

¹⁷⁷Lutetium-PSMA: verschillende tinten grijs

D.N.J. Wyndaele, MD¹; D.E. Oprea-Lager, MD, PhD²; prof. W.J.G. Oyen, MD, PhD³

¹Onafhankelijk nucleair geneeskundige, Assen; ²Afdeling Beeldvorming, Radboud UMC Nijmegen; ³Afdeling Nucleaire geneeskunde, Rijnstate Arnhem

Sinds de publicatie van de (positieve) uitkomsten van de fase 3 VISION studie (1) is het gebruik van ¹⁷⁷Lutetium [¹⁷⁷Lu] PSMA als behandeling bij gemetastaseerd, castratieresistent prostaatkanker (mCRPC) in een stroomversnelling gekomen. In Nederland komt voornamelijk alleen de magistraal bereide [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T in aanmerking voor vergoeding, niet het EMA-geregistreerde [¹⁷⁷Lu]PSMA-617. Laatstgenoemde radiofarmacon doorloopt momenteel de 'sluisprocedure' voor dure geneesmiddelen.

Bij de meeste patiënten met prostaatkanker (meer dan 90 %) komt in de tumor het Prostaat-Specifiek Membraan Antigeen (PSMA) in verhoogde mate tot expressie. De mate van PSMA expressie lijkt verder toe te nemen met het vorderen van het ziektestadium en met het toenemen van de tumoragressiviteit. Door middel van PSMA-ligand beeldvorming (Gallium-68 [⁶⁸Ga]PSMA / Fluor-18 [¹⁸F]PSMA PET imaging) kan worden bepaald of een tumor een verhoogde expressie van dit antigeen heeft. Ook andere tumoren kunnen verhoogde PSMA expressie tonen. Dit antigeen is ook bekend als glutamaat carboxypeptidase II (GCP II). Ten behoeve van radioligand therapie wordt een PSMA-ligand gekoppeld aan ¹⁷⁷Lu. Dit ligand bindt na toediening selectief aan de PSMA-receptor. Vervolgens wordt het complex geïncorporeerd

in de prostaatkankercel, alwaar het ¹⁷⁷Lu haar β -stralen afgeeft (zie kadertekst 1). Deze straling veroorzaakt DNA-schade en leidt uiteindelijk tot apoptose. Radioligand therapie met [¹⁷⁷Lu]PSMA wordt toegepast bij patiënten met gemetastaseerd, castratieresistent prostaatkanker (mCRPC). Het doel van deze palliatieve behandeling is het bereiken van overlevingswinst door stabilisatie of reductie van het tumorvolume, en behoud van kwaliteit van leven door symptoomvermindering. Momenteel zijn er twee PSMA-liganden die voor radioligand therapie gekoppeld worden aan ¹⁷⁷Lu: PSMA-I&T (een farmacon dat via magistrale bereiding tot stand komt) en het EMA-geregistreerde PSMA-617 (vipivotide tetraxetan).

Indicatie en patiëntselectie

Bij zowel de indicatiestelling als het selecteren van patiënten die geschikt zijn voor [¹⁷⁷Lu]PSMA radioligand therapie is een nauwe, multidisciplinaire samenwerking tussen medisch oncologen, urologen en nucleair geneeskundigen - in een lokaal en/of regionaal uro-oncologie MDO - van groot belang. Tijdens de behandeling, uitgevoerd door de nucleair geneeskundige, blijft de clinicus, meestal de medisch oncoloog, hoofdbehandelaar. Het gestandaardiseerd verzamelen van kwaliteit van leven uitkomsten (naast klinische uitkomsten) van de behandeling wordt aanbevolen. Het onlangs herziene Landelijk NVNG Protocol (2) voor [¹⁷⁷Lu]PSMA radioligand therapie definieert de volgende criteria voor indicatie en

patiëntselectie bij het gebruik van [¹⁷⁷Lu]PSMA (NB: het protocol maakt geen verschil tussen [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T en [¹⁷⁷Lu]PSMA-617).

- histopathologisch bewezen prostaatcarcinoom, gemetastaseerd en castratieresistent (testosteron levels < 1,7 nmol/l);
- indicatie voor behandeling op medische gronden (klachten, progressie);
- chemotherapie (docetaxel en/of cabazitaxel) en eerstelijns nieuwe antihormonale therapie (ARPI) gehad in de castratieresistente setting, tenzij dit medisch gecontra-indiceerd is;
- levensverwachting minimaal 6 maanden;
- hoge PSMA expressie op recente (binnen 2 maanden) PSMA PET scan ([⁶⁸Ga]PSMA, [¹⁸F]DCFPyl, [¹⁸F] JK-7 of [¹⁸F]PSMA-1007);
- activiteit in tumor (SUV_{max}) > normale lever (SUV_{max}) is een voorspeller voor goede respons, alternatief is meerdere "hoog" actieve laesies, breed gedefinieerd als $SUV_{max} > 10$;
- overweeg een FDG PET/CT vooraf, FDG positieve / PSMA negatieve laesies (mismatch) hebben bewezen suboptimale respons;
- contrast enhanced CT thorax-abdomen (voor o.a. detectie eventuele levermetastasen);
- er is besluitvorming in MDO;
- patiënt akkoord met [¹⁷⁷Lu]PSMA behandeling;
- ECOG 0-2, zelfredzaam tijdens opname; de behandeling is in principe een dagbehandeling.

Contra-indicaties voor het gebruik van [¹⁷⁷Lu]PSMA

- beenmergsuppressie:
 - o Hb < 5,5 mmol/l
 - o leucocyten < 2,0 x 10⁹/l
 - o beutrofiële granulocyten < 1.5 x 10⁹/l
 - o trombocyten < 75 x 10⁹/l
 - o laboratorium niet ouder dan 4 weken
- bedreigende metastasen, zoals:
 - o dreigende myelumcompressie (eerst lokale behandeling)
 - o dreigende pathologische fractuur (eerst lokale behandeling)
- onvoldoende zelfredzaamheid gedurende opname:
 - o co-morbiditeit
 - o ernstige, niet controleerbare psychische stoornis
- levensverwachting < 6 maanden
- ECOG ≥ 3
- nierfunctie stoornis:
 - o GFR < 30 ml/min/ 1,73 m² (overweeg nierscintigrafie of echografie ter evaluatie oorzaak post-renale problematiek)
- recente (< 4 weken) myelotoxische therapie met chemotherapie
- radionuclidetherapie of grootveld radiotherapie < 6 weken geleden
- ernstige / langdurige toxiciteit van eerdere [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie
- ernstige incontinentie voor urine

[¹⁷⁷Lu]PSMA-617 in Nederland

In de fase 3 VISION trial (1) leidde behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 tot een mediane radiografische progressie vrije overleving van 8,7 maanden tegenover 3,4 maanden bij standard of care. Ook de overleving was significant verbeterd in de [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 arm, met een mediaan van 15,3 versus 11,3 maanden. Op basis van deze resultaten is het gebruik van [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 in 2022 door de EMA

goedgekeurd (3). De internationale EANM richtlijn adviseert om binnen de geregistreerde indicaties [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 in te zetten (4). In Nederland is [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 eind 2022 op advies van het Zorginstituut Nederland door de minister van VWS ‘in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst’ (5). De patiëntenorganisaties (Prostaat Kanker Stichting, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties) geven in een commentaar aan dat vanwege een relevant lagere incidentie (33% versus 53%) in bijwerkingen graad 3-5, behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 meerwaarde heeft ten opzichte van cabazitaxel.

[¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T in Nederland

Het magistraal bereide [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T is (nog) niet voor registratie aangeboden bij de EMA (of FDA). Wel kan dit farmacon in enkele Nederlandse centra worden bereid en (in hetzelfde centrum) worden toegediend. Hiervoor bestaat in Nederland sinds september 2021 een *add on* tarief (momenteel 9.694 euro). Daarbij geldt ten aanzien van de indicatie dat hiervoor in aanmerking komen: volwassen mannen met mCRPC bij afwezigheid van een betere therapeutische optie. Dat betekent strikt genomen dat de patiënt (in geval van uitsluitend botmetastasen) voorafgaand eerst een behandeling met ²²³Radium moet hebben gehad. Conform het landelijk NVNG protocol (2), moet de behandeling met ²²³Radium langer dan zes weken voor de start van de behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T hebben plaatsgevonden (zie ook kadertekst 2). [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 daarentegen is geïndiceerd in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor pathway-inhibitie (ARPI) voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met

ARPI en op taxaan-gebaseerde chemotherapie. Daarmee kent [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 een breder label dan [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T en kan het in een iets eerder ziektestadium worden ingezet. Momenteel lopen er internationaal twee fase 3 studies met [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T: de SPLASH trial (6) en de ECLIPSE trial (7). De internationale EANM richtlijn adviseert om [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T in te zetten in onderzoeksverband (4). Echter, in Nederland is de productiecapaciteit voor [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T onvoldoende om alle patiënten te behandelen die binnen studieverband hiervoor in aanmerking komen.

Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) is een bèta- en gamma-emitter (T_{1/2} = 162 uur (6,73 dagen)). Het zendt bèta-deeltjes uit, met een maximale en gemiddelde energie van respectievelijk 0.498 MeV en 0,133 MeV, en een maximale en gemiddelde weefselpenetratiediepte van respectievelijk 1,7 mm en 0,23 mm. Het zendt ook gamma-deeltjes uit, van 113 keV (6%) en 208 keV (11%), en daardoor is dit radiofarmacon behalve voor behandeling tevens geschikt voor post-therapie imaging.

²²³Radium is sinds 2013 beschikbaar voor mCRPC-patiënten met symptomatische botmetastasen. De ALSYMPCA-studie toonde aan dat patiënten behandeld met ²²³Radium een gemiddelde overleving van 3,6 maanden langer hadden (8). Deze bevinding werd bevestigd in de ROTOR-studie, die ook aantoont dat ²²³Radium effectief is, zelfs bij patiënten die eerder intensief behandeld

zijn (9). Bovendien verbeterde ²²³Radium de kwaliteit van leven, verminderde het pijn en nam het gebruik van pijnstillers af (10). Er zijn beperkte gegevens over de volgorde van behandeling. De RALU-studie heeft aangetoond dat [¹⁷⁷Lu]PSMA veilig kan worden gegeven na behandeling met ²²³Radium, wat ook werd bevestigd door de observationele REASSURE-studie (11,12). Conform het landelijk NVNG-protocol moet de behandeling met ²²³Radium langer dan zes weken voor de start van de behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T hebben plaatsgevonden.

Een belangrijk verschil tussen ¹⁷⁷Lutetium en ²²³Radium is de aard van de uitgezonden straling: bèta- versus alfastraling. Hoewel er nog geen wetenschappelijke onderbouwing is, wordt verondersteld dat alfastraling effectiever kan zijn bij botmetastasen door het korte bereik en de hogere energie. Bètastraling zou zich goed lenen voor metastasen in weke delen. Op basis van deze overwegingen is ²²³Radium de eerste keuze voor mCRPC-patiënten met selectieve botmetastasen. De combinatie van overlevingswinst,

verbeterde pijn en kwaliteit van leven, samen met de mogelijkheid om [¹⁷⁷Lu]PSMA later veilig in te zetten, ondersteunt het gebruik van de juiste therapie op het juiste moment. ♦

Referenties

1. Sartor O, de Bono JS, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–103
2. De Klerk JMH, Verburg FA, Vogel W. landelijk NVNG protocol 177Lu-PSMA radioligand therapie (177Lu-PSMA-RLT), versie 2 (juni 2024). Zie ook <https://nvng.nl/> en <https://psmaforum.nl>
3. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157605/anx_157605_en.pdf
4. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50: 2830–45
5. Sluisplaatsing Pluvicto®
6. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [¹⁷⁷Lu]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH) NCT04647526
7. 177Lu-PSMA-I&T for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer NCT05204927
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369: 213–23
9. Badrising SK, Louhanepessy RD, Van der Noort V, et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int. J. Cancer*: 2019; 147: 1143–51
10. Badrising SK, Louhanepessy RD, Van der Noort V, et al. Integrated analysis of pain, health-related quality of life, and analgesic use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Radium-223. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022; 25: 248–55
11. Rahbar K, Essler M, Pabst KM, et al. Safety and survival outcomes of 177Lu-prostate-specific membrane antigen therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with prior 223Ra treatment: the RALU study. *J Nucl Med*. 2023; 64: 574–8
12. Sartor O, La Fougère, Essler M, et al. 177Lu-Prostate-specific membrane antigen ligand after 223Ra treatment in men with bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: real-world clinical experience. *J Nucl Med*. 2022; 63 410-4