostatina, captación en octreoscan y grado de diferenciación 1 ó 2 de la OMS.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Resulta tremendamente difícil hacer comparaciones entre estudios por lo heterogéneo de la enfermedad en sí y por las distintas características de los pacientes reclutados en los distintos estudios por lo que es imposible ofrecer comparaciones directas. A modo únicamente de referencia se pudiera decir que:

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares

Nombre	Lutathera	Everolimus	Octreotide Lar	Lanreotide AG
Presentación	IV	Oral	IM	SC
Posología	200 mCi c/8sem x 4 ciclos	10 mg/24h	30 mg / 28d	120 mg / 28d
Características diferenciales	• Tratamiento limitado en el tiempo • "Teranóstico" asociado a biomarcador • Progresión en los últimos 3 años • Mayor diferencia en términos de supervivencia libre de progresión frente a comparador activo • Tendencia a beneficio en supervivencia global	• Estudio RADIANT-4 en TNEs pulmonares y gastrointestinales • No funcionantes • Progresión últimos 6 meses • Independiente a captación en octreoscan • Tendencia a beneficio en supervivencia global	• Estudio PROMID dirigido a pacientes con TNEs de intestino medio • Beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión frente a placebo • No aumento de respuestas ni Supervivencia Global	• Estudio CLARINET incluyendo pacientes con TNEs de origen pancreático y gastrointestinal • Beneficio en términos de supervivencia libre de progresión frente a placebo • Los pacientes debían estar en progresión radiológica en los últimos 14 meses

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Como se ha mencionado en el punto anterior, es extremadamente complicado hacer comparaciones que serían injustas y sesgadas a todas luces. Con respecto al resto de estudios, cabe destacar que el NETTER-1 es el único en el que el comparador se trata de un fármaco activo como serían las altas dosis de octreotide frente al resto de estudios similares en los que se eligió placebo. Quizás este dato reforzaría el valor de la hazard ratio para supervivencia libre de progresión (HR 0.21) del estudio NETTER-1.

Los estudios que pudieran ser más similares entre ellos serían el RADIANT-4 de everolimus frente a placebo y el NETTER-1. Resulta muy difícil extrapolar datos o comparar ambos estudios cuando la población de pacientes incluido fue tan distinta (TNEs broncopulmonares y en progresión en los últimos 6 meses en el estudio RADIANT-4, factores de peor pronóstico y mayor agresividad), comparado con los pacientes

incluidos en el estudio NETTER-1, (solo gastrointestinales y octreoscan positivo, factores de mejor pronóstico).

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Indicación EMA (26 de septiembre de 2017): Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) con captación a somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2 de la OMS), en progresión e irresecables o metastásicos.

Lutathera aún no se encuentra aprobado por la FDA en el momento de la realización de este informe.

4.6.2. Categorización

El tratamiento con Lutathera se debe orientar a pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en progresión radiológica tras al menos una línea previa de tratamiento basada en análogos de la somatostatina y que cuenten con captación positiva en la gammagrafía con octreótide (Octreoscan®)

4.6.3. Innovación

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida (Lutathera®) es el primer radiofármaco aprobado para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos de grado 1 ó 2 de diferenciación histológica en la clasificación de la OMS. Así mismo, Lutathera incorpora el concepto de “Teranóstico” al mundo de los TNEs ya que su indicación viene ligada a la expresión por parte del tumor de receptores de somatostatina en los que anclarse.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Como se menciona en su indicación por ficha técnica, la prescripción del radiofármaco debe realizarse únicamente en paciente con captación positiva con un grado de captación en la escala de Krenning de 2 ó más en la prueba de la gammagrafía con octreotida (Octreoscan®)

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Los TNEs son considerados enfermedades poco frecuentes, con incidencias menores a 8 casos cada 100.000 habitantes año. Aplicando estimaciones con alto riesgo de error, se puede calcular que al año, en España, se diagnosticaran unos 3.600-4000 casos nuevos de TNE sgastroenteropancreáticos y pulmonares, grado 1/2. La probabilidad de presentar metástasis al diagnóstico es muy variable en función del tumor primario, oscilando del 1-5% en tumores de origen rectal o apendicular, al 60-80% en tumores de origen en intestino delgado. A su vez, el tratamiento inicial de estos pacientes es con análogos de la somatostatina, con tratamientos medios que oscilan entre los 14 meses a 4-6 años, por lo que la estimación de pacientes con TNEs gastrointestinales y broncopulmonares, no funcionantes, grado 1/2, que estén en progresión resulta especialmente complicada. Extrapolando los datos de los últimos años en pacientes con TNEs pancreáticos (incidencia inferior a los intestinales) tratados con análogos de somatostatina en nuestro país junto a los pacientes estimados que resultarían de los TNEs de intestino medio refractarios a análogos de la somatostatina, se puede asumir que entre 120-200 pacientes se tratarán con Lutathera al año en la indicación aprobada por la EMA (TNEs sgastroenteropancreáticos, de grado 1/2 histológico, en progresión radiológica, refractarios a análogos de somatostatina).

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes con TNEs cuentan con expresión positiva para receptores de somatostatina en su membrana. Estos receptores son claves a la hora de la eficacia de Lutathera ya que es donde se anclaría el radiofármaco y permitiría su internalización dentro de la célula tumoral liberando la radiación a nivel local. Una vez que el tumor ha progresado radiológicamente a los considerados análogos “fríos” de la somatostatina, las opciones aprobadas en TNEs de páncreas serían everolimus, sunitinib y quimioterapia basada en estreptozocina o temozolamida. En el caso de los TNEs de origen gastrointestinal, las opciones se reducen a everolimus y en menor medida interferón y regímenes de quimioterapia basados en temozolamida. Tanto en un caso como en otro, sería de difícil justificación desde el punto de vista clínico no ofrecer la posibilidad de administrar un tratamiento dirigido a un receptor de membrana expresado por el tumor. El orden de administración de las distintas opciones terapéuticas no se haya bien establecido ya que no se disponen a día de hoy de estudios secuenciales en TNEs pero el sentido común orientaría a administrar los

fármacos más activos lo antes posible en la estrategia de tratamiento sistémico de nuestros pacientes.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

El perfil de seguridad general de Lutathera está basado en los datos conjuntos de pacientes de ensayos clínicos (ensayo de fase III NETTER 1 y pacientes holandeses del ensayo de fase I/II Erasmus), y programas de uso compasivo.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que recibían tratamiento con Lutathera fueron las náuseas y vómitos, que se observaron al inicio de la perfusión en el 58,9 % y el 45,5 % de los pacientes, respectivamente. La causalidad de las náuseas y vómitos se confunde por el efecto emético de la perfusión de aminoácidos concomitante que se administra con fines de protección renal.

Dada la toxicidad para la médula ósea de Lutathera, los efectos adversos más previsibles fueron las toxicidades hematológicas: trombocitopenia (25 %), linfopenia (22,3 %), anemia (13,4 %) y pancitopenia (10,2 %).

Otros efectos adversos notificados muy frecuentemente fueron fatiga (27,7 %) y disminución del apetito (13,4 %).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- *Toxicidad medular ósea:* Toxicidad medular ósea (mielo/hematotoxicidad) que se manifiesta con reducciones reversibles / transitorias en el hemograma que afecta a todos los linajes (citopenias en todas las combinaciones, es decir, pancitopenia, bicitopenias, monocitopenias aisladas – anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia). A pesar de la importante disminución selectiva de linfocitos B observada, después de la terapia radionuclídica de receptores peptídicos (PRRT) no hay un aumento del porcentaje de complicaciones infecciosas. Se han comunicado casos de patologías hematológicas irreversibles, es decir, neoplasias sanguíneas premalignas y malignas (es decir, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, respectivamente) después del tratamiento con Lutathera.

- *Nefrotoxicidad:* Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se excreta por vía renal. La tendencia de deterioro progresivo de la función de filtración glomerular a largo plazo demostrada en estudios clínicos confirma que la nefropatía relacionada con Lutathera es una enfermedad renal crónica que se desarrolla progresivamente durante meses o años después de la exposición. En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, se recomienda realizar una evaluación del cociente beneficio riesgo individual antes del tratamiento con Lutathera. El empleo de Lutathera está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.
- *Crisis hormonales:* En muy pocos casos se han observado crisis hormonales relacionadas con la liberación de sustancias bioactivas (probablemente debidas a la lisis de células del tumor neuroendocrino) que se resolvieron con un tratamiento médico adecuado.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Event	¹⁷⁷ Lu-Dotatate Group (N = 111)		Control Group (N = 110)		P Value†
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade
	number of patients (percent)				
Any adverse event	105 (95)	46 (41)	92 (84)	36 (33)	0.01
Gastrointestinal disorders					
Nausea	65 (59)	4 (4)	13 (12)	2 (2)	<0.001
Vomiting	52 (47)	8 (7)	11 (10)	1 (1)	<0.001
Abdominal pain	29 (26)	3 (3)	29 (26)	6 (5)	1.00
Diarrhea	32 (29)	3 (3)	21 (19)	2 (2)	0.11
Distension	14 (13)	0	15 (14)	0	0.84
General disorders					
Fatigue or asthenia	44 (40)	2 (2)	28 (25)	2 (2)	0.03
Edema peripheral	16 (14)	0	8 (7)	0	0.13
Blood disorders					
Thrombocytopenia	28 (25)	2 (2)	1 (1)	0	<0.001
Anemia	16 (14)	0	6 (5)	0	0.04
Lymphopenia	20 (18)	10 (9)	2 (2)	0	<0.001
Leukopenia	11 (10)	1 (1)	1 (1)	0	0.005
Neutropenia	6 (5)	1 (1)	1 (1)	0	0.12
Musculoskeletal disorders					
Musculoskeletal pain	32 (29)	2 (2)	22 (20)	1 (1)	0.16
Nutrition disorders					
Decreased appetite	20 (18)	0	9 (8)	3 (3)	0.04
Nervous system disorders					
Headache	18 (16)	0	5 (5)	0	0.007
Dizziness	12 (11)	0	6 (5)	0	0.22
Vascular disorders					
Flushing	14 (13)	1 (1)	10 (9)	0	0.52
Skin disorders					
Alopecia	12 (11)	0	2 (2)	0	0.01
Respiratory disorders					
Cough	12 (11)	0	6 (5)	0	0.22

* Shown are all adverse events that were reported in at least 10% of the patients in the ¹⁷⁷Lu-Dotatate group, with the exception of neutropenia, which was reported in less than 10% of the patients in the ¹⁷⁷Lu-Dotatate group. For the individual events, the system organ classes in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) hierarchy are shown in bold and are followed by the MedDRA preferred terms (not bold). The safety population included all patients who underwent randomization and received at least one dose of trial treatment.

† P values were calculated with the use of Fisher's exact test.

4.7.3. Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. No obstante, como se ha descrito que el riesgo de hematotoxicidad es mayor en pacientes de edad avanzada (>70 años de edad), se recomienda que en esta población se efectúe un estrecho seguimiento que facilite una rápida adaptación de la dosis.

Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), por lo que el tratamiento con Lutathera está contraindicado en estos pacientes. Como se sabe que este medicamento se excreta en gran medida por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se deben supervisar con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar a pacientes con insuficiencia hepática, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que el tratamiento con Lutathera no está recomendado en estos pacientes.

Población pediátrica

Lutathera no tiene ningún uso relevante en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de TNE-GEP (excluidos el neuroblastoma, el neuroganglioblastoma y el feocromocitoma).

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el periodo es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas

alternativas que no impliquen el uso de radiación ionizante (si existiesen). Antes de usar Lutathera, se debe descartar el embarazo mediante una prueba adecuada/validada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento con Lutathera y por lo menos los 6 meses siguientes a su finalización, se tomarán las medidas apropiadas para evitar el embarazo. Esto es aplicable a los pacientes de ambos sexos.

Embarazo

No se han realizado estudios de función reproductiva en animales con lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida. Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también implican una dosis de radiación para el feto. El uso de Lutathera está contraindicado en caso de embarazo confirmado, sospecha de embarazo o cuando no se ha descartado en embarazo, debido al riesgo asociado a la radiación ionizante.

Lactancia

Se desconoce si lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante asociado con la radiación ionizante. La lactancia materna se evitará durante el tratamiento con este medicamento. Se debe interrumpir la lactancia si fuera necesario el tratamiento con Lutathera durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos de Lutathera sobre la fertilidad de ambos sexos. La radiación ionizante de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida podría producir efectos tóxicos temporales en las gónadas femeninas y masculinas. Si el paciente desea tener hijos después del tratamiento, se recomienda realizar una consulta genética. Antes del tratamiento, se puede comentar la posibilidad de crioconservación del esperma u óvulos como opción para los pacientes.

En el **anexo 6** se pueden encontrar las advertencias y precauciones especiales a tener en cuenta cuando se considere el empleo de Lutathera

5. CONCLUSIONES

El estudio NETTER-1 demuestra que Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) administrado cada 8 semanas 4 ciclos en combinación con octreótide LAR a dosis de 30 mg/mes es un radiofármaco activo en cuanto a que prolonga de manera clínicamente significativa la supervivencia libre de progresión (HR 0,21) y aumenta la tasa de respuestas radiológicas (18% vs 3%) frente a octreótide LAR a altas dosis en pacientes con TNEs de intestino medio en progresión radiológica a análogos de somatostatina a dosis habituales. Así mismo, se evidencia una mayor tasa de respuestas radiológicas objetivas y una tendencia a mejorar la supervivencia global aunque no alcanza la significación estadística. El perfil de seguridad a corto y medio plazo parece razonable y los parámetros de calidad de vida tienden a la mejoría respecto al comparador.

Por tanto, Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) se establece como un tratamiento de referencia en pacientes con TNEs de grado 1 ò 2 de diferenciación de origen en intestino medio tras la progresión a análogos “fríos” de la somatostatina.

No se disponen de datos a día de hoy que comparen de manera directa la eficacia y seguridad de Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida frente a everolimus en la población de TNEs de intestino medio en progresión a análogos de la somatostatina y, por tanto, el empleo de una u otra alternativa debe valorarse detenidamente con el paciente.

El empleo de Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) en pacientes con TNEs de grado 1 ó 2 de diferenciación de origen pancreático u otros orígenes gastrointestinales distintos a los de intestino medio se basa en datos analizados de manera retrospectiva. Aunque provenientes la mayoría de ellos de centros europeos de gran prestigio en el campo del manejo de pacientes con TNEs, no dejan de resultar datos de carácter retrospectivo con seguimiento discutible y medidas de eficacia evaluadas por criterio del investigador en la mayoría de los casos.

Por esta razón, a día de la elaboración de este informe y dada la ausencia de datos prospectivos aleatorizados, el empleo de Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) en pacientes con TNEs gastroenteropancreáticos distintos a un origen en intestino medio debe limitarse a aquellos pacientes que hayan progresado a otras terapias disponibles y aprobadas para estas indicaciones tales como everolimus y análogos de somatostatina en pacientes con TNEs gastrointestinales o pulmonares y everolimus y sunitinib en caso de TNEs de páncreas. Del mismo modo, la alternativa del empleo de regímenes de quimioterapia basados en estreptozocina o temozolamida en caso de los TNEs de

páncreas o temozolamida en caso de los TNEs gastrointestinales se debería tener en cuenta y discutir con el paciente antes de plantear tratamiento con Lutathera.

Igualmente, es relevante el hecho de la falta de seguimiento a largo plazo del estudio NETTER-1 por lo que se recomienda advertir de ello a los pacientes en tanto en cuanto a la posibilidad de segundas neoplasias posteriores que se han reportado hasta en el 2% de los casos en las series más consistentes. Más aún se tendrá en cuenta este parámetro de toxicidad mielodisplásica a largo plazo en aquellos pacientes que hayan recibido previamente quimioterapia sistémica por el posible solapamiento de toxicidades mieloides.

6. RECOMENDACIONES FINALES

- Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida), siguiendo su indicación aprobada por la EMA, se añade al arsenal de fármacos a administrar en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos localmente avanzados o metastásicos, de grado 1 ó 2 de diferenciación histológica de la clasificación de la OMS, en progresión radiológica a análogos de somatostatina y que muestren captación positiva en la gammagrafía con octreótide (Octreoscan®).
- Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) se considera una alternativa a everolimus que debe ser discutida con el paciente con TNE de intestino medio que haya fracasado a análogos de la somatostatina y que muestra captación positiva en el Octreoscan®.
- La recomendación de Lutathera (Lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida) a pacientes con TNEs pancreáticos o de origen gastrointestinal distinto a los de intestino medio se debe contemplar con cautela dado que no existen datos prospectivos aleatorizados. Estos pacientes no se incluyeron en la población elegida en el estudio NETTER-1 y, por tanto, otras alternativas en estas indicaciones como everolimus o sunitinib cuentan con mayor nivel de evidencia.
- Se debe discutir con el paciente los riesgos de desarrollo de segundas neoplasias o síndromes mielodisplásicos a largo plazo objetivados en los estudios retrospectivos de series de pacientes tratados con radionúclidos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21(9):1794-803
2. Garcia-Carbonero R, Jimenez-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;16(12):1025-34
3. Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Beguiristain-Gomez A, Alonso-Orduña V, Martinez Del Prado P, Villabona-Artero C, Diaz-Perez JA, Monleon A, Marazuela M, Pachon V, Sastre-Valera J, Sevilla I, Castaño A, Garcia-Carbonero R. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology* 2013;98(2):156-68
4. García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, González-Campora R, González E, Cuatrecasas M, Capdevila J, Aranda I, Barriuso J, Matías-Guiu X; Spanish Society of Pathology; Spanish Society of Medical Oncology. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):243-56
5. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Grande E, Capdevila J, López C, Teule A, Garcia-Carbonero R; Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). Optimizing Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep* 2017;19(11):72
6. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G, Davies P, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Ramage J; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor

- Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):295-309
7. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, O'Connor J, Eriksson B, Sorbye H, Kulke M, Chen J, Falkerby J, Costa F, de Herder W, Lombard-Bohas C, Pavel M; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):281-294
 8. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, Costa F, Falkerby J, Fazio N, Gorbounova V, de Herder W, Kulke M, Lombard-Bohas C, O'Connor J, Sorbye H, Garcia-Carbonero R; Antibes Consensus Conference Participants; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):266-280
 9. Grande E. Sequential treatment in disseminated well- and intermediate-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Common sense or low rationale? *World J Clin Oncol* 2016;7(2):149-54
 10. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller HH, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):26-32
 11. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63
 12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigator. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33
 13. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Gomez-Panzani E, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for

- pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(3):191-9
14. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23
 15. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Hobday T, Pommier R, Öberg K. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 12. pii: JCO680702
 16. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13
 17. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, Vinik A, Van Cutsem E, Bang YJ, Lee SH, Borbath I, Lombard-Bohas C, Metrakos P, Smith D, Chen JS, Ruszniewski P, Seitz JF, Patyna S, Lu DR, Ishak KJ, Raymond E. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28(2):339-343
 18. Castellano D, Grande E, Barriuso J. Advances in pancreatic neuroendocrine tumor treatment. *N Engl J Med* 2011;364(19):1872-3
 19. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyre N, Sachs C, Valle JW, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022):968-977
 20. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, Welin S, Warner RR, Lombard-Bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B, Sands AT, Pavel M. Telotristat Ethyl, a Tryptophan

Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol 2017;35(1):14-23

21. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135
22. Strosberg AJ, Wolin EM, Chasen B, Kulke MH, Bushnell D, Caplin M, Baum RP, Kunz P, Hobday T, Hendifar A, Öberg K, Lopera Sierra M, Ruzsniewski P, Krenning E. Improved Time to Quality of Life Deterioration in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated with 177Lu-DOTATATE: the NETTER-1 trial. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v142-v157. 10.1093/annonc/mdx368. Abstract 438PD
23. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res 2017;23(16):4617-4624
24. Díez JJ, Grande E, Alonso T, Iglesias P. Multidisciplinary approach in the diagnosis and therapy of patients with endocrine tumors. Med Clin (Barc) 2015;145(1):36-41

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en Advisory Boards nacionales e internacionales de IPSEN, Novartis, Pfizer, Lexicon y ADACAP. He recibido Becas de Investigación de Pfizer y Lexicon.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS

ANEXO 1. Solución de aminoácidos

La solución de aminoácidos se puede preparar por combinación de varios productos, de conformidad con las buenas prácticas de preparación de medicamentos estériles del hospital y con la composición especificada en la siguiente table.

Composición de la solución de aminoácidos estándar

Compuesto	Cantidad
Lisina	25 g
Arginina	25 g
Solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %)	1 l

Alternativamente, pueden utilizarse algunas soluciones de aminoácidos comerciales, siempre y cuando se cumpla la especificación descrita en la siguiente tabla.

Especificación para las soluciones de aminoácidos comerciales

Característica	Especificación
Contenido en lisina	Entre 18 y 24 g
Contenido en arginina	Entre 18 y 24 g
Volumen	1,5 l a 2,2 l
Osmolaridad	<1.050 mOsmol

Teniendo en cuenta la gran cantidad de aminoácidos y el importante volumen de solución comercial que pueden ser necesarios para cumplir las especificaciones anteriores, las soluciones compuestas se consideran de elección, debido al menor volumen total a perfundir que requieren y a que su osmolaridad es más baja.

Anexo 2. Requisitos y procedimiento para la administración de Lutathera

Conservación del vial

- Bien en un recipiente de polimetilmetacrilato (PMMA), un recipiente radioprotector transparente que facilita la inspección visual directa del vial,
- o bien en el contenedor plomado en el que se suministra Lutathera.

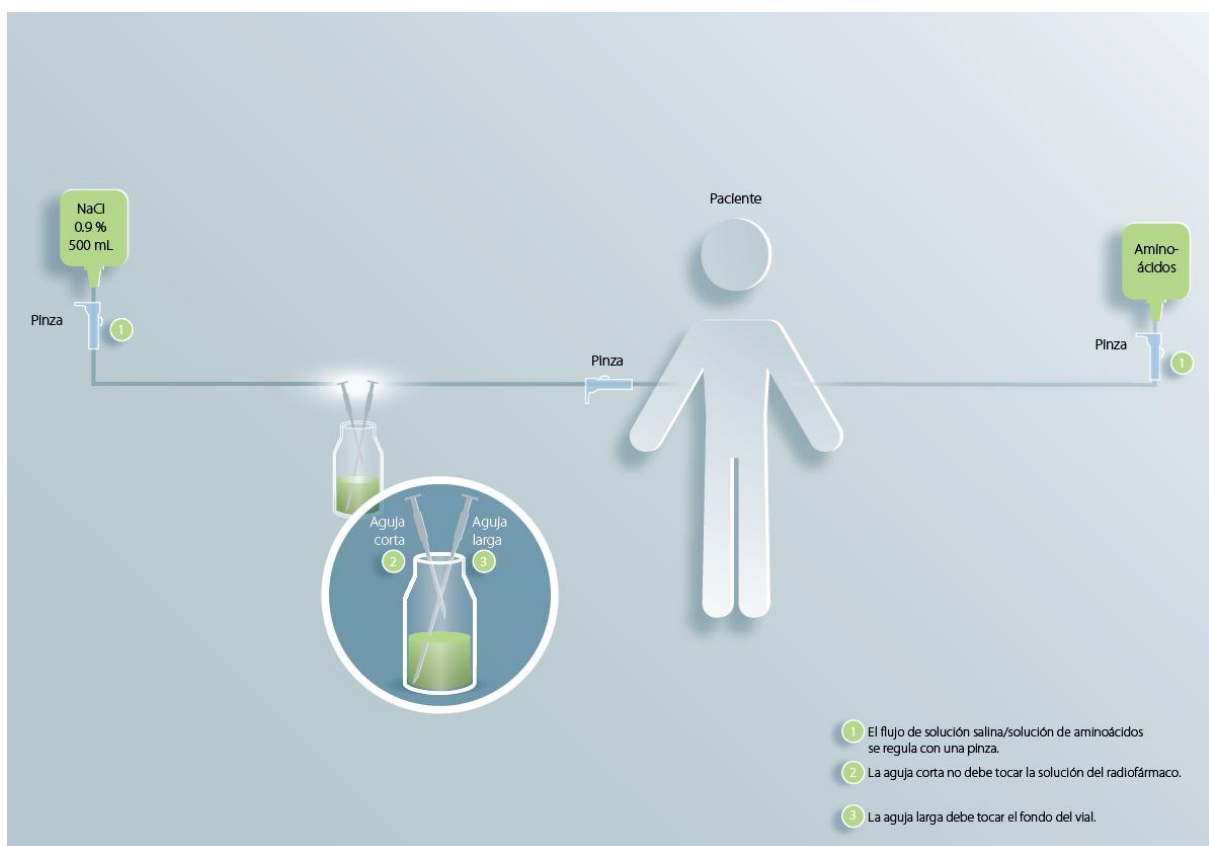
Preparación de la sala y el material:

- Sala de administración:
 - El suelo y el mobiliario se deben cubrir con papel de filtro para evitar cualquier contaminación accidental
- Medicamentos a administrar:
 - Un vial de Lutathera
 - Una bolsa (500 ml) de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)
 - Bolsa(s) de solución de aminoácidos
 - Antieméticos
- Materiales y equipo:
 - Dos (2) portasueros
 - Una (1) aguja larga (90 – 100 mm)
 - Una (1) aguja corta
 - Dos (2) equipos de perfusión intravenosa por gravedad con una pinza para regular o detener el flujo (uno para Lutathera y otro para la administración de la solución de aminoácidos)
 - Dos (2) catéteres intravenosos periféricos de plástico
 - Una (1) vía estéril con una pinza para regular o detener el flujo
 - Un par de pinzas (para manipular el vial de Lutathera)
 - Un sistema de medición de radiactividad calibrado y un contador Geiger para monitorizar la radiactividad de Lutathera

Procedimiento de conexión del vial de Lutathera a la vía de administración

- Previamente, la vía se cargará con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y luego se conectará al catéter venoso previamente insertado en el brazo del paciente.
- El equipo de perfusión se conectará a la bolsa de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se precargará abriendo la pinza.
- La aguja corta se debe insertar en el vial de Lutathera, de modo que no toque la solución del radiofármaco. Esto equilibrará la presión, por lo que se reducirá el riesgo de fuga.
- A continuación, la aguja corta se conectará al equipo de perfusión precargado.
- La aguja larga se conectará a la vía precargada y a continuación se insertará en el vial de Lutathera, de modo que toque el fondo del vial. Esto permitirá la extracción completa de la solución de radiofármaco.
- El flujo de solución del radiofármaco se regulará con la pinza.

Método de perfusión por gravedad - esquema de conexión de la vía



Procedimiento de administración (método por gravedad)

Durante la perfusión, el flujo de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) incrementa la presión en el vial de Lutathera, facilitando el flujo de Lutathera hacia el catéter insertado en una vena periférica del paciente.

Se recomienda que realizar una estrecha monitorización de las constantes vitales durante la perfusión.

1. Los dos catéteres intravenosos de plástico se insertarán en dos venas periféricas del paciente, uno en cada brazo.
2. Los catéteres se conectarán a los equipos de perfusión (uno para Lutathera y otro para la solución de aminoácidos).
3. La premedicación con antieméticos se debe administrar 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.

4. La administración de la solución de aminoácidos se debe iniciar 30 minutos antes de la perfusión de Lutathera, con un ritmo de perfusión de 250 a 550 ml/h (dependiendo del tipo de solución). La solución de aminoácidos se debe administrar durante un periodo de 4 horas. Si se emplea una solución comercial, se recomienda que el ritmo de perfusión no sea inferior a 320 ml/h. En caso de náuseas o vómitos intensos durante la perfusión de la solución de aminoácidos, se puede administrar un antiemético de otra clase farmacológica.
5. La radiactividad del vial de Lutathera se medirá inmediatamente antes de la perfusión mediante un sistema de medición de radiactividad calibrado.
6. La perfusión de Lutathera comenzará 30 minutos después del inicio de la perfusión de la solución de aminoácidos, con un ritmo de perfusión de aproximadamente 400 ml/h (el ritmo de perfusión de referencia, que puede adaptarse dependiendo del estado de las venas del paciente). Lutathera se debe administrar durante un periodo de 20 a 30 minutos. La presión intravial se mantendrá constante durante toda la perfusión.

Para iniciar la administración de Lutathera, en primer lugar se abrirá la vía conectada a la vena periférica del paciente y, a continuación, se abrirá el equipo de perfusión conectado a la bolsa de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). La altura del portasueros se ajustará para compensar posibles aumentos o reducciones de presión en el interior del vial. Si es posible, deben evitarse los cambios de posición del brazo del paciente (flexión o extensión extremas que podrían producir una compresión de la vena).

7. El flujo de Lutathera del vial al paciente se supervisará durante toda la perfusión. Una vez iniciada la perfusión, se medirá la emisión de radiactividad encima del tórax del paciente con un contador Geiger, para verificar la presencia de Lutathera en el torrente circulatorio. Los controles de emisión de radiactividad posteriores se efectuarán aproximadamente cada 5 minutos, a nivel del tórax del paciente y del vial. Durante la perfusión, la emisión de radiactividad del tórax del paciente debe aumentar gradualmente, mientras que la del vial de Lutathera debe disminuir.
8. Para garantizar una administración completa, se debe mantener una presión uniforme en el vial de Lutathera. El nivel de solución del vial debe ser constante durante toda la perfusión.

Durante la administración, los niveles de solución se controlarán repetidamente, mediante control visual directo cuando se utilice un recipiente de PMMA o con un

par de pinzas para manipular el vial cuando se utilice el contenedor plomado de transporte.

9. La perfusión se debe detener cuando la emisión de radiactividad haya permanecido estable durante algunos minutos (o en dos mediciones consecutivas). Este es el único parámetro empleado para determinar que el procedimiento ha finalizado. El volumen de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) necesario para completar la perfusión puede variar.
10. La actividad total administrada es igual a la actividad que contenía el vial antes de la perfusión menos la actividad remanente en el vial después de la perfusión. Estas mediciones se deben efectuar utilizando un sistema calibrado.

En la tabla siguiente se muestran los procedimientos requeridos durante el curso del tratamiento con Lutathera cuando se utiliza el método por gravedad:

Procedimiento de administración de la solución de aminoácidos antiemética y Lutathera

Fármacos administrados	Hora de inicio (min)	Ritmo de perfusión (ml/h)	Duración
Antiemético	0	-	Inyección intravenosa rápida
Solución de aminoácidos, preparación extemporánea (1 l) o comercial (1,5 l a 2,2 l)	30	250 – 550 (no <320 ml/h si se emplea una solución comercial)	4 horas
Lutathera con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)	60	400	de 20 a 30 minutos

Periodo de validez de Lutathera

72 horas desde la fecha y hora de calibración.

Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo y sellado de aluminio.

Un vial contiene un volumen variable de 20,5 a 25,0 ml de solución, que corresponde a una actividad de 7.400 MBq en la fecha y hora de perfusión.

El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan los requisitos tanto de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad del contenedor y del vial, el producto no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

Es necesario usar guantes impermeables y técnicas asépticas apropiadas cuando se manipule el medicamento.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

Las tasas de dosis en superficie y la dosis acumulada dependen de muchos factores. Las mediciones en las instalaciones y durante el trabajo son fundamentales y deben realizarse para una determinación más precisa e instructiva de la dosis de radiación total que recibe el personal. Se aconseja al personal sanitario que limite el tiempo de contacto estrecho con los pacientes a los que se les ha inyectado Lutathera. Se recomienda el uso de sistemas de monitorización por televisión para supervisar a los pacientes. Debido al periodo de semidesintegración de ¹⁷⁷Lu se recomienda especialmente evitar la contaminación interna. Es obligatorio emplear guantes protectores de alta calidad (látex/nitrilo) para evitar el tener contacto directo con el radiofármaco (vial/jeringuilla). Para minimizar la exposición a la radiación siga siempre los principios de tiempo, distancia y blindaje (reduciendo la manipulación del vial y utilizando el material suministrado por el fabricante).

Es probable que esta preparación resulte en una dosis de radiación relativamente alta para la mayoría de pacientes. La administración de 7.400 MBq puede suponer un riesgo medioambiental importante.

Esto puede ser motivo de preocupación para los familiares más próximos de las personas que se someten al tratamiento o para el público en general, dependiendo del nivel de actividad administrada, por consiguiente, se deben seguir las normas de radioprotección. Deben adoptarse las precauciones apropiadas conforme a la legislación nacional en relación a la actividad eliminada por los pacientes con el fin de evitar cualquier contaminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Anexo 3. Pruebas y frecuencia recomendadas para el seguimiento de pacientes durante el tratamiento con Lutathera

Antes de cada administración, y durante el tratamiento, deben efectuarse pruebas biológicas para reevaluar el estado del paciente y, si es necesario, adaptar el protocolo terapéutico (dosis, intervalo de perfusión, número de perfusiones).

Las pruebas analíticas mínimas que es necesario efectuar antes de cada perfusión son:

- Función hepática (alanina aminotransferasa [ALAT], aspartato aminotransferasa [ASAT], albúmina, bilirrubina)
- Función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina)
- Hematología (Hemoglobina [Hb], recuento leucocitario, recuento plaquetario)

Estas pruebas se efectuarán al menos una vez en las 2 a 4 semanas anteriores a la administración y poco tiempo después de la misma. También se recomienda efectuar estas pruebas cada 4 semanas durante al menos los 3 meses siguientes a la última perfusión de Lutathera, y a continuación cada 6 meses, para poder detectar posibles efectos adversos diferidos. Basándose en los resultados de las pruebas, podría ser necesaria una modificación de dosis.

Anexo 4. Modificaciones de dosis de Lutathera

En algunas circunstancias, puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con Lutathera, ajustar la dosis tras la primera administración o incluso suspender el tratamiento.

Criterios de suspensión permanente del tratamiento con Lutathera

Suspenda las administraciones de Lutathera en los pacientes que hayan experimentado o corran el riesgo de experimentar alguna de las siguientes condiciones durante el tratamiento:
Insuficiencia cardíaca grave (definida como de grado III o IV en la clasificación de la <i>New York Heart Association</i> [NYHA])
Embarazo
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento
Cuando persista o reaparezca un efecto adverso específico de este medicamento, como una hematotoxicidad de grado 3-4 (G3-G4) diferida

Criterios de interrupción temporal del tratamiento con Lutathera

Interrumpa temporalmente el tratamiento con Lutathera en las siguientes condiciones:	
Criterio	Acción
Aparición de una enfermedad intercurrente (p. ej., infección de vías urinarias), que a juicio del médico podría aumentar los riesgos asociados con la administración de Lutathera.	Interrumpa temporalmente el tratamiento hasta la resolución o estabilización. El tratamiento se puede reanudar una vez se haya resuelto o estabilizado.
Cirugía mayor.	Espere 12 semanas desde la fecha de la cirugía para administrar Lutathera.
Reacciones adversas graves o específicas de Lutathera.	

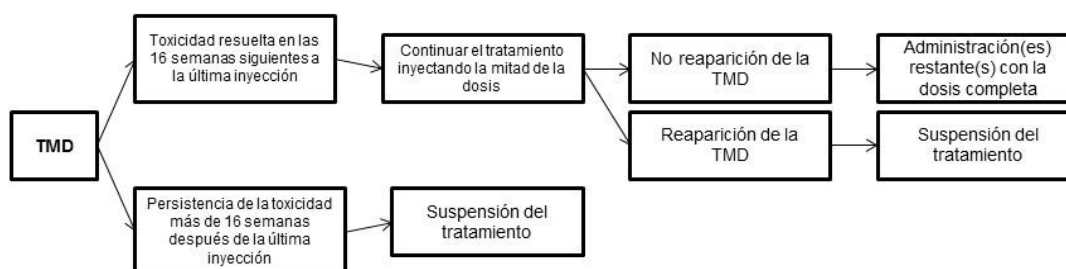
Instrucciones para las modificaciones de dosis

Ajuste la dosis de Lutathera en caso de observar alguna de las siguientes reacciones adversas graves:	
Reacciones adversas graves Criterios de toxicidad modificadora de dosis (TMD)	Acción
Trombocitopenia de grado 2 o superior (CTCAE)**.	1. Interrumpa temporalmente la administración de Lutathera. 2. Controle los parámetros biológicos cada 2 semanas y, si es necesario, trátelos adecuadamente; en caso de insuficiencia renal, se recomienda una buena hidratación, si no existe ninguna contraindicación. a. <u>Si la toxicidad observada continua</u> más de 16 semanas después de la última perfusión, el tratamiento con Lutathera se debe suspender definitivamente. b. <u>Si la toxicidad observada se resuelve</u> en las 16 semanas posteriores a la última infusión, es posible continuar el tratamiento con Lutathera perfundiendo la mitad de la dosis (3.700 MBq)*. 3. Si la mitad de la dosis se tolera bien (es decir, la TMD no reaparece), las administraciones del tratamiento restantes se harán con la dosis completa (es decir, 7.400 MBq); pero, si la TMD reaparece después de administrar la mitad de la dosis, el tratamiento con Lutathera se debe suspender definitivamente.
Cualquier toxicidad hematológica de grado 3 o superior (CTCAE)**; excepto la linfopenia.	
Toxicidad renal, definida como un aclaramiento de creatinina estimado <40 ml/min o un incremento del 40 % respecto a la concentración de creatinina inicial, con una disminución del aclaramiento de creatinina superior al 40 %, en comparación con el valor inicial.	
Toxicidad hepática, definida como: • Bilirrubinemia >3 veces el límite superior de la normalidad, • o hipoalbuminemia <30 g/l con disminución del tiempo de protrombina a <70 %.	
Cualquier otra toxicidad de grado 3 o 4 CTCAE** posiblemente relacionada con Lutathera.	

* La perfusión de aminoácidos concomitante siempre se administrará a la dosis completa

** CTCAE: Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute*

Esquema de instrucciones para modificaciones de dosis



Anexo 5. Contratindicaciones para recibir tratamiento con Lutathera.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes*
- Sospecha o confirmación de embarazo, o imposibilidad de excluir un embarazo
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min

* Listado de excipientes:

Ácido acético

Acetato sódico

Ácido gentísico

Ácido ascórbico

Ácido pentético

Cloruro sódico

Hidróxido sódico

Agua para preparaciones inyectables

Anexo 6. Advertencias y precauciones especiales a tener en cuenta cuando se considere el empleo de Lutathera.

Pacientes que presentan factores de riesgo

Los pacientes que presentan alguna de las condiciones siguientes son más proclives a desarrollar reacciones adversas. Por consiguiente, se recomienda una supervisión más frecuente de estos pacientes durante el tratamiento.

- Anomalías morfológicas del riñón o las vías urinarias
- Incontinencia urinaria
- Insuficiencia renal crónica leve o moderada con aclaramiento de creatinina <50 ml/min
- Quimioterapia previa
- Toxicidad hematológica de grado 2 o superior (CTCAE) antes del tratamiento, excepto la linfopenia
- Metástasis óseas
- Terapias oncológicas radiometabólicas previas con compuestos de ¹³¹I o cualquier otra terapia en la que se utilicen fuentes radiactivas no encapsuladas.
- Antecedentes de otros tumores malignos, excepto si se considera que el paciente ha estado en remisión durante por lo menos 5 años.

Dados el mecanismo de acción y el perfil de tolerabilidad de Lutathera, no se recomienda iniciar el tratamiento en los siguientes casos:

- Radioterapia previa con haz externo y afectación de más del 25 % de la médula ósea;
- Insuficiencia cardíaca grave, definida como de clase III o IV en la clasificación de la NYHA;
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <50 ml/min;
- Alteración de la función hematológica, con Hb <4,9 mmol/l (8 g/dl), plaquetas <75 g/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) o leucocitos <2 g/l ($2.000/\text{mm}^3$) (excepto la linfopenia);
- Insuficiencia hepática, con bilirrubinemia >3 veces el límite superior de la normalidad o albuminemia <30 g/l y disminución del tiempo de protrombina a <70 %;
- Pacientes con negatividad del receptor de la somatostatina o lesiones viscerales mixtas (puntuación de captación del tumor <2) en la prueba de imagen del receptor de la somatostatina.

No obstante, si el médico decide iniciar el tratamiento, deberá informar claramente al paciente de los riesgos asociados con la administración de Lutathera. La posología puede adaptarse a discreción del médico, en función del estado del paciente.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Protección renal e insuficiencia renal

Puesto que lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida se elimina casi exclusivamente por vía renal, es imprescindible administrar una solución de aminoácidos concomitante que contenga los aminoácidos L-lisina y L-arginina. La solución de aminoácidos ayudará a reducir la reabsorción de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en los túbulos proximales, lo que resultará en una reducción significativa de la dosis de radiación que reciba el riñón. Se ha comunicado que cuando la perfusión de aminoácidos concomitante se administra durante un periodo de 4 horas, la reducción media en la exposición a la radiación del riñón es de aproximadamente el 47%.

En caso de ajuste de la dosis de Lutathera, no está recomendado reducir la cantidad de solución de aminoácidos.

Se debe recomendar a los pacientes a orinar con la mayor frecuencia posible durante la administración de aminoácidos y en las horas siguientes a la administración.

La función renal, determinada a partir de la creatinina sérica y el cálculo del aclaramiento de creatinina, se evaluará al inicio, durante y al menos durante el primer año después del tratamiento.

Para consultar la información sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Ya que muchos de los pacientes derivados para tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida tienen metástasis hepáticas, es posible que a menudo se observen alteraciones en la función hepática inicial de estos pacientes. Así, se recomienda realizar controles de ALAT, ASAT, bilirrubina y albúmina séricas durante el tratamiento.

Para consultar la información sobre el uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Náuseas y vómitos

Para evitar las náuseas y vómitos-relacionados con el tratamiento, se administrará una inyección intravenosa rápida de un medicamento antiemético 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.

Uso concomitante de análogos de la somatostatina

El uso concomitante de análogos de la somatostatina no radiactivos puede ser necesario para controlar los síntomas de la enfermedad. Se debe evitar la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada en los 30 días anteriores a la administración de Lutathera. Si es necesario, se puede tratar a los pacientes con análogos de la somatostatina de acción corta durante las 4 semanas anteriores a la administración de Lutathera, hasta 24 horas antes de su administración.

Función medular ósea y/o alteraciones del hemograma

Debido a la posibilidad de reacciones adversas, se realizarán controles del hemograma al inicio, durante el tratamiento y hasta la resolución de cualquier toxicidad.

Síndrome mielodisplásico y leucemia aguda

Se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío tras el tratamiento con Lutathera, observándose SMD y LA aproximadamente 28 meses (9 - 41) y 55 meses (32 - 125), respectivamente, después de finalizar el tratamiento. La etiología de estas neoplasias mieloides secundarias relacionadas con el tratamiento (NM-t) no se ha aclarado. Se ha sugerido que factores como la edad >70 años, las alteraciones de la función renal, las citopenias iniciales, diversos tratamientos previos, la exposición previa a fármacos quimioterapéuticos (concretamente a fármacos alquilantes) y la radioterapia previa son posibles factores de riesgo y/o predicción del SMD/LA.

Crisis hormonales

Tras el tratamiento con Lutathera se pueden producir crisis debidas a una liberación excesiva de hormonas o sustancias bioactivas, por lo que en algunos casos se considerará la posibilidad de hospitalizar al paciente durante una noche (p.ej., pacientes con mal control farmacológico de los síntomas) para su observación. En caso de crisis hormonal, se recomiendan los siguientes tratamientos: análogos de la somatostatina

intravenosos a dosis altas, líquidos intravenosos, corticoides y corrección de las alteraciones electrolíticas en pacientes con diarrea y/o vómitos.

Normas de radioprotección

Lutathera siempre se perfundirá a través de un catéter intravenoso de uso exclusivo.

Antes y durante la perfusión se comprobará que la posición del catéter sea la adecuada.

El paciente tratado con Lutathera debe permanecer alejado de otras personas durante la administración y hasta que se alcancen los límites de emisión de radiación estipulados por la normativa vigente, habitualmente durante las 4-5 horas siguientes a la administración del medicamento. El médico nuclear determinará el momento en el que el paciente podrá abandonar el área controlada del hospital, es decir, cuándo la exposición a radiaciones de terceros no supera los umbrales reglamentarios.

Se debe recomendar al paciente a orinar tantas veces como sea posible después de la administración de Lutathera. Se instruirá al paciente para que beba una gran cantidad de agua (un vaso cada hora) el día de la perfusión y el día siguiente, para facilitar su eliminación. También se recomendará al paciente a defecar todos los días y a utilizar laxantes, si es necesario. La orina y las heces se desecharán de conformidad con lo previsto por la normativa nacional.

Siempre que la piel del paciente no esté contaminada, como en caso de fuga del sistema de perfusión o de incontinencia urinaria, no se prevé contaminación por radiactividad en la piel ni en la masa del vómito. Sin embargo, se recomienda que cuando se efectúen exámenes convencionales con dispositivos médicos u otros instrumentos que estén en contacto con la piel (p. ej., electrocardiograma (ECG)), se observen las medidas de protección básicas, tales como usar guantes, instalar el material/electrodos antes de iniciar la perfusión del radiofármaco, cambiar el material/electrodos después de la medición y, por último, monitorizar la radiactividad del equipo después de usarlo.

Antes de que el paciente sea dado de alta, el médico nuclear le explicará las reglas y conductas de radioprotección que deberá seguir al interactuar con familiares y otras personas, además de las precauciones generales que debe seguir en sus actividades diarias después del tratamiento (que se explican en el párrafo siguiente y en el prospecto). El contacto estrecho con otras personas se debe restringir durante los 7 días siguientes a la administración de Lutathera, y el contacto con niños y mujeres embarazadas estará limitado a menos de 15 minutos diarios, guardando una distancia de al menos un metro. Los pacientes deben dormir en una habitación separada durante 7 días, periodo que se

ampliará a 15 días en caso de que el paciente conviva con una pareja embarazada o con niños.

Medidas recomendadas en caso de extravasación

Es necesario utilizar guantes impermeables desechables. La perfusión del medicamento se debe detener de inmediato y se retirará la vía de administración (catéter, etc.). Se informará al médico nuclear y al radiofarmacéutico.

Todos los materiales de administración se conservarán con el objetivo de medir la radiactividad residual y la actividad administrada realmente y, posteriormente, se determinará la dosis absorbida. El área de la extravasación se delimitará con un rotulador indeleble y, si es posible, se tomará una fotografía. También se recomienda registrar la hora de la extravasación y el volumen extravasado estimado.

Para proseguir la perfusión de Lutathera es imprescindible utilizar un catéter nuevo que, a ser posible, se insertará en un acceso venoso en el brazo contralateral.

No puede administrarse ningún otro medicamento en el mismo lado en el que se ha producido la extravasación.

Para acelerar la distribución del medicamento y prevenir su estancamiento en el tejido, se recomienda incrementar el flujo sanguíneo elevando el brazo afectado. Dependiendo del caso, se considerará la posibilidad de aspirar el líquido extravasado, inyectar una solución de lavado de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o aplicar compresas calientes o una almohadilla térmica en la zona de la perfusión para acelerar la vasodilatación.

Los síntomas se deben tratar, especialmente la inflamación y/o dolor. Dependiendo de la situación, el médico nuclear informará al paciente de los riesgos asociados al daño causado por la extravasación, y le asesorará respecto a su posible tratamiento y necesidades de -seguimiento. El área de la extravasación se controlará hasta que el paciente reciba el alta hospitalaria. Dependiendo de la gravedad, el episodio se declarará como reacción adversa.

Pacientes con incontinencia urinaria

Durante los 2 días siguientes a la administración de este medicamento, se tomarán precauciones especiales en los pacientes con incontinencia urinaria, para evitar la dispersión de la contaminación radiactiva. Esto incluye la manipulación de todos los materiales posiblemente contaminados con orina.

Pacientes con metástasis cerebrales

No se dispone de datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales conocidas, por lo que en estos pacientes se debe evaluar el cociente beneficio-riesgo individual.

Neoplasias malignas secundarias

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cánceres y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede conducir a una incidencia más elevada de cáncer y de mutaciones. En todos los casos es necesario garantizar que los riesgos de la exposición a la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

Advertencias específicas

Cada dosis de este medicamento contiene hasta 3,5 mmol (81,1 mg) de sodio. Esto se debe tener en cuenta en aquellos pacientes con dietas pobres en sodio.