



## Lutetium (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraxetan vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Tidig bedömningsrapport 2022-04-15

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tetraxetan ( <sup>177</sup> Lu-PSMA-617)
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Nytt läkemedel
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: V10X (therapeutic radiopharmaceuticals)
<b>Företag</b>	Healioa/Novartis
<b>Indikation, förväntad</b>	Tilläggsbehandling (tredje linjens behandling) vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC).
<b>Verkningsmekanism</b>	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 består av en specifik ligand till PSMA kopplad till radioisotopen <sup>177</sup> lutetium. Läkemedlet binder selektivt till celler som uttrycker tumörmarkören "prostataspecifikt membranantigen" (PSMA) och styr därmed radioisotopen och dess betapartikelstrålning till dessa celler.
<b>Dosering, förväntad</b>	En infusion med 7,4 GBq (200 mCi) var sjätte vecka, i fyra – sex cykler.
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös infusion.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: ansökan inlämnad oktober 2021 [1, 2]. Tidpunkt för förväntat godkännande: våren 2022 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Onkologer, uro-onkologer.
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Prisuppgifter saknas. Kostnaden för Xofigo – radium 223, en isotop för tilläggsbehandling vid kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser, är 231 600 kronor för en hel kur enligt Tandvårds-Läkemedelförmånsverket (TLV) [3].
<b>Behov av specifik diagnostika</b>	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Tillgång till en specifik isotopundersökning (PET-CT) med <sup>68</sup> Ga-inmärkt PSMA-11.
Sjukdomen	
<b>Förekomst</b>	Incidens för prostatacancer oavsett stadie är cirka 9 000 fall per år i Sverige [4, 5]. Prevalensen i Sverige var 108 000 år 2018. Ungefär 2 500 män behandlas varje år i Sverige för mCRPC [3]. Enligt Camilla Thellenberg Karlsson, överläkare i onkologi vid Norrlands universitetssjukhus och områdesansvarig för onkologi i nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer samt prövare i studien VISION, uppskattas tusen patienter kunna bli aktuella för behandling med <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 i Sverige varje år [6].
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	Prognosen vid mCRPC varierar, bland annat beroende av antal metastaser, metastasernas placering samt patientens ålder. Enligt det svenska nationella vårdprogrammet för prostatacancer är



	<p>medianöverlevnaden sex år vid mCRPC, om metastasering är begränsad till lymfkörtlar och om patienten enbart har erhållit hormonell behandling. Enstaka patienter lever i mer än tio år [4].</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><b>Behandlingsriktlinjer vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)</b></p> <p>Första linjens behandling består av olika alternativ:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• docetaxel</li><li>• abirateron i kombination med prednisolon</li><li>• enzalutamid</li></ul> <p>Andra och tredje linjens behandling beror av vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• dozetaxel</li><li>• abirateron</li><li>• enzalutamid</li><li>• kabazitaxel (endast om docetaxel tidigare givits)</li><li>• radium-223 mot skelettmetastaser (i andra linjen enbart om cytostatika inte har kunnat eller inte kan användas)</li></ul> <p>Behandlingsriktlinjer: Nationellt vårdprogram för prostatacancer. Regionala cancercentrum [4]. <a href="https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/">https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/</a></p>

Vetenskaplig dokumentation		
	VISION (NCT03511664) [7, 8]	TheraP (NCT03392428) [9, 10]
<b>Typ av studie</b>	Fas III, randomiserad, kontrollerad öppen multicenterstudie	Fas II, randomiserad, öppen multicenterstudie
<b>Status</b>	Pågående	Avslutad
<b>Antal patienter</b>	831. Medianålder 71 år.	201. Medianålder 72 år.
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mCRPC med minst en metastas</li> <li>• Sjukdomsprogress trots behandling med minst ett antiandrogenpreparat och en eller två behandlingsomgångar med taxaner</li> <li>• Minst en PSMA-positiv lesion på <sup>68</sup>Ga-inmärkt PSMA-11 PET-CT vid baseline och ingen PSMA-negativ lesion</li> <li>• Adekvat organfunktion</li> <li>• Adekvat benmärgsfunktion</li> <li>• ECOG 0–2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mCRPC som tidigare behandlats med docetaxel</li> <li>• Lämplig för behandling med kabazitaxel</li> <li>• Tidigare behandling med läkemedel mot androgenreceptorn var tillåtet</li> <li>• <sup>68</sup>Ga PSMA + 2-<sup>18</sup>F-FDG PET/CT visade PSMA-positiv sjukdom med maximalt värde av standard upptag (SUVmax) &gt; 20 vid ett ställe (site) och minst 10 vid alla övriga ställen med metastas</li> <li>• Progressiv sjukdom med ökande PSA klassificerat enligt Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) criteria, med stigande PSA och PSA ≥ 20 ng/mL</li> <li>• Adekvat njur- och leverfunktion.</li> <li>• Adekvat hematologisk funktion.</li> <li>• ECOG 0–2</li> </ul>
<b>Exklusion, urval</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med systemiska radioisotoper* eller halvkorpsstrålbehandling sex månader innan randomisering</li> <li>• Tidigare PSMA-riktad radioligand-behandling</li> <li>• Systemisk onkologisk behandling (t.ex. cytostatika, immunterapi eller biologiskt läkemedel) månaden innan randomisering</li> <li>• Symtomatisk ryggmärgskompression, eller kliniska eller radiologiska fynd som indikerar risk för ryggmärgskompression</li> <li>• Annat allvarligt medicinskt tillstånd och kognitiv svikt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidigare behandling med kabazitaxel eller <sup>177</sup>Lu-PSMA-617</li> <li>• Annat allvarligt medicinskt tillstånd</li> </ul>
<b>Interventions-behandling</b>	<p><sup>177</sup>Lu-PSMA-617 administrerades intravenöst var sjätte vecka i fyra cykler. Varje behandling hade en radioaktivitet på 7,4 GBq. Efter fyra cykler kunde ytterligare två cykler administreras till patienter som haft effekt av och tolererat behandlingen.</p> <p>Behandlingen kunde ges i kombination med bästa standardbehandling (BSOC). BSOC fick inte innehålla cytostatika, systemiska radioisotoper eller immunterapi.</p>	<p><sup>177</sup>Lu-PSMA-617 administrerades intravenöst var sjätte vecka under maximalt sex cykler. Första behandlingen hade en radioaktivitet på 8,5 GBq, därefter minskade radioaktiviteten med 0,5 GBq per cykel, vilket innebär 6,0 GBq vid eventuell sjätte cykel.</p> <p>I anslutning till behandlingen gjordes SPECT-CT och om upptaget av PSMA var mycket lågt eller sakades avbröts behandlingen.</p> <p>Vid symptomatisk eller radiologisk progress eller om PSA åter började stiga kunde behandlingen fortsätta om patienterna hade fått färre än sex behandlingsomgångar.</p>

<b>Jämförelsearm</b>	BSOC godkänd enligt studieprotokoll. BSOC fick inte innehålla cytostatika, systemiska radioisotoper eller immunterapi.	Kabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> intravenöst var tredje vecka, upp till maximalt 10 cykler. Dessutom gavs prednisolon 10 mg dagligen
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	Signifikant effekt avseende två primära utfallsvariabler:  <b>Röntgenverifierad progressionsfri överlevnad (PFS):</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 8,7 månader (median) BSOC: 3,4 månader (median) Hazard ratio (HR) för progression eller död: 0,40 (99,2% KI: 0,29–0,57)  <b>Medianöverlevnad:</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 15,3 månader BSOC: 11,3 månader HR för död: 0,62 (95% KI: 0,52 - 0,74)	Signifikant effekt avseende primär utfallsvariabel:  <b>Andel med minst 50-procentig minskning av PSA från baseline:</b> LU-PSMA: 66 % (95 % KI: 56–75 %) Kabazitaxel: 37 % (95 % KI: 27–46 %)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<b>Mediantid till första symtomatiska skeletthändelse eller död:</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 11,5 månader BSOC: 6,8 månader HR: 0,50 (95% KI: 0,40 - 0,62)  Behandlingssvar enligt RECIST <b>Komplett respons (CR):</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 9,2 % (17 av 184 patienter) BSOC: 0 % (0 av 64 patienter)  <b>Partiell respons (PR):</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 41,8 % (77 av 184 patienter) BSOC: 3 % (2 av 48 patienter)  <b>Andel med minst 50-procentig minskning av PSA från baseline:</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 46 % BSOC: 7,1 %	<b>Röntgenverifierad progression <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 mot kabazitaxel:</b> HR 0,64 (0,46–0,88) <b>PSA progressionsfri överlevnad <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 mot kabazitaxel:</b> HR 0,60 (0,44–0,83)  <b>Progressionsfri överlevnad efter 12 månader:</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617: 19% (95% KI 12–27) Kabazitaxel: 3% (1–9)
<b>Säkerhet</b>	<b>Andel patienter med allvarliga biverkningar</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSOC: 36,3% (192/529) BSOC: 27,8% (57/205)	<b>Biverkningar grad 3 eller 4:</b> <sup>177</sup> Lu-PSMA-617: 33% (32 av 98 patienter) Kabazitaxel: 53% (45 av 85 patienter)

	<p><b>Andel läkemedelsrelaterade dödsfall:</b>  <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSOC: 3,6% (19/529)            BSOC: 2,9% (6/205)</p> <p><b>Studieavbrott p.g.a. biverkningar:</b>  <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSOC: 11,9% (63/529)            Kontrollgrupp: 7,8% (16/205)</p>	<p><b>Grad 3–4 trombocytopeni:</b>  <sup>177</sup>Lu-PSMA-617: 11 %            Kabazitaxel: 0 %</p> <p><b>Grad 3–4 neutropeni:</b>  <sup>177</sup>Lu-PSMA-617: 4%            Kabazitaxel: 13%</p> <p><b>Studieavbrott p.g.a. biverkningar:</b>  <sup>177</sup>Lu-PSMA-617: 1 %            Kabazitaxel: 4%</p> <p>Patienter i <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-gruppen drabbades mer av muntorrhet och torra ögon jämfört med kabazitaxel. I kabazitaxelgruppen förekom mer diarré, smakerändringar och neuropati jämfört med <sup>177</sup>Lu-PSMA-617.</p>
--	--	--

\*Systemiska radioisotoper: strontium-89, samarium-153, rhenium-186, rhenium-188, radium-223

BSOC: best standard of care

ECOG performance status: Eastern cooperative oncology group performance status. Skala 0 till 5, ju högre siffra desto högre funktionsnedsättning

PSA: prostataspecifikt antigen

PSMA: prostataspecifikt membranantigen

RECIST: response evaluation criteria in solid tumors

SPECT: single photon emission CT



<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	<p>Eftersom fas III-studien VISION var öppen ökar risken för studieavbrott. Initialt i VISION sågs en hög grad av studieavbrott (56 %) i kontrollgruppen jämfört med 1,2 procent i <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-gruppen. Efter ändrade prövningsrutiner minskade studieavbrotten till 16,3 procent i kontrollgruppen jämfört med 4,2 procent i <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-gruppen. Denna påtagliga skillnad kan ha påverkat utfallet.</p> <p>Skillnaden i progressionsfri överlevnad kan också delvis bero på att BSOC inte fick innehålla cytostatika, strålbehandling eller immunterapi, varför resultaten kan ha gynnat <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-gruppen.</p>
<b>Pipeline</b>	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	<p>Enligt databasen Citeline befinner sig ytterligare behandlingar med liknande verkningsmekanism i pipeline:</p> <p>För preparat som består av PSMA-ligander kopplade till <sup>177</sup>lutetium pågår fas III studier på patienter med mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• TX-591 (ATL-101) från Atlab Pharma/Telix</li><li>• PNT-2002 från Point Biopharma.</li></ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<p>Enligt databasen Citeline pågår inga studier på andra indikationer än prostatacancer för <sup>177</sup>Lu-PSMA-617.</p>
<b>Övrigt</b>	
<p>Pågående fas III-studier (NCT04689828 och NCT04720157) undersöker effekten av <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 givet tidigare än i VISION och jämfört med andra behandlingsalternativ.</p>	
<b>Författare</b>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Maria Ljungdahl, Specialistläkare geriatrik ST-läkare klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Carl-Olav Stiller, Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p>	
<b>Referenser</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. European Medicines Agency (EMA). <i>European Medicines Agency decision P/0127/2019</i>. 2019; Available from: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0127/2019-ema-decision-17-april-2019-granting-product-specific-waiver-177lu-psma-617-emea-002419-pip02-18_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0127/2019-ema-decision-17-april-2019-granting-product-specific-waiver-177lu-psma-617-emea-002419-pip02-18_en.pdf</a>.</li><li>2. Novartis. <i>Press release: 17 Sep 2021: Novartis reports positive health-related quality of life data for 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with advanced prostate cancer at ESMO 2021</i>. [cited 2021-11-08]; Available from: <a href="https://www.novartis.com/news/media-">https://www.novartis.com/news/media-</a></li></ol>	



- [releases/novartis-reports-positive-health-related-quality-life-data-177lu-psma-617-radioligand-therapy-patients-advanced-prostate-cancer-esmo-2021.](#)
3. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). *Xofigo (radium-223). Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag*. 2014; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33aaf/1510316360981/Kunskapsunderlag\\_xofigo.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33aaf/1510316360981/Kunskapsunderlag_xofigo.pdf).
  4. Regionala Cancercentrum. *Nationellt vårdprogram för prostatacancer. 22 juni*. 2021 [cited 2021-11-08]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/>.
  5. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Stöd för styrning och ledning. Uppdaterad 2015*. 2014 [cited 2021-12-08]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/brost-prostata-tjocktarms-och-andtarmscancervard/>.
  6. Dagens Medicin. *3 Jun 2021: Tunga bevis för nytta med omtalad prostatabehandling*. 2021 [cited 2021-12-10]; Available from: <https://www.dagensmedicin.se/specialistomraden/cancer/tunga-bevis-for-nytta-med-omtaland-prostatabehandling/>.
  7. Sartor, O., et al., *Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(12): p. 1091-1103. Inklusive supplement.
  8. ClinicalTrials.gov. *NCT03511664 Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION) Dec 2 2021* [cited 2021-12-08]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>.
  9. Hofman, M.S., et al., *[(177)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**(10276): p. 797-804.
  10. ClinicalTrials.gov. *NCT03392428 A Trial of 177Lu-PSMA617 Theranostic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP) Sept 26*. 2019 [cited 2021-12-08]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392428?term=177Lu-PSMA-617&draw=3&rank=13>.

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.



Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.