

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

8. Mai 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtetraaxetan
(neues Anwendungsgebiet, Prostatakarzinom)**

veröffentlicht am 17. April 2023

Vorgangsnummer 2023-01-15-D-894

IQWiG Bericht Nr. 1538

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vivivodidtetraaxetan (¹⁷⁷Lu-PSMA-617, Pluvicto®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist das erste Verfahren zu diesem neuen Arzneimittel und ein weiteres Verfahren beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Die Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wird in Kombination mit Androgendepressionstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR)-Signalwegs durchgeführt. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Enzalutamid • Cabazitaxel • Olaparib (bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation) • Best Supportive Care 	erheblich	Hinweis	• Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				• Cabazitaxel oder Olaparib als Therapie geeignet	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 831 Patienten zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Standard of Care. Ebenfalls stehen Daten aus TheraP, einer in Australien durchgeführten, offenen, randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel zur Verfügung.
- Voraussetzung für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist die qualitätsgesicherte PSMA-PET.
- In VISION führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber der Standardtherapie zur signifikanten Erhöhung der radiologischen Ansprechrate, zur Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- In TheraP führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel zur signifikanten Erhöhung der radiologischen Ansprechrate, zur Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, zur Reduktion von Schmerzen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die Gesamtüberlebenszeit wurde im Vergleich zu Cabazitaxel nicht verlängert.
- In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) im PSMA-PET CT ein besseres Ansprechen. Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (Region of Interest, ROI).
- Die Nebenwirkungsrate unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 lag höher als unter Standard of Care, niedriger als unter Cabazitaxel. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in VISION bei 11,9%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel beim mCRPC nach Vortherapie mit neuen hormonellen Substanzen (NHA) und Taxanen.

2. Einleitung

Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [1]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.

In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

3. Stand des Wissens

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Sie hat sich in den letzten Jahren gewandelt [2-4]. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

Bei Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (NHA) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden [2]. Optionen sind:

- Umstellung auf einen anderen NHA (New Hormonal Agent): Die Wirksamkeit von NHA nach Vortherapie mit demselben oder einem anderen NHA ist eingeschränkt [2-4]. Tatsächlich führte in einer Studie zur Untersuchung der Sequenz der beiden NHA beim mCRPC die Abfolge Abirateron nach Enzalutamid nur bei 4% der Patienten zu einem PSA-Rückgang > 50%, in umgekehrter Reihenfolge gelang dies zumindest in 31% der Fälle. Das progressionsfreie Überleben (PFS) mit beiden Substanzen betrug jedoch weniger als drei Monate [5].
- Chemotherapie: Cabazitaxel führte bei Patienten, die mit Docetaxel und ARTA (Abirateron, Enzalutamid) vorbehandelt waren, gegenüber Abirateron oder Enzalutamid zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 1,7 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; Median 2,6 Monate) [6].
- Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation: Olaparib führte bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) und Progress nach Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) zur Steigerung der radiologischen Ansprechrate (44 vs 0%), der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,19; Median 6,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; Median 5,7 Monate) im Vergleich zu einer erneuten Androgenrezeptor-gerichteten Behandlung [7, 8].
- ²²³Radium: ²²³Radium führte bei Patienten mit ausschließlich ossären Metastasen und Lymphknotenmetastasen <3 cm gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; Median 3,6 Monate) und zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten ossärer Komplikationen [9, 10]. Entsprechend der von der EMA im Juni 2018 verordneten Einschränkung der Zulassung ist der Einsatz von ²²³Radium weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen. ²²³Radium soll nicht zusammen mit Abirateron und

Prednison/Prednisolon gegeben werden. Bei Einsatz in Kombination mit Enzalutamid sollte eine osteoprotektive Therapie mit Denosumab erfolgen.

Trotz der neuen Therapiemöglichkeiten besteht bei mCRPC-Patienten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Viele Patienten sind in gutem Allgemeinzustand.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 besteht aus dem niedrigmolekularen Liganden des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA) und dem Radioisotop ¹⁷⁷Lu. PSMA ist ein transmembranöses Protein, das konstitutiv in verschiedenen Geweben exprimiert wird: Prostata-Epithel, Dünndarm, den Nierenkanälchen, den Tränen- und Speicheldrüsen sowie im zentralen Nervensystem. PSMA vermittelt die Hydrolyse des Neurotransmitters N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat und von Folsäure. Die Expression von PSMA auf Prostatakarzinom-Zellen ist im Vergleich zur physiologischen Expression in gesunden Geweben bis zu 1.000-fach erhöht. Dies gilt für den Primärtumor und für Metastasen in Knochen, Lymphknoten, Rektum und Lunge.

Der Ligand PSMA-617 bindet über das PSMA-spezifische Glu-Urea-Lys Bindemotiv an die katalytische Domäne des PSMA-Moleküls. Über einen Linker ist PSMA-617 mit dem Chelator DOTA verbunden, der die stabile Komplexbildung mit Radionukliden wie ⁶⁸Ga oder ¹⁷⁷Lu ermöglicht. ¹⁷⁷Lu emittiert niedrig-energetische β -Partikel. Es hat eine Halbwertszeit von 6,7 Tagen.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wird intravenös injiziert. Die Therapie in der Zulassungsstudie bestand aus 4 Infusionen im Abstand von 6 Wochen. Zwei zusätzliche Infusionen waren möglich.

Daten randomisierter Studien zu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim mCRPC sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	rPFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Vision [11]	mCRPC, PSMA+ PET ⁶ , Z. n. NHA ⁶ , Z. n. Taxan ⁶ ,	Standard- therapie ⁷	Standard- therapie + ¹⁷⁷ Lu-PSMA- 617	831	0 vs 44 ⁷	3,0 vs 9,8 0,19 ⁸ p < 0,0001	14,4 vs 20,1 0,60 p = 0,0117
TheraP [12]	mCRPC, PSMA+ PET ⁶ , Z. n. NHA ⁶ , Z. n. Doxetaxel	Cabazitaxel	¹⁷⁷ Lu-PSMA- 617	200	24 vs 49	5,0 vs 7,1 0,62 p = 0,0028	19,6 vs 19,1 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – radiologisches Ansprechen in %; ³ rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ PSMA+ PET - PSMA positives PET, keine diskordante PSMA-Expression; NHA - Z. n. Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz; Taxan – Docetaxel und/oder Cabazitaxel; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im März 2022 durch die FDA und im Dezember 2020 durch die EMA für das mCRPC zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine systemische, antineoplastische Therapie mit Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib (bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation) oder Supportive Care festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Leitlinien. Die Therapie mit ²²³Ra bei Patienten mit ausschließlicher Knochenmetastasierung wird – auch aufgrund der Einschränkungen der Zulassungsbedingungen – derzeit nur selten durchgeführt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Initial gescreent wurden 1179 Patienten, 1003 (85,1%) erhielten ein PET-CT. 126 Patienten erfüllten nicht die PET-Kriterien für den Studieneinschluss. Diese umfassten PET-Negativität oder mindestens eine PET-negative Metastase. Aufgenommen wurden 831 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.

Im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm wurden appliziert:

1 Zyklus	6,2%
2 Zyklen	10,8%
3 Zyklen	15,3%
4 Zyklen	13,0%
5 Zyklen	8,1%
6 Zyklen	46,5%

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt für das Dossier war der 27. Januar 2021 und der 28. Juni 2021.

Darüber hinaus stehen Daten aus TheraP zur Verfügung. TheraP ist eine in Australien durchgeführte, randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Vergleich gegenüber Cabazitaxel. In die Studie wurden Patienten mit einem PSA-Wert > 20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung in der PSMA-PET-CT aufgenommen. Zu den Einschlusskriterien gehörte u.a. eine vorangegangene Behandlung mit Docetaxel; 91 % der Patienten hatten vor Studieneinschluss entweder Abiraterone oder Enzalutamid erhalten. Zum Ausschluss führten FDG-positive, PSMA-negative Läsionen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12, 13].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Zum Datenschnitt fand sich in VISION eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einem Median von 4,2 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,62. Im Studiendesign war Crossover bei Progress nicht vorgesehen. 3 von 280 Patienten im Kontrollarm (1,1%) erhielten ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als Folgetherapie. Das führt nicht zu einer Verzerrung der Analyse zur Gesamtüberlebenszeit. Die am häufigsten eingesetzten Folgetherapien waren Cabazitaxel, Carboplatin und Docetaxel. Hier zeigte sich jeweils ein etwas häufigerer Einsatz im Kontrollarm, aber mit geringgradigen Unterschieden.

In TheraP lag die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 19 und 20 Monaten, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

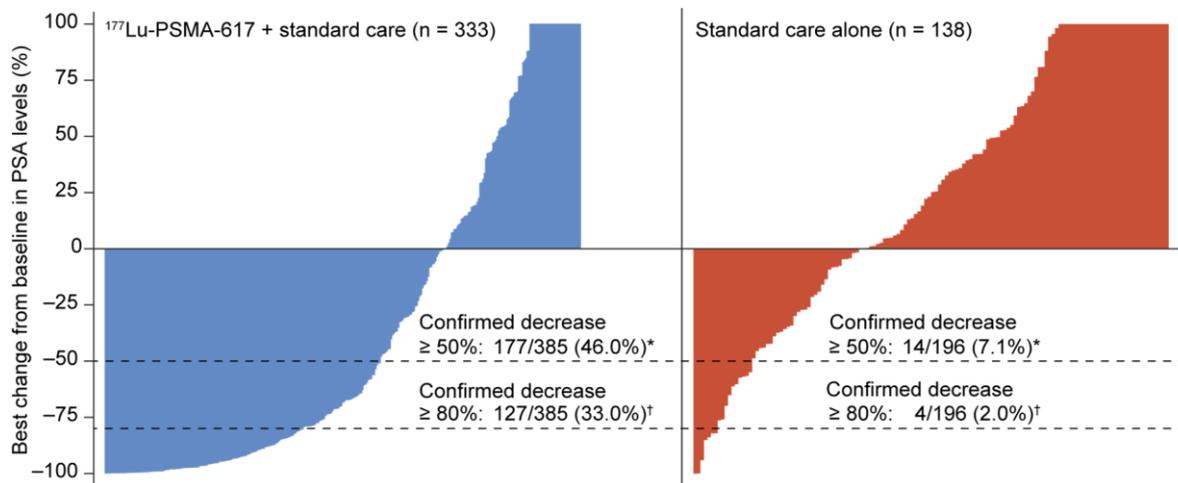
4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

In VISION war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einem Unterschied im rPFÜ von 5,2 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,44. Die radiologische Ansprechrate lag bei 44%.

Das PSA-Ansprechen war einer der sekundären Endpunkte von VISION. Die Daten sind in Abbildung 1 als Waterfall-Plot dargestellt.

Abbildung 1: Ansprechen auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Vergleich zur Standardtherapie [11]



*Odds ratio, 11.19 (95% CI: 6.25, 20.04)

[†]Odds ratio, 23.62 (95% CI: 8.57, 65.11)

Hier zeigt sich ein signifikant häufigerer Abfall des PSA-Wertes um $\geq 50\%$ im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit 46 vs 7,1%.

In TheraP lag die radiologische Ansprechrate bei 49%. Gegenüber Cabazitaxel wurde das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) signifikant verlängert mit einem Median von 2,1 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,62 [12, 13]

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

In VISION wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im FACT-P Vorteile zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vor allem bei den Subskalen zum emotionalen, funktionellen und zum physischen Wohlbefinden sowie in FAPSI-8, dem Advanced Prostate Symptom Index – 8. Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In VISION lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 52,7% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617- und 38,0% im Kontrollarm. Häufigste Nebenwirkungen von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (12,9%), Thrombozytopenie (7,9%), Lymphozytopenie (7,8%) und Fatigue (5,9%). Auf Basis der

publizierten Daten lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,9% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm.

In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 33% und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Es wird eine zusätzliche Subgruppen-Analyse auf der Basis neuer Kriterien vorgeschlagen:

1. Abirateron oder Enzalutamid am besten als Therapie geeignet
2. Cabazitaxel oder Olaparib am besten als Therapie geeignet.

Die zweite Subgruppe umfasst biologisch und klinisch unterschiedliche Patientenpopulationen, die Indikation zum Einsatz von Olaparib ist auf Patienten mit BRCA1/2-Mutation begrenzt. Die Patientenpopulationen sollen nicht vermischt werden.

In der täglichen Versorgung wird es Patienten geben, bei den zwischen einer Therapie mit Cabazitaxel oder ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 entschieden werden muss. Im IQWiG-Bericht wurde die Auswertung der mehrfach publizierten, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus Cabazitaxel nicht berücksichtigt.

Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15].

ESMO-MCBS v1.1 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wurde nach ²²³Radium (Xofigo®) ein weiteres Radiopharmakon für das mCRPC zugelassen. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Aspekte zu diskutieren:

Identifikation der geeigneten Patienten

Voraussetzung für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist der Nachweis der Expression von PSMA. Sinnvoll ist eine Ausrichtung an den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien:

- PSMA positives, qualitätsgesichertes PET
- kein Vorliegen einer diskordanten PSMA-Expression in den Metastasen

Darüber hinaus zeigen die Daten von VISION und von TheraP ein besseres Therapieergebnis für Patienten, die einen hohen standardisierter Uptake Value (SUV), d.h. eine hohe Aufnahme des radioaktiv markierten Liganden in einer Region speziellen Interesses im Vergleich zur Aufnahme im übrigen Körper aufweisen [14].

Endpunkte

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Endpunkt beim mCRPC. Hier zeigte sich in VISION ein signifikanter Unterschied zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Ein Plateau zeichnet sich nach längerer Nachbeobachtungszeit nicht ab. Gegenüber Cabazitaxel führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in TheraP nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, war bei vergleichbarem onkologischem Outcome aber mit einer geringeren Nebenwirkungsrate gegenüber der aktiven Chemotherapie Cabazitaxel vergesellschaftet.

Beim mCRPC ist in dieser Gruppe älterer Patienten mit Einschluss von Probanden bis zum 94. Lebensjahr in VISION insbesondere auch die Lebensqualität von hoher Bedeutung. Hier greifen die Kriterien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, die eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in Kombination mit Parametern der Lebensqualität bewerten. Dieses Kriterium ist in VISION erfüllt. Bei den Parametern des physischen, emotionalen und funktionellen Wohlbefindens zeigten sich im FACT-P-Fragebogen signifikante Unterschiede zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Nebenwirkungen

Im Vordergrund bei den schweren unerwünschten Nebenwirkungen stehen die hämatologischen Parameter. Das ist bei einem Radionuklid mit hoher Anreicherung in Knochen(metastasen) nicht unerwartet. Hier sind regelmäßige Blutbild-Kontrollen erforderlich, ggf. eine Anpassung des Therapieintervalls.

Subpopulationen

Die Therapieoptionen beim mCRPC haben sich seit Planung von VISION erweitert. Entsprechend ist auch ein Vergleich mit weiteren, zugelassenen Arzneimitteln sinnvoll. An erster Stelle steht hier Cabazitaxel. Die Gruppe der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen ist relativ klein. Hier erscheint eine eigene Studie zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus Olaparib schwer durchführbar.

Die Zulassung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit NHA und Taxanen ist eine wertvolle Bereicherung der Therapie in einer Situation mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Juli 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@_@view/html/index.html
4. Fizazi K, Gillessen S: Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol Mar 21, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.02.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015)
5. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S et al.: Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol 20:1730-1739, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30688-6)
6. De Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al.: Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 381:2506-2518, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1911206](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911206)

7. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)
8. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2022485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485)
9. Parker C, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: [10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755)
10. Parker CC, Coleman RE, Sartor O et al.: Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. Eur Urol 73 :427-435, 2018. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.021>
11. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al.: Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 385:1091-1103, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107322](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322)
12. Hofmann MS, Emmett L, Sandhu S et al.: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 397:797-804, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
13. Hofmann MS, Emmett L, Sandhu S et al.: TheraP: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). ASCO Congress 2022. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)
14. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L et al.: PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:1389-1397, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00605-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00605-2)
15. [ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO](#)
16. [Kuo P, Hesterman J, Rahbar K et al.: PET baseline imaging as a prognostic tool for clinical outcomes to \[¹⁷⁷Lu\]Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC: A VISION substudy. ASCO Meeting Abstract 5002, 2022. Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.