



**PsdtA Carcinoma della prostata**

**Allegato 7 : Trattamento con radioligandi per mCRPC  
con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA**

**Gruppo di Studio Tumori della Prostata  
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

**Anno di pubblicazione 2024**

La terapia con <sup>177</sup>Lu-PSMA è un trattamento con radioligandi mirato alle cellule tumorali prostatiche esprimenti il Prostate-specific membrane antigen (PSMA).

Sulla base dei dati dei trial THERAP e VISION, entrambi basati sull'uso del <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 nei pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), questo farmaco è **indicato**, in associazione a terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni, per il **trattamento di pazienti con mCRPC in progressione, positivo alla PET-PSMA (vedi successivamente), che siano stati già' trattati con un inibitore del recettore androgenico di nuova generazione e chemioterapia a base di taxane**. Questa prescrizione potrebbe essere modificata sulla base delle indicazioni di AIFA che non sono disponibili al momento della stesura del presente allegato.

Il **trial THERAP** è un trial clinico di fase II, randomizzato, in aperto, non cieco, che ha confrontato l'efficacia terapeutica del <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 vs. Cabazitaxel in pazienti con mCRPC.

**I criteri di inclusione** erano i seguenti : 1) pazienti in cui il Cabazitaxel era considerato la terapia standard, 2) PET con PSMA positiva con un SUVmax di 20 in almeno una lesione, con un SUVmax maggiore di 10 in tutte le altre sedi di metastasi misurabili e senza alcun sito di malattia metastatica discordante tra FDG e PSMA PET (es. FDG positiva e PSMA negativa).

In questo trials sono stati arruolati 291 pazienti trattati rispettivamente con <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (8.5 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli, con riduzione di 0.5 GBq per ogni ciclo) nel braccio sperimentale e con Cabazitaxel (dose standard) nel braccio di controllo. In totale, 98 pazienti sono stati reclutati nel braccio sperimentale e 85 nel braccio di controllo. **Una riduzione del PSA** maggiore del 50% era riportata nel 66% dei casi con il <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 vs. 44% nei pazienti trattati con Cabazitaxel. Inoltre, il trattamento sperimentale era associato ad un **ritardo nella progressione di malattia** rispetto al Cabazitaxel (HR: 0.63, LC 95%: 0.46-0.86; p=0.0028).

All'analisi di **sicurezza e tollerabilità**, eventi avversi di grado 3-4 si registravano nel 33% dei pazienti trattati con <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 e nel 53% dei pazienti trattati con Cabazitaxel.

Il **VISION trial** è, invece, uno studio internazionale di fase III, randomizzato e in aperto che ha valutato il ruolo del <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 nei pazienti con mCRP.

In particolare pazienti **eleggibili** dovevano presentare un mCRPC in progressione positivo al PSMA (SUVmax > 1.5 del fegato), un performance status secondo la scala ECOG compreso tra 0 e 2, almeno una lesione metastatica presente alla tomografia computerizzata (CT), alla risonanza magnetica per immagini (MRI) o alla scintigrafia ossea e un'adeguata funzionalità renale, epatica ed ematologica

I pazienti eleggibili dovevano anche aver ricevuto almeno un inibitore della via dell'AR, come abiraterone acetato o enzalutamide, e 1 o 2 precedenti regimi chemioterapici a base di taxani (intendendo per regime un'esposizione minima di 2 cicli di un taxano). I pazienti trattati con solo

1 precedente regime chemioterapico a base di taxani erano eleggibili se il paziente non era disposto a ricevere un secondo regime o se il medico lo riteneva non idoneo a farlo. I pazienti con metastasi sintomatiche instabili del sistema nervoso centrale o compressione del midollo spinale sintomatica o clinicamente/radiologicamente imminente non erano eleggibili per lo studio

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (7.4 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli) in associazione alla terapia standard (SOC) vs. SOC da sola. Gli endpoints principali erano: 1) sopravvivenza libera da progressione radiologica in base ai criteri del PCWG3 (Prostate Cancer Working Group versione 3) e 2) la sopravvivenza

globale. In totale sono stati arruolati 831 pazienti, di cui 551 nel braccio sperimentale con 177Lu -PSMA-617+SOC e 280 nel braccio che prevedeva solo SOC. Riguardo la sopravvivenza globale, **il trattamento con 177Lu -PSMA-617 è risultato migliorare la sopravvivenza di almeno 4 mesi rispetto al trattamento standard** (OS mediana:15.3 vs. 11.3 mesi; HR: 0.62 [LC95%: 0.52-0.74], p<0.001). Riguardo la sopravvivenza libera da ripresa radiologica di malattia, i pazienti trattati con 177Lu-PSMA-617 hanno mostrato un guadagno di 5.3 mesi rispetto ai pazienti trattati in maniera standard (rPFS mediana: 8.7 vs. 3.4 mesi; HR: 0.40 [LC95%: 0.29-0.57], p<0.001). Inoltre, i pazienti trattati mediante il farmaco in sperimentazione hanno mostrato **un periodo più lungo di tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE) ed una maggiore risposta in termini di riduzione del valore del PSA**. La terapia con 177Lu -PSMA 617 e' risultata globalmente ben tollerata. Tra gli eventi avversi, per lo più lievi, si sono osservati: fatigue (49.1% vs. 29.3%), soppressione midollare (47.4% vs. 17.6%), secchezza delle fauci (39.3% vs. 1%), nausea e vomito (39.3% vs. 17.1%), effetti renali (8.7% vs. 5.9%), secondi tumori (2.1% vs. 1%) ed emorragia intracranica (1.3% vs. 1.5%), rispettivamente per il trattamento sperimentale +SOC vs. solo SOC.

I dati dei trial clinici THERAP e VISION risultano molto promettenti per il trattamento della malattia prostatica metastatica resistente alla castrazione in fase avanzata. **Va tuttavia segnalato che questa terapia non è indicata in tutti i pazienti**. Innanzitutto, per consentire una **corretta selezione** del paziente da candidare alla terapia con 177Lu-PSMA e' necessario sempre eseguire un esame basale con 68Ga-PSMA-11 – 18F-PSMA-1007 – 18F-DCFPyl PET/TC o PET/RM. Inoltre il performance status e i parametri ematologici, epatici e renali devono essere adeguati a supportare la terapia (ECOG 0-2, emoglobina > 9 gr/dl, globuli bianchi > 2.5 x10<sup>9</sup>/L, neutrofili ≥ 1.5 10<sup>9</sup>/L, PLT > 100 x 10<sup>9</sup>/L, clearance della creatinina > 50 ml/min) ed è necessaria un'aspettativa di vita di almeno 6 mesi.

Recentemente sono stati inoltre pubblicati dei nomogrammi in grado di predire l'outcome dei pazienti dopo terapia con 177Lu-PSMA-617, che potranno risultare utili nella decisione clinica individuale.

### **Posologia**

Il regime di trattamento raccomandato per 177Lu-PSMA-617 è di 7 400 MBq per via endovenosa ogni 6 settimane (±1 settimana) per un totale massimo di 6 dosi (salvo progressione della malattia o tossicità inaccettabile).

La castrazione farmacologica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

### **Biodistribuzione agli organi**

La biodistribuzione di questo radiofarmaco mostra un uptake più spiccato in corrispondenza delle

ghiandole lacrimali, delle ghiandole salivari, dei reni, della parete vescicale, del fegato, dell'intestino tenue (duodeno) e colon

## Bibliografia

Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, Osborne JR, Iravani A, Koo P, Lindenberg L, Baum RP, Bozkurt MF, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen WJG, Rahbar K, Schoder H, Virgolini I, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Hermann K. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Jul;50(9):2830-2845. doi: 10.1007/s00259-023-06255-8. Epub 2023 May 29. PMID: 37246997; PMCID: PMC10317889.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797–804.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [(<sup>177</sup>) Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25:99–107

Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.