

Terugkijken om vooruit te kijken - Van Zevalin naar PSMA therapie, in 7 stappen om de valkuilen heen

J. Lavalaye, MD, PhD

*Afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, Sint Antonius ziekenhuis, Nieuwegein, Utrecht
Voorzitter NVNG werkgroep Introductie PSMA therapie*

We staan aan de vooravond van de grootschalige introductie van een veelbelovende nucleaire therapie: Lutetium-177 PSMA ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$) bij patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkarcinoom

(mCRPC). Het werkt goed, heeft weinig bijwerkingen, en is geschikt voor veel patiënten. Deze therapie is in meerdere ziekenhuizen in Nederland beschikbaar en wordt vergoed door de verzekeraar (figuur 1).

Dat klinkt goed, maar we hebben dit als nucleaire gemeenschap eerder meegemaakt. Namelijk de introductie van $[^{90}\text{Y}]\text{Y-ibritumomab tiuxetan}$ (Zevalin) voor non-Hodgkin lymfoom. Een therapie met gerichte bestraling

Lutetium-177-PSMA-617 behandeling van prostaatkanker



Gallium-68-PSMA-11 PET/CT
Baseline



Gallium-68-PSMA-11 PET/CT
na 2 behandelingen lutetium-
177-PSMA-617



Gallium-68-PSMA-11 PET/CT
na 4 behandelingen lutetium-
177-PSMA-617

Figuur 1. PSMA PET scan van patiënt behandeld met $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ therapie met goede respons (Bron: nieuwsbericht prostaatkankerstichting <https://prostaatkankerstichting.nl/theranostics-met-lutetium-177-psma-behandeling/>).

van lymfomen. Een helder principe, een mooi target, CD20 binding aan lymfoomcellen, koppelen aan de bètastraler Yttrium-90 (^{90}Y). En het middel werkte goed. Studies toonden goede resultaten, met opvallend weinig bijwerkingen, en daarmee een behoud van de kwaliteit van leven voor de patiënt. Maar al bij de introductie was er ruis, onduidelijkheid. Er is een versie met ^{90}Y (Zevalin), maar ook een versie met ^{131}I -tositumomab (Bexxar). Zijn die allebei goed? Welke is beter? Patiënt en hematoloog willen het beste middel. Tweede discussiepunt was de dosis, gebruik je een standaard dosis of bepaal je de dosis met voorafgaande dosimetrie? En hoe voer je die uit? Daarbij kwam het ook aan op de samenwerking tussen hematologen en nucleair geneeskundigen, voor afspraken over voorbereiding, toediening en nacontrole. Ook binnen een ziekenhuis bleek dat vaak lastig afstemmen. De financiële afhandeling was een ander discussiepunt. Voor die tijd was het een erg dure therapie, en welke afdeling betaalt dan de rekening? Uiteindelijk werd radio-immunotherapie met Zevalin een marginale speler in het veld. Door iedereen geprezen, met goede papieren, maar een speler op de reservebank. Een grote innovatie die uiteindelijk niet het verwachte succes werd, namelijk reguliere toepassing bij veel patiënten. Er zijn een aantal artikelen verschenen over de lotgevallen van Zevalin, maar een brede terugblik binnen de beroepsgroep ontbreekt (1-5). En vooral, aan de vooravond van weer een veelbelovende therapie, wat zijn de *lessons learned*? Welke valkuilen kunnen we omzeilen?

Terugkijken op radio-immunotherapie

Er is een aantal artikelen waarin wordt teruggekeken op Zevalin. Een

overzichtsartikel uit 2016 noemt 9 specifieke punten, ontleend aan een eerdere enquête uit 2010, in volgorde van bezwaarlijkheid:

1. Er zijn meerdere niet-radioactieve alternatieven
2. Mogelijke beenmergschade en beperking op autologe stamceltransplantatie
3. Mogelijk late toxiciteit
4. Hoge prijs
5. Onvoldoende ondersteunende randomized clinical trials
6. Verwijzing is te ingewikkeld
7. Nucleaire geneeskunde is niet geïnteresseerd
8. Radio-immunotherapie schaadt mijn eigen praktijk
9. Er is geen aanbod in de buurt voor mijn patiënten

Over de vergelijkbare hindernissen bij de introductie van Bexxar worden in een artikel uit 2013 de volgende punten beschreven: a) vertragende regelgeving, b) productieproblemen, c) sterke competitie, d) uitdagende vergoedingsstructuur en e) problemen met verwijzingspatroon. In de discussie komt nog ter sprake: f) discussies over stralingsveiligheid en g) discussies over bijwerkingen (immuunreactie en beenmergdepressie). Deze reacties op Zevalin en Bexxar komen vooral vanuit de hematologische kliniek, hierin ontbreekt de discussie over dosimetrie, die uiteindelijk geen meerwaarde bleek te hebben.

Lessen voor PSMA therapie

Een groot aantal van de struikelblokken bij de introductie van radio-immunotherapie gelden nog steeds. Welke zijn dat en wat kunnen we er als beroepsgroep aan doen? Zeven vinkjes:

1. **Meerdere niet-radioactieve alternatieven.**
De therapeutische mogelijkheden bij mCRPC zijn in 20 jaar enorm veranderd, er is veel keuze en er

is geen evidence based voorkeur voor volgorde of keuze van therapie. Veel hangt dus af van ervaring van de behandelend arts en samenwerking in het behandelteam. Onze huidige multidisciplinaire overleggen zijn een enorme vooruitgang voor de keuze van optimale zorg voor elke patiënt. Dit is de plek voor discussie tussen uroloog, oncoloog, radiotherapeut en nucleair geneeskundige.

2. Mogelijke vroege en late toxiciteit

De bijwerkingen voor ^{177}Lu -PSMA zijn in alle gepubliceerde studies beperkt, zeker als je het vergelijkt met chemotherapie. Speekselklierschade is in de meeste gevallen een aanvaardbare bijwerking. Beenmergdepressie komt voor, maar is vaak pre-existent en het gevolg van uitgebreide skeletmetastasering. Lange termijneffecten op de nierfunctie zijn niet beschreven en niet te verwachten gezien de beperkte stapeling in de nieren.

3. Hoge prijs en uitdagende vergoedingsstructuur

Kosten voor oncologische zorg zijn in 20 jaar fors gestegen met de komst van immunotherapie. De kosten van ^{177}Lu -PSMA therapie liggen geheel in lijn met de kosten van geaccepteerde, nu al toegepaste oncologische behandelingen. Wel moet ervoor worden gezorgd dat deze kosten niet verder verhoogd worden door onnodige extra voorzieningen, zoals bijvoorbeeld klinisch opname. De financiering van dure therapieën moet goed in het oog gehouden worden. Afspraken met de zorgverzekeraars en verdeling van middelen binnen het ziekenhuis moeten voor aanvang goed

vastgelegd zijn. Als het aanbieden van een therapie ten koste gaat de mogelijkheid om een andere behandeling te geven moet dit openlijk besproken worden.

4. Onvoldoende ondersteunende randomized clinical trials

Voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 van Novartis is recent een adequate gerandomiseerde studie gepubliceerd, die significante winst in overleving, progressievrije overleving en kwaliteit van leven aantoonde. Kleinere, niet-gerandomiseerde studies maken [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T eveneens veelbelovend, een fase 3 studie wordt op dit moment nog uitgevoerd. Hoewel chemisch verschillend lijken de farmacologisch kleine verschillen beperkt. Discussie over verschil in effectiviteit tussen twee vrijwel identieke varianten zal de introductie van het hele concept van PSMA therapie hinderen en uiteindelijk beschadigen.

5. Verwijzing is te ingewikkeld

Ook hier hangt het succes mede af van samenwerking in de keten. Dus overleg met oncologen en oncologisch verpleegkundigen. Er is met de introductie van Radium-223 goede ervaring opgedaan, de oncoloog blijft hoofdbehandelaar van de patiënt, de nucleaire geneeskunde

is verantwoordelijk voor de voorbereiding en toediening van de therapie.

6. Verdragende regelgeving en discussies over stralingsveiligheid

Discussies over stralingshygiëne kunnen in een vroeg stadium kortgesloten worden met landelijke afspraken en een uniform protocol.

7. Productieproblemen, beschikbaarheid

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T is vooralsnog maar in een paar centra in Nederland op kleine schaal beschikbaar en brede introductie zal niet binnen een jaar mogelijk zijn. Het is aan de beroepsgroep hier verstandig over te communiceren en afdelingen te ondersteunen.

Conclusie

Een goede nucleaire therapie is geen garantie voor goed gebruik. De introductie is ingewikkeld, deels omdat er veel partijen bij betrokken zijn. Veel patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker kijken uit naar de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie. Het is aan de beroepsgroep om die breed beschikbaar te maken voor die patiënten, die baat bij deze behandeling zullen hebben.

j.lavalaye@antoniuziekenhuis.nl ♦

Referenties

1. Rizzieri D. Zevalin(®) (ibrutumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;105:5-17. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.008
2. Schaefer NG, Huang P, Buchanan JW, Wahl RL. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists. *J Nucl Med.* 2011;52:830-8. doi: 10.2967/jnumed.110.085589
3. Schaefer NG, Ma J, Huang P, Buchanan J, Wahl RL. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of U.S. medical oncologists and hematologists. *J Nucl Med.* 2010;51:987-94. doi: 10.2967/jnumed.109.073155
4. Why Good Drugs Sometimes Fail: The Bexxar Story (2013) Xconomy. Luke Timmerman August 26, 2013 <https://xconomy.com/national/2013/08/26/why-good-drugs-sometimes-fail-in-the-market-the-bexxar-story/>
5. Market Forces Cited in Lymphoma Drugs' Disuse. *New York Times.* Alex Berenson July 14, 2007 <https://www.nytimes.com/2007/07/14/health/14lymphoma.html>