

RESULTATEN VISION-STUDIE BEOORDEELD

# Lutetium-177-PSMA bij het castratieresistent prostaatcarcinoom

## Inleiding

Het aantal behandelingen voor het gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) is de laatste jaren behoorlijk uitgebreid met antihormonale therapie, cabazitaxel, radium-223 en PARP-remmers. Het prostaatspecifiek membraan-antigeen (PSMA) is een transmembraanantigeen dat in hoge mate tot expressie komt op prostaatkankercellen. PSMA wordt gebruikt als tracer bij de PSMA-PET-scan bij de diagnostiek van het biochemisch gerecidiveerd prostaatcarcinoom. Daarnaast lijkt PSMA ook therapeutische mogelijkheden te bieden. Bij de behandeling met het radioligand lutetium-177-PSMA-617 wordt bètastraling selectief aan PSMA-positieve cellen en de directe micro-omgeving afgegeven. Een meta-analyse van 10 studies met een retrospectieve opzet toonde veelbelovende resultaten, met name een afname van de PSA bij 68 procent van de patiënten in een gepoolde analyse.<sup>1</sup>

In de hier te bespreken VISION-studie wordt behandeling met lutetium-177-PSMA-617 (<sup>177</sup>Lu-PSMA) en standaardzorg vergeleken met standaardzorg bij patiënten met een PSMA-positief mCRPC na behandeling met ten minste 1 lijn antiandrogenen (abirateron, enzalutamide of apalutamide) en ten minste 1 taxaan (docetaxel, cabazitaxel of paclitaxel).<sup>2</sup>

De EMA heeft <sup>177</sup>Lu-PSMA goedgekeurd in combinatie met androgeendeprivatietherapie bij patiënten met een PSMA-positief mCRPC na eerdere behandeling met een antiandrogeen en een taxaan.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Palliatieve behandeling met <sup>177</sup>Lu-PSMA en standaardzorg werd onderzocht bij patiënten met een PSMA-positief mCRPC na eerdere behandeling met een antiandrogeen en ten minste 1 lijn bestaande uit een taxaan.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de VISION-studie wordt palliatieve behandeling met <sup>177</sup>Lu-PSMA en standaardzorg vergeleken met standaardzorg bij patiënten die behandeld zijn met minstens 1 lijn tweedelijns endocriene therapie en ten minste 1 taxaan. Voorbehandeling met 2 taxanen was vereist tenzij de patiënt geen tweede taxaan wenste of de arts de patiënt daarvoor ongeschikt vond. In de studie bleek slechts 38 procent van de patiënten behandeling met cabazitaxel te hebben ondergaan. In de controlegroep was behandeling met chemotherapie of olaparib niet toegestaan. De behandeling is hiermee vergelijkbaar met de standaardbehandeling in Nederland behoudens het gebruiken van tweede- of derdelijns antiandrogenen zoals binnen de protocol werd toegestaan. Voor patiënten die 1 lijn antihormonale therapie en een taxaan hebben ondergaan en niet geschikt zijn om met cabazitaxel behandeld te worden zijn er geen zinvolle alternatieven voorhanden, behoudens radium-223 bij exclusieve skeletmetastasering of een PARP-remmer in geval van een BRCA-mutatie. Sinds de resultaten van de CARD-studie<sup>3</sup> bestaat er geen indicatie meer voor een tweede lijn antiandrogeen na progressie binnen 12 maanden op 1 van deze middelen. Dit was in de VISION-studie wel toegestaan als onderdeel van de standaardzorg.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De VISION-studie is een gerandomiseerde, open label, internationale multicentrische fase III-studie voor patiënten met een PSMA-positief mCRPC. Progressie onder behandeling met ten minste 1 lijn antiandrogenen en ten minste 1 en bij voorkeur 2 taxanen was vereist. De PSMA-positieve status werd vastgesteld door middel van een PET-scan met gallium-68-PSMA →

waarbij alle zichtbare pathologische laesies op een diagnostische CT-scan PSMA-opname moesten laten zien, zonder aanwezigheid van PSMA-negatieve laesies groter dan 1 cm of lymfeklieren groter dan 2,5 cm. Patiënten met 1 of meer PSMA-negatieve laesies werden niet geïncludeerd in de studie. Een ECOG-performancestatus van 0 tot en met 2 en een geschatte levensverwachting van ten minste 6 maanden waren vereist.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met <sup>177</sup>Lu-PSMA en standaardzorg of standaardzorg. Als standaardzorg was toegestaan behandeling met antiandrogenen (abirateron, enzalutamide of apalutamide), bisfosfonaten, denosumab, radiotherapie en steroïden. Niet toegestaan was behandeling met chemotherapie, andere radio-isotopen (bijvoorbeeld radium-223), immuuntherapie en PARP-remmers. Testosteron moest onder castratieniveau blijven gedurende de studie.

De behandeling met <sup>177</sup>Lu-PSMA bestond uit intraveneuze toediening van 7,4 GBq <sup>177</sup>Lu-PSMA elke 6 weken gedurende 4 cycli. Bij een goede respons en tolerantie na 4 cycli konden nog 2 extra cycli toegediend worden (maximaal 6 cycli).

De behandeling werd gestratificeerd naar LDH (verhoogd versus normaal), aanwezigheid van levermetastasen (aan- of afwezig), ECOG-performancestatus (0 of 1 versus 2) en gebruik van antiandrogene middelen als standaardzorg (wel versus niet).

Een eenmalige dosisreductie van de <sup>177</sup>Lu-PSMA van 20 procent en behandelonderbreking gedurende maximaal 4 weken vanwege toxiciteit waren toegestaan. De behandeling kon vroegtijdig worden afgebroken op verzoek van de patiënt, bij klinische verslechtering van de conditie van de patiënt, om veiligheidsredenen of vanwege het starten van een andere oncologische behandeling.

De primaire eindpunten van de studie waren overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als progressie volgens de *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3-criteria*. Secundaire eindpunten waren responskans (ORR), percentage ziektecontrole, veiligheid, kwaliteit van leven en diverse biomarkers.

Responsevaluatie middels CT- of MRI-scan en skeletscintigrafie werd elke 8 weken verricht in de eerste 24 weken, en elke 12

weken daarna. Kwaliteit van leven werd gemeten met de *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Prostate* vragenlijst. Pijn werd gemeten met de *Brief Pain Inventory-Short Form* vragenlijst. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens CTC-AE 5.0. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld.

Aanvankelijk was OS het enige primaire eindpunt van de studie, maar na overeenstemming met de FDA werd PFS toegevoegd als alternatief primair eindpunt waarbij de alfa over de 2 eindpunten verdeeld werd. Ten tijde van dit amendement hadden nog geen primaire eindpunten plaatsgevonden. De studie werd als positief beschouwd als ten minste 1 van de 2 eindpunten positief was. OS werd bepaald bij alle patiënten die na start van de studie (mei 2018) gerandomiseerd waren. Gedurende de looptijd van de studie bleek een aanzienlijk aantal patiënten zich terug te trekken nadat ze gelooft hadden voor de standaardzorg zonder <sup>177</sup>Lu-PSMA. Dit zou volgens het studieteam negatieve gevolgen kunnen hebben voor de beoordeelbaarheid van de controlegroep, en dus voor de primaire analyse. In maart 2019 zijn diverse maatregelen genomen ter educatie van studieteams en zijn de inclusiecriteria aangescherpt waarna het aantal patiënten dat zich terugtrok in de controlegroep afnam. Voor het eindpunt PFS en de secundaire eindpunten ORR en percentage ziektecontrole zijn alleen patiënten geanalyseerd die na maart 2019 zijn geïncludeerd. Om voldoende statistische power te houden voor de PFS-analyse moesten nog 557 patiënten worden geïncludeerd na maart 2019 en werd het totaal aantal te includeren patiënten uitgebreid van 750 naar 814.

De eenzijdige alfa van de studie was vastgesteld op 0,025 en werd verdeeld over beide primaire eindpunten. Voor de PFS-analyse waren 364 events bij 557 patiënten nodig om met 84 procent power en een eenzijdige alfa van 0,004 een *hazard ratio* (HR) van 0,67 voor progressie of overlijden vast te kunnen stellen. Voor de OS-analyse waren 508 events bij 814 patiënten nodig om met 90 procent power en een eenzijdige alfa van 0,025 een HR van 0,73 voor overlijden vast te stellen (of een alfa van 0,021 indien de PFS niet significant verschillend was).

Voor de publicatie zijn alle eenzijdige p-waarden omgerekend naar

<b>Palliatief, effectiviteit</b> (mOS in controlegroep ≤ 12 maanden) • primaire eindpunten • winst overleving (> 12 weken en HR < 0,7)	progressievrije overleving en overleving PFS: 8,7 versus 3,4 maanden (HR: 0,40 [99%-BI: 0,29-0,57], p < 0,001) OS: 15,3 versus 11,3 maanden (HR: 0,62 [95%-BI: 0,52-0,74], p < 0,001)		+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling	<sup>177</sup> Lu-PSMA 0,9% 53% ? 5,7% 10,2%	controlegroep 0 38% ? 0 0	+ +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	beter in <sup>177</sup> Lu-PSMA-groep		
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		
<b>Medicijnkosten</b> • totale behandelkosten	onbekend		

Resultaten van de VISION-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling (mOS in controlegroep ≤ 12 maanden).

tweezijdige p-waarden. Er werd gecorrigeerd voor meervoudig testen middels de Hochberg-procedure. Aanvankelijk waren er 2 geplande interim-analyses voor effectiviteit, na 50 procent en na 70 procent van het aantal geïncludeerde patiënten met vooraf gespecificeerde stopregels. Bij het amendement met toevoegen van PFS als eindpunt werden deze interim-analyses geschrapt ten behoeve van de PFS-analyse.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen juni 2018 en oktober 2019 werden 1179 patiënten uit 84 verschillende centra gescreend, 1003 patiënten ondergingen de baseline PSMA-PET-scan en 831 patiënten werden gerandomiseerd. Van de gescreende patiënten voldeed 12 procent niet aan de PSMA-PET-criteria voor inclusie. De <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep →

bestond uit 551 patiënten en de controlegroep uit 280 patiënten. De mediane follow-upduur bedroeg 20,9 maanden. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd bedroeg 71 jaar, de mediane tijd sinds diagnose van het prostaatacarcinoom bedroeg ruim 7 jaar, ongeveer 40 procent van de patiënten had eerdere behandeling met cabazitaxel gehad en 17 procent was eerder met radium-223 behandeld. In de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep ontvingen 278 patiënten (52,6 procent) gelijktijdig antiandrogenen (grotendeels enzalutamide of abirateron) en in de controlegroep ontvingen 139 patiënten (67,8 procent) gelijktijdig antiandrogenen. Voor de PFS werden alleen de patiënten geanalyseerd die geïnccludeerd waren na maart 2019: deze populatie bestond uit 581 patiënten, 385 in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep en 196 in de controlegroep. De mediane PFS was 8,7 maanden in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep en 3,4 maanden in de controlegroep (HR: 0,40 [99,2%-BI: 0,29-0,57];  $p < 0,001$ ). De mediane OS bedroeg 15,3 maanden in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep en 11,3 maanden in de controlegroep (HR: 0,62 [95%-BI: 0,52-0,74];  $p < 0,001$ ). Dit betekent dat zowel de PFS als de OS significant beter waren in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep dan in de controlegroep. Dit effect was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder in de patiënten die wel of niet gelijktijdig met een antiandrogeen behandeld werden. Een post-hocanalyse van de PFS bij alle 831 gerandomiseerde patiënten liet een vergelijkbaar positief resultaat zien als in de gedefinieerde subgroep van 551 patiënten.

Ook een per-protocolanalyse en sensitiviteitsanalyses lieten geen significante veranderingen in de primaire eindpunten zien. Er werden aanvullende analyses gedaan om te corrigeren voor *informative censoring*. Dit principe houdt in dat patiënten vanaf een bepaald moment niet worden meegenomen in de analyse van het eindpunt (censored) om redenen die te maken hebben met de behandeling zelf, bijvoorbeeld stop van de behandeling vanwege bijwerkingen, *lost to follow-up* vanwege algehele achteruitgang, of juist vanwege een zeer goede respons. Na correctie voor *informative censoring* was de HR voor PFS 0,54 (99,2%-BI: 0,38-0,77) en de HR voor OS 0,68 (95%-BI: 0,56-0,82). De 184 patiënten in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep met meetbare ziekte

ten tijde van inclusie toonden een ORR van 51 procent (42 procent partiële respons en 9 procent complete respons). Bij de 64 patiënten met meetbare ziekte in de controlegroep werd bij 2 patiënten een objectieve respons aangetoond (3 procent). Het percentage ziektecontrole bij de patiënten met evalueerbare ziekte bedroeg 89 procent in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep en 67 procent in de controlegroep.

Van de 551 patiënten in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep ontvingen 529 patiënten ten minste 1 gift <sup>177</sup>Lu-PSMA; het mediaan aantal toegediende giften bedroeg 5, en 54 patiënten (10,2 procent) stopten de behandeling vanwege bijwerkingen. In totaal hadden 279 patiënten (53 procent) van de 529 behandelde patiënten ten minste 1 bijwerking van graad 3 of hoger versus 78 (38 procent) van de 205 patiënten in de controlegroep. In de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep zijn 5 patiënten (0,9 procent) overleden ten gevolge van bijwerkingen van de behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep waren hematologisch van aard: anemie (12 procent), trombopenie en lymfopenie (beide 8 procent).

Analyse van kwaliteit van leven toonde een langere tijd tot afname van FACT-P-kwaliteit-van-levensscore (HR: 0,54 [95%-BI: 0,45-0,66]) en een langere tijd tot afname van de pijnscore (HR: 0,52 [95%-BI: 0,43-0,63]) in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep vergeleken met de controlegroep.

Na progressie ontvingen 97 patiënten (25 procent) in de <sup>177</sup>Lu-PSMA-groep en 63 patiënten (32 procent) in de controlegroep een volgende lijn systeemtherapie, waarvan respectievelijk 51 patiënten (13 procent) en 38 patiënten (19 procent) cabazitaxel. Daarnaast werden platinumverbindingen (6 versus 8 procent), immuuntherapie (2 versus 7 procent) en andere lijnen endocriene therapie (3 versus 5 procent) toegediend.

## Discussie

In de VISION-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor de primaire eindpunten PFS en OS van palliatieve behandeling met <sup>177</sup>Lu-PSMA ten opzichte van standaardzorg bij patiënten met een PSMA-positief mCRPC (HR voor PFS: 0,40 (99%-BI: 0,29-0,57,  $p < 0,001$ ); HR voor OS 0,62 (95%-BI:

0,52-0,74,  $p < 0,001$ ) met een verlenging van de mediane PFS met ruim 5 maanden en van de mediane OS met 4 maanden. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria in de palliatieve setting waarin de mediane overleving in de controlegroep 12 maanden of korter is voor een positief advies. Zowel de eindpunten (van OS naar coprimaire eindpunten OS en PFS) als de analyse van de eindpunten, waarbij de PFS niet in de oorspronkelijke *intention to treat*-groep werd geanalyseerd, werd gedurende de studie aangepast. Hiervoor werden wel aanpassingen in het statistisch plan doorgevoerd. De post-hocanalyse liet in de volledige *intention to treat*-populatie een vergelijkbare PFS zien als in de subgroep die na het amendement voor PFS geanalyseerd werd. Het is dus de vraag in hoeverre deze aanpassingen daadwerkelijk nodig zijn geweest om een positief resultaat te bereiken.

Opvallend is dat slechts 40 procent van de patiënten in de VISION-studie eerder behandeling met cabazitaxel had gehad, hoewel dit bij de inclusiecriteria expliciet aangegeven wordt dat patiënten 2 taxanen gehad moesten hebben indien ze hiervoor geschikt waren. Desondanks kreeg 16 procent van de patiënten na beëindiging van de studie alsnog cabazitaxel. Vanwege het ontwerp van de studie, waarbij patiënten alle beschikbare behandelingen gekregen of aangeboden dienden te hebben voor inclusie in de studie, is het onduidelijk wat de winst van  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA is ten opzichte van cabazitaxel of andere cytotoxische behandelingen. In de VISION-studie werd zowel in de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-groep als in de controlegroep vaak behandeling met antiandrogene middelen gegeven als onderdeel van standaardzorg. Bij patiënten die reeds behandeling met antiandrogene therapie hadden gehad, zal de bijdrage van deze middelen beperkt zijn geweest. Voor de Nederlandse praktijk zou dit betekenen dat alleen patiënten voor behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA in aanmerking komen als zij al behandeling met zowel antiandrogenen (abirateron of enzalutamide) als docetaxel en cabazitaxel hebben gehad. Het aantal patiënten dat voor inclusie (17 procent) of na progressie (3 procent) radium-223 kreeg is te klein om uitspraken te kunnen doen over de plaatsbepaling, effectiviteit en veiligheid van dit middel in relatie tot  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Het bijwerkingenprofiel lijkt mild (met

name hematologische toxiciteit). De kosten voor de behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA zijn aanzienlijk, zelfs in vergelijking met de reeds beschikbare relatief dure medicatie voor mCRPC-patiënten.

De minister heeft 30 december 2022 besloten dat  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA in de sluis geplaatst wordt.

Op dit moment is behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA in Nederland mogelijk in een beperkt aantal centra.

## 5. Kosten

De exacte kosten van  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA zijn niet bekend, maar naar verwachting zal een behandeling met mediaan 5 cycli  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ongeveer 100.000,00 euro per patiënt gaan kosten (bron: horizoncscangeneesmiddelen.nl).

## Conclusie

In de hier besproken VISION-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor de primaire eindpunten PFS en OS van palliatieve behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA en standaardzorg ten opzichte van standaardzorg bij uitgebreid voorbehandelde patiënten met een PSMA-positief mCRPC (HR voor PFS: 0,40 [99,2%-BI: 0,29-0,57,  $p < 0,001$ ]; HR voor OS 0,62 [95%-BI: 0,52-0,74,  $p < 0,001$ ]).

Deze resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep 12 maanden of korter is. ←

## Referenties

- Kim YJ, Kim Y-I. Therapeutic responses and survival effects of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43(10): 728-34.
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-103.
- De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(26):2506-18.