



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 DEN HAAG

205005754

Datum 12 maart 2025
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel lutetium vipivotide tetraxetan, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) voor prostaatkanker

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Mw. N. Stam

warcg@zinl.nl

Onze referentie

2025005754

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van lutetium (¹⁷⁷Lu) - vipivotide tetraxetan, hierna ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Aandoening

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 13.000 mannen de diagnose prostaatkanker. Prostaatkanker groeit meestal langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Wanneer er sprake is van uitgezaaide (gemetastaseerde) prostaatkanker, daalt de kans op overleven aanzienlijk. De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker bij diagnose is meer dan 90%, maar bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%. In het begin van de behandeling, wanneer er nog sprake is van hormoongevoelig prostaatcarcinoom, wordt vaak hormoontherapie gegeven. Door afname van de testosteronspiegels, neemt de tumorgroei af. Als de tumorgroei niet meer voldoende reageert op de hormoonbehandeling, is er sprake van castratieresistent prostaatcarcinoom. Patiënten worden meestal behandeld met chemotherapie (docetaxel of cabazitaxel), een androgeenreceptor pathway-remmer (ARPI: enzalutamide, abirateron, darolutamide) of best ondersteunende zorg.

Geregistreerde indicatie

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie (ARPI) en met op taxaan gebaseerde chemotherapie.

Claim registratiehouder

Bij de geregistreerde indicatie heeft ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) in combinatie met ADT een meerwaarde ten opzichte van:

- Cabazitaxel bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie; en
- Best ondersteunende zorg bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën óf met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en niet meer in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

12 maart 2025

Onze referentie

2025005754

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in combinatie met ADT voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de behandeling van volwassen patiënten met PSMA-positief gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker.

- Bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie, is er sprake van een gelijke waarde ten opzichte van cabazitaxel. Voor deze groep adviseert het Zorginstituut u daarom om ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van cabazitaxel.
- Bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën óf met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en niet meer in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel, is er sprake van een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg. Voor deze groep adviseert het Zorginstituut u daarom om ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 op te nemen in het basispakket, mits de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen sterk kan worden verlaagd. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data namelijk zeer ongunstig. Op basis van de kosteneffectiviteitsanalyse zou een prijsdaling van 90% aan de orde moeten zijn. Het Zorginstituut adviseert echter om rekening te houden met de prijs van de apotheekbereiding van lutetium (¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T), welke behoort tot vergoede zorg, en mogelijke concurrentie van andere lutetium-bevattende behandelingen vanaf 2026.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015)

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 maart 2025

Onze referentie
2025005754

Integrale weging pakketcriteria

Achtergrond

Patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker die al in een eerdere lijn docetaxel (op taxaan gebaseerde chemotherapie) en een ARPI (enzalutamide, abirateron, darolutamide) hebben gehad, worden op dit moment meestal behandeld met cabazitaxel (op taxaan gebaseerde chemotherapie). Patiënten die niet meer in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie, of reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld, worden meestal behandeld met best ondersteunende zorg. Ook bestaan er voor specifieke subpopulaties nog behandelopties: olaparib bij een BRCA-mutatie, radium-223 wanneer er alleen sprake is van botmetastasen en de niet-geregistreerde apotheekbereiding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T bij afwezigheid van een betere therapeutische optie.

In overleg met de relevante beroepsgroepen zijn drie verschillende patiëntengroepen gedefinieerd die behandeld kunnen worden met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617:

- **Groep 1:** na behandeling met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie in patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel;
- **Groep 2:** na behandeling met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie in patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel
- **Groep 3:** na behandeling met een ARPI en twee taxaan bevattende chemotherapieën (namelijk, docetaxel en cabazitaxel).

Voor groep 1 beschouwt het Zorginstituut cabazitaxel als standaardbehandeling en voor groep 2 en 3 best ondersteunende zorg. Vanwege de beperkte inzet van olaparib, radium-223 en ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in specifieke subpopulaties is er in de beoordeling vanwege pragmatische redenen niet vergeleken met al deze behandelopties.

Stand van de wetenschap en praktijk

Groep 1: vergelijking met cabazitaxel

De effectiviteit en veiligheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel is onderzocht in een open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde, fase II-studie (TheraP). Bij een mediane follow-up duur van 35,7 maanden was er geen sprake van een klinisch relevant langere overleving. Kwaliteit van leven verschilde ook niet klinisch relevant tussen beide behandelingen. Graad 3-4 ongunstige effecten

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

kwamen minder vaak voor bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel, maar dit resulteerde niet in een verschil in het aantal patiënten die de behandeling staakte vanwege deze ongunstige effecten.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met cabazitaxel.

Datum
12 maart 2025
Onze referentie
2025005754

Groep 2+3: vergelijking met best ondersteunende zorg

De onderbouwing van de effectiviteit en veiligheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg is gebaseerd op de open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde, fase III VISION-studie, waarin ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 toegevoegd aan best ondersteunende zorg vergeleken is met best ondersteunende zorg alleen. Bij een mediane follow-up duur van ongeveer 20 maanden was de mediane overleving klinisch relevant langer in de groep die werd behandeld met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van de controlegroep volgens de PASKWIL2023-criteria. Kwaliteit van leven verschilde niet klinisch relevant tussen de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en de controlearm. Er is sprake van een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten. Omdat er vergeleken is met best ondersteunende zorg is dit te verwachten en daarom acceptabel.

Er is sprake van onzekerheid over de gevonden effecten in de VISION studie, omdat er sprake is van een hoge mate van uitval in de controle-arm, de studiepopulatie heterogeen is en daarnaast niet helemaal aansluit bij de Nederlandse praktijk.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de WAR, geconcludeerd dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bij genoemde indicaties een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met best ondersteunende zorg.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke waarde met cabazitaxel bij groep 1 heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit voor deze groep niet beoordeeld. Vanwege de meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij groep 2 en 3 heeft het Zorginstituut voor deze groepen wel de kosteneffectiviteit beoordeeld.

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is volgens het Zorginstituut te optimistisch ingeschat. Het Zorginstituut acht aanpassingen van de extrapolaties, utiliteiten en kosten van vervolg- en gelijktijdige behandelingen noodzakelijk om tot analyses te komen van voldoende kwaliteit en die kunnen worden gebruikt voor besluitvorming. De kosteneffectiviteitsschatting van deze door het Zorginstituut aangepaste analyse ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt €436.725 per QALY voor groep 2 en €506.684 per QALY voor groep 3. Bij een referentiewaarde van €80.000 zou de prijs van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 met 90% moeten zakken om kosteneffectief te zijn.

Apotheekbereiding

In Nederland is sinds een aantal jaren een apotheekbereiding van lutetium (¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T) beschikbaar voor patiënten met gemetastaseerd castratieresistente

prostaatkanker die geen andere behandelopties meer hebben. Dit is een andere vorm van lutetium dan ^{177}Lu -PSMA-617. ^{177}Lu -PSMA-I&T wordt op dit moment vergoed voor patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker bij afwezigheid van betere therapeutische opties. Belangrijk om op te merken is dat ^{177}Lu -PSMA-I&T geen geregistreerd product is, wat betekent dat er andere kwaliteitseisen aan de orde zijn ten opzichte van het geregistreerde ^{177}Lu -PSMA-617. Ook zijn er geen klinische studies uitgevoerd waarin de effectiviteit van specifiek ^{177}Lu -PSMA-I&T op harde uitkomsten zoals overleving is onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker die zijn behandeld met ARPI en ten minste één op taxaan gebaseerde chemotherapie. In de richtlijn van de *European Association of Nuclear Medicine* en de *American Society of Nuclear Medicine* staat beschreven dat de farmacokinetiek en dosimetrie van ^{177}Lu -PSMA-I&T vergelijkbaar is met die van ^{177}Lu -PSMA-617. Op basis hiervan en op basis van de TheraP studie van ^{177}Lu -PSMA-617 is door de zorgverzekeraars beoordeeld dat ^{177}Lu -PSMA-I&T vergoed kan worden. ^{177}Lu -PSMA-I&T is beschikbaar in enkele ziekenhuizen. Op dit moment lijkt het niet mogelijk om alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met lutetium met de apotheekbereiding te behandelen. ^{177}Lu -PSMA-I&T kost €33.728 per patiënt per behandeling van 4 cycli (van 8 weken) en is daarmee goedkoper dan de behandeling met ^{177}Lu -PSMA-617 wat circa €87.570 per patiënt per behandeling van 4,5 cycli (van 6 weken) kost.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 maart 2025

Onze referentie
2025005754

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 1.033 patiënten per jaar met ^{177}Lu -PSMA-617 voor gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per behandeling komen uit op €87.570. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 90 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van cabazitaxel en de apotheekbereiding ^{177}Lu -PSMA-I&T komt de budgetimpact in jaar 3 op € 70 miljoen. Hierbij wordt uitgegaan van behandelkosten van €19.446 per patiënt voor cabazitaxel en €33.728 per patiënt voor ^{177}Lu -PSMA-I&T.

Er bestaat veel onzekerheid over de patiëntaantallen. In twee scenarioanalyses is daarom gevarieerd in aannames omtrent deze patiëntaantallen, wat resulteert in een budgetimpact van € 61 tot € 100 miljoen in jaar 3.

Maatschappelijke weging (ACP-advies)

De Adviescommissie Pakket (ACP) ziet het belang dat ^{177}Lu -PSMA-617 beschikbaar komt voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker waarvoor geen andere behandelopties meer mogelijk zijn. De commissie adviseert ^{177}Lu -PSMA-617 niet op te nemen in het basispakket, tenzij een prijsonderhandeling resulteert in een forse daling van de vraagprijs. Een jaarlijkse prijs op het huidige niveau van de prijs voor de ziekenhuisbereiding zou vanuit het maatschappelijk perspectief aangewezen zijn. De commissie adviseert om dit mee te wegen bij de prijsonderhandeling. De commissie is zich ervan bewust dat hiermee ondoelmatige zorg in stand wordt gehouden. De commissie adviseert daarom een prijsarrangement voor de duur van maximaal twee jaar omdat er indicatie-uitbreidingen aankomen voor dit product en gezien het continu veranderende behandelandschap.

Concluderend adviseert het Zorginstituut u ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor de genoemde indicatie op te nemen in het verzekerde pakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen voldoende daalt, zoals hierboven beschreven.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Datum
12 maart 2025

Onze referentie
2025005754

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over het sluisgeneesmiddel lutetium (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) bij patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker¹

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 21 februari 2025 gesproken over de vraag of lutetium (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®), hierna aangeduid als lutetium, gecombineerd met androgeendeprivatietherapie (ADT), en eventueel een androgeenreceptor pathway-inhibitie (ARPI) voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker, moet worden opgenomen in het basispakket.

Inspiraak

Tijdens de vergadering hebben de gezamenlijke patiëntenorganisaties (Prostaatkankerstichting en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)), de gezamenlijke beroepsgroepen (Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)) en de fabrikant Novartis gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van de sprekers beschreven.

Patiëntenorganisaties Prostaatkankerstichting en NFK

De spreker gaat in op de kwaliteit van leven en op de huidige beschikbaarheid van lutetium. Wat betreft de kwaliteit van leven geeft de spreker aan dat bijwerkingen van de behandeling in aard en ernst zeer verschillend zijn. De spreker is verrast dat in de kleine studie die het Zorginstituut geïnccludeerd heeft voor de beoordeling, pijn wordt genoemd als belangrijkste bijwerking. In een grotere studie die het Zorginstituut aanhaalt is dit niet de belangrijkste bijwerking. Andere bijwerkingen zoals een zeer droge mond en ernstige diarree zijn veel beperkter bij behandeling met lutetium in vergelijking met chemotherapie, waardoor de patiënt een duidelijke voorkeur heeft voor een behandeling met lutetium. Een belangrijk punt met betrekking tot de ziekenhuisbereiding als alternatief is de beperkte beschikbaarheid ervan, wat maakt dat er ongelijke toegang is voor patiënten. Op een vraag van de commissie of patiëntenorganisaties genoeg zouden nemen met de ziekenhuisbereiding wanneer deze voldoende beschikbaar zou zijn, antwoordde spreker bevestigend, mits vast zou staan dat deze qua klinisch effect volledig vergelijkbaar is met het commerciële product.

Beroepsgroepen NVNG, NVU en NVMO

De sprekers benoemen vier punten die van belang zijn. Ten eerste dat het gaat om een effectief product waarvan de bijwerkingen gunstig afsteken ten opzichte van chemotherapie. Ten tweede dat de beschikbaarheid van de ziekenhuisbereiding onder druk staat en dat de

¹ De tekst is aangepast naar aanleiding van opmerkingen van Zorgverzekeraars Nederland over de kwaliteit van apotheekbereidingen.

kwaliteit daarvan minder goed is dan van een commercieel product dat qua productie moet voldoen aan strengere kwaliteitseisen. Bovendien is het niet aan patiënten uit te leggen dat zij niet in het hele land gelijke toegang hebben tot deze behandeling. Ten derde wordt genoemd dat therapeutische radiofarmaca een geheel nieuwe klasse van behandelmogelijkheden van kanker vormt die in veel omringende Europese landen al beschikbaar is. Ten vierde geven de insprekers aan dat het niet vergoeden van dit middel niet past binnen de visie van minister van VWS dat Nederland toonaangevend moet blijven in het ontwikkelen van innovatieve radiofarmaca en dat het ministerie daarom fors heeft geïnvesteerd in de bouw van een nieuwe productiefaciliteit in Petten (de Pallasreactor).

Fabrikant Novartis

De fabrikant gaat in op de beoordeling door het Zorginstituut en op de rol van Novartis binnen de innovatiecyclus. De fabrikant uit bezwaren tegen het oordeel van het Zorginstituut dat lutetium niet voor de volledige patiëntengroep een meerwaarde heeft en geeft aan dat deze conclusie ook impact heeft gehad op de economische beoordeling. Zij vindt dat het Zorginstituut tot onrealistische conclusies komt om tot een maatschappelijk aanvaardbare prijs te komen. Verder vindt de fabrikant het opmerkelijk en zorgwekkend dat met steun van zorgverzekeraars een ongeregistreerd geneesmiddel dat niet voldoet aan de kwaliteitseisen die gelden voor geregistreerde producten, direct tot het basispakket is toegelaten op basis van de studiedata van lutetium. Tot slot wijst ook de fabrikant op het belang van de Nederlandse ambities met betrekking tot de nucleaire geneeskunde en het innovatieklimaat en geeft zij aan graag snel financiële afspraken te willen maken zoals in veel andere landen.

Naar aanleiding van het betoog van de insprekers heeft de commissie aan een vertegenwoordiger van Zorgverzekeraars Nederland (ZN), die beschikbaar was voor vragen van de commissie, gevraagd hoe zorgverzekeraars kijken naar de beschikbaarheid van de ziekenhuisbereiding. ZN gaf aan dat uit een uitvraag onder de leden niets is gebleken van een capaciteitstekort.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie

- Het betreft een palliatieve behandeling van een groep patiënten met prostaatkanker waarvoor geen andere behandelopties meer mogelijk zijn. Vanwege de slechte prognose is er sprake van een hoge ziektelast van 0,92-0,94;
- Na overleg met de verschillende beroepsgroepen ziet het Zorginstituut momenteel drie verschillende patiëntengroepen die behandeld kunnen worden met lutetium op twee verschillende plaatsen in het behandelalgoritme;
- Lutetium voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor één plaats in het behandelalgoritme is sprake van een gelijke waarde aan cabazitaxel, voor de andere twee geldt een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling (best ondersteunende zorg). Het Zorginstituut hanteert in principe het beleid dat bij gelijke effectiviteit een gelijk prijsadvies geldt, tenzij er argumenten zijn om hiervan af te wijken;
- Hoeveel patiënten in aanmerking komen is onzeker gezien het continu veranderende behandelandschap, maar zal waarschijnlijk liggen tussen de 923 en 1.419 patiënten. De kosten per patiënt per jaar bedragen €87.570. De totale kosten van behandeling met lutetium liggen rond de €90 miljoen (minimaal €81 en maximaal €124 miljoen) in het derde jaar;
- De kosten van cabazitaxel bedragen circa €19.446 per patiënt per jaar.
- Bij een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY is lutetium niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de twee indicaties waarvoor een meerwaarde is aangetoond.
- De vraagprijs van lutetium moet met tenminste 90% dalen om onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY te komen;
- Er bestaat onzekerheid over de effectiviteit door een hoge mate van uitval in de controlegroep en de heterogeniteit van de studiepopulatie;
- Het betreft een nieuw geneesmiddel (1^e indicatie);
- Momenteel is er in Nederland een ziekenhuisbereiding beschikbaar waarvan wordt aangenomen dat deze wat betreft effectiviteit gelijkwaardig is met het geregistreerde product. Deze is met ongeveer €33.728 per patiënt per behandeling van 4 cycli (van 8

weken) goedkoper dan de behandeling met lutetium van €87.570 per patiënt (4,5 cycli van 6 weken).

- Er lopen studies naar de inzet van lutetium in een eerdere behandel lijn of gecombineerd met een ARPI.

Overwegingen van de commissie

- Tijdens de discussie zijn er geen argumenten genoemd tegen het advies van gelijke prijs voor de plaats in het behandelalgoritme waarvoor het Zorginstituut een gelijke waarde ziet; de discussie in de commissie heeft zich toegespitst op wat een maatschappelijk aanvaardbare prijs is voor de twee situaties waarvoor het Zorginstituut een meerwaarde van lutetium ziet;
- De commissie vindt het argument dat door sommige sprekers is ingebracht over het economische en innovatieve belang van Nederland als voorloper op het gebied van innovatieve radiofarmaca niet relevant voor een advies over de toelating van deze behandeling tot het basispakket. Het gaat hier om de zorg voor patiënten;
- De commissie vindt de reflecties van patiëntenorganisaties en de beroepsgroepen over de beschikbaarheid van de ziekenhuisbereiding in het hele land belangrijk;
- De ziekenhuisbereiding zal niet meer beschikbaar zijn als er een geregistreerd product wordt opgenomen in het basispakket voor dezelfde indicatie(s);
- De kostprijs van de ziekenhuisbereiding is weliswaar veel lager dan de vraagprijs van het geregistreerde product, maar ook de ziekenhuisbereiding is niet kosteneffectief;
- De commissie vindt dat de kostprijs van de ziekenhuisbereiding inzichtelijk maakt dat complexe behandelingen, zoals deze behandeling met lutetium, gepaard gaan met bijzonder hoge kosten;
- Dat neemt niet weg dat de commissie vindt dat de vraagprijs substantieel moet dalen om tot een maatschappelijk aanvaardbare prijs te komen. Dat de kosten per QALY zo hoog zijn, komt doordat lutetium beperkt levensverlenging toevoegt. Dat moet terugkomen in de onderhandelde prijs. Aan de andere kant ziet de commissie ook redenen om een kosteneffectiviteit van meer dan de referentiewaarde te accepteren. De redenen daarvoor zijn:
 - Op dit moment wordt al betaald voor een niet kosteneffectieve behandeling met ziekenhuisbereiding;
 - Het gaat om een nieuwe klasse van geneesmiddelen waarvan naar verwachting op termijn de prijs zal gaan dalen;
 - De bijwerkingen van lutetium zijn gunstiger dan de chemotherapiebehandeling waarmee is vergeleken;
 - Met de vergoeding komt een geregistreerd product beschikbaar dat in principe de voorkeur heeft van patiëntenorganisaties en de beroepsgroepen boven een apotheekbereiding, mede omdat het beschikbaar komen van een geregistreerd product een einde kan maken aan de ongelijke toegang die patiëntenorganisaties en beroepsgroepen ervaren.

Advies

De commissie ziet het belang dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beschikbaar komt voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker waarvoor geen andere behandelopties meer mogelijk zijn. Naast de patiënten waar dit advies over gaat, weegt de commissie mee wat opname in de basisverzekering betekent voor patiënten met andere aandoeningen en toekomstige patiënten.

Alles afwegende, adviseert de commissie om ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niet op te nemen in het basispakket, tenzij een prijsonderhandeling resulteert in een forse daling van de vraagprijs. Een jaarlijkse prijs op het huidige niveau van de prijs voor de ziekenhuisbereiding zou vanuit het maatschappelijk perspectief aangewezen zijn. De commissie adviseert om dit mee te wegen bij de prijsonderhandeling. De commissie is zich ervan bewust dat hiermee ondoelmatige zorg in stand wordt gehouden. De commissie adviseert daarom een prijsarrangement voor de duur van maximaal twee jaar omdat er indicatie-uitbreidingen aankomen voor dit product en gezien het continu veranderende behandelandschap.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) bij de behandeling van castratieresistent gemetastaseerd prostaatkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | December 2024

Colofon

Zaaknummer	2022048593
Volgnummer	2024042972
	NStam@zinl.nl
	Mevr. drs. N. Stam, plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Auteur(s)	Mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	13
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	13
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	Resultaten	16
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	17
3.3	Gunstige effecten interventie	20
3.3.1	Overige overwegingen	24
3.4	Ongunstige effecten	25
3.4.1	Overige overwegingen	28
3.5	Ervaring	28
3.6	Toepasbaarheid	28
3.7	Gebruiksgemak	29
4	Eindbeoordeling	30
4.1	Bespreking relevante aspecten	30
4.2	Eindconclusie	33
5	Farmacotherapeutisch Kompas	34
5.1	Oud advies	34
5.2	Nieuw advies	34
	Bijlage 1: Zoekstrategie	35
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	36
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	37
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	38
	Bijlage 5: Baseline tabel	39
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	42

Bijlage 7: GRADE evidence profiel	43
Literatuur	47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ADT	Androgeendeprivatietherapie
AR	Androgeenreceptor
ARPI	Androgeen-receptor pathway-inhibotr
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSC	Best supportive care/best ondersteunende zorg
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CRPC	Castratieresistent prostaatcarcinoom
EAU	European Association of Urology
EMA	European Medicine Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European public assessment reports
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FU	Follow up
GnRH	Gonadotropin-releasing hormoon
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartile range
ITT	Intention-to-treat
LDH	Lactaatdehydrogenase
M(C)ID	Minimaal (klinisch) relevant verschil (minimal [clinically] important difference)
mCRPC	Gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom
mHSPC	Gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatcarcinoom
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVNG	Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
OS	Overall survival/algehele overleving
PCWG3	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3
PET/CT	Positron-emissietomografie/computertomografie
PFS	Progressievrije overleving
PSA	Prostaatspecifiek antigeen
PSMA	Prostaatspecifiek membraan antigeen
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RMST	Residual Mean Survival Time
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	Serious adverse events
SE	Standard error/standaardfout
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VAS	Visual Analogue Scale

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van (¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan (afkorting: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; Pluvicto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met androgeenreceptor pathway-inhibitie (ARPI) en met op taxaan gebaseerde chemotherapie. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is daarbij vergeleken met cabazitaxel en best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Directe vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel

Bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie, is ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met cabazitaxel. Op basis van de resultaten van de open-label, fase II TheraP-studie, waarin ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (n=99) direct werd vergeleken met cabazitaxel (n=101), werd er geen statistisch significant verschil gevonden in overlevingswinst (HR 0,97 [0,70 – 1,35]) bij een mediane follow-up duur van 35,7 maanden. Ook de kwaliteit van leven, gemeten met de globale gezondheidstoestand van de EORTC-QLQ-C30, verschilde niet statistisch significant tussen beide behandelingen. Ongunstige effecten, gemeten met graad 3-4 ongunstige effecten, traden op in 33% van de patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm versus 45 van de 85 patiënten (53%) in de cabazitaxel-arm. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende relatief risico (RR) is 0,62 (95% BI 0,44 – 0,87). Dit betekent dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 klinisch relevant minder graad 3-4 bijwerkingen heeft dan cabazitaxel. Stakers als gevolg van ongunstige effecten kwamen voor bij 1,0% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm versus 3,5% in de cabazitaxelarm. Het post-hoc berekende RR was 0,30 (95% BI 0,03 – 2,85). Gelet op de lage aantallen en het zeer brede 95%-betrouwbaarheidsinterval is deze uitkomst echter zeer onzeker.

De gunstige effecten (overleving, kwaliteit van leven) bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zijn vergelijkbaar met die van cabazitaxel. De patiëntenverenigingen geven aan dat de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandeling als minder zwaar wordt ervaren dan de behandeling met een taxaan. Uit de TheraP-studie kwam naar voren dat graad 3-4 bijwerkingen klinisch relevant minder vaak voorkomen op de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Het verschil wordt echter met name bepaald door neutropenie, wat vaker voorkomt bij cabazitaxel, terwijl dit een bijwerking is waar een patiënt niet veel last van hoeft te hebben. Anderzijds komt graad 3-4 pijn weer vaker voor bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Het hogere percentage van graad 3-4 ongunstige effecten op cabazitaxel resulteerde niet in meer stakers, hetgeen iets zegt over de ernst en de verdraagbaarheid van de bijwerkingen. Daarnaast ziet de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel als gelijkwaardige producten. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie ziet zelfs een plek voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ná behandeling met cabazitaxel, tenzij behandeling met cabazitaxel niet mogelijk is. Hierdoor is de meerwaarde van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 onvoldoende aangetoond en komt het Zorginstituut tot de conclusie dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 een **gelijke waarde** heeft ten opzichte van cabazitaxel bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en in aanmerking komen voor behandeling met een tweede taxaan.

Directe vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg

Bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens niet meer in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel óf reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld, is ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met best ondersteunende zorg. Op basis van de open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde, fase III-studie (VISION) resulteerde behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 toegevoegd aan "standard care" bij een mediane follow-up duur van ongeveer 20 maanden in een klinisch relevant langere overleving t.o.v. "standard care" alleen (HR 0,62 [95% BI 0,52 – 0,74]; mediane OS 15,3 maanden [95% BI 14,2 – 16,9] t.o.v. 11,3 maanden [95% BI 9,8 – 13,5]). Dit effect op OS is lastig te interpreteren vanwege de grote uitval van patiënten uit de controlearm direct na randomisatie (*attrition bias*).

Een deel van de patiënten wilde niet gerandomiseerd worden naar de inferieure controlearm, bestaande uit weinig tot geen levensverlengende opties. Daarnaast mochten patiënten ook meedoen aan de studie als zij niet behandeld wilden worden met cabazitaxel. De aanname is dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 minder en andersoortige bijwerkingen heeft dan cabazitaxel. Door de grote uitval is de randomisatie hoogstwaarschijnlijk niet meer in stand gebleven. Verschillende sensitiviteitsanalyses waarin gecorrigeerd werd voor de drop-outs, uitgevoerd in opdracht van het EMA, lieten echter een redelijk consistent beeld zien in termen van het effect op OS. In een conservatief scenario, waarin de drop-outs uit de controlearm zijn geïmputeerd voor relatief gezonde patiënten, is het effect statistisch significant, maar niet klinisch relevant (HR 0,80 [95% BI 0,67 – 0,96]). Kwaliteit van leven, gemeten met de FACT-P-vragenlijst, verschilde niet statistisch significant tussen de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en de controlearm. Er is sprake van een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten. Omdat er vergeleken is met “standard care” is dit echter te verwachten.

Op basis van de VISION-studie wordt voor de gehele populatie een klinisch relevant effect op de overleving aangetoond. In een conservatief scenario, waarbij gecorrigeerd wordt voor de differentiële uitval, blijft er sprake van een statistisch significant effect. In subgroepanalyses blijkt dat in beide subgroepen (voorbehandeling met één en twee taxanen) sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving. Of patiënten behandeld met één taxaan daadwerkelijk niet fit waren voor een tweede taxaan lijkt grotendeels onjuist. Deze patiënten hadden namelijk een langere mediane OS dan patiënten uit de TheraP-studie die wél in aanmerking kwamen voor cabazitaxel. Met name voor patiënten behandeld met twee taxanen bestaan weinig tot geen effectieve standaardtherapieën. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 biedt daarmee een extra, mogelijk levensverlengende, behandeloptie. Het Zorginstituut komt daarmee tot de conclusie dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 een **meerwaarde** heeft t.o.v. best ondersteunende zorg bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën óf met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel.

Conclusies

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft een **gelijke waarde** ten opzichte van behandeling met cabazitaxel bij patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft een **meerwaarde** ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën óf met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en niet meer in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 december 2024

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan (afkorting: ^{177}Lu -PSMA-617; Pluvicto®) bij gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) type toedieningsvorm 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie/infusie ^[1]

Geregistreerde indicatie: Pluvicto® in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie (ARPI) en met op taxaan gebaseerde chemotherapie.

Claim van de registratiehouder: Bij patiënten met progressieve PSMA-positief mCRPC die voorheen behandeld zijn met ARPI en taxaan-gebaseerde chemotherapie, of bij afwezigheid van een betere therapeutische optie, heeft de behandeling met ^{177}Lu -PSMA-617 in combinatie met ADT met of zonder ARPI, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van zorg volgens de beste standaard (BSC), cabazitaxel en radium-223.

Doseringsadvies: De aanbevolen dosering ^{177}Lu -PSMA-617 is één intraveneuze injectie van 7,4 GBq ($\pm 10\%$) per cyclus van 6 weken (± 1 week) met een maximum van 6 cycli. Medische castratie middels een gonadotropin-releasing hormoon (GnRH) analoog dient gecontinueerd te worden indien patiënten geen prostatectomie hebben ondergaan.

Samenstelling: Eén ml oplossing bevat 1.000 MBq ^{177}Lu -PSMA-617 op de datum en het tijdstip van kalibratie.

Werkingsmechanisme: Het werkzame deel van Pluvicto® is het radionuclide lutetium-177 dat is gekoppeld aan een kleinmoleculair ligand (PSMA-617) dat zich richt op en met hoge affiniteit bindt aan PSMA, een transmembraaneiwit dat in hoge mate tot expressie komt bij prostaatkanker, inclusief mCRPC. Na de binding van ^{177}Lu -PSMA-617 aan kankercellen met PSMA-expressie, geeft het ^{177}Lu -PSMA-617 via bèta-min verval therapeutische straling aan de doelcel en de omliggende cellen af, en induceert DNA-schade die tot celdood kan leiden.

Bijzonderheden: In december 2022 is ^{177}Lu -PSMA-617 in de sluis geplaatst en daarmee uitgesloten van het verzekerde pakket. In enkele Nederlandse academische ziekenhuizen wordt lutetium momenteel via magistrale formulering bereid (^{177}Lu -PSMA-I&T). Sinds 1 augustus 2021 wordt deze behandeling vergoed voor mannen met mCRPC bij afwezigheid van betere therapeutische opties.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Prostaatacarcinoom ontstaat wanneer cellen in de klierbuisjes van de prostaat zich ongeremd gaan delen. De prostaat is onderdeel van de voortplantingsorganen van de man en ligt onder de blaas, net voor de endeldarm. De klierbuisjes in de prostaat maken prostaatvocht. Bij een zaadlozing komen de zaadcellen met dit prostaatvocht naar buiten via de plasbuis. Door de deling van kwaadaardige cellen verandert de structuur van de klierbuisjes. De prostaat kan vergroot zijn en harder aanvoelen. ^[2]

Bij een gemetastaseerd prostaatacarcinoom is er sprake van uitzaaiingen in de lymfeklieren en/of in andere lichaamsdelen, zoals de botten of de onderbuik. Een hormoongevoelig

prostaatacarcinoom heeft testosteron nodig om te groeien. In dit stadium van de ziekte worden met behulp van hormoontherapie, wat androgeendeprivatietherapie (ADT; chirurgische of chemische castratie) wordt genoemd, de testosteronspiegels verlaagd, waardoor de tumorgroei afneemt. Als na enkele jaren de tumor niet meer reageert op de hormoonbehandeling en de prostaat specifiek antigeen (PSA)-waarde stijgt, is er sprake van een castratieresistent prostaatacarcinoom (CRPC). ^[3]

De oorzaak van prostaatkanker is niet bekend. Risicofactoren voor het ontwikkelen van prostaatkanker zijn onder andere een hoge leeftijd (ouder dan 50 jaar), een Afrikaanse afkomst, een erfelijke aanleg en een ongezonde leefstijl. ^[4]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Prostaatkanker groeit meestal langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Bij sommige mannen wordt prostaatkanker per toeval ontdekt, wanneer zij met mictie- of andere urologische klachten bij de huisarts komen. Soms wordt prostaatkanker pas ontdekt doordat uitzaaiingen op andere plaatsen, vaak de botten en de lymfeklieren, in het lichaam klachten geven. Bij mannen die een belaste familieanamnese hebben, kan vanaf 50 jaar vroegdiagnostiek worden ingezet. Dit gebeurt middels een PSA-test. Een verhoogde PSA-waarde kan duiden op prostaatkanker. ^[5]

De volgende symptomen komen vaak voor bij prostaatkanker: vaak/veel plassen, moeite met plassen, pijn en een branderig gevoel bij het plassen, nadruppelen en/of een zwakke of onderbroken straal, gevoel dat de blaas na plassen niet leeg is, troebele of bloederige urine en bloed in het sperma. ^[5]

Specifiek voor patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom waren de meest gerapporteerde klachten op basis van een survey bij 927 mannen de volgende: vermoeidheid (73%), pijn tijdens het plassen (63%), seksuele disfunctie (62%) en botpijn (52%). ^[6]

Factoren die de ernst van de prostaatkanker bepalen zijn:

- TNM-classificatie: dit bepaalt de mate van uitgebreidheid van de ziekte.
- Gleason-score: dit geeft de mate van differentiatie van de tumorcellen aan (bepaald middels een biopsie).
- PSA-waarde: dit bepaalt het risico op en de groei van prostaatkanker (gemeten in het bloed).
- Ziektevolume¹ (hoog vs. laag) en het risico² (hoog vs. laag): dit zijn twee verschillende definities om de ernst en uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte te bepalen.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De 5-jaarsprevalentie van prostaatkanker ongeacht stadium was in 2023 bijna 60.000 mannen. ^[7] In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 14.000 mannen de diagnose prostaatkanker, wat zich bij diagnose in verschillende stadia kan bevinden. Ongeveer 28% heeft bij diagnose uitgezaaide ziekte (stadium IV): de novo gemetastaseerd hormoononvoelig prostaatacarcinoom (mHSPC). Daarnaast wordt geschat dat 15% van de patiënten met stadium I-III prostaatkanker metastasen ontwikkelt later in het leven. ^[8] Het totaal aantal incidentie patiënten per jaar met gemetastaseerd prostaatacarcinoom wordt geschat op circa 5.400.

Patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker hebben allemaal eerst hormoononvoelige prostaatkanker. Na dit stadium overlijden patiënten of ontwikkelen ze mCRPC. In de literatuur is weinig informatie te vinden om hoeveel procent dit gaat. Het TripleAIM-register is een Nederlandse, niet-interventionele, multicenter, prospectieve studie van patiënten met 'de novo' mHSPC. Uit data van het TripleAIM-register blijkt dat maximaal 87,5% van de patiënten in het

¹ Hoog ziektevolume kan worden gedefinieerd middels de CHARTED-criteria: aanwezigheid van viscerale metastasen en/of 4 of meer botmetastasen waarvan minstens 1 buiten de wervels of bekken. Indien er niet wordt voldaan aan deze criteria is er sprake van laag volume ziekte. ^[8]

² Hoog risico kan worden gedefinieerd middels de LATITUDE-criteria: minstens twee van de volgende criteria a) Gleason score ≥ 8 , b) aanwezigheid van ≥ 3 laesies op botscan, en c) aanwezigheid van meetbare viscerale laesies. ^[9]

mHSPC-stadium mCRPC zal ontwikkelen. ^[9] Dit zou betekenen dat er jaarlijks ongeveer 4.700 patiënten gediagnostiseerd worden met mCRPC.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor de beschrijving van de huidige standaardbehandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt in eerste instantie gekeken naar de richtlijnen, standaarden en standpunten die door de Nederlandse beroepsgroep worden gedragen. Over het algemeen betreft dit de Nederlandse richtlijn. In sommige gevallen verwijst de Nederlandse beroepsgroep naar en handelt (ook) conform de Europese of internationale richtlijnen en standaarden. Deze informatie wordt dan tevens beschreven en meegewogen voor het in kaart brengen van de Nederlandse behandelpraktijk.

Richtlijn Prostaatcarcinoom (Nederlandse Vereniging voor Urologie [NVU]) ^[10]

Patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom kunnen niet meer genezen, dus de behandelintentie is palliatief. Het onderdeel 'Castratie-resistent prostaatcarcinoom' is voor het laatst herzien in 2016. Gezien de vele ontwikkelingen in de tussentijd wordt deze richtlijn niet meer *up-to-date* geacht en derhalve niet verder beschreven. De Nederlandse artsen behandelen patiënten in Nederland volgens de richtlijn van de *European Association of Urology*.

Richtlijn *European Association of Urology* (2023) ^[4]

De Europese richtlijn beschrijft dat de selectie voor de behandeling van mCRPC-patiënten onder andere afhangt van de reeds gegeven behandeling(en), patiëntkarakteristieken (mutaties, comorbiditeiten/fitheid) en de kwaliteit en duur van respons op eerdere behandelingen. Na een eerdere lijn docetaxel en ARPI, sequentieel of in combinatie, behoort tot de keuzemogelijkheden: behandeling met cabazitaxel, radium-223 (bij botmetastasen) en PARP-remmers (bij BRCA-mutatie). Over ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wordt gesproken als een aanvullende behandeloptie voor deze mCRPC-populatie.

Het sequentieel inzetten van ARPI's wordt niet aanbevolen, zeker niet wanneer de respons kort was (< 6-12 maanden) en de ziekte snel progressief is. Docetaxel gevolgd door cabazitaxel heeft de voorkeur wanneer de patiënt nog steeds fit is voor chemotherapie (gebaseerd op de CARD-studie).^[11]

Plaatsbepaling ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 volgens Nederlandse beroepsgroepen

Voor de plaatsbepaling van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Nederland heeft het Zorginstituut verschillende beroepsgroepen geconsulteerd: Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) en Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO).

De beroepsgroepen noemen de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 een welkome aanvulling op het behandelarsenaal. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft een ander werkingsmechanisme dan de momenteel beschikbare behandelopties. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bindt aan PSMA op de tumorcellen. De expressie hiervan neemt af naarmate men dichterbij het eindstadium komt. Derhalve wil de beroepsgroep de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niet te laat inzetten.

De geregistreerde indicatie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bevat de zinssnede "met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie". Dit komt voort uit de registratiestudie (VISION), waarin patiënten een ARPI konden krijgen als toevoeging aan de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 of de controlearm. Dit was gedaan zodat patiënten die niet in de actieve arm terechtkwamen middels loting alsnog een behandeling kregen en in de studie bleven. De beroepsgroep geeft aan dat in Nederland Lu-PSMA niet zal worden toegevoegd aan andere behandelingen (met uitzondering van androgeendeprivatietherapie [ADT]).

De beroepsgroepen geven aan dat er inderdaad veel behandelopties beschikbaar zijn vanaf de derde lijn mCRPC. En dat de richtlijn de volgorde niet beschrijft, omdat de beste volgorde (nog) niet bekend is en afhangt van eerder gegeven behandelingen. Tot de behandelopties behoren: cabazitaxel, ARPI, olaparib bij BRCA1/2-mutatie, radium-223 bij exclusieve skeletmetastasen,

ziekenhuisbereiding van lutetium (¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T) en best ondersteunende zorg. Welke behandeling wordt ingezet, is afhankelijk van o.a. de eerder gegeven behandelingen en specifieke patiëntkenmerken.

Het merendeel van de patiënten wordt echter behandeld met of komt in aanmerking voor cabazitaxel. De beroepsgroepen zien ¹⁷⁷Lu-PSMA dan ook als alternatief voor cabazitaxel. Verder zijn er patiënten die reeds met twee taxanen zijn behandeld. Voor hen resteren er daarna nauwelijks effectieve behandelopties. Zij ontvangen voornamelijk best ondersteunende zorg. Tot slot zijn er patiënten die niet in aanmerking komen voor cabazitaxel (niet-chemofitte patiënten³) en zijn er patiënten die zelf aangeven niet behandeld te willen worden met een tweede taxaan, na eerdere behandeling met docetaxel. Ook deze patiënten worden momenteel behandeld met best ondersteunende zorg.

Positief advies Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM)

In juni 2023 heeft de cieBOM een advies gepubliceerd over ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Hierin wordt bevestigd dat er geen zinvolle alternatieven voorhanden zijn voor patiënten die reeds behandeld zijn met ARPI (bijvoorbeeld abirateron of enzalutamide) en een taxaan, en niet geschikt zijn om met cabazitaxel behandeld te worden, behoudens radium-223 bij exclusieve skeletmetastasering of een PARP-remmer in geval van een BRCA-mutatie. Een tweede lijn antiandrogeen na progressie binnen 12 maanden op één van deze middelen wordt niet aanbevolen, hetgeen naar vorenkwam uit de CARD-studie. ^[11]

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 ¹⁷⁷Lu-PSMA is ten opzichte van cabazitaxel of andere cytotoxische behandelingen. Volgens de cieBOM zou dit voor de Nederlandse praktijk betekenen dat alleen patiënten voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA in aanmerking komen als zij al behandeling met zowel antiandrogenen (abirateron of enzalutamide) als docetaxel én cabazitaxel hebben gehad.

De resultaten van de registratiestudie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep 12 maanden of korter is. De cieBOM heeft derhalve een positief advies afgegeven voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

1.2.4.1 Positionering ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 en vergelijkende behandeling

In de geregistreerde indicatie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 staat beschreven dat patiënten in aanmerking komen na behandeling met ARPI en ten minste één taxaanhoudende therapie. Dit laat ruimte voor verschillende typen patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617:

1. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor behandeling met een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie;
2. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens niet in aanmerking komen voor behandeling met een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie;
3. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld.

De registratiehouder ziet ook een plaats voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bij patiënten die behandeld zijn met een ARPI en nooit behandeld zijn met op taxaan gebaseerde chemotherapie. Omdat dit niet conform het label is en de beroepsgroep hier ook (nog) geen plaats ziet voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, wordt deze plek in het voorliggende rapport niet nader onderzocht.

³ Het betreft onder andere patiënten met een slechte performance status, een contra-indicatie voor chemotherapie bijvoorbeeld op basis van cardiale problematiek of ernstige perifere neuropathie door eerdere behandeling met docetaxel.

Na behandeling met één ARPI en één taxaan lijkt er geen sprake te zijn van één standaardvervolgbehandeling. De keuze van de vervolgbehandeling hangt af van onder ander de eerder gegeven behandelingen, de respons daarop en patiëntkarakteristieken/-voorkeuren. Het merendeel van de patiënten wordt echter behandeld met cabazitaxel of krijgt geen actieve standaardbehandeling meer, m.a.w. best ondersteunende zorg. De vergelijkende behandelingen zijn voor de verschillende patiëntenpopulaties dus als volgt:

1. Cabazitaxel;
2. Best ondersteunende zorg;
3. Best ondersteunende zorg.

N.B. Een deel van de patiënten uit deze groepen kan ook in aanmerking komen voor behandeling met radium-223, olaparib of de ziekenhuisbereiding van lutetium (^{177}Lu -PSMA-I&T). Deze behandeling worden in subpopulaties ingezet: radium-223 bij patiënten met exclusieve skeletmetastasering en beperkte volume en grootte aan lymfekliermetastasen, olaparib bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie en ^{177}Lu -PSMA-I&T bij afwezigheid van een betere therapeutische optie. In 2023 zijn er 232 patiënten behandeld met ^{177}Lu -PSMA-I&T en in 2022 maakten slechts 50 patiënten gebruik van olaparib (op basis van declaratiedata). Hoewel radium-223 vaker wordt toegepast (in 2022 bij circa 500 patiënten), zal slechts een klein percentage (<5%) van deze patiënten ook in aanmerking komen voor ^{177}Lu -PSMA-617. Vanwege de inzet in specifieke subpopulaties wordt er in dit rapport vanwege pragmatische redenen niet vergeleken met deze behandelopties. Het blijft derhalve onduidelijk hoe ^{177}Lu -PSMA-617 zich verhoudt tot radium-223, olaparib en ^{177}Lu -PSMA-I&T.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) bij volwassen patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met op taxaan gebaseerde chemotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met progressieve PSMA-positieve gemetastaseerde mCRPC die behandeld zijn met ARPI: 1. en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel; 2. en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en <u>niet</u> in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel; 3. en reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld.
Interventie	^{177}Lu -PSMA-617
Controle-interventie	1. Cabazitaxel 2. Best ondersteunende zorg 3. Best ondersteunende zorg
Cruciale uitkomsten	1. Overleving 2. Kwaliteit van leven 3. Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie 4. Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur Minstens 12 maanden ¹	

¹ Op basis van een Nederlands cohort (CAPRI) bedroeg de mediane algehele overleving 10,4 maanden bij patiënten die een derde behandellijn kregen in de mCRPC-setting. De CAPRI-studie includeerde patiënten tussen 2010-2015. De verwachting is dat de overleving van mCRPC-patiënten in de tussentijd is verbeterd vanwege de toegang tot nieuwe effectieve behandelopties. Daarom wordt een minimale follow-up duur van 12 maanden gekozen. ^[12]

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie wenselijk is. Blindering is niet ethisch vanwege de onnodige belasting van patiënten die de controlebehandeling krijgen, maar zich wel zouden moeten houden aan strenge stralingsbeschermingsprotocollen (bijvoorbeeld verplichte meerdaagse ziekenhuisopname met strakke leefregels zoals isolatie). Verder lijken patiënten die behandeld zijn met één taxaan een voorkeur te hebben voor de behandeling met ^{177}Lu -PSMA t.o.v. cabazitaxel. Mogelijke oorzaken hiervoor zijn het positieve "game-changing" imago van ^{177}Lu -PSMA en het negatieve beeld van chemotherapie, met misselijkheid, overgeven en haarverlies, inclusief de eerdere ervaring die deze patiënten reeds met docetaxel hebben gehad. ^[13] Dit bemoeilijkt het uitvoeren van een gerandomiseerde en gecontroleerde studie vanwege het gebrek aan equipoise.

2.1.3 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Overleving

Een cruciale patiëntrelevante uitkomst voor effectiviteit van oncologische geneesmiddelen is de overleving gemeten door algehele overleving (*overall survival*; OS). Indien gegevens over de OS niet matuur zijn, kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiologische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. De uitkomstmaat met het meeste vertrouwen informeert de conclusie over de overleving. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST v1.1 criteria of de *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCGW-3)-criteria. In de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs wordt rekening gehouden met in hoeverre de samenhang (correlatie) tussen de surrogaatuitkomstmaat en de cruciale uitkomst is aangetoond. ^[14]

Klinische relevantiegrens: als klinische relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important difference* (MID) als uitgangspunt. ^[14] In Nederland zijn tot op heden de PASKWIL-criteria beschikbaar als MID voor oncologische middelen. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen.

De meest recente PASKWIL-criteria (PASKWIL2023) voor palliatieve behandeling worden gehanteerd. De gehanteerde klinische relevantiegrens hangt af van de mediane OS in de controlegroep.

- Mediane OS ≤12 maanden: voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken en een relatief effect van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7 óf een toename van de tweejaarsoverleving van 10% of meer (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is).
- Mediane OS >12 maanden: voor de winst op OS of PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken en een HR lager dan 0,7 óf een toename van de driejaarsoverleving van 10% of meer (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is). ^[15]

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is tevens aangemerkt als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D, inclusief de visuele analoge schaal (VAS). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ-C30) en specifiek voor prostaatcarcinoom de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) vragenlijst.

Klinische relevantiegrens: elk meetinstrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Voor de EORTC-QLQ-C30 geldt een klinische relevantiegrens van minimaal 10 punten verschil voor een “moderate change”. ^[16] Voor de FACT-P wordt een verschil van 6-10 punten op de totaalscore gezien als klinisch relevant. ^[17, 18]

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE) of graad 3-5 ongunstige effecten, beiden gerelateerd aan de interventie. Hier kan van af worden geweken indien deze uitkomstmaten niet beschikbaar zijn. Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bij mCRPC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

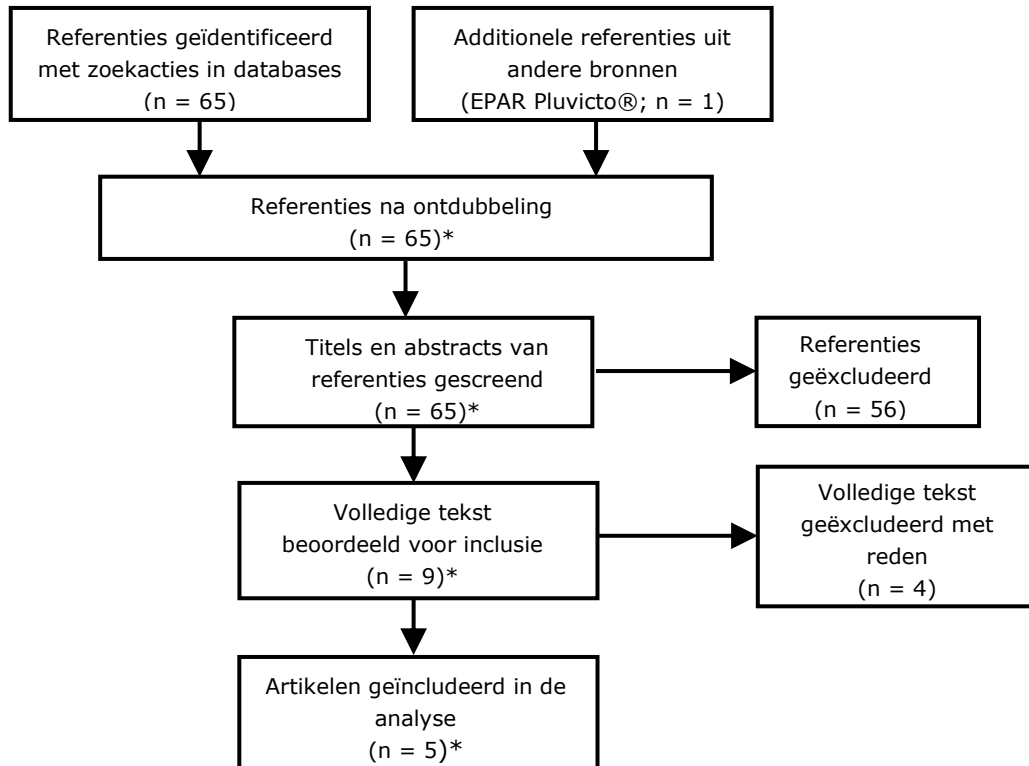
Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Gerandomiseerde studies die voldoen aan de PICO.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Congresbijdragen of beschouwende artikelen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 65 referenties, waarvan 5 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



* Plus EPAR Pluvicto®

Er zijn 5 publicaties geïnccludeerd in de analyse: twee publicaties op basis van de TheraP-studie en drie publicaties gebaseerd op de VISION-studie.

TheraP-studie

- Een artikel over de eerste resultaten van de TheraP-studie: een gerandomiseerde, open-label, fase II-studie waarin ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 direct is vergeleken met cabazitaxel bij een mediane follow-up duur van 18,4 maanden; ^[19]
- Een update van de TheraP-studie bij een mediane follow-up duur van 35,7 maanden. ^[20]

VISION-studie

- Een artikel over de resultaten van de VISION-studie: een gerandomiseerde, open-label, fase III-studie waarin ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 toegevoegd aan "standard care" is vergeleken met "standard care" alleen, bij een mediane follow-up duur van 20,9 maanden. ^[21]
 - Een analyse over de veiligheidsresultaten; ^[22]
 - Een analyse over de kwaliteit van leven-resultaten. ^[23]
- Het EPAR van Pluvicto® is additioneel toegevoegd. ^[24]

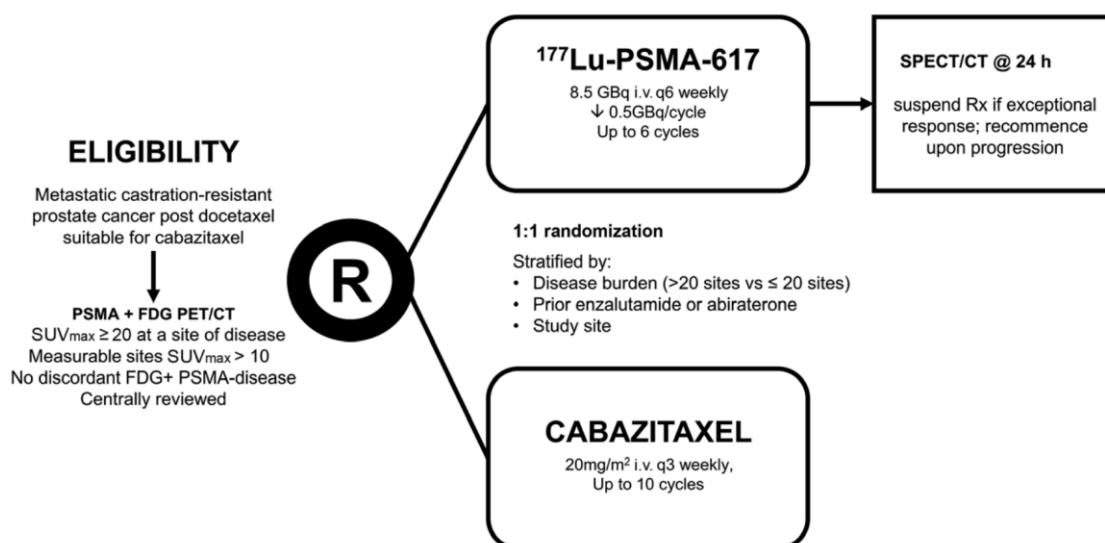
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

TheraP-studie [20, 19]

De TheraP-studie is een multicentrum, gerandomiseerde, open-label fase II studie voor het aantonen van de effectiviteit en veiligheid van ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van cabazitaxel voor mCRPC-patiënten, beiden toegevoegd aan ADT (Figuur 1). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) in een interventie groep (n = 98) en controlegroep (n = 101). De interventiegroep werd behandeld met ^{177}Lu -PSMA-617, intraveneus elke 6 weken. De eerste dosering was 8,5 GBq en werd met elke cyclus met 0,5 GBq verlaagd tot 6,0 GBq in de 6^e cyclus (cumulatieve dosis 43,5 GBq). De controlegroep werd behandeld met cabazitaxel (20 mg/m², intraveneus) elke 3 weken met een maximum van 10 cycli.

Figuur 1. Studieopzet TheraP-studie



De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Leeftijd van 18 jaar of ouder;
- ECOG-score 0 tot 2 en geschatte levensverwachting van meer dan 12 weken;
- Progressieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (stijgende PSA);
- Eerder behandeld met docetaxel;
- Beoordeeld door een medisch oncoloog als geschikt voor chemotherapie met cabazitaxel;
- Een positieve ^{68}Ga -PSMA-11 en 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (2-[^{18}F]FDG) positron-emissietomografie (PET)/computertomografie (CT)-scan en geen metastasen met tegenstrijdige FDG-positieve en PSMA-negatieve resultaten.

De randomisatie werd gestratificeerd naar eerder gebruik van enzalutamide of abirateron en studielocatie.

Het primaire eindpunt van de studie was PSA-responspercentage. Secundaire eindpunten waren o.a. PFS, veiligheid, pijnrespons en algehele overleving.

Een groepsgrootte van 200 patiënten was nodig om met 80% power een absoluut verschil van 20% in het PSA-responspercentage te bewerkstelligen (van 40% met cabazitaxel naar 60% met ^{177}Lu -PSMA-617), met een tweezijdige alfa van 5% en rekening houdend met 3% missende gegevens. Voor de PFS werd berekend dat 170 PFS-events nodig waren om met 80% power om een HR van 0,65 te detecteren, ervan uitgaande dat de mediane PFS op cabazitaxel 3 maanden is. Voor algehele overleving is geen groepsgrootteberekening gedaan. In het statistische analyseplan was vastgelegd dat algehele overleving werd geanalyseerd na 170 sterfgevallen óf op 31 december 2021.

Tussen februari 2018 en september 2019 zijn 291 patiënten gescreend met een PET-CT-scan. Eenennegentig patiënten (31%) kwamen niet aanmerking voor inclusie in de studie. Van de 200 mannen werden er 101 (51%) gerandomiseerd naar cabazitaxel en 99 (50%) naar ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Vrijwel iedereen was voorheen behandeld met enzalutamide (50%), abirateron (21%) of allebei (21%).

Er zijn twee analyses uitgevoerd en gepubliceerd:

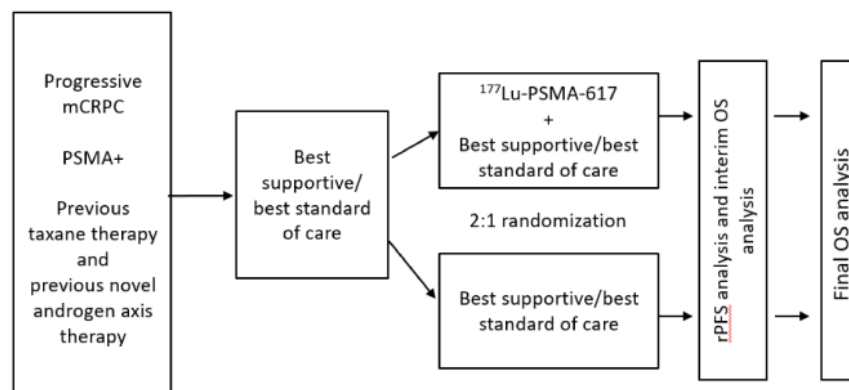
- Mediane follow-up duur van 18,4 maanden; ^[19]
- Mediane follow-up duur van 35,7 maanden met finale overlevingsgegevens. ^[20]

Voor het beschrijven van de resultaten gebruikt het Zorginstituut de analyse met een mediane follow-up duur van 35,7 maanden.

VISION-registratiestudie ^[21]

VISION is een gerandomiseerde, open-label, fase III studie voor het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van "standard care" (Figuur 2). Patiënten werden gerandomiseerd (2:1) naar een interventiegroep (n = 551) en controlegroep (n = 280). De interventiegroep werd behandeld met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (7,4 GBq intraveneus, éénmaal per 6 weken voor een maximum van 6 cycli; cumulatief 44,4 GBq) plus "standard care". De controlegroep ontving alleen "standard care".

Figuur 2. Studieopzet VISION-registratiestudie ^[24]



Als "standard care" was toegestaan: behandeling met een ARPI (abirateron, enzalutamide of apalutamide), bisfosfonaten, denosumab, radiotherapie en/of steroïden. Niet toegestaan was behandeling met chemotherapie (bijvoorbeeld cabazitaxel), andere radio-isotopen (bijvoorbeeld radium-223), PARP-remmers (bijvoorbeeld olaparib) en immuuntherapie. Testosteron moest onder castratieniveau blijven gedurende de studie.

N.B.: In de VISION-studie wordt de controlearm "standard care" genoemd. Echter, chemotherapie was niet toegestaan, hetgeen de standaardoptie is die de meeste patiënten na behandeling met docetaxel en ARPI aangeboden krijgen. ARPI na reeds progressie te hebben gehad op ARPI is nauwelijks effectief. ^[11] De overige behandelopties dienen voornamelijk ter symptoombestrijding. ^[25]

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Leeftijd van 18 jaar of ouder;
- ECOG-score 0 tot 2 met levensverwachting > 6 maanden;
- Histologische, pathologische en/of cytologische bevestigde prostaatkanker;
- Gecastreerde testosteronspiegel van <50 ng/dL of <1,7 nmol/L;
- Een positieve ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-scan waarbij alle zichtbare pathologische laesies op een diagnostische CT-scan PSMA-positief zijn;
- Voorheen behandeld met ten minste één ARPI (zoals enzalutamide en/of abirateron);

- Voorheen behandeld met één of twee eerdere taxaanregimes. Een taxaanregime wordt gedefinieerd als een minimale blootstelling van 2 cycli aan een taxaan. Als een patiënt slechts één taxaan heeft gekregen, kwam de patiënt in aanmerking voor inclusie indien de arts van de patiënt hem/haar ongeschikt achtte voor een tweede taxaanregime (bijvoorbeeld kwetsbaarheid vastgesteld door geriatrische- of gezondheidstoestand of intolerantie). N.B.: Oorspronkelijk kwamen patiënten ook in aanmerking voor inclusie als zij niet behandeld wilden worden met een tweede taxaan. In amendement 2 is dit aangepast.

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

De primaire eindpunten van de studie waren OS en PFS, gedefinieerd als progressie volgens de PCGW-3-criteria. De studie werd als positief beschouwd als ten minste één van de twee eindpunten positief was bij een vooraf gespecificeerd significantieniveau. Secundaire eindpunten waren o.a. veiligheid en kwaliteit van leven.

N.B.: Gedurende de looptijd van de studie bleek een aanzienlijk deel van de patiënten zich terug te trekken nadat ze geloot hadden voor de controlearm zonder ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Dit kan negatieve gevolgen hebben voor de beoordeelbaarheid van de controlegroep, en dus voor de primaire analyse. In maart 2019 zijn diverse maatregelen genomen, zogenaamde "enhanced study site education measures", om te voorkomen dat patiënten uit de controlearm de studie verlaten. Middels trainingen werd extra aandacht besteed aan het verduidelijken van de inclusiecriteria en het belang van retentie van patiënten in de studie, zowel richting de artsen als richting de patiënten. Ook werd de inclusie ontmoedigd voor patiënten die deel wilden nemen aan de studie met enkel als doel om ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 te ontvangen. Binnen het onderzoek zijn de onderzoekers extra geïnstrueerd om in het geval van het terugtrekken van het consent door een patiënt, te vragen naar een consent voor het verzamelen van overlevingsgegevens. Het blijft onduidelijk bij hoeveel patiënten informatie over de overleving werd verzameld na het stoppen met de studie.

Gedurende de studie werd de PFS gekozen als co-primair eindpunt naast de OS. 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. Voor het eindpunt PFS zijn alleen patiënten geanalyseerd die na maart 2019 zijn geïncludeerd. Het eindpunt OS werd bepaald bij alle patiënten die na start van de studie (mei 2018) gerandomiseerd waren.

Voor de PFS-analyse waren 364 events bij 557 patiënten nodig om met 84% power en een eenzijdige alfa van 0,004 een 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).

Er werden in totaal 1.179 patiënten uit 84 verschillende centra gescreend, 1.003 patiënten ondergingen de baseline PSMA-PET/CT-scan en 831 patiënten werden gerandomiseerd. Van de gescreende patiënten voldeed 12 procent niet aan de PSMA-PET-criteria voor inclusie (123 van de 1003 patiënten). De geïncludeerde patiënten werden in een 2:1 ratio gerandomiseerd: 551 patiënten naar de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en 280 patiënten naar de controlearm.

De baselinekarakteristieken waren ten tijde van de start van de studie gebalanceerd tussen beide armen. In de totale studiepopulatie was de mediane leeftijd 71 jaar (spreiding 20-94). De meerderheid van de populatie was wit (91%). Vrijwel iedereen had een ECOG-performancescore van 0 of 1 (92%). De mediane tijd vanaf de initiële diagnose bedroeg 7,4 jaar (bereik 0,7 – 28,9). Bijna alle patiënten hadden een prostatectomie ondergaan (96,3%). Iedereen (100%) was behandeld met ten minste één ARPI en één op taxaan gebaseerde chemotherapie. Het EPAR

beschrijft dat er geen grote verschillen waren in ziektekenmerken tussen baseline en na de amendementen. [24]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

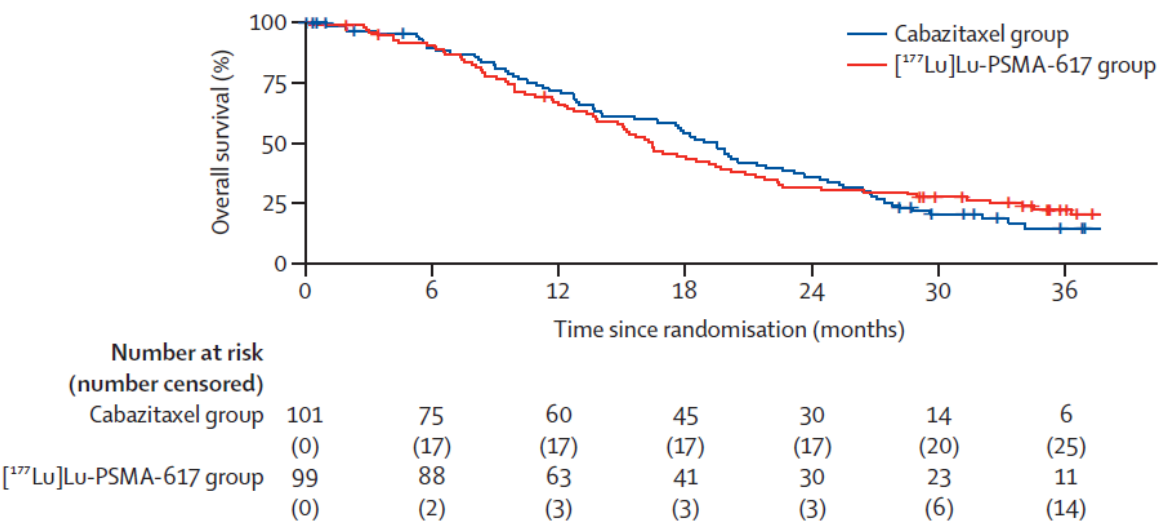
Directe vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel (TheraP-studie)

Overleving

Voor de vergelijking van de effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 met cabazitaxel voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een tweede taxaan wordt informatie uit de TheraP-studie gebruikt. Voor de uitkomst overleving wordt bij voorkeur gekeken naar gepubliceerde gegevens met de langste follow-up duur. Dit betreft het artikel van Hofman et al. (2024) met een mediane follow-up duur van 35,7 maanden in de *intention-to-treat* (ITT)-populatie. [20]

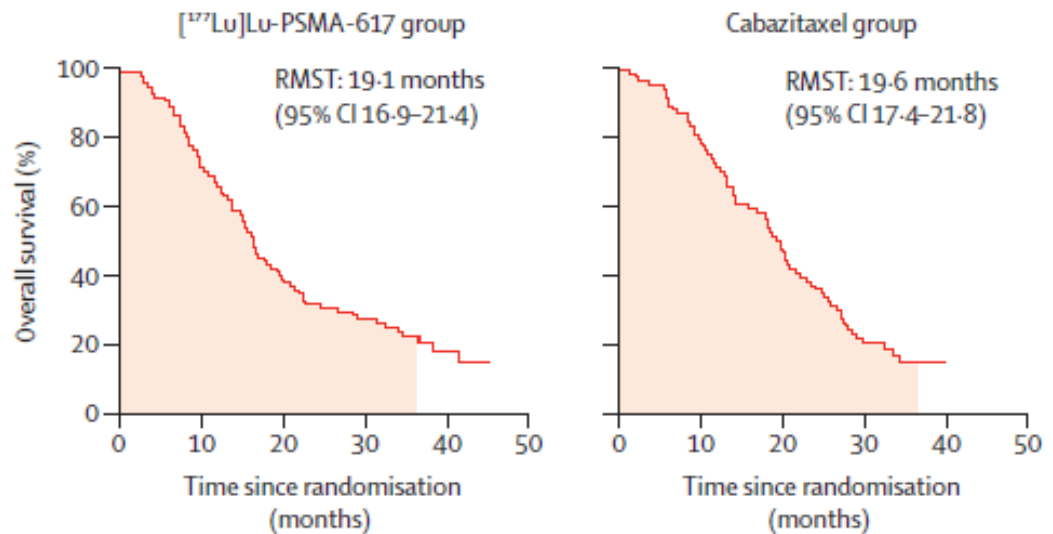
Bij een mediane follow-up duur van 35,7 maanden zijn 147 van de 200 patiënten (74%) overleden, waarvan 77 van 99 patiënten (78%) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en 70 van de 101 patiënten (69%) in de cabazitaxel-arm. De mediane algehele overleving (OS) was respectievelijk 16,4 maanden (95% BI 13,7 – 19,4) en 19,4 maanden (95% BI 14,0 – 21,7) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en de cabazitaxel-arm. Het relatieve effect op de OS was HR 0,97 (95% BI 0,70 – 1,35; Figuur 3).

Figuur 3. Kaplan-Meier curve algehele overleving (TheraP-studie) [20]



Het effect van de behandelingen is niet constant over de tijd heen. Hierdoor kruisen de Kaplan-Meier curves meerdere malen. Er lijkt niet te zijn voldaan aan de *proportional hazards*

assumptie⁴, hetgeen kan resulteren in vertekende effectschattingen. Er is sprake van een ernstig **risico op bias**, wat bij de GRADE-beoordeling resulteert in een middelmatige kwaliteit van



bewijs.

Vanwege het schenden van de *proportional hazards* assumptie hebben de onderzoekers een post-hoc analyse uitgevoerd (*restricted mean survival time*; RMST) om te corrigeren voor dit effect. In deze analyse wordt gebruik gemaakt van de *area under the curve* tot een specifiek tijdstip in plaats van de mediane overleving. In dit geval werd de tijd beperkt tot 36 maanden, wat overeenkomt met de mediane follow-up duur (35,7 maanden). In deze RMST-analyse bedroeg het effect op de overleving 19,1 maanden (95% BI 16,9 – 21,4)] in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm vs 19,6 maanden in de cabazitaxel-arm (95% BI 17,4 – 21,8; Figuur 4).

Figuur 4. Kaplan-Meier curve met *restricted mean survival time* (RMST) tot 36 maanden [20]

Indien de overleving in de controlearm meer dan 12 maanden is, moet volgens de PASKWIL2023-criteria 1) het effect groter zijn dan 16 weken en een HR < 0,70 óf 2) er sprake zijn van een toename van de driejaarsoverleving van 10% of meer (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is) voor een klinisch relevant effect. De puntschatter van het relatieve effect voldoet niet aan de klinische relevantiegrens voor OS van de cieBOM (HR < 0,70) en is mogelijk vertekend. Het absolute effect is overeenkomstig na behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en na behandeling met cabazitaxel (beiden een mediane overleving van ~19 maanden). Zowel het relatieve effect als het absolute effect (overlappende 95%-betrouwbaarheidsintervallen van de mediane OS-schattingen) zijn niet statistisch significant noch klinisch relevant verschillend tussen de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel. Ook aan het tweede criterium van de PASKWIL2023-criteria wordt niet voldaan.

De gegevens over de OS zijn voldoende matuur/finaal. De gegevens over de PFS, als surrogaatuitkomstmaat voor de OS, worden daarom slechts descriptief weergegeven. De mediane PFS was 5,1 maanden (95% BI 3,4 – 5,7) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en 5,1 maanden (95% BI 2,8 – 6,0) in de cabazitaxel-arm. Hierbij is het belangrijk om te vermelden dat de tumorbeoordelingen niet door geblindeerde onafhankelijke review zijn uitgevoerd.

⁴ Bij het vergelijken van twee of meerdere interventies wordt vrijwel altijd de simplistische aanname gedaan dat de hazard ratio constant blijft gedurende de follow-up periode, terwijl de hazards in het echt niet altijd constant blijft. Deze aanname wordt de *proportional hazards* assumptie genoemd. Indien er niet voldaan wordt aan deze aanname, kan dit leiden tot vertekende effectschattingen.

GRADE-conclusie: er is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant verschil in de kans op sterfte tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel.

Kwaliteit van leven

Gedurende het gebruik van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 of cabazitaxel werd de kwaliteit van leven elke drie weken gemeten en daarna elke 4 weken tot aan radiologische progressie. In het studieprotocol worden twee meetinstrumenten genoemd om verschillen in kwaliteit van leven op beide behandelingen weer te geven: EORTC-QLQ-C30 en *Patient Disease and Treatment Assessment Form* (PDF). Omdat de EORTC-QLQ-C30 is gevalideerd, wordt alleen deze beschreven en middels GRADE beoordeeld. De gegevens over de kwaliteit van leven zijn gepubliceerd in het artikel van Hofman et al. (2021) bij een mediane follow-up duur van 18,4 maanden. ^[19]

De EORTC-QLQ-C30-vragenlijst is een ziektespecifiek meetinstrument voor gebruik bij patiënten met kanker dat een aantal aspecten van kwaliteit van leven beschrijft, waaronder: fysiek functioneren, rol functioneren, emotioneel functioneren, cognitief functioneren en sociaal functioneren. Ook wordt er naar symptomen als pijn, misselijkheid, slaap, kortademigheid, kankergerelateerde vermoeidheid en obstipatie, diarree en financiële problemen gevraagd en zijn er twee vragen over de globale kwaliteit van leven. ^[16]

In de GRADE-tabel zijn de resultaten van de globale gezondheidstoestand beschreven. Een hogere score bij dit aspect betekent een hogere kwaliteit van leven. De gemiddelde score in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm was 63,4 punten (standaardfout [SE] 1,6) en 60,4 punten (SE 1,8) in de cabazitaxel-arm. Het verschil tussen beide armen in globale gezondheidstoestand bedroeg gemiddeld 3 punten (SE 2,3; 95% BI -1,6 – 7,5). De globale gezondheidstoestand verschilde niet statistisch significant (p = 0,20) noch klinisch relevant (MCID 10 punten verschil) tussen beide behandelingen. Tevens was op geen van de afzonderlijke domeinen sprake van een klinisch relevant verschil. Bij de GRADE-beoordeling is er sprake van een middelmatige kwaliteit van bewijs door een **risico op bias**, vanwege het ongeblindeerde karakter van de studie.

GRADE-conclusie: er is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant verschil in de kwaliteit van leven tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel.

Directe vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. best ondersteunende zorg (VISION-studie)

Voor de vergelijking van de effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 met best ondersteunende zorg wordt informatie uit de VISION-studie gebruikt. Deze vergelijking is relevant voor twee verschillende patiëntenpopulaties, namelijk:

- Patiënten die reeds met één ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld;
- Patiënten die reeds met één ARPI en één op taxaan gebaseerde chemotherapie zijn behandeld en niet meer in aanmerking komen voor cabazitaxel.

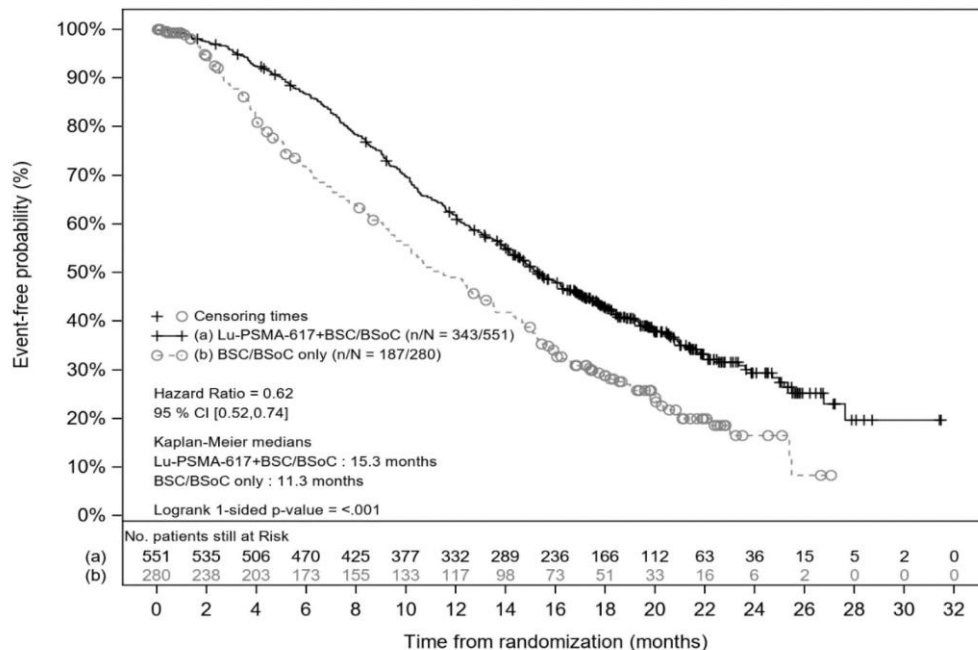
In de VISION-studie zijn deze subpopulaties niet apart van elkaar geanalyseerd. De onderstaande resultaten zijn gebaseerd op de totale populatie. Wel heeft de registratiehouder deze subgroepanalyses op verzoek van het Zorginstituut aangeleverd. Deze staan beschreven onder de overige overwegingen en dienen als ondersteunend bewijs.

Overleving

Bij een mediane follow-up duur van ongeveer 20 maanden⁵ zijn in totaal 530 van de 831 patiënten (63,8%) overleden, waarvan 343 van 551 patiënten (62,3%) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en 187 van de 280 patiënten (66,8%) in de controlearm (Figuur 5). De mediane algehele OS was 15,3 maanden (95% BI 14,2 – 16,9) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm. In de controlearm was de mediane OS 11,3 maanden (95% BI 9,8 – 13,5). Het relatieve effect op de OS bedroeg HR 0,62 (95% BI 0,52 – 0,74). Dit komt overeen met een reductie van 38% op het risico op overlijden.

⁵ De mediane follow-up duur bedroeg 20,3 maanden in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en 19,8 maanden in de controlearm.

Figuur 5. Kaplan-Meier curve algehele overleving (VISION)



Aangezien de mediane OS in de controlearm 12 maanden of korter is, moet er volgens de PASKWIL2023-criteria sprake zijn van 1) een absoluut effect op de OS van meer dan 12 weken én een relatief effect van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7 óf 2) een toename van de tweejaarsoverleving van 10% of meer (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is), wil de winst op OS klinisch relevant zijn. Zowel de puntschatter van het relatieve effect (HR 0,62) als het absolute effect (ongeveer 16 weken) voldoen aan deze klinische relevantiegrenzen. Er wordt derhalve niet meer getoetst of het effect ook voldoet aan het tweede criterium.

Bij de GRADE-beoordeling is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs, vanwege een **risico op bias** (vanwege de grote uitval van patiënten uit de controlegroep resulterend in *informative censoring*), **indirect bewijs** (de studiepopulatie sluit op meerdere aspecten niet aan bij de populaties zoals geformuleerd in de PICO's) en **imprecisie** (vanwege het doorkruisen van de klinische relevantiegrens).

Het betreft hier de finale OS-analyse van de VISION-studie. Wanneer de finale OS-data beschikbaar is, wordt de beoordeling daarop gebaseerd. Het is dan niet meer nodig om naar de surrogaatuitkomstmaat PFS te kijken.

GRADE-conclusie: het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd gemeten met de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P)-vragenlijst, welke specifiek ontwikkeld is voor/gevalideerd is bij patiënten met prostaatkanker. FACT-P-data was beschikbaar tijdens baseline bij 95% van de patiënten in beide armen, maar daalde naar respectievelijk 49% en 45% in de interventiearm en controlearm aan het einde van de behandeling. De gemiddelde scores voor de vragenlijsten zijn gepubliceerd in het artikel van Fizazi et al. (2023). ^[23]

Het verschil ten opzichte van baseline op basis van de FACT-P bedroeg -7,0 punten (*interquartile range* [IQR] -20,0 – 4,0) versus -7,5 punten (IQR -23,0 – 1,0). De mediane follow-up is niet bekend. Bij een klinische relevantiegrens van 6-10 punten, is het gevonden absolute verschil van -0,5 punten niet klinisch relevant. Uit de GRADE-beoordeling komt dat er sprake is van bewijs van

lage kwaliteit. Er is afgewaardeerd voor een ernstig **risico op bias**, vanwege het open-label studiedesign en de grote, differentiële uitval van patiënten, en **indirect bewijs**, vanwege de studiepopulatie die niet aansluit bij de PICO.

GRADE-conclusie: er is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen klinisch relevant verschil in de kwaliteit van leven tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg.

3.3.1 Overige overwegingen

Subgroepanalyses VISION-studie: één versus twee taxanen

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om (post-hoc)subgroepanalyses uit te voeren van de subpopulatie die behandeld is met één taxaan en de subpopulatie die reeds behandeld is met twee taxanen. Dit om inzicht te krijgen in het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de PICO gespecificeerde relevante patiëntenpopulaties 2 en 3.

De registratiehouder heeft tijdens de consultatieperiode de subgroepanalyses uitgevoerd en aangeleverd. In patiënten behandeld met één taxaan was de mediane OS 17,5 maanden in de interventiearm t.o.v. 12,5 maanden in de controlearm. De HR bedroeg 0,62 (95% BI 0,48 – 0,80). In patiënten behandeld met twee taxanen was de mediane OS 13,0 maanden in de interventiearm en 10,2 maanden in de controlearm. De HR bedroeg 0,699 (0,54 – 0,91). In beide subgroepen is het effect op de OS statistisch significant en klinisch relevant volgens de PASKWIL2023-criteria (HR < 0,70 en > 12 weken overlevingsvoordeel). Het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de subgroep van patiënten die reeds behandeld zijn met twee taxanen lijkt minder groot. Het is aannemelijk dat dit verschil komt doordat patiënten in een latere lijn zitten en een slechtere prognose hebben. Omdat de subgroepanalyses post-hoc zijn uitgevoerd en met lage patiëntenaantallen, dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Opvallend is dat de mediane OS voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de subgroep behandeld met één taxaan in de VISION studie langer is dan de mediane OS voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de TheraP studie (17,5 maanden t.o.v. 16,4 maanden). Het is aannemelijk dat patiënten die niet meer in aanmerking komen voor behandeling met een tweede taxaan minder fit zijn en dus een minder lange overleving hebben dan patiënten die nog wel in aanmerking komen voor een tweede taxaan. De resultaten van de VISION-studie ten opzichte van de TheraP-studie laten juist een tegenovergesteld beeld zien. Dit bevestigt dat de VISION-studie niet goed aansluit op subgroep 2 uit de PICO (patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel).

De registratiehouder heeft ook subgroepanalyses uitgevoerd voor de kwaliteit van leven, gemeten met de EQ-5D-5L, en de ongunstige effecten. Er kwamen geen grote verschillen naar voren tussen patiënten behandeld met een of twee taxanen (data niet weergegeven).

Sensitiviteitsanalyses VISION-studie

Er zijn meerdere sensitiviteitsanalyses uitgevoerd in de VISION-studie om de gevoeligheid te testen van de primaire OS-analyse voor de differentiële censoring. In de meeste scenario-analyses blijft het effect op de OS statistisch significant en/of klinisch relevant. In het meest conservatieve scenario worden de *drop-outs* in de controlearm geïmputeerd met de HR van de 20% patiënten met de langste overleving uit de ITT-populatie. Het effect is HR 0,80 (95% BI 0,67 – 0,96). Het effect is wel nog statistisch significant, maar niet meer klinisch relevant.

Definitie PSMA-positief

In de geregistreerde indicatie staat benoemd dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 geïndiceerd is voor PSMA-positieve mCRPC-patiënten. Dit komt voort uit de inclusiecriteria van de VISION-registratiestudie, waarbij patiënten PSMA-positief moesten zijn gedefinieerd middels een gallium-68-PSMA-11 PET-CT-scan. Alleen patiënten met ten minste één PSMA-scan-positieve laesie en géén PSMA-scan-negatieve laesies konden geïnccludeerd worden in de studie. Van de 1.003 gescreende mannen kwamen 123 mannen (12%) niet in aanmerking voor inclusie vanwege een PSMA-negatieve scan. In de TheraP-studie kregen patiënten twee radioliganden, gallium-68 en fluor-18. Alleen patiënten waarvan alle metastasen zowel een positieve ⁶⁸Ga-PSMA-11 hadden als een positieve fluor-18-

PET-CT-scan werden geïnccludeerd in de studie. Patiënten met lage PSMA-expressie of discordante resultaten kwamen niet in aanmerking voor inclusie. Dit betrof 28% van de gescreende patiënten.

In een kleine studie met 35 patiënten zijn de screeningscriteria van de VISION-studie en de TheraP-studie met elkaar vergeleken met betrekking tot de effectiviteit. Van de 35 patiënten voldeden 26 patiënten (74%) aan de VISION-criteria en 17 patiënten (49%) aan de TheraP-criteria. Het bleek dat patiënten die voldeden aan de VISION-criteria een statistisch significant langere overleving hadden t.o.v. patiënten die niet voldeden aan de VISION-criteria. Tussen patiënten die wel en niet voldeden aan de TheraP-criteria was geen sprake van een statistisch significant verschil in overleving. De onderzoekers trokken de conclusie dat de TheraP-criteria te streng zijn en dat de criteria uit de VISION-studie voldoende zijn om patiënten te selecteren voor de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.^[26] Uit het scopingoverleg met partijen kwam naar voren dat in Nederland de criteria van de VISION-studie zullen worden aangehouden.

Cross-over/switch naar de interventie

Slechts drie patiënten uit de controlearm kregen na de behandeling met "standard care" of na vroegtijdig de studie te hebben verlaten alsnog ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Dit is verwaarloosbaar klein en er kan geconcludeerd worden dat er nauwelijks cross-over was. Voor de TheraP-studie was dit slechts voor een gedeelte van de patiënten gerapporteerd. Gegevens over de vervolgbehandeling na progressie ontbraken in 55% van de patiënten. Twintig patiënten (19,8%) gerandomiseerd naar cabazitaxel kregen als vervolgbehandeling ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en 32 patiënten (32,2%) gerandomiseerd naar ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kregen als vervolgbehandeling cabazitaxel. In de recente studie van Soon et al. (2024) werd na correctie voor cross-over geen verschil gezien in het effect op OS.

Ziekenhuisbereiding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T

Momenteel kan in Nederland in sommige academische en grote perifere ziekenhuizen ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T magistraal worden bereid. Het gaat hier om ruim 200 patiënten per jaar, bij een totaal van 1.500 mCRPC-patiënten. Dit is specifiek voor patiënten die geen andere behandelopties meer hebben. In correspondentie met Zorgverzekeraars Nederland wordt gesteld dat de productiecapaciteit op dit moment voldoende is. Indien ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wordt vergoed, zullen patiënten die vallen onder het label van Pluvicto® niet meer behandeld worden met de magistrale bereiding.

Er zijn kleine studies beschikbaar waarbij de effectiviteit, veiligheid en farmacokinetiek van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T t.o.v. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is onderzocht.^[24, 27-29] Er loopt momenteel een grote fase III-studie naar de effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T t.o.v. ARPI bij mCRPC-patiënten (SPLASH). De resultaten zijn nog niet gepubliceerd.

In de gezamenlijke richtlijn van de *European Association of Nuclear Medicine* en de *American Society of Nuclear Medicine* staat beschreven dat de farmacokinetiek en dosimetrie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T en ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 hetzelfde is.^[30] Wel is de kwaliteit van het bewijs hoger voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dan voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is EMA-geregistreerd en de werkzaamheid en veiligheid is vastgesteld in een gerandomiseerd fase-III studie (VISION) en een ondersteunend gerandomiseerd fase II-onderzoek (TheraP). Het bewijs voor de toepassing van de ziekenhuisproductie ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T berust vooralsnog volledig op het geleverde bewijs van het geregistreerde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 product.

3.4 Ongunstige effecten

¹⁷⁷Lu-PSMA-617

De vaakst voorkomende bijwerkingen, gebaseerd op gegevens van de VISION-studie waarin 529 patiënten ten minste één dosis ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 van 7.400 MBq kregen (het mediane aantal doses bedroeg vijf), zijn: vermoeidheid (43,1%), droge mond (39,3%), misselijkheid (35,3%), anemie (31,8%), verminderde eetlust (21,2%) en constipatie (20,2%). De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 tot 4 zijn: anemie (12,9%), trombocytopenie (7,9%), lymfopenie (7,8%) en vermoeidheid (5,9%).

Cabazitaxel

De veiligheid van cabazitaxel in combinatie met prednison of prednisolon is geëvalueerd in 3 gerandomiseerde, gecontroleerde open-label onderzoeken (TROPIC, PROSELICA en CARD), met in totaal 1092 patiënten met mCRPC die behandeld werden met 25 mg/m² cabazitaxel eenmaal om de 3 weken. De patiënten kregen een mediaan aantal van 6 tot 7 cycli met cabazitaxel. Let op: de veiligheidsresultaten uit de TheraP-studie worden niet gebruikt om het veiligheidsprofiel van cabazitaxel in de SmPC van cabazitaxel te schetsen.

De meest voorkomende bijwerkingen van alle graden waren anemie (99,0%), leukopenie (93,0%), neutropenie (87,9%), trombocytopenie (44,1%), diarree (42,1%), vermoeidheid (30,5%) en asthenie (20,8%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 die optraden bij ten minste 5% van de patiënten waren neutropenie (73,1%), leukopenie (59,5%), anemie (12,0%), febrile neutropenie (8,0%) en diarree (4,7%).

In de drie onderzoeken trad stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen met vergelijkbare frequenties op (18,3% in TROPIC, 19,5% in PROSELICA en 19,8% in CARD) bij patiënten die cabazitaxel kregen. De meest frequente bijwerkingen (> 1,0%) die leidden tot stopzetting van cabazitaxel waren hematurie, vermoeidheid en neutropenie.

Tabel 2: Ongunstige effecten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met cabazitaxel bij patiënten met mCRPC

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (n=529; VISION)	cabazitaxel (n=1092; SmPC cabazitaxel)
meest frequent (1:10)	vermoeidheid, droge mond, misselijkheid, anemie, verminderde eetlust, constipatie, braken, diarree, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, urineweginfectie, buikpijn, gewicht verlaagd	anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, diarree, vermoeidheid, asthenie, braken, hematurie, constipatie, verminderde eetlust, rugpijn
ernstig (graad 3 of hoger in 5% of meer)	anemie, trombocytopenie, lymfopenie, vermoeidheid	neutropenie, leukopenie, anemie, febrile neutropenie

Directe vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel (TheraP-studie)

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten of interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten zijn niet gerapporteerd in de publicatie van de TheraP-studie. Derhalve kijkt het Zorginstituut naar graad 3-4 ongunstige effecten ongeacht de relatie met de behandeling, welke wel gerapporteerd zijn in het artikel van Hofman et al. (2021). ^[19]

Graad 3 of 4 ongunstige effecten traden op in 32 patiënten van de 98 patiënten (33%) van de patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm versus 45 van de 85 patiënten (53%) in de cabazitaxel-arm. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende relatief risico (RR) is 0,62 (95% BI 0,44 – 0,87). Gelet op de MID van RR 0,75 is de puntschatter klinisch relevant (i.e. klinisch relevant minder ongunstige effecten). Er is afgewaardeerd voor **risico op bias**, vanwege het open-label karakter van de studie, en **imprecisie**, vanwege het 95%-betrouwbaarheidsinterval dat de MID van RR 0,75 doorkruist.

De grootste verschillen in het bijwerkingenprofiel waren de uitkomsten op trombocytopenie en neutropenie. Zo kwam graad 3-4 trombocytopenie vaker voor bij de patiënten die behandeld zijn met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel (11% versus 0%), maar was graad 3-4 neutropenie minder voorkomend bij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dan bij cabazitaxel (4% versus 13%). Van neutropenie, in afwezigheid van een infectie, hoeft een patiënt echter geen last te hebben. Graad 3-4 pijn komt echter juist vaker voor bij patiënten die zijn behandeld met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met cabazitaxel (11% t.o.v. 5%). Daarnaast kunnen ook sommige graad 1-2 events, zoals droge ogen, zeer vervelend voor de patiënt zijn. Deze kwamen vaker voor bij de behandeling met ¹⁷⁷Lu-

PSMA-617 vergeleken met cabazitaxel. Met andere woorden, er bestaat onzekerheid over klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel.

Anderzijds geven de patiëntenverenigingen aan dat de bijwerkingen die cabazitaxel geeft in het dagelijks leven veel heftiger worden ervaren dan de bijwerkingen van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Tevens geven zij aan dat de bijwerkingen van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 sneller verdwijnen waardoor de behandellast van minder lange duur is vergeleken met cabazitaxel. In Nederland is er al ervaring met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dat door ziekenhuizen zelf bereid wordt en dat onder een hospital exemption wordt toegediend. De Prostaatkankerstichting hoort van patiënten dat zij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandeling als minder zwaar ervaren. Zij kunnen de behandellast goed vergelijken omdat het merendeel eerder met een taxaan behandeld is. De NVNG geeft aan dat de toxiciteit en frequentie in de praktijk vergelijkbaar is met de toxiciteit gemeld in de studies. Hun ervaring is dat de toxiciteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 over het algemeen zeer beperkt is.

GRADE-conclusie: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de graad 3-4 ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 of cabazitaxel staakte vanwege ongunstige effecten was in beide armen zeer laag. In de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm staakte 1 van de 98 patiënten de behandeling (1,0%) en in de cabazitaxel-arm staakten 3 van de 85 patiënten (3,5%) de behandeling vanwege ongunstige effecten. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende RR was 0,30 (95% BI 0,03 – 2,85). Gelet op de MID van 0,75 is de puntschatter klinisch relevant. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is echter zeer breed. Dit maakt de schatting instabiel. Hiervoor is in de GRADE-beoordeling tweemaal afgewaardeerd voor **risico op bias**, vanwege het open-label karakter van de studie, en **imprecisie**, vanwege het tweemaal doorkruisen van de klinische relevantiegrens.

GRADE-conclusie: het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Directe vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. best ondersteunende zorg (VISION-studie)

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE)

Interventiegerelateerde SAE traden op in 49 patiënten van de 529 patiënten (9,3%) van de patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm versus 5 van de 205 patiënten (2,4%) in de controlearm. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende RR is 3,80 (95% BI 1,53 – 9,40). Gelet op de MID van 1,25 (i.e. klinisch relevant meer ongunstige effecten) is de puntschatter klinisch relevant. Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs, vanwege een **risico op bias**, door de grote uitval patiënten en het feit dat patiënten en onderzoekers niet geblindeerd waren voor de toebedeelde behandelingen, en **indirect bewijs**, omdat het onduidelijk is of de patiëntenpopulatie aansluit bij de patiëntenpopulatie geformuleerd in de PICO.

SAEs die in 5% of meer van de patiënten voorkwamen in, respectievelijk, de interventiearm en de controlearm, waren infecties (9,8% vs. 4,4%), zenuwstelselaandoeningen (6,8% vs. 7,8%) en bloed- en lymfestelselaandoeningen (5,1% vs. 0,5%). Infecties (urosepsis, pneumonie) en bloedaandoeningen (cytopenie) zijn waarschijnlijk gerelateerd aan de aandoening, terwijl complicaties aan het zenuwstelsel de onderliggende ziekte reflecteren.

Een SAE met fatale afloop kwam voor in 3,6% versus 2,9% van de patiënten op de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 toegevoegd aan "standard care" versus "standard care" alleen.

GRADE-conclusie: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten t.o.v. best ondersteunende zorg.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 of “standard of care” staakte vanwege ongunstige effecten was respectievelijk 63 van de 529 patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm (11,9%) en 16 van de 205 patiënten (7,8%) in de controlearm. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende RR was 1,53 (95% BI 0,90 – 2,58). Gelet op de MID van 1,25 is de puntschatter klinisch relevant.

De meest voorkomende oorzaak om de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 te staken waren bijwerkingen gerelateerd aan beenmergsuppressie (2,8% trombocytopenie en anemie; 1,3% leukopenie; 0,8% neutropenie; 0,6% pancytopenie). Dit type bijwerkingen geeft waarschijnlijk de impact van de straling weer. In de controlearm waren symptomen die geassocieerd zijn met ziekteprogressie de hoofdoorzaak van het staken van de behandeling, zoals compressie van het ruggenmerg.

Bij de GRADE-beoordeling is er sprake van zeer lage kwaliteit van bewijs, vanwege een **risico op bias**, door de grote uitval patiënten en het feit dat patiënten en onderzoekers niet geblindeerd waren voor de toebedeelde behandelingen, **indirect bewijs**, omdat het onduidelijk is of de patiëntenpopulatie aansluit bij de patiëntenpopulatie geformuleerd in de PICO en **onnauwkeurigheid**, vanwege het 95%-betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens doorkruist.

GRADE-conclusie: het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg op de kans op stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.1 *Overige overwegingen*

Belangrijk om te noemen is dat het veiligheidsprofiel van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 uit de VISION-studie niet gebaseerd is op monotherapie, zoals het in Nederland ingezet zal worden. De inzet van gelijktijdige therapieën kan van invloed zijn geweest op de bijwerkingen. Zo werd ARPI ingezet bij 53% versus 68% van de patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en de controlearm respectievelijk. Het lagere percentage in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm kan het veiligheidsprofiel vertekend hebben ten faveure van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Aan de andere kant zijn de bijwerkingen in de controlearm waarschijnlijk lager dan geschat, vanwege een kortere blootstelling aan de medicatie (2,1 maanden in de controlearm t.o.v. 7,8 maanden in interventiearm). Tot slot was meer dan de helft van de veiligheidspopulatie niet blootgesteld aan de volle dosering van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vanwege een besluit van de onderzoeker. De toxiciteit van de volle dosering en duur van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is mogelijk groter.

3.5 **Ervaring**

De ervaring met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met cabazitaxel

	<i>¹⁷⁷Lu- PSMA-617</i>	<i>cabazitaxel</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (2012)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kent geen contra-indicaties.
Cabazitaxel is gecontra-indiceerd bij een neutrofielentelling van minder dan 1500 cellen/mm³, een ernstige vorm van leverfunctiestoornis en gelijktijdige toediening van het gele koorts vaccin.

Specifieke groepen

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kent geen dosisaanpassing voor patiënten met leverfunctiestoornissen. Bij cabazitaxel moet de dosis worden verlaagd bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis.

Interacties

Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Cabazitaxel kent interacties met CYP3A-remmers en -inductoren, OATP1B1-substraten en vaccinaties met een levend verzwakt vaccin.

Waarschuwingen en voorzorgen

Radiofarmaca, zoals ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering ervan zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie. De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. De toediening van radiofarmaca brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorst(e) urine, braaksel enz. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de nationale regelgeving.

Waarschuwingen specifiek voor cabazitaxel gaan over het risico op overgevoelighedsreacties, beenmergsuppressie en gastro-intestinale klachten, nierinsufficiëntie, ademhalingsstelselaandoeningen en hartaritmieën.

Overig

Bij beide middelen geldt dat mannen anticonceptieve maatregelen moeten nemen. Bij cabazitaxel geldt dit tot 4 maanden na het einde van de behandeling. Bij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 moet seksuele activiteit vermeden worden tot 7 dagen na toediening en moeten anticonceptieve maatregelen worden genomen tot 14 weken na de laatste dosis.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met cabazitaxel

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	cabazitaxel
Toedieningswijze	intraveneus	intraveneus
Toedieningsfrequentie	elke 6 weken voor een maximum van 6 cycli	elke 3 weken voor een maximum van 10 cycli

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) in combinatie met ADT met of zonder ARPI is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met op taxaan gebaseerde chemotherapie.

Er zijn drie verschillende patiëntenpopulaties die in aanmerking komen voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617:

1. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor behandeling met een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie;
2. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens niet in aanmerking komen voor behandeling met een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie;
3. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld.

De vergelijkende behandelingen voor de respectievelijke subpopulaties zijn als volgt:

1. Cabazitaxel
2. Best ondersteunende zorg
3. Best ondersteunende zorg

N.B. Er wordt in dit rapport vanwege pragmatische redenen niet vergeleken met radium-223 of olaparib. Deze behandelingen worden bij minder patiënten ingezet dan cabazitaxel of best ondersteunende zorg. Het blijft derhalve onduidelijk hoe ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zich verhoudt tot deze behandelingen. Er is tevens niet vergeleken met de ziekenhuisbereiding van lutetium (¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T), omdat ook deze behandeling nog niet veelvuldig wordt ingezet in de Nederlandse praktijk. De *European Association of Nuclear Medicine* en de *American Society of Nuclear Medicine* beschouwen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T echter als gelijkwaardig op basis van studies naar de farmacokinetiek en dosimetrie. [30] Het Zorginstituut heeft hier kennis van genomen en ziet geen aanleiding te twijfelen aan de gelijkwaardigheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T en ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Voor de vergelijking van de effectiviteit en veiligheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 met cabazitaxel wordt informatie uit de **TheraP-studie** gebruikt. Voor de vergelijking van de effectiviteit en veiligheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 met best ondersteunende zorg wordt informatie uit de **VISION-studie** gebruikt. In de VISION-studie zijn de gegevens niet uitgesplitst naar patiënten die niet meer in aanmerking komen voor een tweede taxaan en patiënten die reeds met twee taxanen zijn behandeld. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut deze subgroepanalyses aangeleverd. Deze informatie dient als ondersteunend bewijs.

Effectiviteitsargumenten ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel

Op basis van een open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde, fase II-studie (TheraP) kunnen de volgende conclusies met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel worden getrokken:

- Bij een mediane follow-up duur van 35,7 maanden was de overleving, gemeten met de mediane algehele overleving (OS), respectievelijk 16,4 maanden (95% BI 13,7 – 19,4) en 19,4 maanden (95% BI 14,0 – 21,7) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en de cabazitaxel-arm. Het relatieve effect op de OS was HR 0,97 (95% BI 0,70 – 1,35). Zowel het relatieve en absolute effect verschillen niet statistisch significant noch klinisch relevant.
 - De belangrijkste onzekerheid omtrent dit gevonden effect is het schenden van de *proportional hazard* assumptie (de Kaplan-Meier curves kruisen elkaar meermaals). De hazard ratio geeft hierdoor een vertekend beeld. In een post-hoc analyse waarbij gekeken wordt naar de *area under the curve* in plaats van alleen naar mediaan was de absolute overleving even lang (19,1 maanden versus 19,6 maanden bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-

- PSMA-617 en cabazitaxel, respectievelijk). Deze analyse bevestigt dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel wat betreft overleving gelijkwaardig zijn.
- Ondanks dat patiënten gerandomiseerd werden tussen twee effectieve behandelopties, was er sprake van een grotere uitval in de cabazitaxelarm (15% versus 4% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm). Dit wordt verklaard door het feit dat patiënten een voorkeur hadden voor de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, wat bekend staat als een goed verdraagbaar geneesmiddel met een wat andersoortig bijwerkingenprofiel, en patiënten reeds behandeld zijn met een taxaan (docetaxel).
 - Kwaliteit van leven, gemeten met de globale gezondheidstoestand van de EORTC-QLQ-C30, verschilde niet statistisch significant ($p = 0,20$) noch klinisch relevant (MCID 10 punten verschil) tussen beide behandelingen.
 - De interpretatie van de gegevens over de kwaliteit van leven wordt bemoeilijkt vanwege het ongeblindeerde karakter van de studie en het gegeven dat patiënten een voorkeur hadden voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel.
 - Ongunstige effecten, gemeten met graad 3-4 ongunstige effecten, traden op in 32 patiënten van de 98 patiënten (33%) van de patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm versus 45 van de 85 patiënten (53%) in de cabazitaxel-arm. Het post-hoc berekende relatief risico (RR) is 0,62 (95% BI 0,44 – 0,87). Dit betekent dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 klinisch relevant minder graad 3-4 bijwerkingen heeft dan cabazitaxel.
 - De belangrijkste onzekerheid hierbij is dat het beeld anders is als naar de verschillende typen bijwerkingen wordt gekeken en niet sec naar de optelsom van allerlei zeer weinig frequent voorkomende events. Het verschil wordt met name bepaald door neutropenie, wat vaker voorkomt bij cabazitaxel, terwijl dit een bijwerking is waar een patiënt niet veel last van hoeft te hebben. Anderzijds komt graad 3-4 pijn weer vaker voor bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.
 - Anderzijds geven patiënten en behandelaren aan dat in de praktijk de toxiciteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 over het algemeen zeer beperkt is.
 - Stakers als gevolg van ongunstige effecten kwam in beide armen weinig voor: 1,0% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm versus 3,5% in de cabazitaxelarm. Het post-hoc berekende RR was 0,30 (95% BI 0,03 – 2,85).
 - Ondanks het hogere percentage graad 3-4 ongunstige effecten was het percentage stakers in de cabazitaxelarm laag, hetgeen iets zegt over de verdraagbaarheid van deze bijwerkingen.

Effectiviteitsargumenten ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg

Op basis van een open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde, fase III-studie (VISION), waarin ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 toegevoegd aan "standard care" vergeleken is met "standard care" alleen kunnen de volgende conclusies met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg worden getrokken:

- Bij een mediane follow-up duur van ongeveer 20 maanden was de mediane OS 15,3 maanden (95% BI 14,2 – 16,9) in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en 11,3 maanden (95% BI 9,8 – 13,5) in de controlearm. Het relatieve effect op de OS bedroeg HR 0,62 (95% BI 0,52 – 0,74). Dit effect voldoet aan de klinische relevantiegrenzen van de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling, waarbij de mediane OS in de controlearm korter is dan 12 maanden.
 - Het effect op OS is lastig te interpreteren vanwege de grote uitval van patiënten uit de controlearm direct na randomisatie (*attrition bias*). Patiënten hadden een voorkeur voor randomisatie naar de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm. Dit kwam waarschijnlijk door de inferieure controlearm met weinig tot geen levensverlengende behandelopties en het positieve "gamechanging" imago van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. ^[13] Dit tezamen resulteerde in een grote differentiële uitval van patiënten (28% in de controlearm t.o.v. 4% in de interventiearm). Mogelijk zijn patiënten met minder behandelopties en een mindere fitheid achtergebleven in de studie. De randomisatie is hoogstwaarschijnlijk niet meer in stand gebleven.
 - Verschillende sensitiviteitsanalyses, waarin verschillende conservatieve scenario's worden doorgerekend, laten een redelijk consistent beeld zien. In het meest conservatieve scenario, waarin de drop-outs uit de controlearm worden geïmputeerd voor relatief gezonde patiënten, is het effect echter niet meer klinisch relevant (HR 0,80 [95% BI 0,67 – 0,96]).

- Daarnaast was er sprake van een heterogene populatie: er waren patiënten die reeds behandeld waren met twee taxanen en één ARPI (38%), patiënten die niet meer chemofit waren (percentage onbekend) en patiënten die geen chemotherapie meer wilden maar wel fit genoeg waren voor chemotherapie (~20%). Voor de subgroepen van patiënten die behandeld zijn met één versus twee taxanen heeft de registratiehouder subgroepanalyses uitgevoerd. In beide subgroepen bleek er sprake te zijn van een klinisch relevant effect op de overleving. De post-hoc subgroepanalyse liet echter zien dat de VISION-studie niet goed aansloot bij PICO 2 (behandeld met één taxaan en niet meer in aanmerking komend voor een tweede taxaan). De patiënten in deze – zogenaamde – niet-chemofitte subgroep uit de VISION-studie hadden namelijk een langere mediane OS dan patiënten uit de TheraP-studie welke nog wel chemofit waren voor een taxaan.
- Kwaliteit van leven, gemeten met de FACT-P-vragenlijst, verschilde niet statistisch significant noch klinisch relevant tussen de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en de controlearm.
 - De belangrijkste onzekerheid bij deze uitkomst is dat patiënten wisten welke behandeling zij kregen. Dit kan een subjectieve uitkomstmaat, zoals kwaliteit van leven, beïnvloeden. Zeker wanneer er een voorkeur is voor een behandeling.
- Er is sprake van een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde SAE en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten. Omdat er vergeleken is met best ondersteunende zorg is dit te verwachten. Hierbij merkt het Zorginstituut op dat het veiligheidsprofiel van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 uit de VISION-studie niet gebaseerd is op monotherapie, zoals het in Nederland ingezet zal worden.

Passend onderzoek argumenten

Ondanks dat een gerandomiseerde en gecontroleerde studie wenselijk is, bleek dit in de praktijk moeilijk uitvoerbaar. Een deel van de patiënten had een voorkeur voor de behandeling met lutetium. Mogelijke oorzaken hiervoor zijn het positieve imago van ¹⁷⁷Lu-PSMA en het negatieve beeld van chemotherapie, met misselijkheid, overgeven en haarverlies, inclusief de eerdere ervaring die deze patiënten reeds met docetaxel hebben gehad.^[13] Er was dus geen sprake van equipoise. Dit bemoeilijkte de uitvoering van een gerandomiseerde studie. Het feit dat er toch een gerandomiseerde en, in het geval van TheraP, relevante gecontroleerde studie is opgezet, is positief.

Beide studies zijn open-label. Blinding zou wenselijk zijn vanwege subjectieve uitkomsten en het gebrek aan equipoise. Blinding is echter niet ethisch vanwege de onnodige belasting van patiënten die de controlebehandeling krijgen, maar zich wel zouden moeten houden aan strenge stralingsbeschermingsprotocollen (bijvoorbeeld verplichte meerdaagse ziekenhuisopname met strakke leefregels zoals isolatie). Het Zorginstituut tilt in dit geval niet zwaar aan het gebrek aan blinding.

Medische argumenten

Voor patiënten die reeds behandeld zijn met twee taxanen en voor patiënten die niet meer in aanmerking komen voor een taxaan of niet behandeld willen worden met een tweede taxaan, resteren er nauwelijks effectieve, levensverlengende opties meer. Voor deze patiënten zou een rug-tegen-de-muur-situatie kunnen gelden. Dit zou een reden zijn om toch met zeer laag bewijs te komen tot een positief advies ten aanzien van SW&P.

In de praktijk, en ook in de VISION-studie, blijkt echter dat patiënten soms niet willen worden behandeld met een tweede taxaan terwijl zij hier wel fit genoeg voor zijn. In een dergelijk geval is er feitelijk geen sprake van een rug-tegen-de-muur-situatie.

Evidence to conclusion ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. cabazitaxel

De gunstige effecten (overleving, kwaliteit van leven) bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zijn vergelijkbaar met die van cabazitaxel. De patiëntenverenigingen geven aan dat de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandeling als minder zwaar wordt ervaren dan de behandeling met een taxaan. Uit de TheraP-studie kwam naar voren dat graad 3-4 bijwerkingen klinisch relevant minder vaak voorkomen op de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Het verschil wordt echter met name bepaald door neutropenie, wat vaker voorkomt bij cabazitaxel, terwijl dit een bijwerking is waar een

patiënt niet veel last van hoeft te hebben. Anderzijds komt graad 3-4 pijn weer vaker voor bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Het hogere percentage van graad 3-4 ongunstige effecten op cabazitaxel resulteerde niet in meer stakers, hetgeen iets zegt over de ernst en de verdraagbaarheid van de bijwerkingen. Daarnaast ziet de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel als gelijkwaardige producten. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie ziet zelfs een plek voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ná behandeling met cabazitaxel, tenzij behandeling met cabazitaxel niet mogelijk is. Hierdoor is de meerwaarde van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 onvoldoende aangetoond en komt het Zorginstituut tot de conclusie dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 een **gelijke waarde** heeft ten opzichte van cabazitaxel bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en in aanmerking komen voor behandeling met een tweede taxaan.

Evidence to conclusion ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 t.o.v. best ondersteunende zorg

Op basis van de VISION-studie wordt voor de gehele populatie een klinisch relevant effect op de overleving aangetoond. In een conservatief scenario, waarbij gecorrigeerd wordt voor de differentiële uitval, blijft er sprake van een statistisch significant effect. In subgroepanalyses blijkt dat in beide subgroepen (voorbehandeling met één en twee taxanen) sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving. Of patiënten behandeld met één taxaan daadwerkelijk niet fit waren voor een tweede taxaan lijkt grotendeels onjuist. Deze patiënten hadden namelijk een langere mediane OS dan patiënten uit de TheraP-studie die wél in aanmerking kwamen voor cabazitaxel. Met name voor patiënten behandeld met twee taxanen bestaan weinig tot geen effectieve standaardtherapieën. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 biedt daarmee een extra, mogelijk levensverlengende, behandeloptie. Het Zorginstituut komt daarmee tot de conclusie dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 een **meerwaarde** heeft t.o.v. best ondersteunende zorg bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën óf met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel.

Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

De ervaring met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is beperkt (markttoelating in 2022); die met cabazitaxel is ruim (2012). De toepasbaarheid van cabazitaxel is kleiner dan die van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, vanwege enkele contra-indicaties (neutrofielentelling van minder dan 1500 cellen/mm³, een ernstige vorm van leverfunctiestoornis en gelijktijdige toediening van het gele koorts vaccin). Beide middelen worden intraveneus toegediend, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 om de 6 weken en cabazitaxel om de 3 weken. Het gebruiksgemak van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is daarmee mogelijk groter.

4.2 Eindconclusie

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft een **gelijke waarde** ten opzichte van behandeling met cabazitaxel bij patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft een **meerwaarde** ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën óf met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en niet meer in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) kan worden ingezet bij volwassenen met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met op taxaan gebaseerde chemotherapie. Het heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg na behandeling met ARPI en twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën en na één op taxaan gebaseerde chemotherapie als een patiënt niet meer voor cabazitaxel niet in aanmerking komt. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft een gelijke waarde ten opzichte van cabazitaxel bij patiënten met PSMA-positieve mCRPC na behandeling met ARPI en één op taxaan gebaseerde chemotherapie.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library (specifiek voor Cochrane reviews) in november 2024 met de volgende zoektermen:

Pubmed

Lutetium AND metastatic castration resistant prostate cancer

Filter: Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review

Hits: 65

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Sartor, 2021 ^[21] VISION-studie	Fase III studie, open-label RCT F/U-duur: 20,9 maanden	n=581 (PFS-analyseset) n=831 (OS-analyseset)	mCRPC, voorheen behandeld met ARPI en taxaan	Interventie: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + standard of care Controle: standard of care	Primair: OS en PFS Secundair: o.a. kwaliteit van leven, ongunstige effecten	Inferieure controlearm; informatieve censoring
Hofman, 2021 ^[19] Hofman, 2024 ^[20] TheraP-studie	Fase II, niet-geblindeerde RCT F/U-duur: 35,7 maanden	n=200	mCRPC, voorheen behandeld met taxaan en geschikt voor behandeling met een tweede taxaan	Interventie: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Controle: cabazitaxel	Primair: PSA-responspercentage Secundair: o.a. PFS, OS, kwaliteit van leven, ongunstige effecten	Geen powerberekening op OS

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Emmett, 2024	Betreft ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 toegevoegd aan enzalutamide in de mCRPC-setting
Satapathy, 2023	Vergelijkt ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 met docetaxel in chemotherapie-naïeve mCRPC-patiënten
Schuchardt, 2022	Vergelijkt ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 met ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T op basis van veiligheid en farmacokinetiek (n=138)
Heck, 2019	Betreft de magistrale bereiding van lutetium

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	december 2022	Samenvatting van de productkenmerken lutetium (177Lu)-vipivotide tetraxetan ^[1]
EMA / CBG	oktober 2022	European Public Assessment Report (EPAR) lutetium (177Lu)-vipivotide tetraxetan ^[24]
EAU	2023	Guideline Prostate cancer ^[4]

Bijlage 5: Baseline tabel

TheraP-studie: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel

Karakteristieken	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (n=99)	Cabazitaxel (n=101)
Leeftijd		
Mediane (range) — jaren	72,1 (66,9-76,7)	71,8 (66,7-77,3)
ECOG prestatie status — N (%)†		
0 of 1	95 (96)	96 (96)
2	4 (4)	4 (4)
Type metastasen — N (%)		
Visceraal	7 (7%)	13 (13%)
Bot	90 (91%)	90 (89%)
Lymf klieren	7 (7%)	9 (9%)
PSA — ng/ml		
Mediane (range)	93,5 (44–219)	110 (64–245)
Gleasonscore – N (%)		
≤7	25 (25%)	35 (35%)
≥8	53 (53%)	50 (50%)
Onbekend	21 (21%)	16 (16%)

Voorheen behandeld met androgeen-inhibitie therapie — N (%)

Abirateron	21 (21%)	24 (24%)
Enzalutamide	49 (50%)	58 (57%)
Abirateron en enzalutamide	21 (21%)	9 (9%)

Behandel geschiedenis met chemo — N (%)

Docetaxel	99 (100)	101 (100)
-----------	----------	-----------

VISION-studie: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus standard care versus standard care

Karakteristieken	Progressievrije overleving analyse set (N=581)		Alle patiënten geïncludeerd in randomisatie (N=831)	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus Standard Care (N=385)	Standard Care (N=196)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus Standard Care (N=551)	Standard Care (N=280)
Mediane leeftijd (range) — jaren	71,0 (52–94)	72,0 (51–89)	70,0 (48–94)	71,5 (40–89)
ECOG prestatie-status score van 0 of 1 — N (%)	352 (91,4)	179 (91,3)	510 (92,6)	258 (92,1)
Locatie van ziekte — N (%)				
Long	35 (9,1)	20 (10,2)	49 (8,9)	28 (10,0)
Lever	47 (12,2)	26 (13,3)	63 (11,4)	38 (13,6)
Lymfeklier	193 (50,1)	99 (50,5)	274 (49,7)	141 (50,4)
Bot	351 (91,2)	179 (91,3)	504 (91,5)	256 (91,4)

PSA niveau (range) — ng/ml	93,2 (0–6988)	90,7 (0–6600)	77,5 (0–6988)	74,6 (0–8995)
Alkalische fosfatase niveau (range) — IU/liter	108,0 (26–2524)	96,0 (34–1355)	105,0 (17–2524)	94,5 (28–1355)
Mediane LDH (range) — IU/liter	230,5 (119–5387)	232,0 (105–2693)	221,0 (88–5387)	224,0 (105–2.693)
Mediane tijd sinds diagnose (range) — jaren	7,3 (0,9–28,9)	7,0 (0,7–26,2)	7,4 (0,9–28,9)	7,4 (0,7–26,2)
Gleasonscore bij diagnose — N (%)				
8–10	226 (58,7)	118 (60,2)	324 (58,8)	170 (60,7)
Onbekend	28 (7,3)	19 (9,7)	42 (7,6)	24 (8,6)
Prostatectomie ondergaan — N (%)	159 (41,3)	82 (41,8)	240 (43,6)	130 (46,4)
Voorheen behandeld met androgen-receptor inhibitie medicatie — N (%)				
Eén regimen	213 (55,3)	98 (50,0)	298 (54,1)	128 (45,7)
Twee regimens	150 (39,0)	86 (43,9)	213 (38,7)	128 (45,7)
Meer dan twee regimens	22 (5,7)	12 (6,1)	40 (7,3)	24 (8,6)
Voorheen behandeld met taxaan — N (%)				
Eén regimen	207 (53,8)	102 (52,0)	325 (59,0)	156 (55,7)
Twee regimens	173 (44,9)	92 (46,9)	220 (39,9)	122 (43,6)
Docetaxel	377 (97,9)	191 (97,4)	534 (96,9)	273 (97,5)
Cabazitaxel	161 (41,8)	84 (42,9)	209 (37,9)	107 (38,2)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hofman 2021	+	+	-	-	?	+	+
Sartor 2021	+	+	-	?	-	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking **¹⁷⁷Lu-PSMA-617** versus **cabazitaxel** bij mCRPC: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	cabazitaxel	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Overleving (follow up: mediaan 35.7 maanden; vastgesteld met: mediane algehele overleving [OS])												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^{a,b,c}	niet van toepassing	niet ernstig ^d	niet ernstig ^e	niet gevonden	99 aantal deelnemers	101 aantal deelnemers	HR 0.97 (0.70 tot 1.35) [Overleving]	mediane OS 16,4 maanden (95% BI 13,7 – 19,4) in ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 versus 19,4 maanden (95% BI 14,0 – 21,7) in cabazitaxel	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
							77/99 (78%) overleden	70/101 (69%) overleden		11 minder per 1.000 (van 131 minder tot 104 meer)		
Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 18.4 maanden; vastgesteld met: EORTC-QLQ-C30)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^f	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig ^g	niet gevonden	176 (88%) (geen informatie beschikbaar per arm)		3 punten hoger (1.6 lager tot 7.5 hoger)	63.4 in de [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 groep (95% BI 60–67) vs 60.4 in de cabazitaxel groep (95% BI 57–64); p=0.20	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 18.4 maanden; vastgesteld met: graad 3-4 ongunstige effecten)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^f	niet van toepassing	niet ernstig ^g	ernstig ⁱ	niet gevonden	32/98 (32.7%)	45/85 (52.9%)	RR 0.62 (0.44 tot 0.87)	201 minder per 1.000 (van 296 minder tot 69 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 18.4 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	cabazitaxel	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^f	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig ^k	niet gevonden	1/98 (1.0%)	3/85 (3.5%)	RR 0.30 (0.03 tot 2.85)	25 minder per 1.000 (van 34 minder tot 65 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. De Kaplan-Meier curves kruisen meerdere malen. Er lijkt niet te zijn voldaan aan de *proportional hazards* assumptie. Dit kan het relatieve effect vertekenen.
- b. Na randomisatie trokken 15 mannen (14,8%) die gerandomiseerd waren naar cabazitaxel zich terug t.o.v. 4% bij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, waarschijnlijk omdat zij een voorkeur hadden voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Omdat de analyse is uitgevoerd volgens het *intention-to-treat* principe, het percentage drop-outs niet substantieel was en de per protocol analyse een vergelijkbaar resultaat liet zien, wordt er niet extra afgewaardeerd voor risico op bias.
- c. Gegevens over de vervolgbehandeling na progressie ontbraken in 55% van de patiënten. Twintig patiënten (19,8%) gerandomiseerd naar cabazitaxel kregen als vervolgbehandeling ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en 32 patiënten (32,2%) gerandomiseerd naar ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kregen als vervolgbehandeling cabazitaxel. Bij correctie voor cross-over werd geen verschil gezien in het effect op OS. ^[31] Er wordt niet extra afgewaardeerd voor risico op bias.
- d. In de studie kregen patiënten cabazitaxel in een dosering van 20 mg/m² lichaamsoppervlak elke 3 weken met een maximum van 10 cycli. Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat de gebruikelijke dosering voor volwassenen met mCRPC 25 mg/m² lichaamsoppervlak elke 3 weken is. Aangezien dit geen grote verschillen betreffen en de lagere dosering voor beide armen geldt, wordt er niet extra afgewaardeerd.
- e. Er is niet gepowered op overleving. In het statistische analyseplan staat beschreven dat de OS-analyse wordt uitgevoerd na 170 sterfgevallen óf na 31 december 2021. Ten tijde van de data cut-off waren er 147 sterfgevallen. Derhalve zal de analyse uitgevoerd zijn op basis van de datum. Gezien het hoge percentage patiënten dat overleden is (>70%), wordt er niet afgewaardeerd voor imprecisie.
- f. De patiënten waren niet geblindeerd. Aangezien er meer patiënten stopten met de studie die gerandomiseerd waren naar cabazitaxel t.o.v. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, lijkt er sprake te zijn van een voorkeur voor Lu-PSMA (geen equipoise). Dit kan invloed hebben op de kwaliteit van leven meting of de ongunstige effecten.
- g. Er is niet beoordeeld of de ongunstige effecten gerelateerd waren aan de respectievelijke interventies. Omdat dit voor beide armen geldt, is er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- h. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de MCID van RR 0,75.
- i. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist zowel de MCID van RR 0,75 als RR 1,25. Het resultaat is zeer instabiel, mede vanwege het zeer lage aantal events.

Directe vergelijking **¹⁷⁷Lu-PSMA-617** versus **best ondersteunende zorg** bij mCRPC: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Overleving (follow up: mediaan 20.3 maanden; vastgesteld met: mediane algehele overleving [OS]; klinische relevantiegrens HR < 0,70 en absoluut verschil meer dan 12 weken)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	551 aantal deelnemers	280 aantal deelnemers	HR 0.62 (0.52 tot 0.74) [Overleving]	mediane OS 15.3 maanden (14.2 - 16.9) in de ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617-arm versus 11.3 maanden (95% BI 9.8 - 13.5)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
							343/551 (62.3%) overleden	187/280 (66.8%) overleden		173 minder per 1.000 (van 232 minder tot 110 minder)		
Kwaliteit van leven (vastgesteld met: FACT-P; klinische relevantiegrens 6-10 punten op de totaalscore; mediane follow-up duur: onbekend)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,e}	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	385	196	-0,5 punten (IQR onbekend)	Verskil t.o.v. baseline: -7,0 punten (interquartile range [IQR] -20,0 – 4,0) versus -7,5 punten (IQR -23,0 – 1,0).	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE; klinische relevantiegrens RR < 0,75 of RR > 1,25; mediane blootstellingsduur: 7,8 maanden versus 2,1 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,f}	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	49/529 (9.3%)	5/205 (2.4%)	RR 3.80 (1.53 tot 9.40)	68 meer per 1.000 (van 13 meer tot 205 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens RR < 0,75 of RR > 1,25; mediane blootstellingsduur: 7,8 maanden versus 2,1 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^g	niet gevonden	63/529 (11.9%)	16/205 (7.8%)	RR 1.53 (0.90 tot 2.58)	41 meer per 1.000 (van 8 minder tot 123 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Er is sprake van een grote, onevenredig verdeelde uitval van patiënten uit de studie (attritiebias). In totaal heeft 28,2% (79 van de 280) van de patiënten na randomisatie niet de controlebehandeling gekregen, waarvan 58% (46/79) van de patiënten zijn consent terugtrok. In de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm ontvingen 22 van de 551 patiënten (4,0%) geen behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, waarvan 3 patiënten zelf hun consent introkken. Zowel de aantallen als de redenen voor stoppen met de studie verschilden tussen beide armen. Mogelijk hadden de achtergebleven patiënten minder behandelopties en waren zij in slechtere conditie (de randomisatie is niet meer in stand gebleven). Dit kan invloed hebben op de uitkomst overleving. Verschillende sensitiviteitsanalyses waarin gecorrigeerd werd voor de drop-outs, uitgevoerd in opdracht van het EMA, lieten een redelijk consistent beeld zien in termen van het effect op OS. In het meest conservatieve scenario was er echter geen sprake meer van een klinisch relevant effect op OS (HR 0,80). Derhalve wordt er afgewaardeerd voor risico op bias.
- b. De VISION-studiepopulatie sluit niet aan bij de PICO. Meer dan de helft van de patiënten had één taxaan gekregen, waarbij niet duidelijk was of dit in de hormoonsensitieve setting of castratieresistente setting is geweest. Ook werden patiënten die initieel niet in aanmerking kwamen voor een tweede taxaan na progressie op ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 alsnog behandeld met een taxaan. Er is daarom afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- c. In de VISION-studie werden patiënten gerandomiseerd naar ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus standard care of standard care alleen. De meest effectieve behandeling die onderdeel uitmaakte van de standaardzorg was de behandeling met een ARPI. Dit werd gedaan zodat patiënten de studie niet zouden verlaten wanneer zij gerandomiseerd waren naar de controlearm. In Nederland zal ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als monotherapie worden ingezet, en niet gecombineerd met een ARPI. De controlearm is dus geen best ondersteunende zorg. Aan de andere kant waren alle patiënten reeds voorbehandeld met één (51%) of twee ARPI's (41%). Vanuit de CARD-studie is naar voren gekomen dat een ARPI na ARPI over het algemeen niet effectief is. ^[11] Daarnaast werd "inclusie van ARPI in standard care" als stratificatiefactor gebruikt bij randomisatie.
- d. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van HR 0,70.
- e. De studie is open-label, er was sprake van een voorkeur voor de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en kwaliteit van leven is een subjectieve uitkomstmaat.
- f. De patiënten en het studiepersoneel waren niet geblindeerd. Dit kan mogelijk invloed hebben gehad op de rapportage van de ongunstige effecten. Echter, omdat het hier specifiek om ernstige ongunstige effecten (SAE) gaat, hetgeen bijvoorbeeld resulteert in een ziekenhuisopname, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid, wordt de kans klein geacht dat het gebrek aan blinding invloed heeft op de resultaten.
- g. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van RR 1,25.

Literatuur

1. CHMP. SmPC Pluvicto® 2022.
2. Prostaatkankerstichting. Geraadpleegd op via <https://prostaatkankerstichting.nl/prostaatkanker/wat-is-prostaatkanker/>.
3. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Richtlijn Prostaatacarcinoom. 2018. Geraadpleegd op via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom_-_korte_beschrijving.html.
4. European Association of Urology. Prostate cancer. 2023. Geraadpleegd op via <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
5. Antoni van Leeuwenhoek. Prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/prostaatkanker/#symptomen-prostaatkanker>.
6. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer 2018; 16: e411-e9. via 10.1016/j.clgc.2017.09.015.
7. IKNL. NKR Cijfers. Geraadpleegd op via https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/prevalentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=d99381e4-e05c-4944-9d62-f36de8554455.
8. Nederland Z. Pakketadvies darolutamide (Nubeqa®). 2023. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/28/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-darolutamide-nubeqa-voor-de-behandeling-van-uitgezaaide-prostaatkanker>.
9. van Elst T, van Basten JP, van den Berg P, et al. TripleAiM1: a nationwide registry of de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer with prospective quality-of-life assessment. BMJ Open 2023; 13: e072572. via 10.1136/bmjopen-2023-072572.
10. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Richtlijn Prostaatacarcinoom. 2023. Geraadpleegd op 21 december 2023 via <https://www.nvu.nl/kwaliteitsbeleid/richtlijnen/actuele-richtlijnen/>.
11. Wit Rd, Bono Jd, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381: 2506-18. via doi:10.1056/NEJMoa1911206.
12. Notohardjo JCL, Kuppen MCP, Westgeest HM, et al. Third-line Life-prolonging Drug Treatment in a Real-world Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results from the Dutch Castration-resistant Prostate Cancer Registry. European Urology Focus 2021; 7: 788-96. via <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.03.009>.
13. Viljoen B, Hofman MS, Chambers SK, et al. Experiences of participants in a clinical trial of a novel radioactive treatment for advanced prostate cancer: A nested, qualitative longitudinal study. PLoS One 2022; 17: e0276063. via 10.1371/journal.pone.0276063.
14. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. . 2023. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
15. NVMO. PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling. 2023. Geraadpleegd op via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-76. via
17. Beaumont JL, Butt Z, Li R, et al. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. Cancer 2019; 125: 1877-85. via 10.1002/cncr.31973.
18. Cella D, Nichol MB, Eton D, et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health 2009; 12: 124-9. via 10.1111/j.1524-4733.2008.00409.x.

19. Hofman MS, Emmett L, Sandhu 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: 797-804. via 10.1016/s0140-6736(21)00237-3.
20. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25: 99-107. via 10.1016/s1470-2045(23)00529-6.
21. 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: 1091-103. via 10.1056/NEJMoa2107322.
22. Chi KN, Armstrong AJ, Krause BJ, et al. Safety Analyses of the Phase 3 VISION Trial of [(177)Lu]Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2024; 85: 382-91. via 10.1016/j.eururo.2023.12.004.
23. Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [(177)Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 597-610. via 10.1016/s1470-2045(23)00158-4.
24. CHMP. EPAR Pluvicto® 2022.
25. Olivier T, Powell K and Prasad V. Lutetium-177-PSMA-617 in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Limitations of the VISION Trial. *Eur Urol* 2023; 84: 4-6. via 10.1016/j.eururo.2022.08.022.
26. Michalski K, Kosmala A, Werner RA, et al. Comparison of PET/CT-based eligibility according to VISION and TheraP trial criteria in end-stage prostate cancer patients undergoing radioligand therapy. *Ann Nucl Med* 2024; 38: 87-95. via 10.1007/s12149-023-01874-5.
27. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using (177)Lu-PSMA I&T and (177)Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *J Nucl Med* 2022; 63: 1199-207. via 10.2967/jnumed.121.262713.
28. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with (177)Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 75: 920-6. via 10.1016/j.eururo.2018.11.016.
29. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Buck AK, et al. Matched-pair analysis of [(177)Lu]Lu-PSMA I&T and [(177)Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 3269-76. via 10.1007/s00259-022-05744-6.
30. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of (177)Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ((177)Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50: 2830-45. via 10.1007/s00259-023-06255-8.
31. Soon YY, Marschner IC, Schou M, et al. Lu-177 PSMA vs Comparator Treatments and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e2433863. via 10.1001/jamanetworkopen.2024.33863.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van Lutetium (177Lu)-vipivotide tetraxetan Pluvicto® bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Definitief | December 2024

Colofon

Zaaknummer	2022048593
Volgnummer	2024017781
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Luyendijk mw. R. Efe
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Novartis Pharma B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	9
2.3	Kosten per patiënt per jaar	9
2.4	Aannames	11
3	Budgetimpactanalyse	12
3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelenkosten	12
4	Conclusie	14
5	Referenties	15
6	Bijlagen	17
6.1	Bijlage 1. Scenario 1 en 2	17

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor (177Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde en meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Hierbij wordt ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Lutetium (177Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) (afkorting: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617), gecombineerd met androgeendeprivatietherapie (ADT), en eventueel een androgeenreceptor pathway-inhibitie (ARPI), is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker (mCRPC). Patiënten dienen tevens behandeld te zijn geweest met een op taxaan gebaseerde chemotherapie en een ARPI. Daarnaast dienen zij ten minste één prostaat specifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve laesie te hebben.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom

Prostaatkanker is het meest voorkomende type kanker bij mannen. Jaarlijks worden er zo'n 14.000 mannen gediagnostiseerd met prostaatkanker. Een deel van deze mannen (+/- 28%) heeft gemetastaseerde ziekte bij initiële diagnose. Ook zijn er mannen die in eerste instantie gediagnostiseerd worden met lokale/regionale prostaatkanker, maar later gemetastaseerde ziekte ontwikkelen (naar schatting 15%).[1]

Gemetastaseerd prostaatkanker is niet meer te genezen maar er bestaan tegenwoordig wel een reeks aan behandelingen die de levensduur kunnen verlengen en de kwaliteit van leven in stand houden. De behandeling van gemetastaseerd prostaatkanker begint met een klassieke hormonale behandeling (ADT) door middel van chirurgische/chemische castratie en/of androgeenreceptorblokker, al dan niet aangevuld met docetaxel en/of een ARPI. Wanneer de kanker ongevoelig wordt voor deze hormoontherapie worden patiënten geclassificeerd als zijnde castratieresistent (mCRPC). Meestal gebeurt dit zo'n 2 à 3 jaar na de diagnose van gemetastaseerde ziekte.[2]

Behandellandschap

Het behandellandschap van gemetastaseerd prostaatkanker is de afgelopen decennia onderhevig geweest aan behoorlijke veranderingen. Sinds 2005 zijn er meerdere nieuwe therapieën op de markt gekomen, waaronder verschillende chemotherapieën (docetaxel, cabazitaxel), hormonale therapieën (ARPI's; enzalutamide, abirateron, apalutamide, darolutamide) doelgerichte therapieën (olaparib) en radiofarmaceutica (radium-223 en ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (apotheekbereiding)).[3, 4] De optimale volgorde van de behandelingen is nog niet bekend, wat als gevolg heeft dat de behandelopties op verschillende manieren worden ingezet in de praktijk. Bij iedere patiënt wordt een individuele afweging gemaakt op basis van, onder andere, hormoongevoeligheid, voorgaande behandeling, fitheid, tumorload, symptomen en voorkeuren van de patiënt en arts.[5]

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC. Voorwaarde voor de inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is dat patiënten één of meerdere positieve PSMA laesie(s) (PSMA+) hebben. Dit wordt bepaald met een PET/CT-scan PSMA. Klinisch experts gaven tijdens het scopingoverleg van het Zorginstituut aan dat een PET/CT-scan gemaakt moet worden voorafgaande aan de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Naast de kosten van

geneesmiddelen worden er dus nog extra kosten gemaakt voor het maken van een PET/CT-scan.[6] De kosten bedragen ongeveer €1000 per scan.[7]

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kan bij verschillende patiënten op verschillende momenten worden ingezet. Het Zorginstituut ziet momenteel drie verschillende patiëntengroepen die behandeld kunnen worden met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 op twee verschillende plaatsen in het behandelalgoritme:

1. Na behandeling met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie in patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel;
2. Na behandeling met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie in patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel
3. Na behandeling met een ARPI en twee taxaan bevattende chemotherapieën (namelijk, docetaxel en cabazitaxel). Voor deze patiënten met mCRPC zijn alle beschikbare levensverlengende therapieën reeds ingezet, tenzij zij in aanmerking komen voor behandeling met olaparib wanneer er sprake is van BRCA+ of radium-223 wanneer er alleen sprake is van botmetastasen.

Ook de beroepsgroep bevestigt dat het de verwachting is dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ingezet zal worden na tenminste één lijn taxaan en één lijn ARPI. Belangrijk is op te merken dat zowel taxanen als ARPIs ingezet kunnen worden in verschillende stadia van prostaatkanker, dus zowel in het niet-gemetastaseerde stadium, het hormoongevoelige gemetastaseerde stadium en het castratieresistente gemetastaseerde stadium. Voor de bovengenoemde drie patiëntengroepen, kan binnen deze groepen, het moment van behandeling (d.w.z. de lijn voor mCRPC) verschillen. Zo zal de ene patiënt al met een taxaan en/of ARPI behandeld zijn in hormoongevoelige setting, waar de andere pas de eerste taxaan en/of ARPI krijgt in de mCRPC setting.

2 Uitgangspunten

Het moment waarop ^{177}Lu -PSMA-617 ingezet kan worden in de behandelsequenties van patiënten met mCRPC verschilt per patiënt. Hierdoor is het lastig in te schatten hoeveel patiënten er in aanmerking komen voor ^{177}Lu -PSMA-617. Daar komt nog bij dat het behandelandschap van mCRPC de afgelopen jaren onderhevig is geweest aan de nodige veranderingen en verwachting is dat dit zich zal voortzetten in de nabije toekomst. Vanwege deze onzekerheden zijn er voor deze BIA meerdere scenario's doorgerekend.

2.1 Aantal patiënten

Het is niet bekend hoeveel mannen er jaarlijks gediagnostiseerd worden met mCRPC. Wel is bekend dat er in jaarlijks ongeveer 14.000 mannen gediagnosticeerd worden met prostaatkanker.[1, 8] Ongeveer 28% van deze patiënten heeft metastasen bij de initiële diagnose (de *novo* gemetastaseerde prostaatkanker).[1] Daarnaast ontwikkelt naar schatting nog 15% van de patiënten met stadium I-III prostaatkanker (72%), metastasen later in het leven (recurrent gemetastaseerd prostaatkanker).[9] In totaal komt het er op neer dat er jaarlijks circa 5.400 patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker worden gediagnostiseerd.

Patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker hebben allemaal eerst hormoongevoelige prostaatkanker. Na dit stadium overlijden patiënten of ontwikkelen ze mCRPC. Er is weinig bekend in de literatuur over het exacte percentage dat mCRPC ontwikkelt, maar een Nederlands multicenter cohort studie van patiënten met *de novo* hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatkanker (TripleAIM-register) suggereert dat circa 87,5% van deze patiënten mCRPC ontwikkelt.[10] Dit zou betekenen dat er jaarlijks ongeveer 4.700 patiënten gediagnostiseerd worden met mCRPC.

Om een inschatting te maken van het totaal aantal patiënten met mCRPC dat in de komende drie jaar (startjaar 2025) in aanmerking komt voor ^{177}Lu -PSMA-617 is in de basecase analyse van de BIA gebruik gemaakt van declaratiedata van cabazitaxel en ^{177}Lu -PSMA-I&T (apotheekbereiding) en verschillende aannames. Gegeven de onzekerheid rondom deze berekeningen, zijn ook scenarioanalyses uitgevoerd waarbij de patiënten aantallen geschat zij op basis van gegevens uit registers en de literatuur (zie Bijlage 1).

Basecase analyse

In 2022 werden er ongeveer 750 patiënten behandeld met cabazitaxel en 223 met ^{177}Lu -PSMA-I&T (apotheekbereiding). In 2023 waren dat er respectievelijk 803 en 281.[11] Het Zorginstituut gaat ervanuit dat dit allemaal patiënten zijn die in aanmerking komen voor ^{177}Lu -PSMA-617. Het Zorginstituut verwacht dat dit patiënten aantal jaarlijks met ongeveer 3,2% zal groeien, in lijn met de toename in de incidentie van prostaatkanker tussen 2017 en 2021.[8] Voor deze BIA komt het er op neer dat in jaar 1 855 en 299 patiënten in aanmerking zullen komen voor ^{177}Lu -PSMA-617, op basis van het aantal cabazitaxel- en ^{177}Lu -PSMA-I&T-gebruikers respectievelijk (Tabel 1).

Patiënten die in de huidige situatie behandeld worden met cabazitaxel zijn hoogstwaarschijnlijk eerder behandeld met een taxaan en een ARPI. Dit zijn dus de patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel (subgroep 1 zoals beschreven in hfst 1.2). Patiënten die in de huidige situatie behandeld worden met ^{177}Lu -PSMA-I&T omvatten patiënten waarvoor momenteel geen betere behandeloptie bestaat. Dit zijn zowel patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel (subgroep 2) en ook nog patiënten die reeds behandeld zijn met twee taxanen (ook subgroep 3). Het Zorginstituut gaat er hierbij vanuit dat patiënten niet in hetzelfde jaar cabazitaxel en de apotheekbereiding van ^{177}Lu -PSMA-I&T gebruiken. Daarnaast zijn er nog patiënten die na behandeling met een ARPI en een taxaan wel in aanmerking komen voor een tweede taxaan maar deze niet willen. Deze patiënten zijn niet te extraheren uit de declaratiedata.

Er zijn geen cijfers bekend over het percentage patiënten dat ervoor kiest om niet met cabazitaxel behandeld te worden. Echter, uit de VISION studie is bekend dat circa 28% van de patiënten in de controlegroep, na het stoppen van de gerandomiseerde behandeling (standaard zorg), alsnog een taxaan-behandeling ontvingen (binnen de subgroep voorheen behandeld met

1 taxaan).[12] In de VISION studie was behandeling met cabazitaxel niet toegestaan als onderdeel van best ondersteunende zorg. Echter, een deel van de patiënten kwam hier wel nog voor in aanmerking maar wilden dit niet.[13] Het Zorginstituut gaat ervanuit dat de 28% die na het stoppen van de studiebehandeling (best ondersteunende zorg) alsnog behandeld is met cabazitaxel, de groep is die wel nog in aanmerking kwam voor een tweede taxaan (cabazitaxel) maar dit niet wilde. In deze BIA wordt dit percentage (28%) gebruikt om een schatting te maken van het aantal patiënten met mCRPC in Nederland die geen taxaan-behandeling wensen na een eerder taxaan. Hierbij wordt aangenomen dat de cabazitaxel-gebruikers 72% (100%-28%) uitmaken van de volledige groep die theoretisch in aanmerking zou komen voor dit middel. Het aantal patiënten dat wel in aanmerking komt voor cabazitaxel maar dit niet wil komt dan neer op 333, 343, 354 in jaar 1 tot en met 3 van de BIA.

In totaal komt het Zorginstituut uit op 1.487 (jaar 1), 1.533 (jaar 2) en 1.582 (jaar 3) patiënten met mCRPC die potentieel in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Tabel 1). Niet al deze patiënten hebben positieve PSMA-laesies. Alvorens de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSM-617 ingezet kan worden, moet getest worden of aan het criterium, van tenminste één positieve PSMA laesie, wordt voldaan. In de VISION-studie, de registratiestudie (gerandomiseerde fase III), van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 had circa 95% van de geteste patiënten positieve PSMA-laesies.[14] De beroepsgroep is van mening dat het criterium van één positieve PSMA-laesie in de VISION-studie te breed is. In de Nederlandse klinische praktijk zullen strengere criteria gehanteerd worden om ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in te zetten. Hierbij wordt rekening gehouden met de mate van PSMA-opname bij bijvoorbeeld PSMA negatieve klonen, heterogene ziekte en agressieve viscerale klonen. Voor deze BIA is daarom uitgegaan van een percentage van 90% dat voldoet aan de criteria die in Nederland gelden. Dit percentage is afkomstig uit de fase II TheraP studie waarin het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 werd vergeleken met cabazitaxel en de inclusiecriteria met betrekking tot PSMA-expressie strenger waren dan in de VISION-studie.[15] In deze BIA is de 90% alleen toegepast op de cijfers die gebaseerd zijn op de gebruikers van cabazitaxel en op de schatting van patiënten die geen cabazitaxel willen. De overige patiënten (gebaseerd op declaratiedata van de apotheekbereiding) zijn per definitie PSMA-positief (Tabel 1).

Niet alle patiënten met mCRPC en positieve PSMA-laesies zullen direct vanaf jaar 1 met dit middel behandeld worden. Voor patiënten die nog in aanmerking komen voor cabazitaxel, gaat het Zorginstituut uit van een marktpenetratie van 20% in jaar 1, 45% in jaar 2 en 60% in jaar 3. De beroepsgroepen en patiëntenvereniging hebben aangegeven dat bij beschikbaar komen van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 er een duidelijke voorkeur zal bestaan voor dit geneesmiddel ten op zichte van cabazitaxel gezien het gunstigere bijwerkingen profiel. Het Zorginstituut gaat er daarom vanuit dat het marktaandeel in het derde jaar na introductie groter zal zijn dan dat van cabazitaxel.

Voor de groep die alleen nog maar behandeld kan of wil worden met best ondersteunende zorg schat het Zorginstituut de marktpenetratie hoger in. Dit omdat er voor deze patiënten geen alternatief bestaat naast de ¹⁷⁷Lu-PSMA behandelingen. Het Zorginstituut gaat uit van een marktpenetratie van 65%, 75% en 85% in jaar 1 tot en met 3 (Tabel 1).

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met mCRPC dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-167 – gebaseerd op declaratiedata

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Gebruikers van cabazitaxel (groei van 3,2% jaarlijks)	855	882	910
Patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel maar dit niet willen (28%)	333	343	354
Gebruikers van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T (groei 3,2% jaarlijks)	299	308	318
Totaal aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617	1.487	1.533	1.582

Patiënten met PSMA+ laesies			
Gebruikers van cabazitaxel (90% PSMA+)	770	794	819
Patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel maar dit niet willen (90% PSMA+)	300	309	319
Gebruikers van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T (100% PSMA+)	299	308	318
Totaal aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en positieve PSMA-laesies heeft	1.369	1.411	1.456
Patiënten die nog in aanmerking komen voor cabazitaxel (gebruikers van cabazitaxel)	770	794	819
Patiënten die alleen in aanmerking komen voor BOZ (gebruikers van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T + patiënten die geen cabazitaxel willen)	599	617	637
Marktpenetratie			
voor patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel	20%	45%	60%
voor patiënten die in aanmerking komen voor best ondersteunende zorg	65%	75%	85%
Patiënten aantallen na marktpenetratie			
Die nog in aanmerking komen voor cabazitaxel	154	357	492
Patiënten die alleen in aanmerking komen voor BOZ (groep 1 en 2)	389	463	541
Totaal	543	820	1.033

Naast de basecase zijn nog twee scenario analyses doorgerekend.

Scenario 1 en 2

In deze scenario analyses zijn het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gebaseerd op verschillende registers (de Nederlandse Kanker Registratie (NKR), het CAPRI register en de TripleAIM-studie) en verschillende aannames (Zie Bijlage 1).[8, 10, 16] Twee scenario's zijn doorgerekend waarin de belangrijkste aanname is gevarieerd. De reden hiervoor is dat de gebruikte publicaties, met name gebaseerd op het CAPRI-register, relatief verouderd zijn. Aangezien levensverlengende behandelingen tegenwoordig ruimer worden ingezet, brengt dit onzekerheid met zich mee over het werkelijke aantal patiënten dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Een volledige uitwerking van de scenarioanalyses is opgenomen in Bijlage 1.

Off-label gebruik en indicatie uitbreidingen

Het Zorginstituut verwacht in de nabije toekomst verschuivingen in het moment waarop ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ingezet zal worden in de praktijk, daarnaast verwacht het Zorginstituut indicatie uitbreiding. Dit wordt hieronder verder toegelicht.

Sinds kort kan de tripletcombinatie van ADT gecombineerd met zowel een ARPI als docetaxel ingezet worden in de hormoongevoelige setting.[9] In declaratiedata van 2022 (het laatst beschikbare complete jaar) zijn nog geen declaraties te zien voor deze indicatie. Echter, in 2023 zijn er wel al een aantal te zien.[11] Voor patiënten die mCRPC ontwikkelen na behandeling met deze tripletcombinatie, zal cabazitaxel of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 de eerst mogelijke effectieve behandeloptie worden (tenzij zij tevens in aanmerking komen voor olaparib of radium-223). Dit betekent dus dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 al in de eerste behandellijn van mCRPC ingezet kan worden. In deze BIA is hier niet specifiek rekening mee gehouden.

Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat toediening van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 momenteel onderzocht wordt in patiënten met mCRPC die behandeld zijn met een ARPI maar nog niet met een taxaan (PSMAfore studie (NCT04689828)) en in patiënten met gemetastaseerd hormoon gevoelig prostaatcarcinoom gecombineerd met ADT en een ARPI (PSMAddition studie (NCT04720157)).[17, 18] De eerste resultaten van de PSMAfore studie zijn in oktober 2023 gepresenteerd tijdens het *European Society for Medical Oncology* (ESMO) congres. De resultaten waren positief en deze werden bevestigd door een tweede interim analyse na 15,9 maanden mediane follow-up. Daarbij was het primaire eindpunt, de mediane rPFS, voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en switch van ARPI respectievelijk 12,02 maanden en 5,59 maanden (HR 0,43; 95% CI 0,33–0,54; p<0.0001).[19] Er zijn volgens de registratiehouder nog geen resultaten publiek gemaakt van PSMAddition studie (NCT04720157), deze volgen in de loop van 2024.

Naast deze studies loopt er nog een fase II studie waarin het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gevolgd door pembrolizumab in chemotherapie naïeve patiënten met mCRPC onderzocht wordt.[20] Ook zijn er studies gepubliceerd waarin werd gekeken naar het effect van verlenging van de behandeling van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bij patiënten met mCRPC. In deze studies werd de behandelduur verlengd naar (mediaan) 10 cycli.[21] In de praktijk zou daarom mogelijk langer kunnen worden behandeld met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, dan wat geadviseerd is in de SmPC.

2.2 Substitutie

In deze BIA gaat het Zorginstituut ervanuit dat de te substitueren behandeling voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 cabazitaxel, de apotheekbereiding ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T en best ondersteunende zorg zijn. Behandeling met radium-223 en olaparib zijn ook opties voor mCRPC die mogelijk gesubstitueerd kunnen worden door ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Deze zijn voor de huidige BIA buiten beschouwing gelaten omdat deze geneesmiddelen alleen ingezet worden in hele specifieke populaties met een beperkt aantal patiënten. Olaparib is uitsluitend geïndiceerd voor mCRPC in combinatie met BRCA+. In 2022 maakten slechts 50 patiënten gebruik van dit middel.[11] Radium-223 is uitsluitend voor mCRPC met enkel botmetastasen. Hoewel dit vaker wordt toegepast (in 2022 bij circa 500 patiënten), zal slechts een klein percentage (<5%) van deze patiënten ook in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.[11]

In Tabel 2 wordt het aantal patiënten weergegeven dat de verschillende te substitueren behandelingen ontvangt in de basecase analyse van de BIA.

Tabel 2. Aantal patiënten in jaar 1 t/m 3 van de BIA per te substitueren behandeling

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal	543	820	1.033
Substitutie cabazitaxel	154	357	492
Substitutie best ondersteunende zorg	90	155	223
Substitutie ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T	299	308	318

2.3 Kosten per patiënt per jaar

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®)

De aanbevolen dosering van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is 7.400 MBq elke 6 weken (IV), met een maximum van 6 cycli behandeling. De apotheekkooopprijs (AIP) van een verpakking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 met daarin 7.400 MBq, bedraagt €19.640. De registratiehouder geeft aan dat de gemiddelde behandelduur 4,5 cycli was in de VISION-studie.[14] In de publicatie van de VISION-studie is gerapporteerd dat de mediane behandelduur 6,9 (0,3-10,2) maanden bedroeg en het mediane aantal cycli 5 (1-6).[14] Op het moment dat deze BIA werd geschreven, waren er ook studies gaande die de effectiviteit van een langere behandelduur onderzochten. Volgens de beroepsgroep die reeds ervaring heeft met toediening van de apotheekbereiding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T, varieert het aantal cycli van patiënt tot patiënt. Een deel van de beroepsgroep geeft

aan dat in de praktijk de 6 cycli zelden behaald worden en er gemiddeld met 3 tot 4 cycli behandeld wordt, een ander deel geeft juist aan dat voorlopig 6 cycli standaard zal zijn, maar dat het mogelijk in de toekomst zal oplopen. Bovendien geven klinici, geconsulteerd door de registratiehouder, aan dat een behandelduur van 4,5 cycli als realistisch wordt beschouwd.

Op basis van het bovenstaande heeft het Zorginstituut er voor de berekeningen in deze BIA voor gekozen het gemiddeld aantal cycli aan te houden uit de VISION-studie: 4,5 cycli. De kosten per patiënt per jaar van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 komen daarmee neer op €87.570 (19.640 * 4,5) (Tabel 3).[22]

Cabazitaxel

De aanbevolen dosering van cabazitaxel is 25mg/m² elke 3 weken (IV) gecombineerd met predniso(lo)n 10 mg/dag gedurende de gehele behandeling.[23] Volgens de registratiehouder was het gemiddelde lichaamsoppervlakte in de VISION-studie 2,08 m² (op basis van een gewicht van 88 kg). Dit lijkt goed overeen te komen met het gemiddelde lichaamsoppervlakte van de Nederlandse man (namelijk 2,06 m²).[23] Met een oppervlakte van 2,08 m² is 52 mg (=2,08 m² * 25 mg/m²) cabazitaxel nodig.

Cabazitaxel is beschikbaar in flacons met daarin 50 mg of 60 mg actieve stof. Voor een patiënt met een lichaamsoppervlakte van 2,08 m² is 52 mg actieve stof nodig en dus één flacon van 60 mg. De prijzen voor de flacons van 60 mg variëren tussen de €2.778 - €4.302 waarbij 5 van de 6 merken minder dan €3000 kosten. Het Zorginstituut rekent in deze BIA met de goedkoopste flacons (€2.778 voor 60 mg). De behandelduur met cabazitaxel na een eerdere behandeling met een taxaan en een ARPI was mediaan 7 cycli de CARD studie [24]. De kosten per patiënt per jaar van cabazitaxel komen daarmee neer op €19.446 (€2.778 * 7) (Tabel 3).

¹⁷⁷Lu-PSMA-177-I&T (apotheekbereiding)

¹⁷⁷Lu-PSMA-177-I&T wordt momenteel in 5 Nederlandse centra via magistrale formulering bereid. Momenteel is er nog geen uniform behandelingschema van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T voor mCRPC. Het schema kan daarom verschillend zijn per behandelend centrum. Wel loopt er momenteel een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in patiënten met mCRPC (SPLASH-studie).[25] In deze studie wordt een schema van 6,8 GBq elke 8 weken voor een maximum van 4 cycli aangehouden.[26] De AIP van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T bedraagt €1,24 per 1mQ. Omdat er geen informatie is over het gemiddeld aantal cycli gaat het Zorginstituut er vanuit dat patiënten 4 cycli behandeld worden. Dit is het maximaal aantal behandel cycli dat gegeven wordt volgens het protocol van de SPLASH studie. De kosten per patiënt per jaar van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T komen daarmee neer op €33.728 (€1.24 * 6800 * 4) (Tabel 3).

De Zorgverzekeraars geven aan dat de gedeclareerde kosten per patiënt lager zijn in de praktijk, namelijk €20.356 per patiënt (2022). Mogelijk vallen de daadwerkelijke kosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T dus lager uit.

Best ondersteunende zorg

Er worden geen geneesmiddelenkosten meegerekend voor best ondersteunende zorg.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van ¹⁷⁷Lu-PSMA-167, cabazitaxel, ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (apotheekbereiding) bij mCRPC

	<i>Lu-PSMA-617</i>	<i>Cabazitaxel</i>	<i>¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T</i>
Dosering	7.400 MBq	25mg/m ²	6,8 gBq elke 8 weken (max 4 cycli)
Aantal	Elke 6 weken (max 6 cycli)	Elke 3 weken	Elke 8 weken (max 4 cycli)
Inkoopkosten per flacon (A.I.P.)	€19.460	€2.778	€1,24 (per 1mQ)
Aantal cycli	4,5	7	4

Totale kosten per patiënt jaar	€87.570	€19.446	€33.728
---------------------------------------	----------------	----------------	----------------

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten gediagnostiseerd met prostaatkanker neemt de komende jaren toe met 3,2%.
- Patiënten behandeld met cabazitaxel in de huidige situatie betreffen 72% van het potentieel aantal patiënten dat in aanmerking komt voor dit middel.
- 28% van het potentieel aantal patiënten dat in aanmerking komt voor cabazitaxel wil deze behandeling niet.
- 90% van de cabazitaxelgebruikers en van de patiënten die geen cabazitaxel willen maar er wel voor in aanmerking komt, heeft positieve PSMA-laesies.
- De markpenetratie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor de patiënten die nog in aanmerking komen voor cabazitaxel loopt op van 20% (jaar 1), naar 45% (jaar 2) tot 60% in jaar 3.
- De markpenetratie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor de patiënten die momenteel enkel in aanmerking komen voor best ondersteunende zorg loopt op van 65% (jaar 1), 75% (jaar 2) tot 85% (jaar 3).
- Cabazitaxel, best ondersteunende zorg en ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (apotheekbereiding) zijn de te substitueren behandelingen.
- De behandelduur van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is gemiddeld 4,5 cycli.
- Het gemiddelde lichaamsoppervlakte van patiënten die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is 2,08 m² en gewicht 88 kg.
- Voor de berekeningen van de kosten van cabazitaxel is de goedkoopste beschikbare variant gebruikt (cabazitaxel teva)
- Patiënten met mCRPC worden gemiddeld 7 cycli behandeld met cabazitaxel
- Patiënten met mCRPC worden gemiddeld 4 cycli behandeld met de apotheekbereiding ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T
- De therapietrouw is 100%
- Er zijn geen stakers
- ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 substitueert de behandeling van de apotheekbereiding voor 100%.

3 Budgetimpactanalyse

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de BIA weergegeven voor de basecase en twee aanvullende scenario's.

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelenkosten

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie mCRPC. Dit is de basecase schatting van het Zorginstituut. In Tabel 5 en 6 staan de resultaten van de scenario analyses.

In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4. Basecase: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 aan het behandelarsenaal voor mCRPC – analyses gebaseerd op declaratiedata

Besparingen door substitutie van Cabazitaxel/ ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T(apotheekbereiding) en best ondersteunende zorg					
Jaar	Markt-penetratie*	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Totale kosten/jaar substitutie	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	40%	543	€ 47.550.510	€ 13.079.356	€ 34.471.154
2	58%	820	€ 71.807.400	€ 17.330.446	€ 54.476.954
3	71%	1.033	€ 90.459.810	€ 20.292.936	€ 70.166.874

*Gewogen gemiddelde van de marktpenetratie voor cabazitaxel en BOZ

Tabel 5. Scenario 1: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 aan het behandelarsenaal voor mCRPC – geschatte aantal patiënten met mCRPC dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is gebaseerd op getallen uit registers en aannames

Besparingen door substitutie van Cabazitaxel/ ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T(apotheekbereiding) en best ondersteunende zorg					
Jaar	Markt-penetratie*	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Totale kosten/jaar substitutie	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	39%	477	€ 41.770.890	€ 12.884.896	€ 28.885.994
2	57%	729	€ 63.838.530	€ 16.863.742	€ 46.974.788
3	70%	923	€ 80.827.110	€ 19.651.218	€ 61.175.892

Tabel 6. Scenario 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 aan het behandelarsenaal voor mCRPC – geschatte aantal patiënten met mCRPC dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is gebaseerd op getallen uit registers en aannames (variant op scenario 1)

Besparingen door substitutie van Cabazitaxel/ ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T(apotheekbereiding) en best ondersteunende zorg					
Jaar	Markt-penetratie*	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Totale kosten/jaar substitutie	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	39%	733	€ 64.188.810	€ 14.382.238	€ 49.806.572
2	57%	1.123	€ 98.341.110	€ 20.364.022	€ 77.977.088
3	70%	1.419	€ 124.261.830	€ 24.454.380	€ 99.807.450

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (mCRPC) die eerder behandeld zijn met een ARPI en ten minste één taxaan bevattende chemotherapie. Het Zorginstituut verwacht dat er in het derde jaar na vergoeding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 1.033 patiënten in aanmerking komen voor dit geneesmiddel. De kosten per patiënt bedragen €87.570 per behandeling. Rekening houdend met substitutie van best ondersteunende zorg, cabazitaxel en ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (apotheekbereiding) zullen in het derde jaar de meerkosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ongeveer €70 miljoen bedragen.

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, omdat dit geneesmiddel voor verschillende patiënten op een verschillende moment binnen de behandeling van mCRPC ingezet kan worden. Daarnaast is het behandellandschap van gemetastaseerd prostaatkanker de afgelopen jaren onderhevig geweest aan de nodige veranderingen en is de verwachting dat dit zich zal voortzetten in de nabije toekomst. Vanwege deze onzekerheden zijn er naast de basecase twee aanvullende scenario's doorgerekend. In deze scenario's zijn de schattingen van het aantal patiënten met mCRPC gebaseerd op andere data. Daarnaast is de belangrijkste aanname in deze schattingen – het aantal patiënten met mCRPC dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 – gevarieerd (26% in scenario 1 en 40% in scenario 2). De meerkosten komen in scenario 1 uit op circa €61 miljoen in het derde jaar en in scenario 2 op €100 miljoen.

Het Zorginstituut gaat er op basis van alle berekeningen vanuit dat de meerkosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 tussen de €61 miljoen en €100 miljoen liggen in het derde jaar na vergoeding. In deze BIA is er onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandeld zal worden en hoe dit aantal zal veranderen over de tijd met (mogelijk) veranderende inzet van reeds beschikbare combinatietherapieën in het hormoonongevoelige stadium van gemetastaseerd prostaatkanker.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 december 2024.

5 Referenties

1. Integraal Kankercentrum Nederland. *Prostaatkanker in Nederland*. 2022; Beschikbaar van: <https://iknl.nl/prostaatkanker-in-nederland#:~:text=Prostaatkanker%20komt%20vooral%20voor%20bij,de%2060%20en%2080%20jaar>.
2. FMS. *Richtlijn prostaatcarcinoom*. 2016; Beschikbaar van: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/prostaatcarcinoom_-_korte_beschrijving.html.
3. Westgeest, H., et al., *The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2021. **24**(3): p. 871-879.
4. NVMO. *Adviezen Commissie BOM - Prostaatcarcinoom*. 2024; Available from: <https://www.nvmo.org/bom-type/bom/?order=disease>.
5. Barata, P.C., et al., *Real-world treatment patterns among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an international study*. The Oncologist, 2023. **28**(9): p. e737-e747.
6. Zorginstituut Nederland, *Scopingsbijeenkomst Lutetium-PSMA (Pluvicto®)*. 2023.
7. Hakkaart- van Roijen L, P.S., Kanthers T, *Kostenhandleiding voor economische evaluaties in de gezondheidszorg: Methodologie en Referentieprijs Herziene versie 2024*. 2023.
8. IKNL, *Incidentie per jaar, Aantal: Prostaatkanker*. 2024. Beschikbaar van: <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/incidentie>
9. Zorginstituut Nederland. *Pakketadvies darolutamide*. 2023. Beschikbaar van: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/28/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-darolutamide-nubega-voor-de-behandeling-van-uitgezaaide-prostaatkanker>
10. TrippleAIM. 2023.
11. [GIPdata.nl](https://gipdata.nl) 2024.
12. Novartis, *Reactie Novartis op het 'Concept Farmacotherapeutisch rapport Lutetium (177Lu)-vipivotide tetraxetan (177Lu-PSMA-617)*. 2024.
13. Zorginstituut Nederland, *Farmacotherapeutisch rapport (177Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) bij de behandeling van castratieresistent gemetastaseerd prostaatkanker*. 2024.
14. Sartor, O., et al., Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. New England Journal of Medicine, 2021. 385(12): p. 1091-1103.
15. Hofman, M.S., et al., [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet, 2021. 397(10276): p. 797-804.
16. Westgeest, H.M., et al., Second-line cabazitaxel treatment in castration-resistant prostate cancer clinical trials compared to standard of care in CAPRI: Observational Study in the Netherlands. Clinical genitourinary cancer, 2019. 17(5): p. e946-e956.
17. Sartor, A.O., et al., PSMAfore: A phase 3 study to compare 177Lu-PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. 2022, American Society of Clinical Oncology.
18. Sartor, A.O., et al., PSMAAddition: A phase 3 trial to compare treatment with 177Lu-PSMA-617 plus standard of care (SOC) versus SOC alone in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. 2022, American Society of Clinical Oncology.
19. ESMO. PSMAfore Phase 3 Trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Taxane-Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2023. Beschikbaar van: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-prostate-cancer/147587-esmo-2023-psmafore-phase-3-trial-of-177lu-lu-psma-617-in-taxane-naive-patients-with-mcrpc.html>.
20. Clinicaltrials.gov. 177Lu-PSMA-617 and pembrolizumab in treating patients with metastatic castration-resistant prostate cancer 2022. Beschikbaar van: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03805594>.
21. Mader, N., et al., Extended therapy with [177Lu] Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2023. 50(6): p. 1811-1821.
22. SmPC Pluvicto 1.000 MBq/ml
23. Farmacotherapeutisch Kompas. *cabazitaxel*. 2024. Beschikbaar van: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/cabazitaxel>

24. de Wit, R., et al., Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(26): p. 2506-2518.
25. Hansen, A., et al. 1400P Efficacy and safety of 177Lu-PNT2002 prostate-specific membrane antigen (PSMA) therapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Initial results from SPLASH. *Annals of Oncology*, 2022. 33: p. S1185.
26. Chi, K.N., et al., Abstract PO-077: Study evaluating metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) treatment using 177Lu-PNT2002 PSMA therapy after second-line hormonal treatment (SPLASH)-trial in progress. *Clinical Cancer Research*, 2021. 27(8_Supplement): p. PO-077-PO-077.
27. Westgeest, H.M., et al., High-intensity care in the end-of-life phase of castration-resistant prostate cancer patients: results from the Dutch CAPRI-registry. *Journal of palliative medicine*, 2021. 24(12): p. 1789-1797.
28. IKNL. *Overleving prostaatkanker*. 2024. Beschikbaar van: <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/overleving>
29. NVMO. *cieBOM adviezen prostaatkanker*. Beschikbaar van: <https://www.nvmo.org/bom-type/bom/?order=disease>.
30. Notohardjo, J.C., et al., Third-line life-prolonging drug treatment in a real-world metastatic castration-resistant prostate cancer population: Results from the dutch castration-resistant prostate cancer registry. *European urology focus*, 2021. 7(4): p. 788-796.
31. de Groot, I., et al., Docetaxel treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in daily practice. *European Urology Open Science*, 2021. 33: p. 48-55.

6 Bijlagen

6.1 Bijlage 1. Scenario 1 en 2

Scenario 1 en 2

Om een inschatting te maken van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, zijn de berekeningen voor de scenario analyses van deze BIA opgedeeld in vier stappen. Scenario 1 en 2 verschillen uitsluitend in stap 2.

Stap 1: Schatting van het aantal patiënten met mCRPC

De eerste stap in deze BIA is een inschatting maken van het aantal patiënten met mCRPC. Informatie over het daadwerkelijke aantal patiënten met mCRPC in Nederland ontbreekt namelijk. Echter, er bestaan wel verschillende registers die kunnen bijdragen aan het maken van een schatting van het aantal patiënten met mCRPC (de Nederlandse Kanker Registratie (NKR), het CAPRI register en de TripleAIM-studie).[8, 10, 16]

Volgens gegevens uit de NKR werden in 2021 13.662 patiënten gediagnosticeerd met prostaatkanker.[1, 8] Daarnaast was er een gemiddelde jaarlijkse toename van de incidentie van 3,2% (2017-2021). Het Zorginstituut neemt aan dat deze stijging zich de komende jaren zal voortzetten en komt daarmee uit op 15.477 patiënten met prostaatkanker gediagnosticeerd in 2025 (jaar 1 van deze BIA), 15.967 in jaar 2 en 16.473 in jaar 3.

Ongeveer 28% van de patiënten met prostaatkanker heeft metastasen bij de initiële diagnose (de *novo* gemetastaseerde prostaatkanker).[1] Daarnaast ontwikkelt naar schatting nog 15% van de patiënten met stadium I-III prostaatkanker (72%), metastasen later in het leven (recurrent gemetastaseerd prostaatkanker).[9] In totaal komt dit neer op 6.005, 6.195 en 6.391 patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker in jaar 1 tot en met 3 van de BIA.

Patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker hebben allemaal eerst hormoongevoelige prostaatkanker. Na dit stadium overlijden patiënten of ontwikkelen ze mCRPC. Er is weinig bekend in de literatuur over het exacte percentage dat mCRPC ontwikkelt, maar een Nederlands multicenter cohort studie van patiënten met *de novo* hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatkanker (TripleAIM-register) suggereert dat circa 87,5% van deze patiënten mCRPC ontwikkelt.[10] Het Zorginstituut past dit percentage toe op het hierboven genoemde aantal patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker en komt daarmee uit op 5.254, 5.421, 5.592 patiënten met mCRPC in jaar 1 tot en met 3 (Bijlage Tabel 1).

Stap 2. Schatting van het aantal patiënten met mCRPC dat potentieel in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Om in te schatten hoeveel patiënten er potentieel in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 heeft het Zorginstituut gebruikt gemaakt van de publicatie van Westgeest (2021) op basis van het CAPRI register.[27] In deze studie werd de zorg in de laatste fase van het leven geëvalueerd bij Nederlandse mannen met mCRPC. Van de 2.432 overleden patiënten was ongeveer 26% eerder behandeld met tenminste twee levensverlengende behandelingen (namelijk ARPIs, taxanen of radium-223). Aangezien ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ingezet zal worden als laatste optie na twee of drie eerdere levensverlengende therapieën, denkt het Zorginstituut dat dit een goede weergave geeft van het percentage patiënten met mCRPC dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Ook de geconsulteerde beroepsgroepen kunnen zich vinden in deze aanname. Wel wordt opgemerkt dat niet alle patiënten die twee behandellijnen hebben gehad, toekomen aan een derde.

Wat betreft het CAPRI-register moet worden opgemerkt dat dit relatief oud is en dat de overleving van gemetastaseerd prostaatkanker sindsdien is verbeterd.[28] Het bevat patiënten gediagnosticeerd met CRPC van 2010 t/m 2015. In deze periode was de mogelijke inzet van levensverlengende behandelingen beperkter dan nu. Zo konden ARPIs en docetaxel nog niet

worden ingezet in de hormoongevoelige gemetastaseerde setting.[29] Dit is nu wel het geval. Voor dit scenario zorgt dit voor onzekerheid over het daadwerkelijke percentage dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Echter, data waarmee een betere schatting gemaakt kan worden, ontbreekt. Het Zorginstituut bekijkt in scenario 2 wat de impact van het variëren van dit percentage is op de BIA (Scenario 2).

Stap 3. Schatting van het aantal patiënten met mCRPC dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en welke PSMA+ zijn

Niet alle patiënten met mCRPC die behandeld zijn met een ARPI en één of twee taxanen hebben positieve PSMA-laesies. Alvorens de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ingezet kan worden, moet getest worden of aan het criterium, van tenminste één positieve PSMA laesie, wordt voldaan. In de VISION-studie, de registratiestudie (gerandomiseerde fase III), van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 had circa 95% van de geteste patiënten positieve PSMA-laesies.[14] De beroepsgroep is van mening dat het criterium van één positieve PSMA laesie in de VISION studie te breed is. In de Nederlandse klinische praktijk zullen strengere criteria gehanteerd worden om ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in te zetten. Hierbij wordt rekening gehouden met de mate van PSMA-opname bij bijvoorbeeld PSMA negatieve klonen, heterogene ziekte en agressieve viscerale klonen. Voor deze BIA is daarom uitgegaan van een percentage van 90% dat voldoet aan de criteria die in Nederland gelden. Dit percentage is afkomstig uit de fase II TheraP studie waarin het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 werd vergeleken met cabazitaxel en de inclusiecriteria met betrekking tot PSMA-expressie strenger waren dan in de VISION studie. [15]

Stap 4. Verwachte marktpenetratie voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Verwachting is dat niet alle patiënten die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 direct vanaf jaar 1 met dit middel behandeld zullen worden, maar dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 over de tijd een steeds groter marktaandeel zal innemen. Voor de inschatting van de marktpenetratie heeft het Zorginstituut onderscheid gemaakt naar patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel en degenen die alleen nog in aanmerking komen voor best ondersteunende zorg.

In de studie van Notohardjo et al. 2021, werd van de patiënten die behandeld werden met ≥ 2 levensverlengende behandelingen, ongeveer 63% met 2 eerdere lijnen en de overige 37% met 3 eerdere lijnen behandeld.[30] Het Zorginstituut gaat ervanuit dat de patiënten die met 2 eerdere lijnen behandeld werden, zowel met een ARPI als met één taxaan bevattende chemotherapie werden behandeld. Een deel van deze patiënten komt nog in aanmerking voor een tweede taxaan (cabazitaxel). De beroepsgroepen geven aan dat slechts een gering aantal patiënten een absolute contra-indicatie heeft voor cabazitaxel, namelijk alleen patiënten die ernstige neuropathie ervaren na behandeling met docetaxel. In een Nederlandse cohort studie van de Groot et al (2021), ervoeren circa 7% van de patiënten neuropathie bij behandeling met docetaxel voor gemetastaseerd prostaatkanker, wat leidde tot het staken van de behandeling.[31] Het Zorginstituut gaat er derhalve vanuit dat 4% ($7\% \times 63\%$: *let op dit zijn beide afgeronde getallen*) niet in aanmerking komt voor cabazitaxel, de overige 58% (*afgerond*) wel. Bij de 4% die niet in aanmerking komt voor cabazitaxel moet nog de 37% worden opgeteld die reeds behandeld zijn met drie levensverlengende therapieën (ARPI + twee taxanen) (bijna 42%) (subgroep 3). Ook deze patiënten komen alleen in aanmerking voor best ondersteunende zorg. In deze BIA is voor 58% (*afgerond*) cabazitaxel en voor 42% (*afgerond*) best ondersteunende zorg de vergelijkende behandeling. Deze percentages komen overeen met wat gerapporteerd is in de VISION studie [12].

Het Zorginstituut gaat ervanuit dat de marktpenetratie voor patiënten die met één taxaan behandeld zijn en nog in aanmerking komen voor een tweede (cabazitaxel), gelijkmatig oploopt. De beroepsgroepen en patiëntenvereniging hebben aangegeven dat bij beschikbaar komen van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 er een duidelijke voorkeur zal bestaan voor dit geneesmiddel ten opzichte van cabazitaxel gezien het gunstigere bijwerkingen profiel. Het Zorginstituut gaat er daarom vanuit dat het marktaandeel in het derde jaar na introductie groter zal zijn dan dat van cabazitaxel. Het Zorginstituut gaat uit van 20% in jaar 1, naar 45% in jaar 2 tot 60% in jaar 3.

Voor de groep die reeds twee taxanen gehad hebben of niet in aanmerking komen voor een tweede taxaan, schat het Zorginstituut de marktpenetratie hoger in. Dit omdat er voor deze patiënten geen alternatief bestaat naast de ¹⁷⁷Lu-PSMA behandelingen. Het Zorginstituut gaat uit van 65%, 75% en 85% in jaar 1 tot en met 3.

Alles bij elkaar genomen komt het Zorginstituut uit op 477, 729 en 923 patiënten in jaar 1 tot en met 3 dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Bijlage Tabel 1).

Bijlage Tabel 1. Scenario 2: Geschatte aantal patiënten met mCRPC dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-167

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal nieuwe patiënten met prostaatkanker (groei 3,2% jaarlijks)	15.477	15.967	16.473
Waarvan stadium IV prostaatkanker (28%)	4.334	4.471	4.612
Waarvan stadium I-III prostaatkanker (72%)	11.143	11.496	11.860
Waarvan terugkerend gemetastaseerd (15%)	1.671	1.724	1.779
Totaal gemetastaseerd prostaatkanker	6.005	6.195	6.391
Patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (87,5%)	5.254	5.421	5.592
Welke in aanmerking komen voor ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (26%)	1366	1409	1454
Waarvan PSMA+ (90%)	1230	1269	1309
- Komt nog in aanmerking voor een tweede taxaan (58%) (subgroep 1)	718	740	764
- Komt alleen in aanmerking voor best ondersteunende zorg (42%) (subgroep 2 + subgroep 3)	512	529	545
Marktpenetratie			
- Patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel	20%	45%	60%
- Patiënten die in aanmerking komen voor best ondersteunende zorg	65%	75%	85%
Totaal aantal patiënten met mCRPC			
- Dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 – subgroep 1	144	333	459
- Dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 – subgroep 2 en 3	333	396	464
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in aanmerking komt	477	729	923

*let op: er wordt gerekend met niet afgeronde getallen en percentages

In Bijlage Tabel 2 is weergegeven hoeveel patiënten de verschillende te substitueren behandelingen krijgen. De aantallen van ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T zijn gebaseerd op declaratiedata (zie ook de basecase analyse).

Bijlage Tabel 2. Verdeling van de te substitueren behandelingen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal			
Substitutie cabazitaxel	144	333	459
Substitutie best ondersteunende zorg	34	88	146
Substitutie ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T	299	308	318

Voor de berekening van scenario 2 is het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gevarieerd. Het Zorginstituut denk dat dit de meest onzekere schatting is in de berekening van scenario 1. In scenario 2 neemt het Zorginstituut aan dat 40% (in plaats van 26%) in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (zie stap 2 hierboven). 40% Is tevens het percentage wat de registratiehouder heeft berekend op basis van het doorrekenen van verschillende behandelsequenties (ook gebaseerd op publicaties uit het CAPRI-register).

Bijlage Tabel 3. Scenario 2: Geschatte aantal patiënten met mCRPC dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-167 – 40% van de patiënten met mCRPC komt in aanmerking voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in plaats van 26% in scenario 1

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal nieuwe patiënten met prostaatkanker (groei 3,2% jaarlijks)	15.477	15.967	16.473
Waarvan stadium IV prostaatkanker (28%)	4334	4471	4612
Waarvan stadium I-III prostaatkanker (72%)	11.143	11.496	11.860
Waarvan terugkerend gemetastaseerd (15%)	1671	1724	1779
Totaal gemetastaseerd prostaatkanker	6005	6195	6391
Patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (87,5%)	5254	5421	5592
Welke in aanmerking komen voor ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (26%)	2102	2168	2237
Waarvan PSMA+ (90%)	1892	1952	2014
Waarvan werkelijk behandeld met ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (70%)			
- Komt nog in aanmerking voor een tweede taxaan (58%) (subgroep 1)	1104	1139	1175
- Komt alleen in aanmerking voor best ondersteunende zorg (42%) (subgroep 2 + subgroep 3)	788	813	839
Marktpenetratie			
- Patiënten die in aanmerking komen voor cabazitaxel	20%	45%	60%

- Patiënten die in aanmerking komen voor best ondersteunende zorg	65%	75%	85%
Totaal aantal patiënten met mCRPC			
- Dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 of cabazitaxel	221	513	706
- Dat in aanmerking komt voor ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 of BOZ	512	610	713
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in aanmerking komt	733	1.123	1.419

De verdeling van de patiënten over de verschillende te substitueren behandelingen is te vinden in Bijlage Tabel 4.

Bijlage Tabel 4. Verdeling van de te substitueren behandelingen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal			
Substitutie cabazitaxel	221	513	706
Substitutie best ondersteunende zorg	213	302	395
Substitutie ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T	299	308	318

Aannames van de scenario analyses

- 28% Van de patiënten met prostaatkanker heeft metastasen bij initiële diagnose, van de overige patiënten ontwikkelt 15% metastasen later in het leven.
- 87,5% ontwikkelt mCRPC na hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatkanker.
- 26% (scenario 1) en 40% (scenario 2) van de patiënten met mCRPC komt in aanmerking voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.
- 90% van de patiënten met mCRPC hebben ≥ 1 positieve PSMA-laesies.
- 58% van de patiënten die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 komt nog in aanmerking voor een tweede taxaan (cabazitaxel).
- Circa 4% van de patiënten die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, komt niet in aanmerking voor cabazitaxel.
- 42% van de patiënten die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, komt enkel in aanmerking voor best ondersteunende zorg (in de afwezigheid van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617).
- 58% van de patiënten die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, komt in aanmerking voor een tweede taxaan.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor Lu- (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) bij de behandeling van castratieresistent gemetastaseerd prostaatkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen.

Definitief

| December 2024

Colofon

Zaaknummer	2022048593
Volgnummer	2024020313
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Luyendijk
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Novartis

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Samenvatting	5
	Afkortingen	9
1	Inleiding	11
1.1	Geregistreerde indicatie	11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte	11
1.3	Epidemiologie	11
1.4	Onderzoeksvraag	11
1.5	Literatuurstudie	12
2	Methoden	14
2.1	PICO	14
2.2	Modelsettings	18
2.3	Inputgegevens	20
2.3.1	Transities tussen gezondheidstoestanden	20
2.3.2	Utiliteiten	36
2.3.3	Kosten	43
2.3.4	Modelaannames	48
2.4	Validatie	50
2.4.1	Validatie van het conceptuele model	50
2.4.2	Validatie van de input data	50
2.4.3	Technische validatie	50
2.4.4	Output validatie	51
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses	51
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	51
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	51
2.5.3	Scenarioanalyses	51
3	Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	54
3.1	Ziektelast	54
3.2	Incrementele en totale effecten	54
3.3	Incrementele en totale kosten	56
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	58
3.5	Gevoeligheidsanalyses	58
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	58
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	61
3.5.3	Scenarioanalyses	63
3.6	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's – Aanpassing van de basecase analyse door het Zorginstituut	68
4	Discussie en Conclusies	71
5	Referenties	73
	Bijlage 1: Klinische studies	75
	Bijlage 2. Patiëntkenmerken van de subgroepen vergeleken met de Nederlandse populatie	77

Bijlage 3. Plots voor het evalueren van de PHA	79
Bijlage 4. Extrapolaties van de rPFS, OS en SSE	82
Bijlage 5: Overige kosten	142
Bijlage 6: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse	144
Bijlage 7: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses	161

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van Lu- (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) (afkorting: ^{177}Lu -PSMA-617) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschaffkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

^{177}Lu -PSMA-617 is geïndiceerd voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (mCRPC). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) drie conclusies geformuleerd:

1. ^{177}Lu -PSMA-617 heeft een gelijke waarde ten opzichte van behandeling met cabazitaxel bij patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie.
2. ^{177}Lu -PSMA-617 heeft een meerwaarde ten opzichte van behandeling met best ondersteunende zorg bij patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en die niet meer in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel.
3. ^{177}Lu -PSMA-617 heeft een meerwaarde ten opzichte van behandeling met best ondersteunende zorg bij patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met ARPI en met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën.

Gezien deze conclusies is voor de vergelijking van ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van cabazitaxel geen kosteneffectiviteitsanalyse nodig. Deze is wel aangeleverd door de fabrikant, maar het Zorginstituut heeft deze niet beoordeeld omdat het Zorginstituut bij een gelijke therapeutische waarde uit gaat van een gelijke prijs van het nieuwe middel ten opzichte van de bestaande relevante behandeling. De vergelijking ^{177}Lu -PSMA-617 met cabazitaxel wordt in dit rapport daarom verder buiten beschouwing gelaten.

Voor de vergelijking ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van best ondersteunende zorg in de twee subgroepen heeft het Zorginstituut de door de registratiehouder aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyses beoordeeld en beschreven in dit rapport.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft twee kosteneffectiviteitsanalyses uitgevoerd voor twee subpopulaties (populaties 2 en 3 zoals hierboven beschreven) door middel van kostenutiliteitsanalyses. Daarbij

is gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model. In de registratiestudie van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (de VISION studie) zijn de resultaten m.b.t. de overleving gemeten over een periode van 2 jaar en 8 maanden (juni 2018 – januari 2021). De resultaten m.b.t. de progressievrije overleving (PFS) en tijd tot een symptomatisch skelet event (SSE) zijn gemeten over een periode van 1 jaar en 8 maanden (mei 2019 – januari 2021). De mediane follow-up was 20,9 maanden. De studieresultaten zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 10 jaar. Twee subgroepen zijn geselecteerd uit de VISION-studie: patiënten die eerder zijn behandeld met 1 taxaan houdende therapie en patiënten die eerder zijn behandeld met 2 taxaan houdende therapieën. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is 10 jaar wat overeenkomt met levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyses die zijn aangeleverd door de registratiehouder is ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met best ondersteunende voor twee verschillende populaties: i) patiënten die eerder met 1 taxaan zijn behandeld; ii) patiënten die eerder met 2 taxanen zijn behandeld.

Effecten

Subgroep behandeld met 1 taxaan

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 1,32 QALYs per patiënt door inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Bij best ondersteunende zorg is dit 0,92 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,40 QALYs per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten langer progressievrij zijn en langer leven.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 1,89 door inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en bij best ondersteunende zorg zijn dat 1,40 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,48 levensjaren per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Subgroep behandeld met 2 taxanen

De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 0,97 QALYs per patiënt door inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Bij best ondersteunende zorg is dit 0,69 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,28 QALYs per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg. De winst in QALYs wordt in deze subgroep ook met name gedreven doordat patiënten langer progressievrij zijn en langer leven.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 1,36 door inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en bij best ondersteunende zorg zijn dat 1,05 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,31 levensjaren per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Kosten

Subgroep behandeld met 1 taxaan

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €163.530 voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en €63.740 voor best ondersteunende zorg. De incrementele kosten per patiënt bedragen € 99.790. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Subgroep behandeld met 2 taxanen

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €144,882 voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en €55.481 voor best ondersteunende zorg. De incrementele kosten per patiënt bedragen € 89.401. Deze incrementele kosten worden ook in deze subgroep met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Kosteneffectiviteit

Subgroep behandeld met 1 taxaan

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €208.460 per gewonnen levensjaar en van €253.478 per gewonnen QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat de ICER met name gevoelig is voor het aanpassen van de behandelduur met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. De probabilistische sensitiviteitsanalyse laten zien dat de kans dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kosteneffectief is 0% bij een referentiewaarde van 80.000 per QALY.

Subgroep behandeld met 2 taxanen

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €288.664 per gewonnen levensjaar en van €319.111 per gewonnen QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat de ICER met name gevoelig is voor het aanpassen van de behandelduur met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. De probabilistische sensitiviteitsanalyse laten zien dat de kans dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kosteneffectief is 0% bij een referentiewaarde van 80.000 per QALY.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op methodologie, transparantie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- De registratiehouder vindt de Gamma extrapolatie (subgroep behandeld met 1 taxaan) en de Stratified flexible Weibull (2 knots) (subgroep behandeld met 2 taxanen) de best passende extrapolaties voor de OS voor zowel de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm als de controle armen. Het Zorginstituut is het hier niet mee eens gezien het grote verschil in de extrapolaties tussen de behandelarmen na circa 20 maanden (wat niet te zien is in de KM curves van OS). Daarnaast worden er met de gekozen extrapolatie voor de OS in de subgroep behandeld met 1 taxaan aanzienlijk wat LYs gewonnen na progressie wat niet logisch lijkt (en verder ook niet onderbouwd is door de registratiehouder) Het Zorginstituut vindt de Stratified Gompertz (subgroep behandeld met 1 taxaan) en de Stratified Weibull (subgroep behandeld met 2 taxanen) beter passende modellen. Variëren van de extrapolatiemethoden heeft voor beide subgroepen enorme impact op de ICER. Wanneer de door het Zorginstituut geprefereerde curves gekozen worden stijgen de ICERs met 38% en 28%, respectievelijk voor de 1 en 2 taxanen subgroepen.
- In het huidige model wordt een hogere utiliteitwaarde toegepast voor de ¹⁷⁷Lu-PSMA-behandelarm, voor de PFS gezondheidstoestand. De klinische rationale hiervoor vindt het Zorginstituut ontoereikend. Het Zorginstituut vindt dat de utiliteitwaarden gelijk moeten zijn tussen de behandelarmen.
- In het huidige model komt de inzet van vervolg en gelijktijdige behandelingen niet overeen met de Nederlandse praktijk.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- De methoden voor het verkrijgen van utiliteiten zijn onvoldoende beschreven (op basis van de VISION-studie). Informatie ontbreekt over het aantal missende observaties en manier hoe hiermee is omgegaan. Ook zijn de resultaten onvoldoende beschreven, zo

ontbreekt er informatie over de afzonderlijke componenten van de EQ5D-5L en een reflectie op geobserveerde verschillen tussen behandelarmen.

- De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut methoden toegepast om te corrigeren voor bias door *informative censoring*. Dit is gedaan middels interval imputatie voor rPFS en IPTW voor de OS welke volgens de registratiehouder conservatief gekozen zijn. Echter, volledig corrigeren voor informative censoring is niet mogelijk en daarom is het Zorginstituut van mening dat er conservatieve schattingen moeten worden gekozen als het gaat om de extrapolatie van de KM-curves.
- Het Zorginstituut had tevens gevraagd om verschillende scenario analyses met betrekking tot de imputatie te implementeren in het kosten-effectiviteitsmodel. Er is gevraagd de scenario's die zijn uitgevoerd als onderdeel van de VISION-studie (zoals beschreven in tabel 5 en 6 in het supplement van de publicatie van Sartor et al (2021)[1] en de scenario's die zijn uitgevoerd in het 'global' kosten-effectiviteitsmodel toe te voegen aan het model. Dit is niet gedaan door de registratiehouder, waardoor niet inzichtelijk is wat aanpassingen van de methoden voor invloed hebben op de ICERs.
- Tot slot merkt het Zorginstituut op dat er in een scenario analyse nog kosten zijn meegenomen voor additionele PET-PSMA testen, waarbij deze testen als onderdeel wordt beschouwd van het behandelplan. Wat voor kosten er precies zijn toegekend en op wat voor bron dit is gebaseerd is onduidelijk. Het Zorginstituut vraagt zich tevens af waarom dit niet is gedaan in de base-case analyse. Dit dient te worden toegelicht.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De subgroep uit de VISION-studie die behandeld is met 1 taxaan sluit niet goed aan op de populatie zoals geformuleerd in de PICO. Er kan namelijk geen onderscheid gemaakt worden tussen de patiënten die geen tweede taxaan meer willen en de patiënten die hier niet voor in aanmerking komen. Dit probleem kan niet worden opgelost en dit brengt aanzienlijke onzekerheid met zich mee met betrekking tot de resultaten van de FE-analyses voor deze subgroep.

Het Zorginstituut is van mening dat de basecase analyses (beide subgroepen) van de registratiehouder geen accurate schattingen geven van de kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van best ondersteunende zorg in Nederland. De ICERs die de registratiehouder rapporteert zijn volgens het Zorginstituut te optimistisch. Echter, de meeste van de genoemde kritiekpunten zijn aan te passen in de modellen. Het Zorginstituut acht aanpassingen van de extrapolaties, utiliteiten en kosten van vervolg- en gelijktijdige behandelingen noodzakelijk om tot analyses te komen die bruikbaar zijn voor besluitvorming aangaande de vergoeding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Met aanpassingen op deze punten, komt het Zorginstituut op ICERs uit van €436.725 per gewonnen QALY voor de subgroep behandeld met 1 taxaan en op €506.684 per QALY voor de groep behandeld met 2 taxanen. Na deze aanpassingen bestaan echter nog steeds onzekerheden, met name aangaande de representativiteit van de subgroep behandeld met 1 taxaan uit de VISION-studie voor de PICO opgesteld door het Zorginstituut en over de impact van informative censoring op de resultaten.

Eindconclusie

De registratiehouder rapporteert een ICER van €253.478 per gewonnen QALY voor de subgroep behandeld met 1 taxaan en een ICER van €319.111 voor de groep behandeld met 2 taxanen. Het Zorginstituut is van mening dat de base-case analyses die zijn gerapporteerd door de registratiehouder te optimistisch zijn voor beide subgroepen. Aanpassingen met betrekking tot de extrapolaties, utiliteiten en inzet van vervolg en gelijktijdige behandelingen zijn noodzakelijk om analyses te krijgen die bruikbaar zijn voor besluitvorming. Dit resulteert in door het Zorginstituut berekende ICERs van €436.725 per QALY (1 taxaan subgroep) en €506.684 per QALY (2 taxanen subgroep). Op basis hiervan dient de prijs voor beide subgroepen met ongeveer 90% te dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 uit te komen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 december 2024.

Afkortingen

ADT	Androgeendeprivatietherapie
AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
ARPI	Androgeenreceptor pathway-inhibitie
BIC	Bayesian Information Criterion
BOZ	Best ondersteunende zorg
CAPRI	Castration-resistant Prostate cancer RegIstry
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DBC	Diagnose behandel combinatie
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
FE	farmacoeconomisch
HR	Hazard Ratio
HR QOL	Health Related Quality of Life
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
ITT	<i>Intention to Treat</i>
IV	Intraveneus
KM	Kaplan-Meier
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Lu-(¹⁷⁷ Lu)-vipivotide tetraxetan
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
mCRPC	Gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker
NMA	Network meta analyse

OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PARP	poly-ADP ribose polymerase
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PHA	Proportional Hazard Assumption
PSA	Prostaat Specifiek Antigeen
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
rPFS	Radiografische progressie vrije overleving
SLR	Systematische literatuur studie
SSE	Symptomatische skelet events
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van Lu-(¹⁷⁷Lu)-vipivotide tetraxetan (Pluvicto®) (hierna ¹⁷⁷Lu-PSMA-617) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor de indicatie gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker (mCRPC). Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) mogelijk een therapeutische meerwaarde zou kunnen zien. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

¹⁷⁷Lu-PSMA-617, in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor pathway-inhibitie (ARPI) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaat specifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie en met op taxaan gebaseerde chemotherapie

Het Zorginstituut onderscheidt voor deze indicatie verschillende patiëntengroepen op verschillende plaatsen in het behandelregime van gemetastaseerd prostaatkanker (zie ook hoofdstuk 2.1.1 van het farmacotherapeutisch rapport):

1. Na behandeling met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie bij patiënten die in aanmerking komen voor een tweede taxaan.
2. Na behandeling met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een tweede taxaan
3. Na behandeling met een ARPI en twee taxaan bevattende chemotherapieën

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de

incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald. Voor deze beoordelingen zijn meerdere onderzoeksvragen geformuleerd aangezien ^{177}Lu -PSMA-617 ingezet kan worden bij verschillende patiënten populaties op verschillende momenten in de behandeling, waardoor er met verschillende behandelingen moet worden vergeleken. De drie patiënten populaties luiden als volgt:

1. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens in aanmerking komen voor behandeling met een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie;
2. Patiënten die behandeld zijn met een ARPI en met één op taxaan gebaseerde chemotherapie en vervolgens niet in aanmerking komen voor behandeling met een tweede op taxaan gebaseerde chemotherapie;
3. Patiënten die behandeld zijn met ARPI en reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapiën zijn behandeld.

De vergelijkende behandelingen voor de respectievelijke subpopulaties zijn als volgt:

1. Cabazitaxel
2. Best ondersteunende zorg
3. Best ondersteunende zorg

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat ^{177}Lu -PSMA-617 een gelijke waarde heeft ten opzichte van cabazitaxel bij patiënten die behandeld zijn met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie en die wel in aanmerking komen voor een tweede taxaan (zie voor details het farmacotherapeutische rapport hoofdstuk 2.1.1). Voor deze groep is een farmaco-economische analyse niet aan de orde. Deze door de registratiehouder (na consultatie) aangeleverde analyse wordt niet beoordeeld door het Zorginstituut. De onderzoeksvragen voor de overblijvende patiënten populaties luiden als volgt:

1. Is ^{177}Lu -PSMA-617 kosteneffectief t.o.v. best ondersteunende zorg bij patiënten die behandeld zijn met een ARPI en die niet in aanmerking komen voor een tweede taxaan?
2. Is ^{177}Lu -PSMA-617 kosteneffectief t.o.v. best ondersteunende zorg bij patiënten die reeds behandeld zijn met een ARPI en twee taxanen?

1.5 Literatuurstudie

Klinische effect ^{177}Lu -PSMA-617

De registratiehouder heeft een systematische literatuur review (SLR) uitgevoerd in Pubmed en Embase op 3 maart 2023. Er werd gezocht naar fase III en fase IV studies bij mCRPC (>18 jaar). Publicaties werden geïnccludeerd wanneer het patiënten betrof die gediagnostiseerd waren met mCRPC en eerder behandeld waren met chemotherapie. In totaal werden er 16 studies geïnccludeerd (zie Bijlage 1). De registratiehouder heeft naast de literatuur studie een bayesiaanse netwerk meta-analyse (NMA) uitgevoerd. Het doel van deze NMA was het effect van ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van verschillende behandelopties (cabazitaxel, radium-223, olaparib, ARPIs) inzichtelijk te maken bij gebrek aan een directe vergelijking in de VISION studie. Aangezien de farmaco-economische beoordeling van het Zorginstituut zich richt op een populatie waarin best ondersteunende zorg de relevante vergelijkende behandeling is, wordt deze NMA buiten beschouwing gelaten.

De belangrijkste studie betreffende de vergelijking ^{177}Lu -PSMA-617 met best ondersteunende zorg is de VISION studie [1], tevens de registratiestudie van ^{177}Lu -PSMA-617. De VISION studie is een fase III, gerandomiseerde, open-label studie (NCT03511664) voor het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van ^{177}Lu -PSMA-617 ten opzichte van standard of care. Patiënten werden gerandomiseerd (2:1) in een interventiegroep (n = 551) en controlegroep (n = 280). De interventiegroep werd behandeld met ^{177}Lu -PSMA-617 (7,4 GBq intraveneus, éénmaal per 6 weken voor een maximum van 6 cycli) en standard of care. De controlegroep ontving alleen standard of care.

Als 'standard of care' was toegestaan: behandeling met ARPIs (abirateron, enzalutamide of apalutamide), bisfosfonaten, denosumab, radiotherapie en steroïden. Niet toegestaan was behandeling met chemotherapie (bijvoorbeeld cabazitaxel), andere radio-isotopen (bijvoorbeeld radium-223), immuuntherapie en PARP-remmers. Testosteron moest onder castratieniveau blijven gedurende de studie. Belangrijk is op te merken dat in de 'standard of care' arm chemotherapie niet was toegestaan. Dit is wel de standaard optie die de meeste patiënten aangeboden zullen krijgen in de Nederlandse praktijk (cabazitaxel) nadat zij behandeld zijn met een ARPI en één taxaan bevattende chemotherapie. ARPI na ARPI is niet effectief en wordt volgens Nederlandse experts dan ook niet ingezet in de praktijk.

Gedurende de VISION studie heeft een aanzienlijk aantal patiënten zich terug getrokken uit de controlearm (56% t.o.v. 1% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm). De oorzaak hiervan was dat de protocol toegestane therapie niet de standaardbehandelingen vertegenwoordigde en omdat het een open-label studie betrof waarin patiënten na randomisatie het wisten als ze niet werden behandeld met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, terwijl zij hier wel een voorkeur voor hadden. Vanaf maart 2019 zijn maatregelen genomen om de uitval uit de controle arm te verminderen middels een educatieve interventie. Wat deze interventie precies inhoudt is onduidelijk. Het aantal patiënten dat zich terugtrok uit de controlegroep nam daarna af (16% in de groep geïncludeerd na maart 2019).[1] In het farmaco-economisch model zijn voor de PFS analyses alleen patiënten geanalyseerd die na maart 2019 zijn geïncludeerd. In het vervolg van dit rapport wordt deze groep 'subgroep PFS' genoemd. Voor de OS zijn alle patiënten die na start van de studie (mei 2018) gerandomiseerd waren meegenomen ('gehele populatie' genoemd).

Economische modellen

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd op 1 december 2023 naar economische modellen voor mCRPC. Op basis hiervan is ervoor gekozen een *partitioned survival model* met de gezondheidstoestanden (radiografische) progressie-vrije overleving (PFS), progressie (PD) en dood te gebruiken. Symptomatische skelet events (SSEs) zijn afzonderlijk gemodelleerd middels *time-to-event* curves. Dit is een veelgebruikt modeltype binnen gemetastaseerd prostaatkanker.

2 Methoden

2.1 PICO

In Tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in Tabel 2 en Tabel 3 weergegeven.

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met een ARPI 1. En daarnaast met één op taxaan gebaseerde chemotherapie zijn behandeld en niet in aanmerking komen voor cabazitaxel 2. En die reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld.
Interventie	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg, voor zowel populatie 1 als 2
Uitkomsten	Overleving, radiografische progressievrije overleving (PFS), quality-adjusted life years (QALYs), life years (LYs)

ARPI: androgeenreceptor-pathway-inhibitie; mCRPC: gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker;

Zoals eerder reeds aangegeven vormt de VISION studie de belangrijkste bron voor de effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. In deze studie is ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken met standaardzorg bij patiënten die behandeld zijn met ten minstens een ARPI en 1 taxaan. Van het totaal aantal patiënten (n=831) was 58% (n=481) behandeld met een ARPI en 1 taxaan (waarvan n=325 in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en n=156 in de standaardzorg-arm) en 42% (n=350) met een ARPI en 2 (of meer) taxanen (waarvan n=226 in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm en n=124 in de standaardzorg-arm).

De groep die behandeld is met 1 taxaan bevat zowel patiënten die geen tweede taxaan wensten als patiënten waarvan de arts heeft geoordeeld dat zij niet geschikt waren voor behandeling met een tweede taxaan. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de tweede groep - de patiënten die daadwerkelijk niet meer in aanmerking komen voor een tweede taxaan (cabazitaxel)- naar verwachting klein is. Dit zullen met name patiënten betreffen met ernstige neuropathie. Het Zorginstituut acht het daarom aannemelijk dat het grote aantal patiënten in de VISION-studie dat slechts met één taxaan is voorbehandeld, voornamelijk bestaat uit patiënten die geen tweede taxaan meer willen, in plaats van patiënten die geen tweede taxaan meer mogen krijgen. Het is dus onwaarschijnlijk dat deze subgroep analyse uit de VISION-studie (behandeld met 1 taxaan) een goede weergave geeft van de in de PICO geformuleerde subgroep 1 (Tabel 1). Dit betreffen namelijk juist patiënten die niet in aanmerking komen voor cabazitaxel. De groep behandeld met 2 taxanen uit de VISION lijkt een relevante groep voor subgroep 2 in de PICO (Tabel 1). Hoewel het op basis van de data uit de VISION studie niet mogelijk is onderscheid te maken tussen patiënten die geen taxaan meer wilden of hiervoor niet geschikt waren, draagt dit wel bij aan de onzekerheid over de daadwerkelijke kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de populatie geformuleerd in PICO 1.

Tabel 2: Patiëntkenmerken bij behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en de controle arm uit de VISION[1] studie, inclusief kenmerken van de subgroep-PFS# en patiënten in het CAPRI cohort[2]

	Lu-PSMA-617 (VISION) [1] N=551 (%)	BOZ (VISION) [1] n=280 (%)	Lu-PSMA-617 (VISION) subgroep-PFS# N=385	BOZ (VISION) subgroep-PFS# N=196	NL – CAPRI [2]- behandeld met actieve 3 ^e lijn voor mCRPC N=602	NL – CAPRI[2] – behandeld met BOZ als 3 ^e lijn voor mCRPC N=409
Leeftijd (gemiddelde)	70 (40-94)		?		?	
Leeftijd (mediaan, bereik)	70 (48-94)	71,5 (40-89)	71 (52-94)	72 (51-89)	71 (+/- 7,3)	73 (+/- 78)
PSA (mediaan)	78	75	93	91	118	174
ALP	105	95	108	96	139	260
LDH (U/L)	221	224	231	232	251	389
Botmetastasen	504 (92%)	256 (91%)	351 (91%)	179 (91%)	516 (86%)	355 (87%)
Viscerale metastasen	112 (20%)	66 (24%)	82 (21%)	46 (24%)	78 (13%)	91 (22%)
ECOG score 0 of 1	510 (93%)	258 (92%)	325 (91%)	179 (91%)	291 (48%)	82 (20%)
Gleason score ≤7	185 (34%)	86 (31%)	131(34%)	59 (30%)	?	?
Eerder ARPIs						
-1 regime	298 (54%)	128 (46%)	213 (55%)	98 (50%)		
-2 regimes	213 (39%)	128 (44%)	150 (39%)	86 (44%)		
-Meerdere regimes	40 (7%)	273 (98%)	12 (6%)	12 (6%)		
Eerder behandeld met taxanen						
-1 regime	325 (59%)	156 (56%)	207 (54%)	102 (52%)		
-meerdere regimes	220 (40%)	122 (44%)	147 (45%)	92 (47%)		
-docetaxel	534 (97%)	273 (98%)	377 (98%)	191 (97%)		
-cabazitaxel	209 (38%)	107 (38%)	161 (42%)	84 (43%)	+/- 15%	
Drop-out	1% (2/166)	56%** (47/84)	4%^ (16/385)	16%^ (32/196)		

BOZ: best ondersteunende zorg; PSA: prostaat specifiek antigeen *veel missende data; #'subgroep PFS' zijn de patiënten die geïncludeerd zijn na 5 maart 2019 (zie hfst 1.5), omdat er veel drop-out was in de

controlegroep van de VISION studie; **voor implementatie van de educatieve interventie om drop-out tegen te gaan; ^na implementatie van de educatieve interventie om drop-out tegen te gaan

In Tabel 2 (en Bijlage 2) is de populatie die geïnccludeerd is in de VISION studie vergeleken met een steekproef van patiënten gediagnostiseerd met mCRPC van 2010-2016 in 20 ziekenhuizen in Nederland (CAPRI-register).[1, 2] Deze vergelijking is gemaakt om inzicht te krijgen in de overeenkomsten en verschillen van de VISION-studie populatie ten opzichte van de Nederlands mCRPC populatie die in aanmerking komt voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. De patiënten in het CAPRI cohort (zoals gerapporteerd in de studie van Notohardjo et al. 2021), lijken het meest relevant te zijn voor deze vergelijking.[2] De patiënten in deze studie kwamen allemaal in aanmerking voor een derdelijns behandeling met ofwel, best ondersteunende zorg, ofwel met een actieve behandeling. Ten tijde van inclusie in het CAPRI cohort (2010-2016) behoorde ARPIs nog niet tot de mogelijke behandelopties voor hormoonsensitief gemetastaseerd prostaatkanker.[3] Zowel ARPIs als taxanen zullen daarom met name ingezet zijn in de castratieresistente setting in het CAPRI cohort. De kosteneffectiviteitsanalyse van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gaat over een populatie die behandeld is met een APRI en 1 taxaan) die niet in aanmerking komen voor een tweede taxaan of 2) die reeds behandeld zijn met twee taxanen. Deze patiënten hebben dus ≥ 2 behandelingen gehad (ongeacht setting, hormoon gevoelig versus mCRPC).

De registratiehouder geeft aan dat de Nederlandse populatie goed overeenkomt met de populatie in de VISION-studie. Ze geven tevens aan dat klinisch experts het hiermee eens zijn. Het Zorginstituut ziet wel wat verschillen tussen de populaties. Patiënten in de Nederlandse populatie lijken ouder. Na de consultatie meldt de registratiehouder dat er een verschil is in de gemiddelde en/of mediane leeftijd tussen de publicaties van het CAPRI-cohort. De leeftijd lijkt te variëren binnen de range van 68 tot 71 jaar voor patiënten met mCRPC die in aanmerking komen voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Hier kan het Zorginstituut zich in vinden.

Op basis van Tabel 2 lijkt het verder of patiënten in de Nederlandse praktijk minder vaak bot- en viscerale metastasen hebben dan patiënten uit de VISION studie. De registratiehouder geeft aan dat het verschil in botmetastasen klein is en volgens klinisch experts niet noemenswaardig. De verschillen wat betreft de aanwezigheid van viscerale metastasen tussen de Nederlandse populatie en de VISION studie populatie lijken groter, namelijk tussen 13%-19% (CAPRI) versus 27% (VISION). Hier blijft onzekerheid over.

Daarnaast geeft het Zorginstituut aan dat de performance score slechter lijkt voor patiënten in de Nederlandse praktijk, met slechts 20% (best ondersteunende zorg) en 40% (actieve behandeling) van de patiënten die een score van 0 of 1 hadden (Tabel 2). In de VISION-studie is deze score bij ongeveer 90% van de patiënten ≤ 1 . Met betrekking tot de fitheid stelt de registratiehouder dat het verschil in performance status te verklaren is door de ontbrekende gegevens in het CAPRI-cohort. Het Zorginstituut deelt deze verklaring niet volledig, aangezien het aannemelijk is dat patiënten in een RCT doorgaans minder fit zijn dan patiënten in de dagelijkse praktijk. Aanpassing hiervan is niet mogelijk, maar het wel bij aan de onzekerheid over de daadwerkelijke kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in de Nederlandse populatie.

Tot slot, lijkt de PSA waarde van Nederlandse patiënten hoger dan die van patiënten in de VISION-studie. De registratiehouder geeft hierbij aan dat met name de verandering in de PSA waarde een prognostische waarde levert. Informatie hierover is niet bekend dus het blijft onzeker wat de impact van de verschillen in PSA tussen de Nederlandse populatie en de VISION is. Wel is opvallend dat de PSA waarde ook veel verschilt tussen patiënten die met 1 taxaan (59) zijn behandeld versus patiënten die reeds met 2 taxanen (110) zijn behandeld.

Al met al vinden klinisch experts (geconsulteerd door de registratiehouder) dat de VISION studie populatie goed aansluit op de Nederlandse praktijk.

In Tabel 2 is ook de subgroep uit de VISION-studie vergeleken met de gehele VISION populatie en de Nederlandse praktijk. Deze subgroep is geselecteerd omdat er veel uitval was in de controle arm (56%) van de VISION-studie, zoals beschreven in hoofdstuk 1.5 (en het farmacotherapeutisch rapport hoofdstuk 3.2). Deze subgroep wordt gebruikt in het model om de

rPFS te modelleren dus is het relevant ook te vergelijken of de patiëntkarakteristieken van deze subgroep overeenkomen met die van de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut ziet weinig opvallende verschillen tussen de subgroep-PFS en de gehele VISION populatie. De verschillen van de rPFS-subgroep ten opzichte van de Nederlandse praktijk zullen overeen komen met de bovengenoemde verschillen ten opzichte van de gehele VISION populatie.

Tabel 3: Effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van best ondersteunende zorg –VISION studie [1]

studie [1]

	Lu-PSMA-617 n 551 - ITT	BOZ N 280 - ITT	Lu-PSMA-617 N 385 – Subgroep-PFS#	BOZ n 196 subgroep-PFS
Gehele VISION-populatie				
Primaire uitkomstmaat				
rPFS – mediaan (99,2% CI)	8,8	3,6	8,7 (7,9-10,8)	3,4 (2,4-4,0)
Hazard ratio - stratified Cox PH model (99,2% CI)	0,43 (0,32 – 0,58))		0,40 (0,29-0,57)	
OS – mediaan (95%)	15,3 (14,2-16,9)	11,3 (9,8-13,5)	14,6	10,4
Hazard ratio - stratified Cox PH model (95% CI)	0,62 (0,42-0,74)		0,63 (0,51-0,79)	
Secundaire uitkomstmaten				
Tijd tot symptomatische skelet events (95%)			11,5 (10,3-13,2)	6,8 (5,2-8,5)
Hazard ratio - stratified Cox PH model (95% CI)			0,5 (0,40-0,62)	

BOZ: best ondersteunende zorg; # subgroep PFS - geïncludeerd na 5 maart 2019; ITT: gehele VISION populatie

In Tabel 3 is weergegeven dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 op alle uitkomsten gunstige effecten laat zien ten opzichte van controle arm in patiënten met mCRPC op basis van de VISION studie.

In Tabel 4 is weergegeven dat de uitkomsten verschillen tussen de subgroepen in de VISION: voorbehandeld met 1 taxaan (n=481) en voorbehandeld met 2 taxanen (n=350).

Tabel 4. Effectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van best ondersteunende zorg – voor de 2 subpopulaties in de VISION studie [4]

	ITT - Behandeld met 1 taxaan (N=481)		ITT - Behandeld met 2 taxanen (N=350)		Subgroep-PFS# - Behandeld met 1 taxaan (n=309)		Subgroep-PFS# - Behandeld met 2 taxanen	
	Lu-PSMA- 617 N=325 – ITT	BOZ N=156	Lu- PSMA- 617 N=226	BOZ N=124	Lu-PSMA- 617 N=207	BOZ n 102	Lu- PSMA- 617 N	BOZ
Primaire uitkomstmaat								
rPFS – mediaan (99,2% CI)	10,09	3,88	8,35	3,48	8,97	3,42	8,35	3,48

Hazard ratio - stratified Cox PH model (99,2% CI)	0,493 (0,366 – 0,633)		0,403 (0,292-0,553)		0,455 (0,322-0,643)		0,417 (0,294-0,591)
OS – mediaan (95%)	17,45	12,48	13.01	10,15			
Hazard ratio - stratified Cox PH model (95% CI)	0,621 (0,48 – 0,80)		0,66 (0,54-0,905)		Niet gerapporteerd		Niet gerapporteerd
Secundaire uitkomstmaten							
Tijd tot symptomatische skelet events (95%)					10,09	3,88	Niet bereikt
Hazard ratio - stratified Cox PH model (95% CI)					0,554 (0,286-1,07)		0,284 (0,153-0,529)

Discussie PICO

- De VISION-studie als geheel sluit niet goed aan op de PICO. Daarom heeft de registratiehouder na consultatie op verzoek van het Zorginstituut de PICO aangepast en onderscheid gemaakt naar de relevante subgroepen (gespecificeerd in de PICO): 1) patiënten met mCRPC die behandeld zijn met een ARPI en met 1 taxaan gebaseerde chemotherapie en niet in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel; 2) patiënten met mCRPC die behandeld zijn met een ARPI en met 2 taxaan gebaseerde chemotherapieën. De registratiehouder heeft voor de kosteneffectiviteitsanalyse 2 modellen gebruikt, 1 waarbij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken wordt met best ondersteunende zorg bij patiënten met mCRPC die reeds behandeld zijn met 2 taxanen en 1 waarbij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vergeleken wordt met best ondersteunende zorg bij patiënten met mCRPC die behandeld zijn met 1 taxaan.
- Het Zorginstituut vindt dat de subgroep die behandeld is met 1 taxaan in de VISION studie niet goed aansluit bij de PICO (subgroep 1). De VISION-studie bevat hoogst waarschijnlijk met name patiënten die geen tweede taxaan meer wilden, maar het Zorginstituut is juist geïnteresseerd in patiënten die niet meer in aanmerking komen voor een tweede taxaan. Hoewel aanpassing niet mogelijk is, draagt dit wel bij aan de onzekerheid over de daadwerkelijke kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in deze populatie.
- De onderzoeksofzet van de VISION-studie is gedurende de studie aangepast vanwege het grote aantal patiënten dat uitviel in de controle arm. Door de uitval in de controle arm (informatieve censoring) is er een groot risico op bias en zijn de effecten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van de controle-arm erg onzeker, ook voor de 2 afzonderlijke subgroepen.

2.2 Modelsettings

In de farmaco-economisch modellen welke de registratiehouder heeft aangeleverd wordt een vergelijking gemaakt tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg in de base case analyses voor patiënten behandeld met 1 taxaan en voor patiënten reeds behandeld met 2 taxanen. In scenario analyses wordt tevens vergeleken met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-I&T.

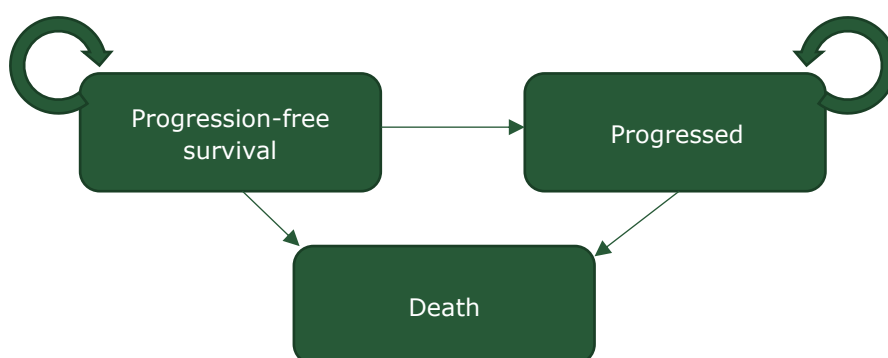
In [Tabel 5](#) staan de belangrijkste modelparameters. In [Figuur 1](#) is de modelstructuur weergegeven.

Tabel 5: Modelsettings beide modellen

Modelsettings	
Type model	<i>Partitioned survival model</i>
Gezondheidstoestanden	Progressie vrij, progressieve ziekte (rPFS) en dood
Cyclusduur	Week (geen halfcycle correctie)
Cohortgrootte	1
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Iedereen begint in progressie vrij
Tijdshorizon	10 jaar, komt overeen met levenslang
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kosten utiliteit (KUA)

rPFS: radiografische progressie vrije overleving

Figuur 1. Modelstructuur van het partitioned survival model voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617



Het model is een *partitioned survival model* met drie gezondheidstoestanden: PFS, progressieve ziekte (PZ) en dood. Naast de OS en rPFS curves, is de tijd tot eerste SSE curve meegenomen in het model. Volgens de registratiehouder resulteren SSEs in een grote ziektelast voor patiënten met mCRPC. Om deze reden heeft de registratiehouder de SSEs geïncorporeerd in het model om het effect van de behandeling (uitgedrukt in HRQOL en zorggebruik) met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van vergelijkende behandelingen mee te nemen. Tijd tot SSEs is bepaald van het punt van randomisatie tot de datum van eerste nieuwe symptomatische pathologische botfractuur, ruggenmergcompressie, tumor-gerelateerde orthopedische chirurgische interventie, behandeling van radiotherapie om botpijn te verlichten of dood.

In het model wordt de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor een duur van 6,35 maanden gegeven voor patiënten die behandeld zijn met 1 taxaan en 6,14 maanden voor patiënten die behandeld zijn met 2 taxanen. Dit komt neer op respectievelijk 4,6 en 4,4 behandelcycli (1 cyclus elke 6 weken). In de scenarioanalyses is de behandelduur gevarieerd naar 3 cycli en 6 cycli. 6 cycli betreft de maximale behandelduur volgens de SmPC. Er is aangenomen dat het effect van de behandeling aanhoudt tot overlijden. In een scenario is onderzocht wat het effect van het uitvagen van het behandel-effect is (*treatment effect waning*) (zie hoofdstuk 2.3.1).

2.3 Inputgegevens

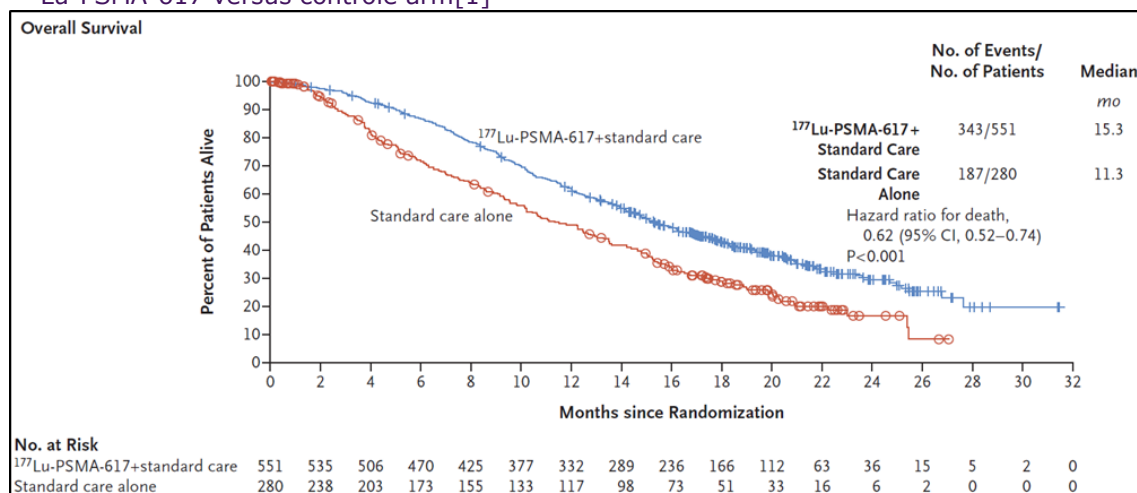
2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het kosten-effectiviteitsmodel waarin ^{177}Lu -PSMA-617 vergeleken is met best ondersteunende zorg zijn data verkregen uit de VISION studie (2 subgroepen).

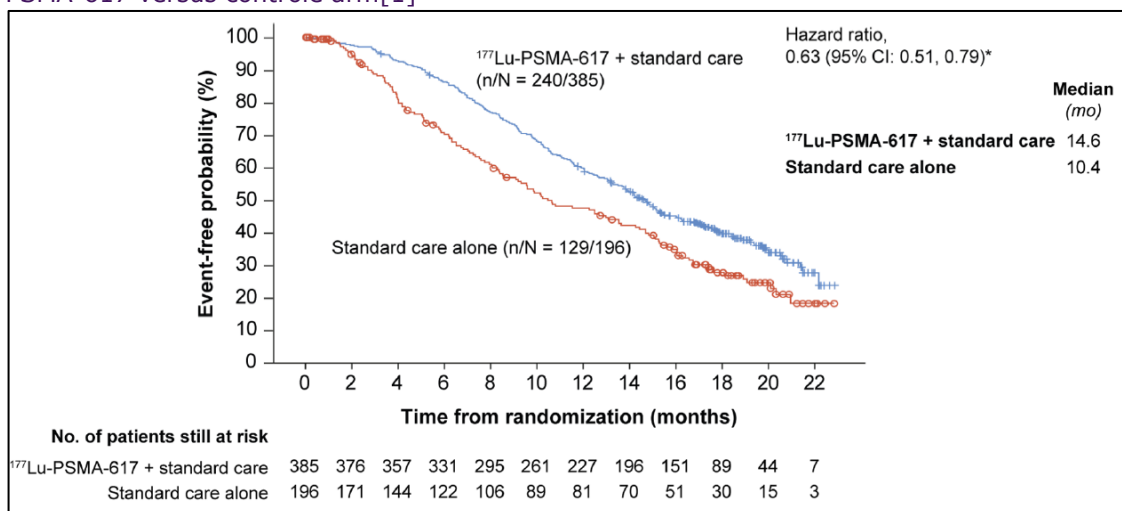
De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode. In de VISION-studie zijn de resultaten m.b.t. de overleving gemeten over een periode van 2 jaar en 8 maanden (juni 2018 – januari 2021). De resultaten m.b.t. de progressievrije overleving en tijd tot een SSE zijn gemeten over een periode van 1 jaar en 8 maanden (mei 2019 – januari 2021). De mediane follow-up was 20,9 maanden. De studieresultaten zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 10 jaar.[1] Extrapolaties zijn gedaan op de rPFS, OS en de tijd tot SSEs aan de hand van de Kaplan-Meier (KM) curves afkomstig uit de VISION studie per subgroep (behandeld met 1 taxaan en behandeld met 2 taxanen). In het model is de OS gebaseerd op de ITT populatie in de VISION-studie. De rPFS en SSE zijn gebaseerd op de PFS-subgroep. De reden hiervoor is de eerder genoemde hoge incidentie van drop-out in de VISION-studie (zie hoofdstuk 1.5). Volgens de registratiehouder heeft de hoge drop-out in de controle arm met name effect op de rPFS. In [Figuur 2](#) tot [Figuur 6](#) zijn de KM curves voor ^{177}Lu -PSMA-617 en de controle groep weergegeven voor zowel de gehele groep en de PFS-subgroep. De KM-curve voor de tijd tot een SSE in de gehele groep ontbreekt echter.

De VISION-studie laat een verschil zien in het risico op rPFS, OS en SSEs in de ^{177}Lu -PSMA-617 versus de controle groep (OS: HR 0,63 in de PFS-subgroep en 0,62 in de gehele populatie; rPFS: HR 0,40 in de PFS-subgroep en 0,43 in de gehele populatie; SSE: HR 0,50 in de PFS-subgroep en 0,43 in de gehele populatie). De registratiehouder heeft aangegeven dat de rPFS van de gehele populatie wegens de hoge drop-out (+/- 60%) in de controle groep niet goed te interpreteren is. Echter, de KM-curves van de gehele populatie en de PFS-subgroep lijken vergelijkbaar (zie [Figuur 4](#) en [Figuur 5](#)). Verder vindt het Zorginstituut het belangrijk op te merken dat na ongeveer 20 maanden geen verschil meer zichtbaar is in rPFS tussen ^{177}Lu -PSMA-617 en best ondersteunende zorg. Het is dus erg onzeker of het behandel-effect stand houdt over langere tijdsperiode (zie ook opmerking later deze paragraaf).

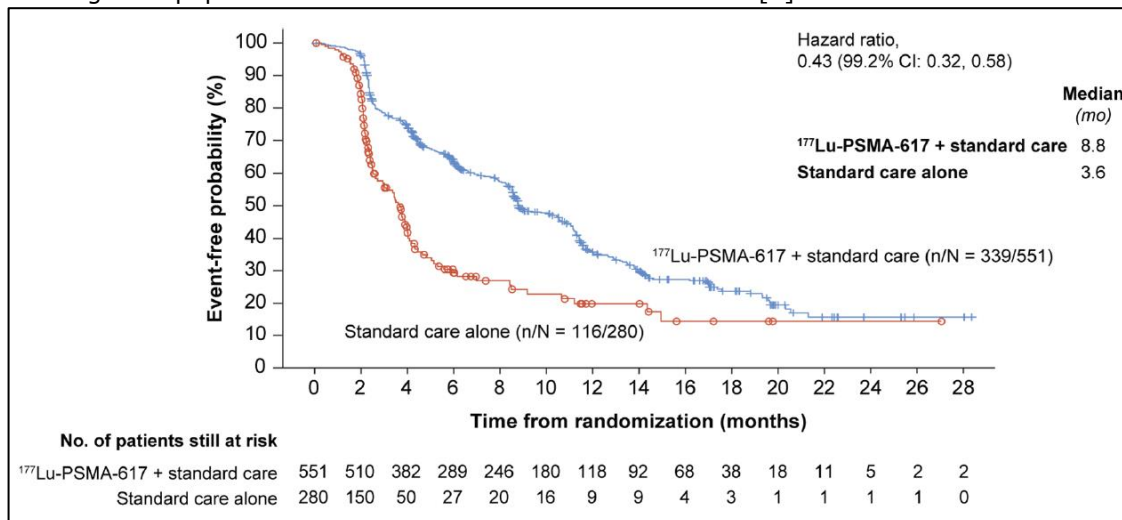
Figuur 2: Kaplan-Meier curve van de algehele overleving (OS) – VISION gehele populatie – ^{177}Lu -PSMA-617 versus controle arm[1]



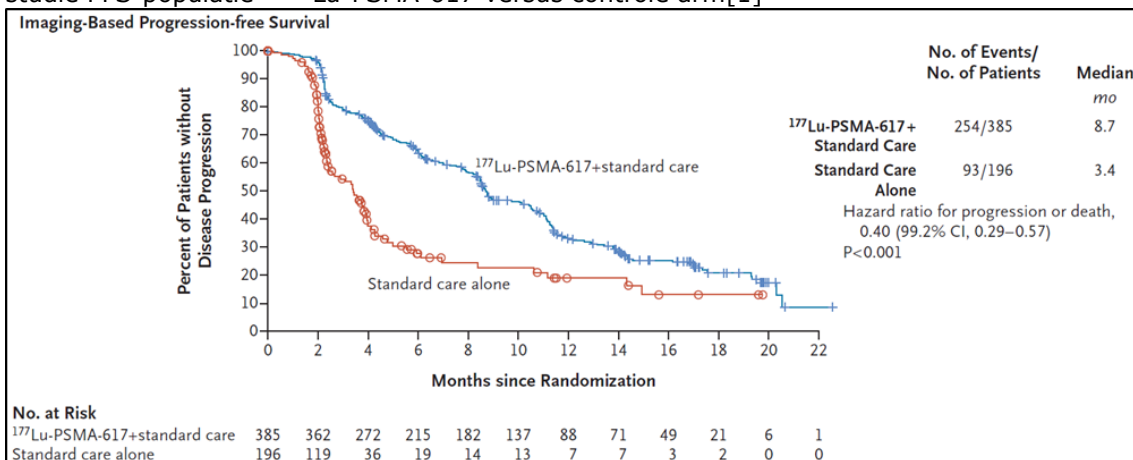
Figuur 3. Kaplan-Meier curve van de algehele overleving (OS) – VISION subgroep-PFS – ^{177}Lu -PSMA-617 versus controle arm[1]



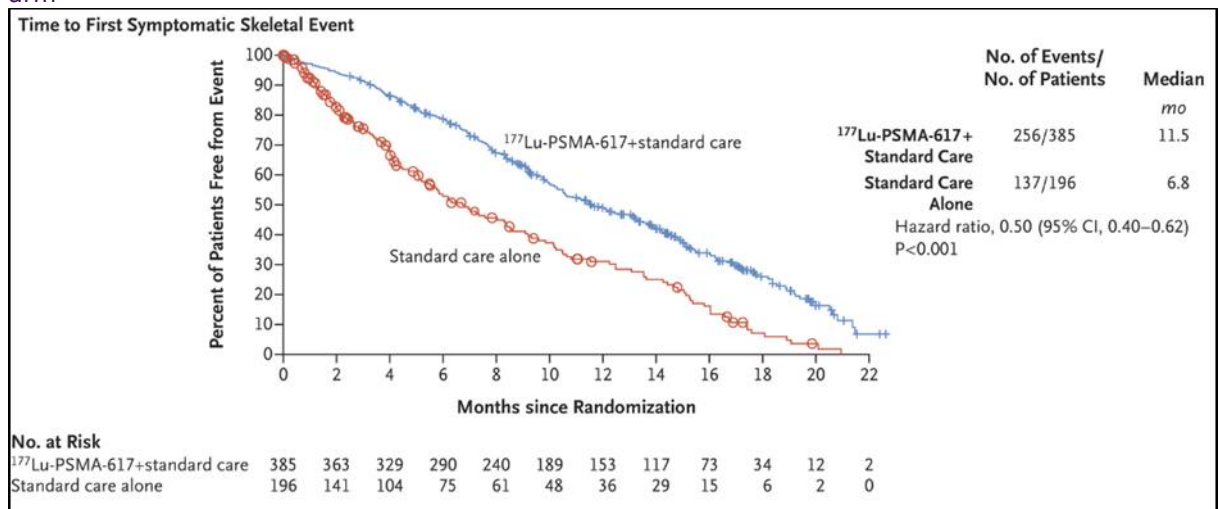
Figuur 4. Kaplan-Meier curve van radiografische progressie vrije overleving (rPFS) – VISION-studie gehele populatie - ^{177}Lu -PSMA-617 versus controle arm[5]



Figuur 5. Kaplan-Meier curve van radiografische progressie vrije overleving (rPFS) – VISION-studie PFS-populatie - ^{177}Lu -PSMA-617 versus controle arm[1]



Figuur 6. KM curve van SSE – VISION-studie subgroep-PFS - ^{177}Lu -PSMA-617 versus controle arm



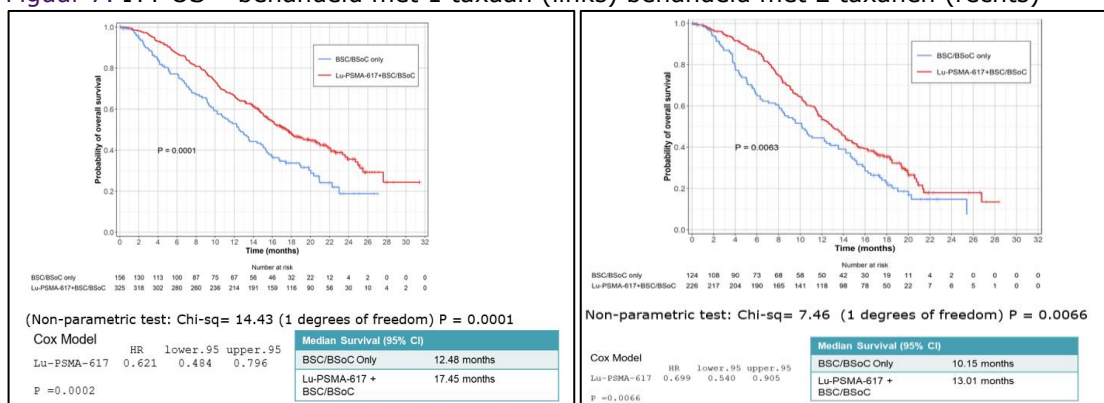
In figuren 8 tot en met 11 zijn de KM-curves weergegeven voor de verschillende behandelgroepen (behandeld met 1 taxaan versus 2 taxanen) voor de verschillende uitkomsten.

Wat betreft de OS is het opvallend dat het verschil in overleving tussen ^{177}Lu -PSMA-617 en best ondersteunende zorg groter is in de groep patiënten die slechts 1 taxaan-behandeling heeft ondergaan, vergeleken met de groep die al 2 taxanen heeft gehad. Bij de laatste groep naderen de KM-curves elkaar rond de 20 maanden. Dit gaat echter gepaard met aanzienlijke onzekerheid vanwege het lage aantal patiënten dat nog *at risk* is na 20 maanden (in beide groepen) (Figuur 7 en Figuur 8). De curves van de subgroep die behandeld is met 1 taxaan lijken tegen het einde van de follow-up ook naar elkaar te lopen, hoewel dit wel onzeker is gezien het lage aantal patiënten *at risk* in de standaard zorg groep.

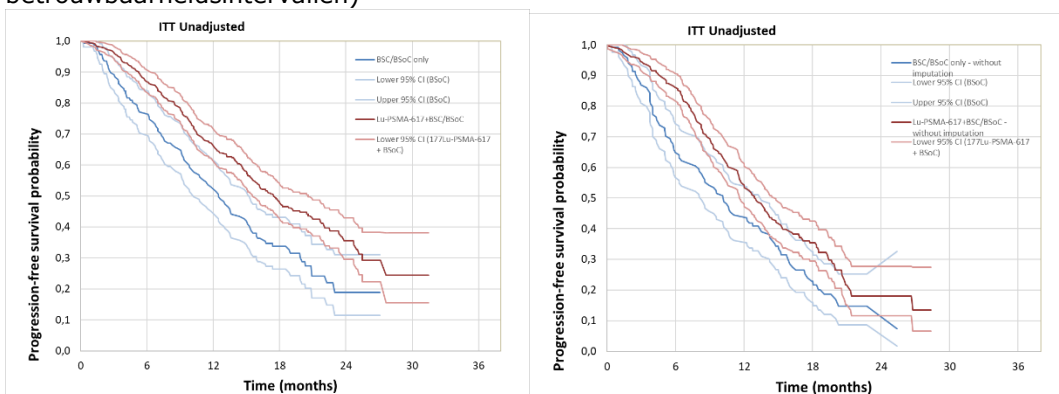
De PFS-curves van ^{177}Lu -PSMA-617 laten gunstigere resultaten zien dan die van best ondersteunende zorg, zowel voor patiënten die 1 als 2 taxanen hebben ontvangen, en dit geldt zowel voor de volledige ITT populatie als voor de PFS-subgroep (Figuur 9 en figuur 10). Echter, in alle grafieken lijken de curves aan het einde van de follow-up naar elkaar toe te bewegen. Ook dit gaat gepaard met aanzienlijke onzekerheid door het beperkte aantal patiënten dat vanaf 20 maanden nog *at risk* is. Verder is opvallend dat er vanaf circa 6 maanden nog maar weinig patiënten in de best ondersteunende zorg arm *at risk* zijn. Hierdoor neemt de onzekerheid over de betrouwbaarheid van de staart van de KM-curve toe, wat ook te zien is in Figuur 11, waarin de KM curves met 95% CIs zijn weergegeven.

In Figuur 12 is te zien dat de curves van SSE in de groep met één taxaan-behandeling elkaar al snel kruisen, terwijl de curves in de groep die met twee taxanen behandeld zijn na verloop van tijd juist steeds verder uit elkaar lopen. Het kruisen van de curves van de 1 taxaan-groep hangt eveneens samen met de onzekerheid in de staart van de best ondersteunende zorg, aangezien er vanaf 8 maanden minder dan 10 patiënten *at risk* zijn.

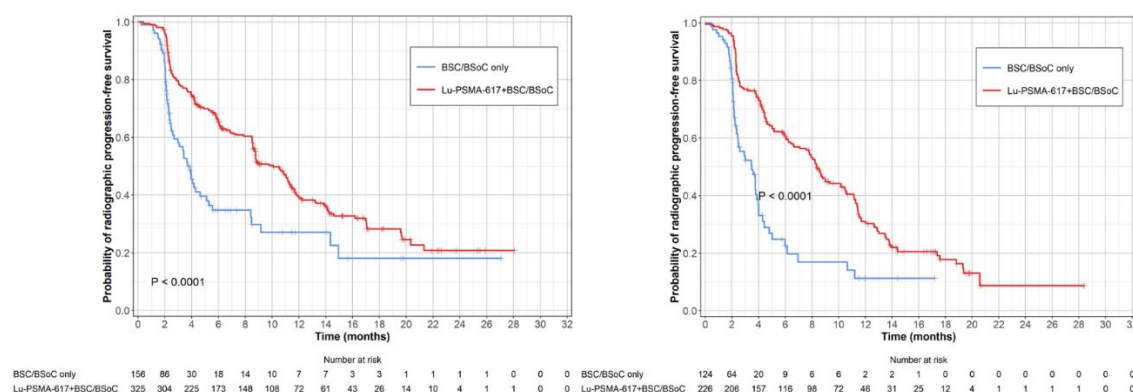
Figuur 7. ITT OS – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



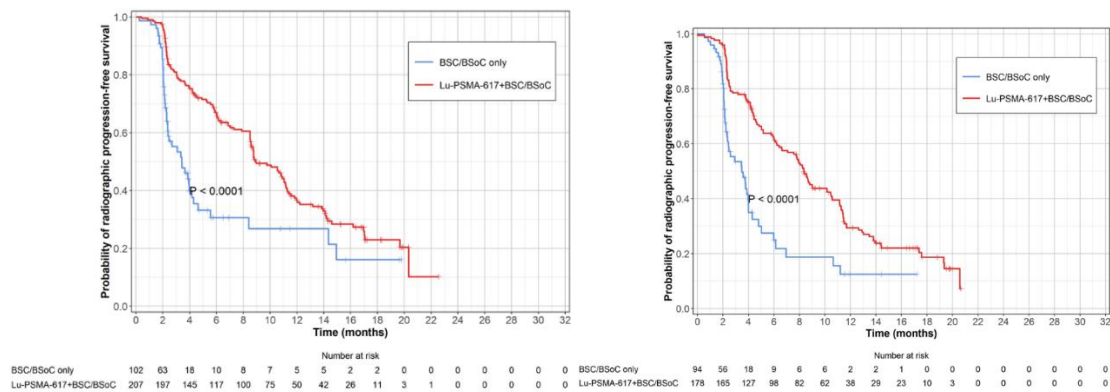
Figuur 8. ITT OS – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts) (inclusie betrouwbaarheidsintervallen)



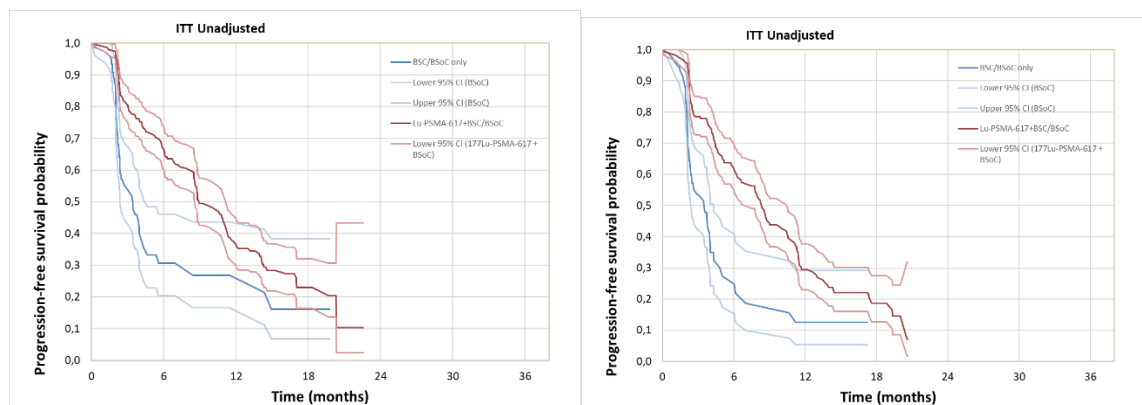
Figuur 9. ITT PFS – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



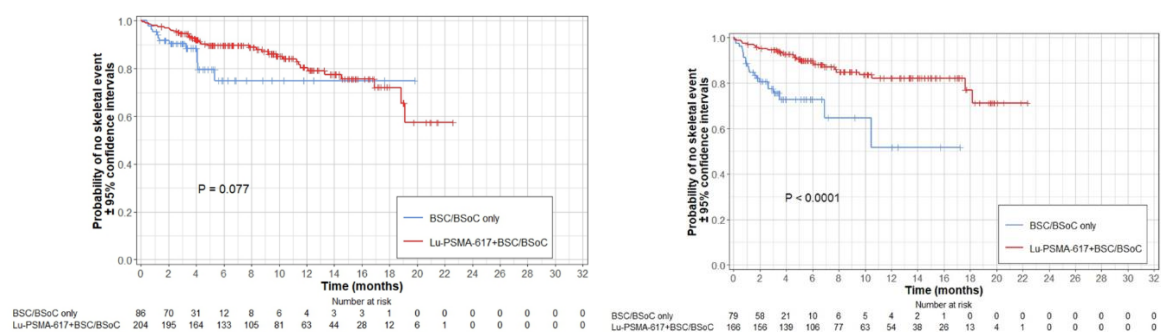
Figuur 10. PFS-subgroep rPFS – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



Figuur 11. rPFS – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



Figuur 12. PFS-subgroep tijd tot SSE – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



Het Zorginstituut heeft voor consultatie aangegeven dat de hoge drop-out in de VISION-studie mogelijk impact heeft op de resultaten en extrapolaties die van belang zijn voor de FE-analyses. Naar aanleiding hiervan heeft de registratiehouder KM-curves gecorrigeerd. Er zijn verschillende methoden toegepast voor de rPFS, OS en SSE:

- Voor de rPFS is de PFS-subgroep data gebruikt (dus alleen inclusief patiënten gerandomiseerd na maart 2019), waardoor volgens de registratiehouder al rekening wordt gehouden met patiënten die uitvielen. In het statistisch rapport staat echter beschreven dat het includeren van alleen de patiënten gerandomiseerd na 5 maart 2019

niet voldoende corrigeert voor de disbalans in behandelarmen als gevolg van *informative censoring*. [6] Het aantal drop-outs in deze set was 18,4% in de best ondersteunende zorg arm en 3,9% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm (de 1 taxaan groep + de 2 taxaan subgroep). Daarnaast zijn een groot deel van de patiënten gecensord (n=80 (41%)), enerzijds omdat zij een assessment (PFS) gemist hadden (53 (27%)) of omdat zij zich terug trokken uit de studie (n=27 (14%)). De registratiehouder geeft aan dat extrapolaties op ongeïmputeerde KM-data een slechte fit geven (zoals door het Zorginstituut ook opgemerkt voor de consultatie) door de *informative censoring* (patiënten werden *gecensord* voordat een event gebeurt omdat censoring werd toegepast na de laatste volledige assessment) en de resulterende vorm van de survival curve. Imputaties zijn toegepast om te corrigeren voor *informative censoring*. Dit is gedaan middels interval imputaties voor de patiënten die gecensord zijn maar van wie bekend is dat ze progressie hebben ervaren of overleden zijn tijdens de follow-up. [6] Dit laatste was zo voor de 53 (27%) genoemde patiënten (van de subgroep PFS n=196). Volgens het studieprotocol werden deze patiënten gecensord ten tijde van hun laatste bezoek met adequate PFS informatie.

Voor deze patiënten is bekend dat ze ergens tussen het laatste bezoek en het moment van progressie overlijden of progressie van ziekte ervaren. Met behulp van de methoden van Anderson-Bergman (2017) is een parametrisch model gefit op de data en met *multiple imputation* is de tijd tot event geïmputeerd (voor alle patiënten met interval data). [7] Bij de imputatie is aangenomen dat progressie alleen kan optreden in intervallen van 2 maanden na het laatste adequate bezoek. Als de geïmputeerde tijd tot progressie groter was dan de geobserveerde tijd tot het event (progressie/overlijden) was de geobserveerde data gebruikt. De geïmputeerde data zijn gebruikt voor de base-case voor de rPFS. [6]

Naast de patiënten die gecensord zijn ondanks dat ze een event hadden ervaren, zijn er ook nog patiënten gecensord waarvan missende of geen adequate rPFS assessment is gedaan, of die zich terugtrokken uit de studie (n=27 (13%)). [6] Voor deze patiënten is geen imputatie toegepast.

- Voor de OS is de ITT data gebruikt. Het aantal drop-outs in deze set was 20,7% in de best ondersteunende zorg arm en 6% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm. De registratiehouder beschrijft in het FE-dossier dat de KM-data gecorrigeerd zijn voor deze drop-outs middels *Inverse Probability of Censoring Weights* (IPCW). In het Statistical Analysis Report is deze methoden verder beschreven. Grofweg is het doel van de IPWC om kansen te schatten dat gecensureerde observaties in de studie blijven, op basis van de niet-gecensureerde observaties. Deze kansen worden geschat op basis van geobserveerde uitkomsten voor censoring en patiënt karakteristieken. De registratiehouder heeft twee methoden gebruikt van IPWC, welke in het FE-model is toegepast is onduidelijk. Volgens de registratiehouder leidt de IPCW-imputatie tot een conservatieve schatting van de OS. De gecorrigeerde data zijn gebruikt voor de base-case analyse en in een scenario is onderzocht wat het effect is van het gebruik van de originele data.
- De SSE data is niet geïmputeerd omdat het wegens het lage aantal events en beperkte beschikbaarheid van data (SSEs werden gemonitord totdat patiënten van behandeling wisselden) niet mogelijk was deze data te imputeren. Voor de SSE zijn dus de originele data gebruikt.

De hierboven beschreven methoden zijn beschreven in het *Statistical Analysis Report* (6.3.3 en 6.3.4), waarin ook alternatieve imputatiemethoden zijn uitgewerkt inclusief een sensitiviteitsanalyse waarbij de hazard ratio berekend is voor verschillende sterfterisico's op direct na het uitvallen uit de studie [6]. Van de verschillende methoden beschreven in dit rapport leverden de intervalmethoden voor de rPFS en de IPCW voor de OS de meest conservatieve hazard ratio's op (zie Tabel 6). (Let op: dit zijn resultaten gebaseerd op de ITT populatie, ook voor de rPFS. Het is het Zorginstituut niet duidelijk waarom de HR zonder correctie van drop-outs niet correspondeert met de resultaten zoals gerapporteerd in Sartor et al. 2021). [1] Verder wordt beschreven dat censoring inderdaad impact heeft op de resultaten en dat ongecorrigeerde data gebiased resultaten geven.

Tabel 6. Resultaten op basis van het Cox model waarbij verschillende modellen zijn gebruikt voor het corrigeren van uitvallers – Statistisch rapport [6]

Algehele overleving	Hazard ratio	95% CI
Originele data zonder correctie van drop-outs	0,644	0,538 – 0,770
Hsu and Taylor methode	0,656	0,553 – 0,778
Hsu and Taylor methode: met tijdsafhaneklijke model	0,656	0,553-0,777
IPCW volgens de methode van van der Wal en Geskus (2011)	0,695	0,574 – 0,842
IPCW volgens de methode van Willems et al. (2018)	0,702	0,581 – 0,848
rPFS		
Originele data zonder correctie van drop-outs	0,460	0,371 – 0,571
Hsu and Taylor methode	0,535	0,458 – 0,642
Hsu and Taylor methode: met tijdsafhaneklijke model	0,542	0,451 – 0,635
IPCW volgens de methode van van der Wal en Geskus (2011)	0,540	0,421 – 0,693
IPCW volgens de methode van Willems et al. (2018)	0,571	0,442 – 0,738
Interval imputatie (Anderson-Bergman (2017))	0,597	0,08 – 0,701

In de studie van Sartor et al (2021) zijn nog andere sensitiviteitsanalyses gerapporteerd die weergeven hoe gevoelig de resultaten van de VISION-studie waren voor *censoring* in beide groepen [1]:

- 1) Extreme case analyse: alle drop-outs in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 werden als events gezien.
- 2) Best-case analyse 1: hazard rate van de 20% met de langste overleving in de controle arm werd geïmputeerd voor de uitvallers in de controle arm
- 3) Best-case analyse 2: hazard rate van de 20% met de langste overleving in beide armen tezamen werd geïmputeerd voor de uitvallers in de controle arm
- 4) Risk inflation/deflation analyses: op basis van plausibele ranges van verhoogd of verlaagd risico, rekening houdend met mogelijk behandelopties na drop-out en met een behandespecifiek infaltie factor. (Verder uitleg omtrent deze methode is niet gegeven.)
- 5) De tipping-point analyse: met deze methoden werd het toegenomen of afgenomen risico op een event gekwantificeerd bij patiënten die uit de studie uitvielen (Verder uitleg omtrent deze methode is niet gegeven.)

Van deze methoden hebben met name de best case analyses (punt 3) en tipping point analyses grote impact op de hazard ratio's voor zowel de rPFS als de OS (zie Tabel 7). Voor de consultatie heeft het Zorginstituut verzocht te onderzoeken wat voor impact het gebruik van deze methoden heeft op de resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse. Dit is niet gedaan door de registratiehouder.

Tabel 7. Exploratieve sensitiviteitsanalyses waarbij rekening wordt gehouden met censoring uit de publicatie van Sartor et al. (2021) [1]

Algehele overleving	Hazard ratio	95% CI
Analyse zonder aanpassing	0,62	0,52 – 0,74
Extreem scenario - censoring wordt beschouwd als event in behandelarm	0,66	0,55 – 0,79

Multiple imputatie – controle arm gebaseerd op de beste 20% van patienten in beide armen	0,80	0,67 – 0,96
Multiple imputatie – controle arm gebaseerd op de beste 20% van patienten in de controle arm	0,76	0,64 – 0,91
HR blijft onveranderd na censoring	0,63	0,53 – 0,76
Multiple imputatie – HR verminderd met 38% in de controle arm	0,68	0,56 – 0,82
Tipping point – HR verminderd 99% in de controle arm na censoring	0,84	0,70 – 1,00
Tipping point – HR verminderd met 27% in de controle arm na censoring	0,66	0,55 – 0,79
rPFS		
Analyse zonder aanpassing	0,40	0,29 – 0,57
Extreem scenario - Censoring wordt beschouwd als event in behandelarm	0,42	0,42 – 0,60
Multiple imputatie – Controle arm gebaseerd op de beste 20% van patienten in beide armen	0,77	0,55 – 1,07
Multiple imputatie – Controle arm gebaseerd op de beste 20% van patienten in de controle arm	0,56	0,40 – 0,79
HR blijft onveranderd na censoring	0,40	0,29 – 0,56
Multiple imputatie – HR verminderd met 38% in de controle arm	0,54	0,38 – 0,77
Tipping point – HR verminderd 99% in de controle arm na censoring	0,71	0,50 – 1,01
Tipping point – HR verminderd met 27% in de controle arm na censoring	0,42	0,42 – 0,59

Tot slot is belangrijk op te merken dat deze sensitiviteitsanalyses uitsluitend zijn uitgevoerd voor de totale onderzoekspopulatie en niet afzonderlijk voor de subgroepen (behandeld met 1 taxaan en behandeld met 2 taxanen).

Discussie

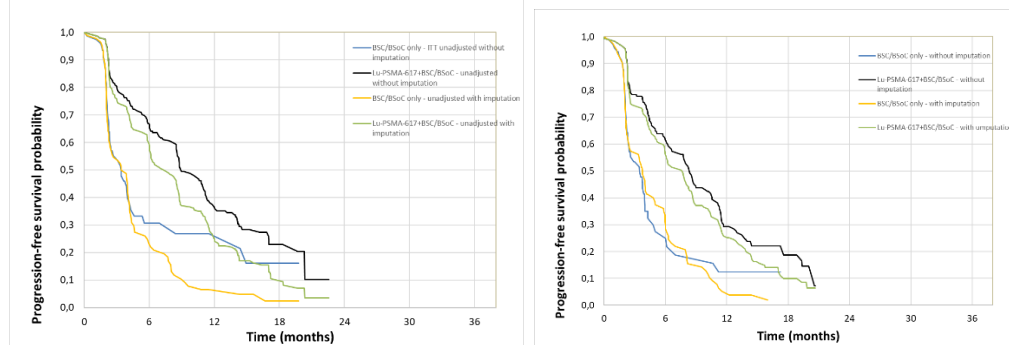
- De registratiehouder heeft de verschillende sensitiviteitsanalyses (zoals gerapporteerd in Tabel 6 en 7) niet meegenomen als sensitiviteitsanalyses in het kosteneffectiviteitsmodel. Dit was wel gevraagd tijdens de consultatie. Er blijft grote onzekerheid bestaan over de werkelijke impact van censoring op de resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut kan zich wel vinden in de gekozen methoden voor het omgaan met censoring in de base case analyse omdat deze conservatief lijkt te zijn. Aangezien is aangetoond dat censoring de resultaten beïnvloedt en ongecorrigeerde data tot vertekende uitkomsten leidt, vindt het Zorginstituut dat er conservatieve keuzes moeten worden gemaakt wat betreft het extrapoleren van de KM-curves.

In Figuur 13 en Figuur 14 zijn de geïmputeerde KM-curves te zien naast de ongeïmputeerde curves, zowel voor de rPFS als de OS. Opvallend is dat de OS-geïmputeerde curves redelijk

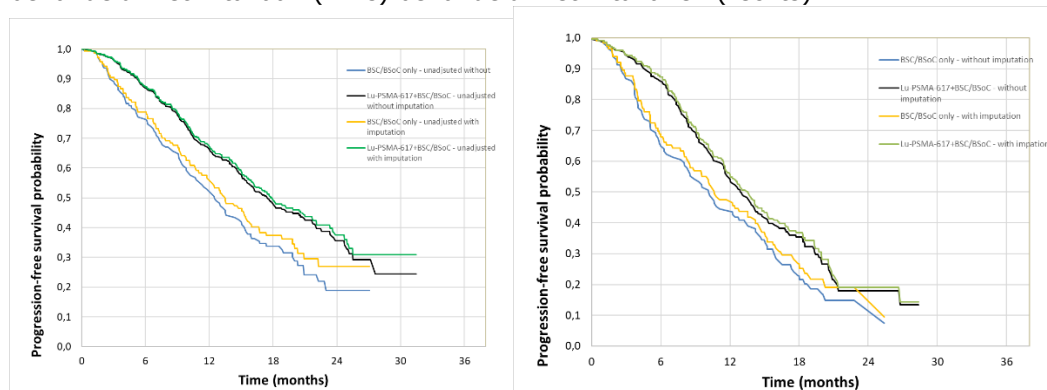
overeenkomen met de niet-geïmputeerde curves, hoewel de curves voor zowel de interventie- als de controlegroep iets hoger liggen, met name in de staart. Het verschil tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg lijkt kleiner te zijn bij de geïmputeerde data (de curves liggen dichter bij elkaar), zoals ook door registratiehouder wordt beschreven.

Voor de rPFS zijn de verschillen tussen de ongeïmputeerde data en de geïmputeerde data veel groter. Dat wil zeggen, de staart van rPFS curve (best ondersteunende zorg) ligt circa 20% lager (1 taxaan groep) en 15% in de (2 taxanen) groep op circa 18 maanden. Dit is te verklaren uit het feit dat imputaties zijn toegepast voor een grote groep patiënten (27% - zie hierboven) die anders gecensoreerd zouden worden. Het is niet gerapporteerd hoe de censoring verdeeld is tussen de twee subgroepen (1 taxaan versus 2 taxanen). Het lijkt echter logisch dat er meer uitval is geweest in de 1 taxaan-groep, aangezien patiënten in de best ondersteunende zorg-arm niet met cabazitaxel behandeld mochten worden, terwijl dit voor (een deel van) hen nog wel een behandelingsoptie was. Op het oog lijken beide geïmputeerde curves wat gelijkmatiger af te vlakken dan de ongeïmputeerde.

Figuur 13. rPFS – geïmputeerd (geel en groen) en ongeïmputeerde (zwart en blauw) KM-curves – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



Figuur 14. OS geïmputeerd (geel en groen) en ongeïmputeerde (zwart en blauw) KM-curves – behandeld met 1 taxaan (links) behandeld met 2 taxanen (rechts)



Extrapolaties

De geïmputeerde KM curves voor rPFS (PFS-subgroepen Figuur 13), OS (gehele populatie - Figuur 14) en de SSE (PFS-subgroep - Figuur 12) zijn geëxtrapoleerd voor de FE-analyse. In grote lijnen bestond de aanpak voor de extrapolaties uit 4 stappen. Deze stappen zijn doorlopen voor de twee subgroepen in de VISION-studie:

1. De proportional hazard assumptie (PHA) werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gefit.
2. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen gefit. Namelijk: Weibull, Stratified Weibull, Flexible Weibull (1 knot, 2 knots en 3 knots), Stratified flexible Weibull (1 knot, 2 knots en 3 knots), Exponentieel, Lognormaal, Stratified

Lognormaal, Log-logistisch, Stratified Log-logistisch, Gompertz, Stratified Gompertz, Generalized Gamma, Stratified Generalized Gamma. Tevens werden voor de OS en SSE ensemble modellen gegenereerd.

3. De extrapolaties werden visueel geïnspecteerd op fit op de KM curves.
4. De fit werd tevens getest middels de AIC/BIC.

Stap 1. PHA van rPFS, OS en SSE

- Subgroep behandelt met 1 taxaan: De registratiehouder concludeert op basis van de *Schoenfeld residual plots*, de *log-Log survival plots* en de *smoothed hazard rate* dat er twijfel bestaat over de *proportional hazards assumption* (PHA) voor de rPFS, OS, SSE en fit daarom voor al deze uitkomsten zowel *stratified* als *non-stratified* modellen. Het Zorginstituut kan zich vinden in het fitten van beide typen modellen (zie Bijlage 3).
- Subgroep behandelt met 2 taxanen: De registratiehouder concludeert op basis van de *Schoenfeld residual plots*, de *log-Log survival plots* en de *smoothed hazard rate* dat er twijfel bestaat over de PHA voor de rPFS en de SSE en fit daarom voor al deze uitkomsten zowel *stratified* als *non-stratified* modellen. Voor de OS lijkt de PHA niet te voldoen maar fit de registratiehouder ook zowel de *stratified* als de *non-stratified* modellen. Het Zorginstituut kan zich vinden in de aanpak al denkt het Zorginstituut dat de PHA niet voldoet voor alle uitkomsten (zie Bijlage 3).

Stap 2. Fitten van parametrische survival curves

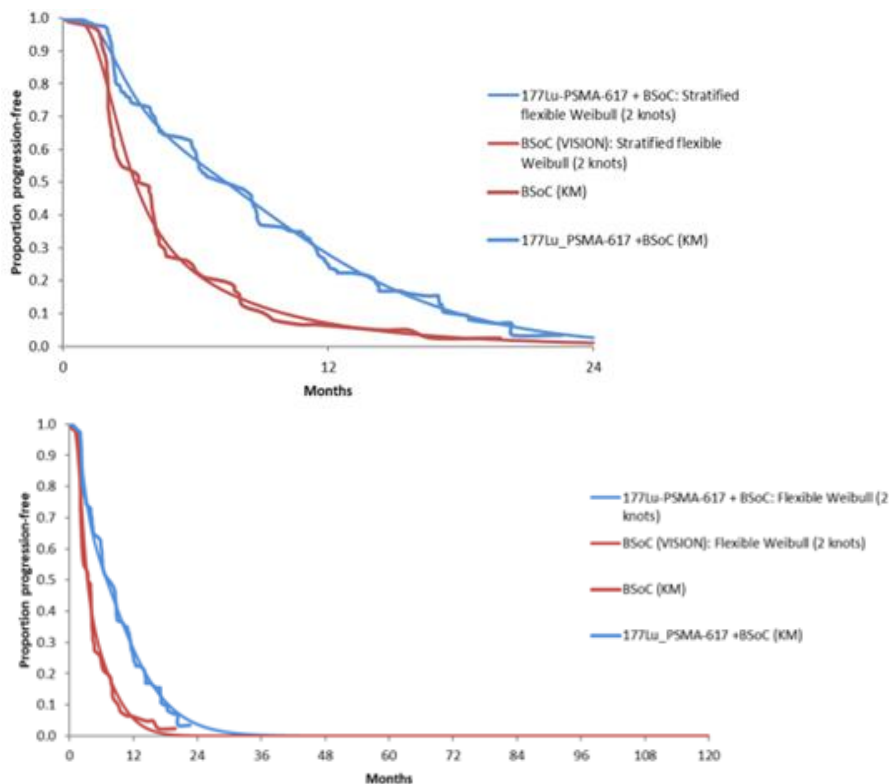
In Bijlage 4 zijn de extrapolaties van de parametrische en *flexible spline* modellen op de KM-curves weergegeven over de studieperiode en de lange termijn, voor alle uitkomsten en zowel voor de subgroep behandeld met 1 taxaan als voor de groep eerder behandeld met 2 taxanen.

Samenvattend kan het Zorginstituut zich vinden in de extrapolaties voor de SSE en rPFS maar niet voor de OS. Volgens het Zorginstituut leiden de OS extrapolaties tot een overschatting van het effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor zowel de subgroep behandeld met 1 taxaan als de subgroep die reeds behandeld is met 2 taxanen.

Radiografische progressievrije overleving – subgroep behandeld met 1 taxaan

Zoals hierboven ook genoemd is er onzekerheid over de staart van de KM-curves, met name voor de best ondersteunende zorg arm. Hierdoor is het lastig te beoordelen welke van de extrapolaties het best fitten op de geobserveerde data. Op basis van de visuele fit, de AIC- en BIC-testen en validatie met externe bronnen (waarbij het niet klinisch plausibel lijkt dat de rPFS na ongeveer 6,5-7 jaar hoger is dan 0%) kiest de registratiehouder in de base-case analyses van het model voor de Stratified Flexible Weibull (2 knots) voor zowel de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-arm als de controlegroep (zie Figuur 15). Het Zorginstituut kan zich hierin vinden. Wel lijken de extrapolaties een iets optimistischer beeld te geven van de rPFS voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm. Namelijk, in de KM-grafieken van de rPFS raken de curves van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg elkaar nagenoeg tegen het einde van de follow-up (20 maanden) waar dit bij de extrapolaties op circa 24 maanden gebeurt. Dit punt is ook genoemd tijdens de consultatie van het FE-rapport. Het is echter te zien dat de registratiehouder nu keuzes voor de extrapolaties heeft gemaakt die klinisch meer plausibel zijn, aangezien het verschil in het eerder ingediende model een stuk groter was (de curves raakten elkaar pas op circa 50 maanden).

Figuur 15. Gekozen extrapolaties voor rPFS: Stratified Flexible Weibull (2-knot) – subgroep behandeld met 1 taxaan (weergegeven op de korte en lange termijn)



Algehele overleving – subpopulatie behandeld met 1 taxaan

Ook over de OS bestaat onzekerheid over de staart van de KM-curves gezien het beperkte aantal patiënten *at risk* tegen het einde van de follow-up. Visueel gezien lijken de curves van de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg tegen het einde van de follow-up wel naar elkaar toe te lopen (zie Figuur 8 hierboven). Het Zorginstituut vindt dat vrijwel alle gefitte extrapolaties goed lijken te passen op het grootste deel van de geobserveerde data, maar de fit op de laatste 2 maanden varieert erg (Bijlage 4).

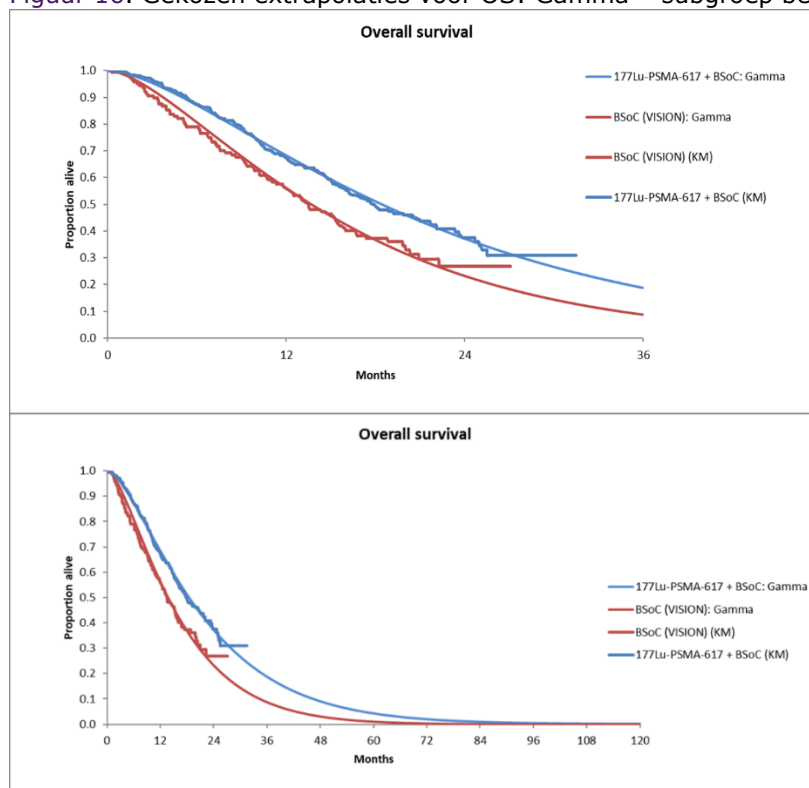
De registratiehouder kiest de gamma extrapolatie (zie Figuur 16) in de base case analyse op basis van visuele, statistische fit en overeenkomst met externe data (OS-curve voor de controle groep 0 is op 6,5-7 jaar) en noemt dit het realistisch scenario. Het Zorginstituut heeft er twijfels bij of dit wel echt realistisch is. Zoals reeds benoemd lijken de curves van de OS naar elkaar te lopen tegen het einde van de follow-up. Echter, in de gamma extrapolatie is nog flink een verschil te zien tussen de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm en de best ondersteunende zorg arm voor een langer periode na het einde van de geobserveerde data. Tijdens de consultatie van het FE-rapport is dit punt ook genoemd en gevraagd om beter fittende extrapolaties. Hier lijkt nauwelijks op ingegaan te zijn, want bij vrijwel alle extrapolaties is nog een groot verschil te zien tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg, voor de meeste extrapolaties tot >60 maanden.

Het Zorginstituut ziet alleen bij de Stratified Gompertz dat de curves van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg naar elkaar toe lopen, zoals ook te zien is in de KM-curves, en vindt deze extrapolatie dan ook een plausibele optie. De registratiehouder geeft voor deze extrapolatie aan dat het een slechte visuele fit heeft met de geobserveerde KM-data. Het Zorginstituut hecht meer waarde aan de plausibiliteit van de extrapolatie dan aan de visuele en statistische fit. De registratiehouder geeft aan dat dit niet goed overeenkomt met externe gegevens. Zij hebben gepubliceerde data uit een Zweeds cohort (Mehtälä et al., 2019) gebruikt

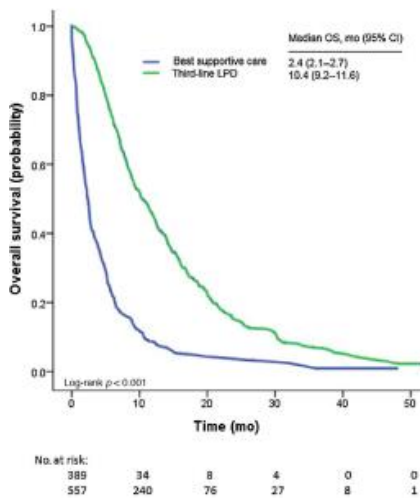
om een schatting te maken van de lange termijn overleving van patiënten met mCRPC behandeld met 1 en 2 taxanen.[8] In deze studie werd de overleving van patiënten met mCRPC onderzocht, waaruit bleek dat de overleving na 7 jaar op ongeveer 0% lag. Omdat de populatie in de studie van Mehtälä et al. (2019) zich in een eerder stadium van de behandeling bevond (<7% behandeld met taxaan en/of ARPI) dan die in de VISION-studie, heeft de registratiehouder correcties toegepast. Na deze aanpassingen werd geschat dat de overleving in de 1 taxaan-groep en de 2 taxanen subgroep respectievelijk rond 6,5-7 jaar het 4,5-5 jaar het 0-punt bereikt.

Het Zorginstituut vergelijkt de extrapolaties ook met het CAPRI cohort omdat dit een Nederlands cohort betreft van patiënten met CRPC. Bovendien zijn in de studie van Notohardjo et al (2021) (op basis van dit cohort) overlevingsgegevens gerapporteerd van patiënten die eerder behandeld zijn met 2 levensverlengende therapieën (alle patiënten zijn behandeld docetaxel, abirateron, enzalutamide, cabazitaxel, docetaxel rechallenge of radium-223) uitgesplitst naar patiënten die wel en geen derdelijns levensverlengende therapie ontvingen (zie Figuur 17).[2] De populatie lijkt goed aan te sluiten bij de patiënten in de VISION-studie. Daarnaast bieden de resultaten inzichten die zowel relevant zijn voor de patiënten die met één taxaan zijn behandeld (namelijk patiënten behandeld met 2 levensverlengende therapieën in het CAPRI cohort) als patiënten die met twee taxanen (namelijk patiënten behandeld met 3 levensverlengende therapieën in het CAPRI cohort) zijn behandeld in de VISION. Figuur 18 laat een ander beeld zien dan de gecorrigeerde resultaten Mehtälä et al. (2019). De overleving van patiënten behandeld met 2 levensverlengende therapieën en 3 levensverlengende therapieën lijkt respectievelijk rond circa 40 maanden (circa 3,3 jaar) en na 50 maanden (circa 4,2 jaar) richting het 0-punt te gaan. Bij de Stratified Gompertz extrapolatie is het percentage dat overleeft 57% in jaar 1, 25% in jaar 2, 3% in jaar 3, 1% in jaar 4 en 0% in jaar 5. Op basis van de studie van Notohardjo et al. 2021 (Figuur 17, blauwe curve) lijkt dit een redelijke schatting te zijn.

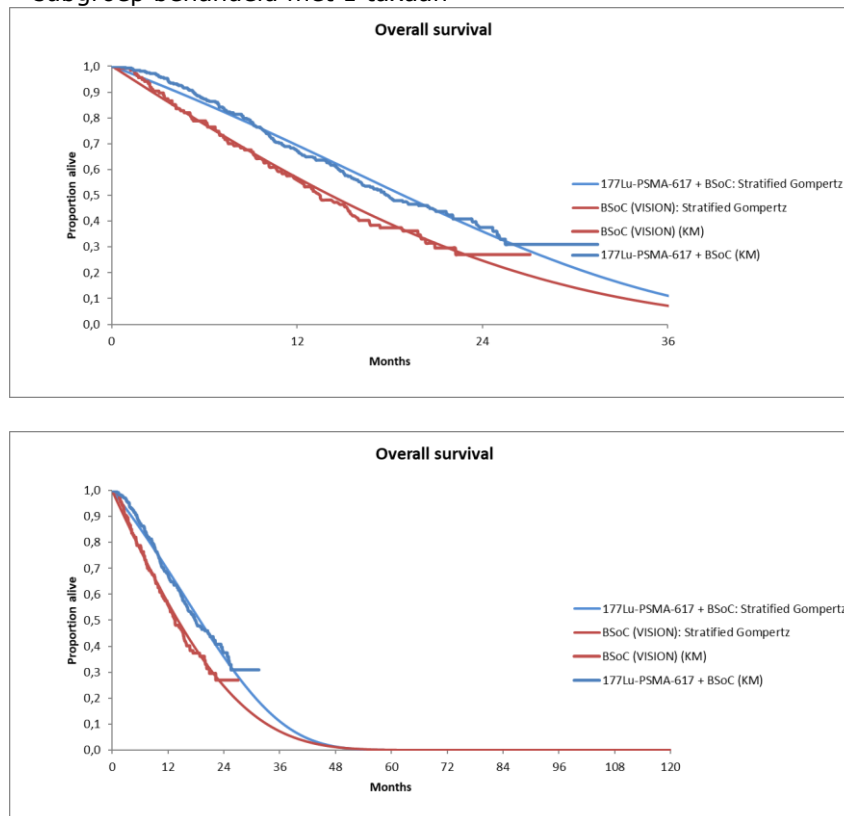
Figuur 16. Gekozen extrapolaties voor OS: Gamma – subgroep behandeld met 1 taxaan



Figuur 17. KM-curves uit de studie van Notohardjo et al. (2021): patiënten met mCRPC behandeld met 2 (blauw) of 3 (groen) levensverlengende therapieën



Figuur 18. Extrapolatie die het Zorginstituut meer realistisch acht voor OS: Stratified Gompertz – subgroep behandeld met 1 taxaan



Tijd tot eerste symptomatisch skelet event - subpopulatie behandeld met 1 taxaan

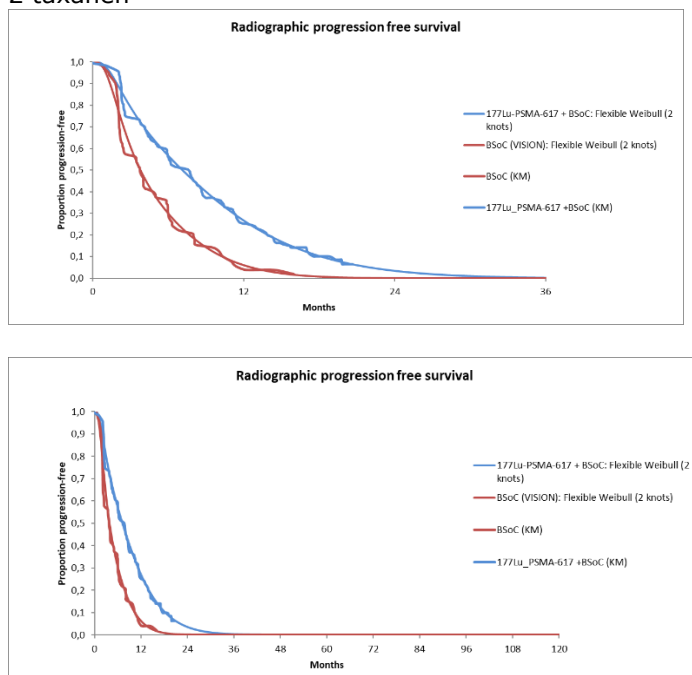
De kans op een SSE is gemodelleerd, gebruik makend van parametrische survival modellen gefit met data over de tijd tot eerste SSE vanuit de VISION-studie. Deze data is geëxtrapoleerd om het aantal SSEs op lange termijn te kunnen bepalen. De extrapolaties zijn te vinden in Bijlage 4. De gekozen extrapolatie voor de base case is de exponentiele. Het variëren van het model gebruikt voor de extrapolaties van de SSEs lijkt weinig impact te hebben op de resultaten.

Radiografische progressievrije overleving – subgroep behandeld met 2 taxanen

Zoals ook genoemd voor de subgroep behandeld met 1 taxaan is er ook voor deze populatie (behandeld met 2 taxanen) veel onzekerheid over de staart van de KM-curves, met name voor de best ondersteunende zorg arm. Hierdoor is het wederom lastig te beoordelen welke van de extrapolaties het best fitten op de geobserveerde data.

Op basis van de visuele fit, de AIC- en BIC-testen en validatie met externe bronnen (waarbij het niet klinisch plausibel lijkt dat de rPFS na ongeveer 4,5-5 jaar hoger is dan 0%) kiest de registratiehouder in de base-case analyses van het model voor de *Flexible-Weibull (2 knot)* voor zowel de ^{177}Lu -PSMA-617-arm als de controlegroep (Figuur 19). Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

Figuur 19. Gekozen extrapolaties voor rPFS: Flexible-Weibull (2 knot) – subgroep behandeld met 2 taxanen



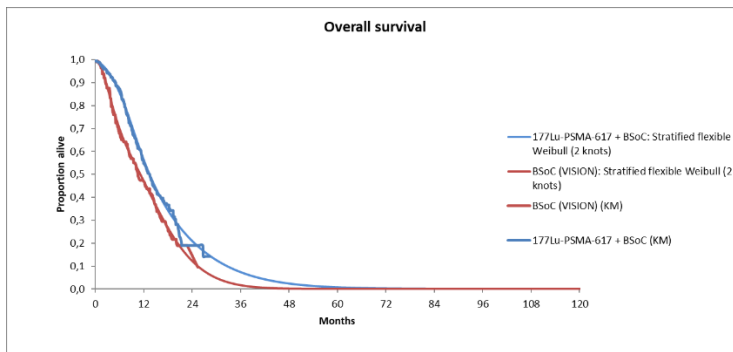
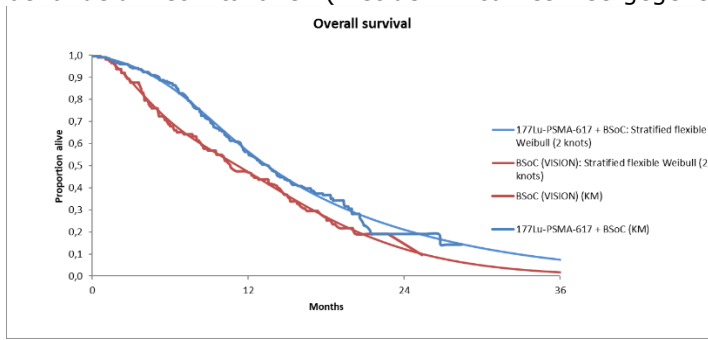
Overleving – subgroep behandeld met 2 taxanen

Ook over de OS bestaat onzekerheid over de staart van de KM-curves gezien het beperkte aantal patiënten *at risk* tegen het einde van de follow-up. Visueel gezien lijken de curves van de ^{177}Lu -PSMA-617 en best ondersteunende zorg bij 20 maanden naar elkaar toe te lopen zeker wanneer gekeken wordt naar de geïmputeerde data (zie Figuur 8 en Figuur 14).

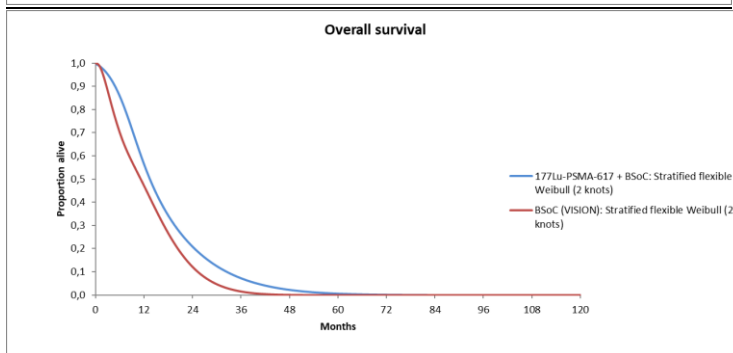
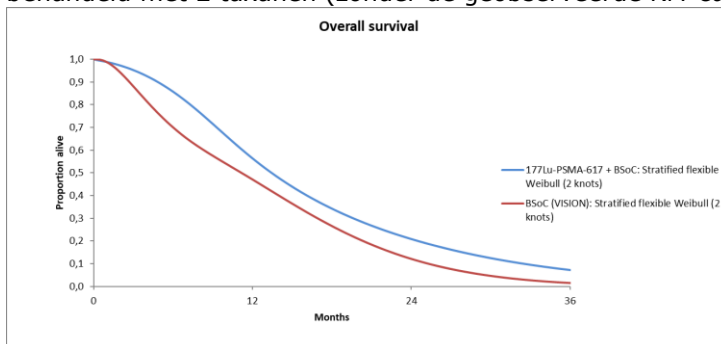
De registratiehouder kiest de Stratified Flexible Weibull (2 knots) (zie Figuur 20 en Figuur 21) in de base case analyse op basis van visuele, statistische fit en overeenkomst met externe data (OS-curve voor de controle groep 0 is op 4,5-5 jaar) en noemt dit het realistisch scenario. Het Zorginstituut heeft ook hier twijfels over. Zoals reeds benoemd lijken de curves van de OS sterk naar elkaar te lopen tegen het einde van de follow-up, nog meer dan voor de 1 taxaan subgroep. In de extrapolatie is nog flink een verschil te zien tussen de ^{177}Lu -PSMA-617 arm en de best ondersteunende zorg arm voor een lange periode na het einde van de geobserveerde data (>48 maanden). Daarnaast lijken de curves juist na 24 maanden weer wat uit elkaar te wijken, wat niet realistisch is gezien patiënten de behandeling met ^{177}Lu -PSMA-617 al afgerond hebben binnen circa 8,5 maanden. Dit is beter te zien in de extrapolaties zonder de geobserveerde data (zie Figuur 21).

Het Zorginstituut acht de Stratified Weibull een realistischere weergave van de overleving, gebaseerd op het verloop van de KM-curves (Figuur 21) en de externe gegevens zoals weergegeven in Figuur 17 (en hierboven toegelicht).

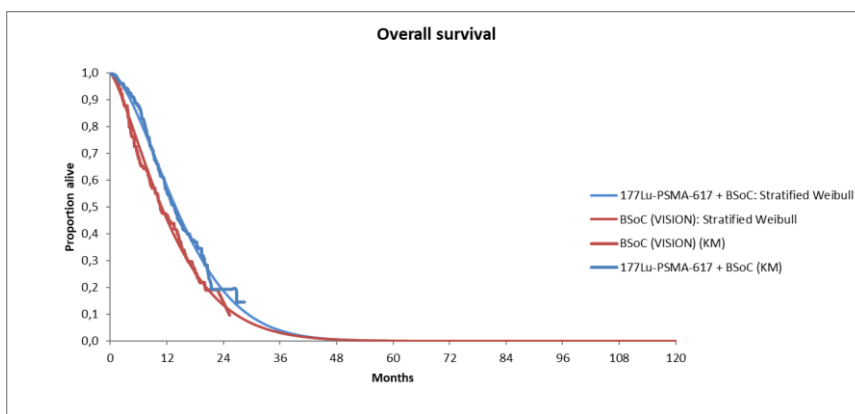
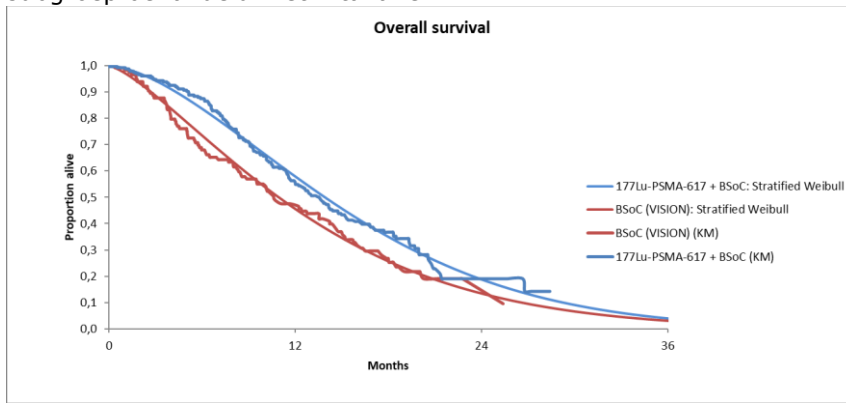
Figuur 20. Gekozen extrapolaties voor OS: Stratified Flexible Weibull (2 knots) – subgroep behandeld met 2 taxanen (met de KM-curves weergegeven)



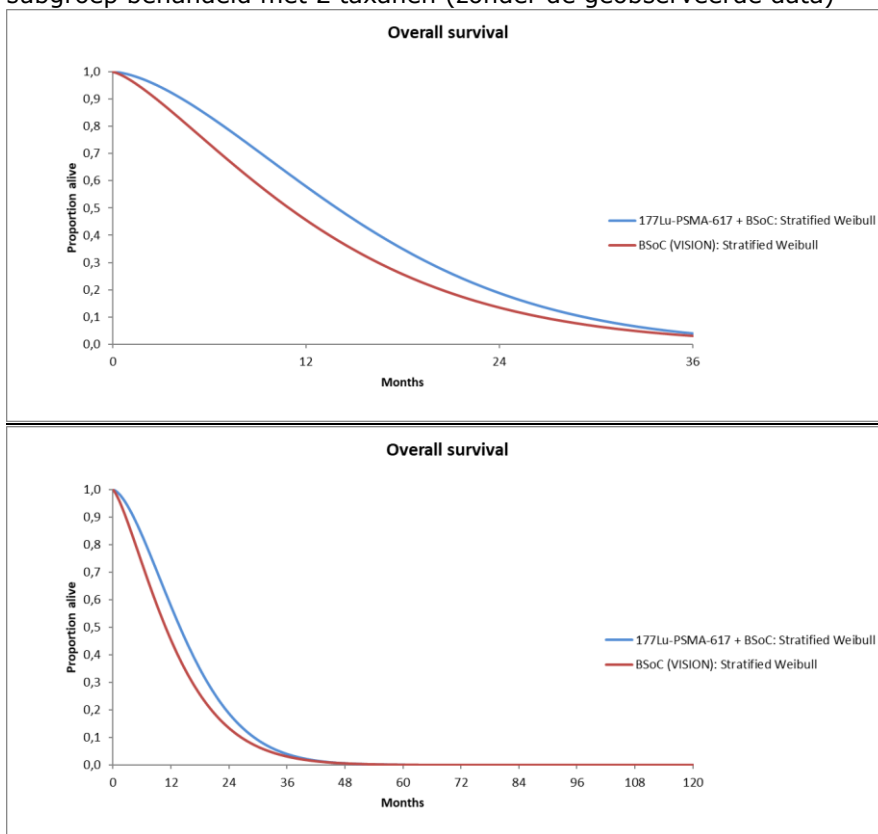
Figuur 21. Gekozen extrapolaties voor OS: Stratified Flexible Weibull (2 knots) – subgroep behandeld met 2 taxanen (zonder de geobserveerde KM-curves)



Figuur 22. Extrapolaties voor OS die het Zorginstituut meer realistisch acht: Stratified Weibull – subgroep behandeld met 2 taxanen



Figuur 23. Extrapolaties voor OS die het Zorginstituut meer realistisch acht: Stratified Weibull – subgroep behandeld met 2 taxanen (zonder de geobserveerde data)



SSE – subgroep behandeld met 2 taxanen

De gekozen extrapolatie voor de base case is de Weibull (zie Bijlage 4). Het variëren van het model gebruikt voor de extrapolaties van de SSEs lijkt weinig impact te hebben op de resultaten.

Uitdoven van het behandelingseffect (*treatment effect waning*)

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder voor de consultatie verzocht *treatment effect waning* toe te passen. De registratiehouder heeft dit in de huidige modellen onderzocht in een scenario analyse met de verklaring dat het uitvagen van het effect reeds is meegenomen in de extrapolaties. Patiënten in de VISION-studie zijn namelijk over een langere periode gevolgd dan dat de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 duurt. De gemiddelde behandelduur voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bedroeg circa 6 maanden (voor beide subgroepen) terwijl de mediane follow-up voor de totale groep meer dan 20 maanden was. De registratiehouder vindt daarom dat een mogelijke afname in het behandelingseffect (*treatment waning*) al zichtbaar zou moeten zijn in de geobserveerde data (KM-curves) en daarmee ook is meegenomen in de geëxtrapoleerde data.

Het Zorginstituut is het hier niet mee eens. Zoals hierboven ook beschreven, lijken zowel de rPFS KM-curves als de OS KM-curves van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg naar elkaar toe te lopen tegen het einde van de follow-up. Echter, in de door de registratiehouder gekozen geëxtrapoleerde curves is een verschil te zien tussen de behandelarmen, met name voor OS nog gedurende een lange periode (tot circa maand 60) na het einde van de follow-up.

In de scenario analyse waarin *treatment effect waning* is onderzocht, is het behandelingseffect afgebouwd vanaf jaar 3 (36 maanden) in het model. De registratiehouder beschrijft dat dit is gedaan door de HR van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van de vergelijkende arm met evenredige stappen (lineair) per cyclus te verhogen tot aan een HR van 1. Hoe dit precies is uitgevoerd, blijft onduidelijk, ondanks dat het Zorginstituut tijdens de consultatie expliciet heeft gevraagd om een nadere toelichting. Bovendien is niet toegelicht waarom het uitvagen van het effect pas begint vanaf 3 jaar terwijl de behandeling al veel eerder is afgerond.

Discussie transitie tussen gezondheidstoestanden

- Het Zorginstituut vindt dat er in de gekozen extrapolaties voor de OS een te groot verschil is te zien tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg. De KM-curves voor beide groepen lijken vanaf 20 maanden gelijk te lopen maar dit komt niet naar voren uit de extrapolaties die gekozen zijn door de registratiehouder. Het Zorginstituut acht de Stratified Gompertz voor de 1-taxaan subgroep en de Stratified Weibull voor de 2 taxanen subgroep realistischer.
- Vanwege het gebrek aan transparantie en de minimale onderbouwing heeft het Zorginstituut geen vertrouwen in de methoden die zijn toegepast om het uitvagen van het behandelingseffect mee te nemen. Wanneer gekozen wordt voor de extrapolaties aanbevolen door het Zorginstituut (zoals hierboven beschreven), lijkt het niet nodig het behandelingseffect verder te laten uitvagen.

2.3.2 Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden voor zowel de subgroep die behandeld is met 1 taxaan als die reeds behandeld is met 2 taxanen heeft de registratiehouder de VISION-studie gebruikt. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ5D-5L vragenlijst. De vragenlijsten zijn afgenomen op dag 1 van elke behandelcyclus en elke 3 maanden na het einde van behandeling met studiemedicatie en bij het einde van de behandeling. Het Zorginstituut merkt op dat, door het meten van de kwaliteit van leven aan het begin van de behandelcyclus, de impact van bijwerkingen door de behandeling, niet goed opgepikt kan worden.

Utiliteiten zijn berekend voor de groep behandeld met 1 taxaan en 2 taxanen, afzonderlijk voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg en voor de pre- en post- progressie periodes in de VISION-studie. Het Nederlandse tarief is gebruikt.[9] Een Generalized Linear Mixed Model is gebruikt om de utiliteiten te schatten. Het model bevatte de utiliteitwaarde na baseline als

afhankelijk variabele en de volgende fixed-effects: geplande behandeling, tijd van bezoek sinds randomisatie. Co-variaten in het model waren de volgende: behandelarm, tijd van bezoek (vanaf randomisatie), utiliteitwaarde op baseline, ECOG-score op baseline en een interactie tussen geplande behandeling en gezondheidstoestand. De fixed-effects geïncorporeerd in het model zijn verkregen middels stapsgewijze regressieanalyse.

In Tabel 8 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals verkregen uit de VISION studie en zoals toegepast in de basecase analyse van het model. De utiliteiten van zowel de progressievrije overleving zijn flink wat hoger (beter) voor de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm dan voor de arm die best ondersteunende zorg kreeg voor zowel de groep behandeld met 1 taxaan als de groep behandeld met 2 taxanen. In de groep behandeld met 1 taxaan is de utiliteit van progressievrije overleving zelfs lager dan de utiliteit van progressieve ziekte in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm (0,656 versus 0,683) (Tabel 8). Het Zorginstituut vindt dit met name opvallend omdat patiënten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm een agressievere behandeling kregen dan in de controle arm. In beide groepen was bepaalde standaard zorg toegestaan (namelijk ARPis en ondersteunende middelen zoals geneesmiddelen die de afbraak van bot remmen, onstekingsremmers) en de inzet in de studie was vergelijkbaar (ARPis iets vaker ingezet in de controle arm, maar voor een kortere duur). Volgens experts geconsulteerd door de registratiehouder zijn er verschillende verklaringen voor de hogere utiliteit waarden in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 groep t.o.v. de standaard zorg groep.[10] Zo kan een betere kwaliteit van leven resulteren alleen uit het feit dat er iets gedaan wordt (*value of hope*), door extra aandacht van de arts, maar ook door het verminderen van pijn en door het reduceren van overige klachten. Volgens de registratiehouder konden de experts zich vinden in het toepassen van een behandelarm specifieke utiliteitsscore in de progressie vrije overleving (in de periode waarin behandelarm-specifieke medicatie wordt gegeven) en een behandelarm onafhankelijke utiliteitsscore voor de progressieve toestand (wanneer de behandeling nagenoeg gelijk is tussen de behandelarmen).

De registratiehouder laat tevens een tabel zien met utiliteitwaarden per behandelcyclus (inclusief het aantal patiënten waarop dit is gebaseerd) (zie Tabel 9). Hier is te zien dat de utiliteitwaarden van best ondersteunende zorg met name in de eerste vier cycli (van 6 weken) lager waren dan de waarden van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Het aantal patiënten en waarnemingen was beduidend lager in de best ondersteunende zorg arm, mede door de grote uitval in deze arm (en kans op bias hierdoor). Namelijk, bij ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vielen in de eerste 3 cycli $545 - 427 = 118$ (22%) van de patiënten af, bij best ondersteunende zorg zijn dat er $272 - 68 = 204$ (75%). Opvallend is dat de utiliteitwaarde van best ondersteunende zorg met name lager was in de eerste 4 cycli (Tabel 9). Waarschijnlijk wordt de lagere (totale) utiliteit voor best ondersteunende zorg bij de gezondheidstoestanden, voor een groot deel veroorzaakt door deze lagere utiliteit direct na start van de behandeling. Uit de tabel valt niet op te maken hoeveel patiënten de vragenlijsten niet hebben ingevuld op een bepaald moment (missende observaties). De registratiehouder wijst het Zorginstituut erop dat de daling in het aantal patiënten dat de EQ5D-5L heeft ingevuld te verklaren valt uit het feit dat al veel patiënten in de best ondersteunende zorg groep progressie ervaarden (namelijk de mediane rPFS was circa 3,5 maanden). Zij denken dat de utiliteit-waarde van de PFS in de best ondersteunende zorg groep van goede kwaliteit is. Het Zorginstituut is van mening dat dit niet te beoordelen is op basis van de data die is aangeleverd door de fabrikant. Er is geen informatie beschikbaar over ontbrekende waarden of over het aantal patiënten in de verschillende gezondheidstoestand verkeerden op de verschillende meetmomenten. Deze informatie is wel opgevraagd tijdens de consultatie.

Het Zorginstituut vindt de klinische onderbouwing voor het toepassen van behandeling onafhankelijke-utiliteiten in de progressievrije gezondheidstoestand voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg onvoldoende overtuigend en is daarom niet akkoord met deze keuze in de base-case-analyse. Er zijn behoorlijk wat patiënten uitgevallen in de controle arm van de VISION-studie en in het statistisch rapport staat aangegeven dat het waarschijnlijk is dat dit patiënten waren met minder ernstige ziekte (dan die in de studie bleven). De kwaliteit van leven in de controlegroep is dus mogelijk onderschat.[6] Bovendien kan een lagere utiliteit waarde in de best ondersteunende zorg groep veroorzaakt worden door teleurstelling over de randomisatie. Dit is niet representatief voor de dagelijkse praktijk en moet daarom niet worden

opgenomen in het FE-model. Tot slot is in het FT-rapport geconcludeerd dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 geen overtuigend effect heeft op de kwaliteit van leven.

Tabel 8: Overzicht van de utiliteiten op basis van de VISION-studie en zoals toegepast in het model.

		utiliteit (multiplier)	bron
Subgroep behandeld met 1 taxaan – VISION		waarde	SE
Progressievrije overleving – Lu-PSMA-617		0,755	0,010
Progressieve ziekte – Lu-PSMA-617		0,683	0,015
Progressievrije overleving – BOZ		0,656	0,018
Progressieve ziekte – BOZ		?	?
Subgroep behandeld met 2 taxanen - VISION			
Progressievrije overleving – Lu-PSMA-617		0,763	0,013
Progressieve ziekte – Lu-PSMA-617		0,683	0,016
Progressievrije overleving – BOZ		0,690	0,021
Progressieve ziekte – BOZ		?	?
Dood		0	0
VISION			
Toegepast in de base case analyse			
Subgroep behandeld met 1 taxaan			
Progressievrije overleving – Lu-PSMA-617		0,755	0,010
Progressievrije overleving – BOZ		0,656	0,015
Progressieve ziekte – behandelonafhankelijk		0,683	0,015
Dood		0	0
Subgroep behandeld met 2 taxanen			
Progressievrije overleving – Lu-PSMA-617		0,763	0,013
Progressievrije overleving - BOZ		0,690	0,021
Progressieve ziekte - behandelonafhankelijk		0,683	0,016
Dood		0	0

BOZ: best ondersteunende zorg

Tabel 9. Beschrijving van de EQ-5D-5L utiliteit waarden per behandelgroep op elk meetmoment – en voor de subgroepen behandeld met 1 taxaan en 2 taxanen afzonderlijk (6 weken tussen elke cyclus)

Meetmoment	Lu-PSMA-617 Gemiddelde (SD)	N	BOZ	N	Totaal	N
Baseline	0.746 (0.210)	545	0.752 (0.204)	272	0.748 (0.208)	817

Cycle 1	0.733 (0.221)	488	0.682 (0.259)	172	0.720 (0.233)	660
Cycle 2	0.774 (0.188)	484	0.695 (0.244)	125	0.758 (0.203)	609
Cycle 3	0.780 (0.185)	427	0.749 (0.193)	68	0.776 (0.186)	495
Cycle 4	0.781 (0.180)	358	0.710 (0.246)	39	0.774 (0.189)	397
Cycle 5	0.778 (0.196)	285	0.713 (0.256)	29	0.772 (0.203)	314
Cycle 6	0.780 (0.191)	239	0.799 (0.136)	18	0.781 (0.187)	257
Cycle 7	0.762 (0.203)	179	0.797 (0.151)	15	0.765 (0.199)	194
Cycle 8	0.792 (0.160)	119	0.802 (0.139)	8	0.792 (0.159)	127
Cycle 9	0.753 (0.212)	75	0.816 (0.125)	7	0.759 (0.206)	82
Cycle 10	0.772 (0.211)	46	0.695 (0.263)	3	0.767 (0.212)	49
Cycle 11	0.779 (0.170)	27	0.768 (0.235)	3	0.777 (0.173)	30
Cycle 12	0.750 (0.270)	16	0.953 (-)	1	0.762 (0.266)	17
Cycle 13	0.693 (0.301)	9	0.861 (-)	1	0.709 (0.288)	10
Cycle 14	0.830 (0.163)	6	0.953 (-)	1	0.847 (0.156)	7
Cycle 15	0.953 (0.000)	2	-		0.953 (0.000)	2
Cycle 16	0.817 (-)	1	-		0.817 (-)	1
Einde behandeling	0.669 (0.278)	259	0,673 (0,74)	111	0.670 (0.277)	259
Pre-progressie (zonder baseline)	0,767 (0,233)	2.649	0,708 (0,233)	529	0,757 (0,208)	3178
Post-progressie	0,713 (0,235)	371	0,686 (0,319)	72	0,709 (0,250)	443
Subgroep behandeld met 1 taxaan						
Baseline	0.759 (0.215)	205	0.740 (0.225)	99	0.753 (0.218)	304
Cycle 1	0.745 (0.232)	185	0.646 (0.274)	73	0.717 (0.248)	258
Cycle 2	0.772 (0.198)	182	0.673 (0.260)	53	0.750 (0.217)	235

Cycle 3	0.782 (0.183)	160	0.749 (0.213)	25	0.778 (0.187)	185
Cycle 4	0.767 (0.207)	133	0.699 (0.226)	16	0.760 (0.210)	149
Cycle 5	0.770 (0.222)	111	0.706 (0.195)	11	0.764 (0.219)	122
Cycle 6	0.776 (0.210)	98	0.781 (0.171)	8	0.776 (0.207)	106
Cycle 7	0.757 (0.226)	72	0.759 (0.161)	7	0.757 (0.220)	79
Cycle 8	0.796 (0.183)	51	0.795 (0.263)	3	0.796 (0.184)	54
Cycle 9	0.706 (0.265)	32	0.756 (0.128)	4	0.712 (0.253)	36
Cycle 10	0.748 (0.239)	16	0.567 (0.196)	2	0.728 (0.237)	18
Cycle 11	0.773 (0.220)	5	0.676 (0.244)	2	0.745 (0.211)	7
Cycle 12	0.882 (0.166)	2	-		0.882 (0.166)	2
End of treatment	0.647 (0.307)	99	0.655 (0.314)	48	0.649 (0.308)	147

Subgroep behandeld met 2 taxanen

Baseline	0.733 (0.214)	176	0.774 (0.187)	89	0.747 (0.206)	265
Cycle 1	0.740 (0.229)	150	0.730 (0.217)	68	0.737 (0.225)	218
Cycle 2	0.786 (0.214)	152	0.690 (0.256)	49	0.763 (0.228)	201
Cycle 3	0.796 (0.187)	136	0.736 (0.218)	30	0.786 (0.193)	166
Cycle 4	0.795 (0.204)	109	0.706 (0.312)	16	0.784 (0.221)	125
Cycle 5	0.806 (0.196)	86	0.698 (0.393)	10	0.795 (0.224)	96
Cycle 6	0.776 (0.212)	72	0.841 (0.174)	5	0.780 (0.210)	77
Cycle 7	0.756 (0.216)	55	0.811 (0.213)	4	0.760 (0.215)	59
Cycle 8	0.804 (0.170)	35	0.819 (0.046)	2	0.805 (0.165)	37

Cycle 9	0.792 (0.196)	24	0.959 (0.058)	2	0.805 (0.194)	26
Cycle 10	0.814 (0.203)	17	-		0.814 (0.203)	17
Cycle 11	0.778 (0.174)	7	-		0.778 (0.174)	7
Cycle 12	0.761 (0.178)	2	-		0.761 (0.178)	2
Cycle 13	0.810 (-)	1	-		0.810 (-)	1
End of treatment	0.673 (0.280)	78	0.682 (0.236) n=38	38	0.676 (0.265)	116

BOZ: best ondersteunende zorg

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder in de base-case disutiliteiten voor bijwerkingen toegepast voor beide subpopulaties (behandeld met 1 taxaan en behandeld met 2 taxanen). Deze zijn toegepast bij de start van het model. De registratiehouder heeft in de base-case analyse disutiliteiten gerelateerd aan bijwerken van graad 3 of hoger toegepast, welke staan vermeld in Tabel 10. De incidentie van de bijwerkingen per subgroep zijn gebaseerd op de VISION studie en de disutiliteiten zijn met name gebaseerd op eerdere beoordelingen van het Zorginstituut [11-14]. In een scenarioanalyse is onderzocht wat het effect is indien er niet gerekend wordt met QALY verlies als gevolg van bijwerkingen.

Tabel 10. Disutiliteiten van bijwerkingen – toegepast in de base-case analyses voor beide subgroepen – voor de subgroepen behandeld met 1 taxaan en 2 taxanen afzonderlijk

Bijwerking	Incidentie Lu-PSMA vs BOZ	Incidentie Lu-PSMA vs BOZ [1]	Disutiliteit	Bron	Duur (dagen)	Bron
	Subgroep 1 taxaan	Subgroep 2 taxanen				
Buikpijn	1,3% / 0,9%	0,5% / 0,0%	0,103	* [11]	2	* [11]
Anemie	13,0% / 5,3%	12,9% / 4,6%	0,125	[12, 15]	10	[15]
Asthenie	0,6% / 0,9%	1,9% / 1,1%	0,120	[11, 12]	9	[11]
Pijn aan de rug	3,8% / 3,5%	2,4% / 3,4%	0,069	[12]	28	Aanname
Pijn aan de botten	0,0% / 0,0%	0,0% / 0,0%	0,069	[12]	28	Aanname
Vermoeidheid	4,8% / 0,9%	7,5% / 2,2%	0,120	[11]	9	[11]
Kortademigheid	1,0% / 0,9%	1,9% / 2,3%	0,115	[11]	9	[11]
Hypokalemie	1,0% / 0,0%	0,9% / 0,0%	0,065	[11]	2	[11]
Musculaire zwakte	1,6% / 0,9%	0,5% / 0,0%	0,094	[12]	28	Aanname

Musculoskele tale pijn	0,0% / 0,0%	0,0% / 0,0%	0,069	** [12]	28	Aanname
Neutropenie	3,2% / 0,0%	3,8% / 1,1%	0,0007	[13, 15]	74	[15]
Trombocytop enie	8,2% / 0,9%	7,5%/1,1%	0,310	[11]	13,7	[11]
Lymfopenie/ lymfocytopen ie	7,9% / 0,9%	7,5% / 0,0%	0,065	[11]	14,7	[11]
Leukopenie	2,5% / 0,0%	2,4% / 1,1%	0,065	[11]	8,05	[11]
Urineweginfe ctie	3,5% / 0,0%	4,2% / 1,1%	0,020	[16]	7	[17]
Hematurie	1,9% / 0,9%	3,3% / 0,0%	0	Aann ame	-	
Acute nierschade*	2,5% / 1,8%	3,8% / 3,41%	0,323	[18]		[18]
Hypertensie	5,1% / 1,8%	0,5% / 1,1%	0,150	[14]	5	[14]

* Gelijk aan diarree; **Gelijk aan pijn aan de rug/botten

Disutiliteiten door SSEs zijn toegepast in de base case. De registratiehouder rapporteert verschillende disutiliteiten voor ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en best ondersteunende zorg voor de SSEs: radiotherapie voor de botten, pathologische fractures, chirurgische ingreep voor de botten, compressie van de ruggenwervel. Deze zijn berekend op basis van de baseline utiliteit en een afname hiervan gebaseerd op een Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyse van Joshi et al (2011).[19] Specifiek gaat de registratiehouder ervan uit dat radiotherapie op de botten leidt tot een daling van de baseline utiliteit van 40%, pathologische fractures leidt tot een daling van 20%, botchirurgie tot een daling van 60% en ruggenmergcompressie tot een daling van 80%. Dit resulteert in disutiliteiten zoals gerapporteerd in Tabel 11 en in hogere disutiliteiten in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm dan in de best ondersteunende zorg arm in de base case van de registratiehouder. Met het toepassen van behandelonafhankelijke utiliteiten van de gezondheidstoestanden zullen deze disutiliteiten voor de twee behandelingen gelijk worden.

De duur van de SSEs is gebaseerd op aannames die gevalideerd zijn door klinisch experts (augustus 2024) (namelijk: radiotherapie voor de botten - 1 maand, pathologische fractures – 2 maanden, chirurgische ingreep voor de botten – 3 maanden, compressie van de ruggenwervel – 6 maanden).[10]

Tabel 11. Disutiliteiten door SSEs –toegepast voor vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg in de 1 taxaan en 2 taxaan subgroep

Bijwerking	Incidentie Lu-PSMA vs BOZ	Incidentie Lu-PSMA vs BOZ	Disutiliteit – Lu-PSMA- 617 / BOZ	Disutiliteit – Lu-PSMA-617 / BOZ	Duur	Bron
PFS	Behandeld met 1 taxaan	Behandeld met 2 taxanen	Behandeld met 1 taxaan	Behandeld met 2 taxanen		
Radiotherapie voor de botten	59% / 61%	59% / 61%	0,30 / 0,26	0,31 / 0,28	1 maand	[19]

Pathologische fracturen	17% / 6%	17% / 6%	0,15 / 0,13	0,15 / 0,14	2 maanden
Chirurgische ingreep voor de botten	13% / 9%	13% / 9%	0,45 / 0,39	0,46 / 0,41	3 maanden
Compressie van de ruggenwervels	11% / 24%	11% / 24%	0,60 / 0,52	0,61 / 0,55	6 maanden
Progressieve ziekte			Behandeld met 1 taxaan beide behandel groepen	Behandeld met 2 taxanen beide behandel groepen	
Radiotherapie voor de botten	59% / 61%	59% / 61%	0,27	0,27	1 maand
Pathologische fracturen	17% / 6%	17% / 6%	0,13	0,13	2 maanden
Chirurgische ingreep voor de botten	13% / 9%	13% / 9%	0,41	0,41	3 maanden
Compressie van de ruggenwervels	11% / 24%	11% / 24%	0,54	0,54	6 maanden

BOZ: best ondersteunende zorg

Discussie utiliteiten

- Het Zorginstituut heeft tijdens de consultatie een model geëist met in de base case analyse behandeling-onafhankelijke utiliteiten (en tevens disutiliteiten van bijwerkingen toegepast). Dit is niet gedaan maar wel beschikbaar in een scenario analyse. Het Zorginstituut vindt dat deze scenario analyse de base-case analyse moet zijn.

2.3.3 *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de volgende bronnen gebruikt:

- Prijzen/kosten: G-standaard (geneesmiddel kostprijzen)[20], kostprijsonderzoek (Franken et al. 2018)[21], kostenhandleiding [22], DBC-tarieven, aannames, eerder beoordelingen van het Zorginstituut (met name kosten van bijwerkingen) en literatuur [15]
- Zorggebruik: behandelduur ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (VISION-studie), behandelduur + inzet van geneesmiddelen die vallen onder best ondersteunende zorg (met name enzalutamide en abirateron van belang voor de kosten), duur en inzet van vervolgbehandelingen en overige behandelingen, incidentie van bijwerkingen [1], mantelzorg tijdsbesteding (literatuur)[23]

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2023.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie 'kosten binnen de gezondheidszorg' vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

In Tabel 12 (en Bijlage 5) staat weergegeven welke kosten binnen de gezondheidszorg zijn meegenomen in het model. Een aantal van deze kosten zijn gelijk voor de twee subgroepen (behandeld met 1 versus 2 taxanen), terwijl andere kosten specifiek zijn voor elke subgroep (Tabel 12). Met name de kosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en andere geneesmiddelen, de kosten van palliatieve zorg en de kosten van SSEs zijn aanzienlijk. De kosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zijn gebaseerd op een gemiddelde behandelduur van 6,35 maanden (4,6 cycli van 6 weken) en 6,14 maanden (4,45 cycli van 6 weken) respectievelijk voor de groep behandeld met 1 taxaan versus voor de groep behandeld met 2 taxanen. In scenario-analyses is tevens onderzocht wat het effect is van het verkorten (3 cycli) of verlengen (6 cycli) van de behandelduur op de ICER.

Opvallend is dat er bij 59% van de patiënten in de best ondersteunende zorg arm kosten voor ARPIs wordt toegekend. Behandeling met een ARPI na progressie op een ARPI wordt in Nederland niet aangeraden in de richtlijn gezien dit niet effectief is. Het Zorginstituut heeft voor consultatie van het farmaco-economisch conceptrapport verzocht de ARPIs als aanvullende behandeling te excluderen. Dit is niet gedaan maar is wel noodzakelijk. Daar komt bij dat de kosten van ARPIs zijn gebaseerd op een gewogen gemiddelde prijs van abirateron (46% a €39) en enzalutamide (53% a €99). Deze verhouding komt niet overeen met de meest recente getallen. In declaratiedata is te zien dat het marktaandeel in 2023 al 60% was.

Verder is opvallend is dat voor beide subgroepen kosten voor vervolgbehandeling met cabazitaxel zijn toegepast terwijl het Zorginstituut voor consultatie had aangegeven dat dit niet realistisch is in Nederland. Maar liefst 24% van de patiënten behandeld ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en 28% behandeld met best ondersteunende zorg krijgen cabazitaxel als vervolgbehandeling in de subgroep behandeld met 1 taxaan. Dit is onrealistisch aangezien deze patiënten al niet meer in aanmerking kwamen voor cabazitaxel alvorens zij de best ondersteunende zorg behandeling startten (na een eerder taxaan en een ARPI). Het percentage dient daarom op 0% te worden gesteld. Ook voor de subgroep 1 behandeld met 2 taxanen worden nog vervolgkosten gerekend voor cabazitaxel (voor 8,9% in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm en voor 14,5% in de best ondersteunende zorg arm) terwijl dit 0% dient te zijn. Aanpassing van deze percentages hebben weinig impact op de ICER. De behandelduur van vervolgbehandeling met cabazitaxel is gebaseerd op het CAPRI cohort en het percentage inzet op de VISION studie.[24]

De kosten van SSEs zijn gebaseerd DBC tarieven (voor radiotherapie op de botten, behandeling van pathologische en chirurgie aan de botten) en op de Nederlandse kosten studie van van Tol et al. (2021) (compressie van de wervel).[25]

Het is onduidelijk waarom de kosten van IV (radionuclide en cabazitaxel) toediening zijn aangepast. In het eerdere FE-model waren deze gebaseerd op de studie van Franken et al (€627).[21] In de huidige modellen zijn deze gebaseerd op DBC tarieven. Het Zorginstituut geeft voorkeur aan kosten boven tarieven maar aanpassing hiervan zal weinig impact hebben op de ICER.

De kosten van geneesmiddelen zijn als eenmalige kosten toegepast in het model (cyclus 0) (zowel de kosten van de behandeling in de studie als de kosten van vervolgbehandelingen). Hiervoor is de gemiddelde behandelduur gebruikt (zie Tabel 12).

De kosten van SSEs zijn gemodelleerd op basis van KM-curves en extrapolaties. Kosten van bijwerkingen graad 3 of hoger zijn ook eenmalig toegepast aan het begin van het model.

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat er in een scenario analyse nog kosten zijn meegenomen voor additionele PET-PSMA testen, waarbij deze testen als onderdeel wordt beschouwd van het behandelplan. Wat voor kosten er precies zijn toegekend en op wat voor bron dit is gebaseerd is onduidelijk. Het Zorginstituut vraagt zich tevens af waarom dit niet is gedaan in de base-case analyse.

Tabel 12: Kosten binnen de gezondheidszorg

Zorggebruik	Zorggebruik	Kosten per cyclus	Gebruikers	Kosten totaal	Bron
Geneesmiddelen – subgroep behandeld met 1 taxaan					
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (IV)	4,60 cycli ()	€19.460	100%	€89.552	[1, 20, 26]
+ IV toediening radionuclide	4,60 cycli	€1.070	100%	€4.924	[1, 21] DBC tarief
+ kosten van testen PET-CT scan	3 keer	€1.475	100%	€4.425	DBC tarief
Geneesmiddelen – subgroep behandeld met 2 taxanen					
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (IV)	4,45 cycli (6,14 mnd)	€19.460	100%	€86.591	[1, 20, 26]
+ IV toediening radionuclide	4,5 cycli	€1.070	100%	€4.761	[1, 21]
+ kosten van testen PET-CT scan	3 keer	€1.475	100%	€4.425	DBC tarief
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (IV)	4,45 cycli	€19.460	100%	€86.591	[1, 20, 26]
Aanvullende behandelingen (beide subgroepen)					
ARPIs (oraal) in de ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 arm (PFS)	n.v.t.	n.v.t.	0%	0	[26]
ARPIs (oraal) in de BOZ arm (PFS)	121 dagelijkse doses	€39 per dag voor abirateron en €99 per dag voor enzalutamide	59% waarvan 47% abirateron en 53% enzalutamide	€5.090	[20]
Overige BOZ geneesmiddelen (1) middelen tegen misselijkheid; 2) anti-schimmel middelen, 3) bisfosfonaten, 4) corticosteroïden, 5) pijnstillers obv opoiden) – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 arm	Verschilt per middel (1) 129 dagen; 2) 372 dagen; 3) 42 cycli v 3 wk; 4) 279 dagen; 5) 337 dagen)	Variërend 1) €0,25 per dag; 2) €1,9 per dag; 3) €128 per 3 weken; 4) €0,55 per dag 5) €0,61)	(1) 60,3%; 2) 0,3%; 3) 43,9%; 4) 63,9%; 5) 51,7%)	€2.597 (gewogen gemiddelde)	[20]
+ IV toediening	alleen voor bifosfonaten	€206	44%	€3.809	[22]

Overige BOZ geneesmiddelen (1) middelen tegen misselijkheid; 2) anti-schimmel middelen, 3) bisfosfonaten, corticosteroiden, 4) pijnstillers obv opoiden) – BOZ arm	Verschilt per middel 1) 124 dagen; 2) 84 dagen; 3) 47 cycli v 3 wk; 4) 235 dagen; 5) 291 dagen)	Variërend 1) €0,25 per dag; 2) €1,9 per dag; 3) €128 per 3 weken; 4) €0,55 per dag 5) €0,61)	(1) 23%; 2) 2%; 3) 44,9%; 4) 57,7%; 5) 49,0%)	€7.983	[20]
+ IV toediening	alleen voor bifosfonaten	€206	45%	€4,368	

Geneesmiddelen – vervolgbehandelingen (Progressieve Ziekte) – behandeld met 1 taxaan

Cabazitaxel IV ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 arm	7,3 cycli (3 weken)	€2.778	24%	€2.701	[20]
+ IV toediening	7,3 cycli (3 weken)	€970	24%	€943	[21]
Cabazitaxel IV – BOZ arm	7,3 cycli (3 weken)	€2.778	28%	€3.036	[20]
+ IV toediening	7,3 cycli 93 weken)	€970	28%		[21]

Geneesmiddelen – vervolgbehandelingen (Progressieve Ziekte) – behandeld met 2 taxanen

Cabazitaxel IV - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 arm	4 cycli	€2.778	9%	€983	[20]
+ IV toediening	4 cycli	€970	9%	€343	[21]
Cabazitaxel IV – BOZ arm	4 cycli	€2.778	15%	€1.613	[20]
+ IV toediening	4 cycli	€970	15%	€563	[21]

Andere behandelingen (beide subgroepen)

Radiotherapie + CT/MRI – Lu-PSMA	1,2 keer	€12.281	16%	€2.424	DBC tarief
Bloedtransfusie – ¹⁷⁷ Lu-PSMA	2,4 keer	€283	19%	€130	[22]
Radiotherapie + CT/MRI – BOZ	1,2 keer	€12.281	19%	€2820	DBC tarief
Bloedtransfusie – BOZ	2,4 keer	€283	7%	€32	[22]

Algemene zorgkosten

Gezondheidstoestand kosten – progressievrij mnd 1- 3	Per model cyclus (1 week)	€64	Verschilt per cyclus		Aannames + [22] (Zie exacte berekening Bijlage 5)
Gezondheidstoestand kosten – progressievrij mnd 4+	Per model cyclus (1 week)	€41	Verschilt per cyclus		

Palliatieve zorg – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€2.120	100%	€2.054	Bij overlijden, berekening fabrikant
Palliatieve zorg – BOZ	eenmalig	€2.120	100%	€2.054	
Kosten door bijwerkingen**				##	
Radiotherapie botten – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€4.716	59%	€7542	DBC tarief
Pathologische fractuur – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€4.133	17%		
Chirurgie op de botten – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€8.969	13%		
Compressie van de wervel – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€25.556	11%		
Radiotherapie botten – BOZ	eenmalig	€4.716	61%	€10.094	DBC tarief
Pathologische fractuur – BOZ	eenmalig	€4.133	6%		
Chirurgie op de botten – BOZ	eenmalig	€8.968	9%		
Compressie van de wervel - BOZ	eenmalig	€25.556	24%		
			1 taxaane / 2 taxanen subroepen		
Anemie – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€2385	13% / 13%	€310 / 302	[15]
Anemie – BOZ	eenmalig	€2.385	5% / 5%	€127 / 108	[15]
Trombocytopenie – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€4.184	8% / 8%	€369 / 337	[15]
Trombocytopenie – BoZ	eenmalig	€4.184	1% / 1%	€40 / 51	[15]
Lymfopenie – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	eenmalig	€135	8% / 8%	€11 / 10	1 polikliniek bezoek aangenomen
Lymfopenie - BOZ	eenmalig	€135	1% / 0%	€1 / 0	

*lichaamsgewicht afhankelijk, gewicht van 88 kg en lichaamsoppervlakte van 2,08M2; **in deze tabel alleen de bijwerkingen die > 5% van de patiënten voorkwamen (zie tabel 8 voor de incidentie van alle ≥ graad 3 bijwerkingen) ##niet te berekenen door bedrag met % te vermenigvuldigen omdat anders gemodelleerd in model; ?: de bron van de duur van vervolgbehandelingen is het Zorginstituut duidelijk; BOZ: best ondersteunende zorg

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De tijdsbesteding is mantelzorgkosten en kosten die voortvloeien uit de ziekte of behandeling. De tijdsbesteding is niet specifiek is voor gemetastaseerd prostaatkanker. (zie Zweedse studie waarbij de tijdsbesteding niet specifiek is voor gemetastaseerd prostaatkanker.

Tabel 13: Patiënt en familiekosten

Zorggebruik	Kosten	Bron
Uurloon mantelzorger	€17,10	[22]
Aantal uren mantelzorg in PFS per week	14,7	[23] Zweedse studie, niet specifiek voor gemetastaseerde ziekte
Aantal uren mantelzorg in progressieve ziekte	28	
Reiskosten		
Gemiddelde kosten per rit naar zorginstelling (incl parkeerkosten)	€10,11	[22]
Gemiddeld aantal ziekenhuisbezoeken PFS	0,019	1 keer per jaar
Gemiddeld aantal bezoeken in progressieve ziekte toestand	0,333	Gebaseerd op 3 wekelijks behandelingschema

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Productiviteitskosten zijn niet meegenomen, omdat patiënten met mCRPC van deze leeftijd (gemiddeld 70) niet meer actief zijn op de arbeidsmarkt. Dit is bevestigd door klinisch experts (augustus 2024) geconsulteerd door de registratiehouder.

Discussie kosten

- De vervolgbehandelingen in het FE-model zijn gebaseerd op de vervolgbehandelingen zoals deze in de VISION-studie zijn gegeven. Dit is niet representatief voor de Nederlandse praktijk:
 - o Cabazitaxel wordt in +/-20% van de patiënten in de VISION-studie als vervolgbehandeling gegeven. Het Zorginstituut vindt het niet aannemelijk dat patiënten na behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nog cabazitaxel krijgen omdat het patiënten betreffen die niet fit genoeg zijn voor chemotherapie of al cabazitaxel gehad hebben. Deze opmerking is niet aangepast naar aanleiding van de consultatie, maar heeft relatief weinig impact op de ICER.
 - o Experts hebben aangegeven dat een ARPI na ARPI hoogst waarschijnlijk niet voorkomt in de Nederlandse klinische praktijk omdat gebleken is dat dit niet effectief is. Het Zorginstituut vindt daarom dat ARPIs als gelijktijdige behandeling en als vervolgbehandeling moeten worden geëxcludeerd (nu in het model 49% en 59% als gelijktijdige en 5% en 3% als vervolgbehandeling in ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg). Dit is niet geheel aangepast naar aanleiding van de consultatie. In beide modellen worden 59% van de patiënten in de best ondersteunende zorg arm nog behandeld met ARPIs als gelijktijdige behandeling. Het Zorginstituut is van mening dat vervolgbehandelingen gemodelleerd dienen te worden zoals deze gegeven worden in de Nederlandse praktijk, al heeft dit relatief weinig impact op de ICER.

2.3.4 *Modelaannames*

In Tabel 14 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Alleen de aannames die relevant zijn voor de vergelijking ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg staan in de tabel. Tevens staat beschreven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 14: Overzicht van gedane aannames voor het scenario waarbij Lu-PSMA-617 wordt vergeleken met best ondersteunende zorg

Aanname (inclusief bron)		Scenario (inclusief bron)
Zoals weergegeven door de registratiehouder		
1	Graad ≥ 3 bijwerkingen met een incidentie van ten minste 2% zijn geïnccludeerd in beide populaties.	Niet van toepassing
2	De proporties patiënten die vervolgmecatie met cabazitaxel ontvangen komen uit de VISION-studie. De duur van vervolgetherapie zijn gebaseerd op het CAPRI cohort en zijn aangenomen onafhankelijk te zijn van eerdere behandelingen.	Het Zorginstituut vindt dat vervolgbehandeling met cabazitaxel 0% zou moeten zijn aangezien er in Nederland geen taxaan na 2 taxanen gegeven wordt en de groep behandeld met 1 taxaan niet in aanmerking komt voor een tweede.
3	Het is aangenomen dat patiënten met mCRPC komen te overlijden als gevolg van prostaatkanker. Om deze reden is er geen correctie toegepast met de achtergrond sterfte.	Niet van toepassing
4	Het is aangenomen dat elke patiënt palliatieve zorg ontvangt.	Niet van toepassing
5	Het is aangenomen dat het behandel-effect niet afneemt over de tijd.	In een scenario is het behandel-effect uitgevaagd over de tijd. Vanwege het gebrek aan transparantie, de minimale onderbouwing en de beperkte impact op het behandel effect heeft het Zorginstituut geen vertrouwen in de methoden die gebruikt is om het behandel-effect te laten uitdoven.
7	Medicatiegebruik toegediend als aanvulling op de levensverlengende therapie is gebaseerd de resultaten van de VISION-studie. Dit omvat voor 59% van de patiënten in de best ondersteunende zorg groep, behandeling met een ARPI.	Aanvullende behandelingen in beide behandelarmen dienen 0% te zijn. ARPIs worden in Nederland niet gegeven na eerdere ARPIs.
Impliciete (belangrijke aannames volgens het Zorginstituut)		
8	De 2 subgroepen in de VISION-studie zijn relevant voor de vergelijking ^{177}Lu -PSMA-617 versus best ondersteunende zorg bij patiënten met mCRPC PSMA+ die met een ARPI zijn behandeld: Subgroep 1: die behandeld zijn met 1 taxaan (deze patiënten kwamen ofwel niet in aanmerking voor een tweede taxaan of wilde dit niet) Subgroep 2: die reeds met twee op taxaan gebaseerde chemotherapieën zijn behandeld.	Het Zorginstituut vindt dat subgroep 1 uit de VISION studie niet geheel representatief is voor de geformuleerde PICO (patiënten met mCRPC die niet meer in aanmerking kwamen voor een tweede taxaan). De subgroep in de VISION studie is namelijk een combinatie van patiënten die niet meer in aanmerking kwamen voor een tweede taxaan en van patiënten die dit niet meer wilden.
9	De utiliteit waarde in de PFS en PZ toestanden zijn hoger voor ^{177}Lu -PSMA-617 dan in best ondersteunende zorg	Het Zorginstituut vindt dat in de base case analyse (vergelijking ^{177}Lu -PSMA-617 versus best ondersteunende zorg)

		de utiliteiten aan elkaar gelijk moeten zijn. In een scenario kunnen behandelafhankelijke utiliteiten worden toegepast. Dit is niet gedaan.
10	De registratiehouder neemt aan dat er een realistische extrapolatie is (Stratified Flexible Weibull 2 knots)) voor rPFS	In scenario analyses worden de overige extrapolaties geëxploreerd.
12	De registratiehouder neemt aan dat de gamma en Stratified Flexible Weibull (2-knot) realistische extrapolaties zijn voor de OS.	In scenario analyses worden de overige extrapolaties geëxploreerd.
13	De registratiehouder neemt aan dat er een optimistische, pessimistische en realistische extrapolaties voor SSED	In scenario analyses worden aannames aangaande het voorkomen van SSEs geëxploreerd.

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouder heeft een SLR uitgevoerd om de modelstructuur te informeren. De modelstructuur komt overeen met wat gebruikelijk is voor mCRPC.

2.4.2 Validatie van de input data

Naar aanleiding van de consultatie is er op 27 augustus 2024 een nieuwe expertsessie geweest met 10 klinisch experts (6 oncologen en 4 nucleair geneeskundigen), een gezondheidseconoom en 3 medewerkers vanuit de registratiehouder. De hernieuwde PICOT van het Zorginstituut is besproken, het farmaco-economisch model (kwaliteit van leven data, de vergelijking met cabazitaxel, de extrapolaties, de representativiteit van de VISION voor de Nederlandse praktijk, de duur van SSEs, de inzet van vervolgbehandelingen, de budgetimpact berekeningen).

Tijdens de expertsessie is gesproken over de subgroep analyses die het Zorginstituut heeft gevraagd voor het vernieuwde dossier. De experts geven aan het opvallend te vinden dat het Zorginstituut om subgroep analyses vraagt terwijl de ziekenhuisbereiding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-I&T op basis van dezelfde data is opgenomen binnen het verzekerde pakket. Verder geven zij aan dat de subgroepen niet vooraf gedefinieerd zijn er dus ook niet op is gepowered.

De klinisch experts hebben aangegeven zich te kunnen vinden in de gekozen extrapolaties (rPFS, OS, SSE) als realistisch, optimistisch en pessimistisch scenario.

Uit de notulen komt wederom niet naar voren dat er is gesproken over de betrouwbaarheid en validiteit van de VISION-studie. Zoals in hoofdstuk 1.5 is beschreven en uit het farmacotherapeutisch rapport blijkt, heeft het Zorginstituut twijfels over het bewijs uit de VISION-studie, met name wat betreft grote drop-out in de controle groep.

2.4.3 Technische validatie

Het model is ontwikkeld door RTI Health solutions en naar de Nederlandse setting aangepast door Health_Ecore (Pim van Dorst) middels het toevoegen van het maatschappelijk perspectief, de PAID module en de Nederlandse input waarden. De verwijzingen en formules binnen het model zijn volgens de registratiehouder uitgebreid gevalideerd. Het model is, volgens de registratiehouder, ook gevalideerd door Prof. Dr. Cornelis Boersma door een review en validatie van de model structuur, input data en uitkomsten. Het is het Zorginstituut onduidelijk wat deze validatie precies omvatte. Het technisch validatie rapport is toegevoegd aan het dossier. Het is onduidelijk of het vernieuwde model (met aanpassingen van meerder input parameters) opnieuw gevalideerd is. Wel is opvallend dat in het model nog verschillende inactieve data zitten

inclusief drop-down menu's. Dit schept verwarring. Daarnaast lijken resultaten uit het model niet goed overgenomen te zijn in het FE-dossier (voor de 1 taxaan subgroep).

2.4.4 *Output validatie*

De registratiehouder geeft aan dat resultaten van de gezondheidseconomische analyse zijn voorgelegd aan experts en dat zij de resultaten met betrekking tot het verschil in QALY tussen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en cabazitaxel als realistisch inschatten. De klinische experts hebben aangegeven dat de interpretatie van de kosten per QALY lastig te interpreteren zijn vanuit een klinisch oogpunt. Deze bevindingen zijn niet terug te vinden in de expert notulen van de sessie in 2024.[10]

De resultaten van de extrapolaties zijn ook vergeleken met gecorrigeerde resultaten uit de studie van Mehtälä et al. (2019) (zoals beschreven in 2.3.1). Het Zorginstituut vindt dat de resultaten van de extrapolaties beter vergeleken kunnen worden met het Nederlandse CAPRI cohort.[8] Met name de studie van Notohardjo et al. 2021 lijkt relevant voor de vergelijking met de VISION studie (beide subgroepen).[2]

Discussie validatie

De volgende zaken zijn voor consultatie opgevraagd bij de registratiehouder, maar niet aangeleverd:

- De onzekerheid omtrent het klinische effect door de selectieve drop-out in de VISION studie

Daarnaast wil het Zorginstituut weten of technische validaties zijn uitgevoerd van de twee nieuwe modellen.

2.5 *Gevoeligheids- en scenarioanalyses*

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

In een deterministische gevoeligheidsanalyses worden parameters in het kosteneffectiviteitsmodel één voor één gevarieerd om inzicht te verschaffen in welke parameters het meeste impact hebben op de uiteindelijke ICER. In Bijlage 6 is een overzicht gegeven van de parameters die zijn gevarieerd in de DSA voor de 2 subgroepen.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan een PSA te hebben uitgevoerd met 1.000 simulaties. In Bijlage 7 is een volledig overzicht weergegeven van de geïncludeerde parameters, distributie, ondergrens en bovengrens.

Over het algemeen zijn de volgende distributies aangenomen:

- Kosten = Gamma
- Utiliteiten/disutiliteiten = Beta
- Incidentie/probabiliteiten = Beta
- Behandelduur = Gamma
- Verdeling zorggebruik in % = Gamma
- Zorggebruik in aantallen = Normal

2.5.3 *Scenarioanalyses*

De registratiehouder heeft verschillende scenarioanalyses uitgevoerd (zie

Tabel 15).

Tabel 15. Scenario analyses – subgroepen behandeld met 1 taxanen of 2 taxanen

Scenario	Uitleg
Variëren van de behandelduur van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	3 cycli en 6 cycli in plaats van 4,6 cycli (1 taxaan) en 4,45 cycli (2 taxanen)
Inclusie van indirecte medische kosten	Het opnemen van zorgkosten van niet-gerelateerde ziekten middels PAID
PET-PSMA als onderdeel van het behandelplan	Middels dit scenario wordt onderzocht wat het effect is van het includeren van de PET-PSMA test in beide armen (waardoor de kosten tegen elkaar kunnen worden weggestreept). Het Zorginstituut vindt dat ook onderzocht moeten worden wat de impact is van het alleen includeren van de PET-PSMA in de ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 behandelarm en vraagt zich daarbij ook af of dit niet de base case zou moeten zijn. Het is onduidelijk wat precies bedoelt wordt met PET-PSMA als onderdeel van het behandelplan. Dit is ook niet terug te vinden in het model.
Alternatieve extrapolaties voor de OS	Subgroep 1 taxaan: Stratified Weibull (pessimistisch) en Flexible Weibull (2-knot) (optimistisch) Subgroep 2 taxanen: Stratified flexible Weibull.
Alternatieve extrapolaties voor de rPFS	Subgroep 1 taxaan: Stratified Flexible Weibull (3-knot) Subgroep 2 taxanen: Flexible Weibull 2-knot en 3-knot
Alternatieve extrapolaties voor de SSE	Subgroep 1: Stratified Weibull en Gompertz Subgroep 2: Gamma en Stratified Weibull
Alternatieve methode voor het bepalen van tijd tot eerste SSE	Constante maandelijkse kans op SSE. Vaste kans op SSE.
Variëren van het perspectief	Gezondheidszorgperspectief
Toepassen van alternatieve verdiscontering	1,5% discontering en 4% voor zowel de kosten als effecten.
Vergelijking met LUTETIUM-177-PSMA I&T	Er wordt een vergelijking gemaakt met de apotheekbereiding van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617. De registratiehouder geeft aan dat het nog onzeker is of de ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T uit verschillende ziekenuizen van dezelfde kwaliteit is. Bovendien is het klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en de veiligheid van een ready to use versie van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T nog volop lopende. De primaire resultaten van de eerste fase-III studie met dit molecuul, de SPLASH-studie (NCT04647526), bij patiënten met mCRPC die niet in aanmerking komen voor chemotherapie of deze weigeren, worden verwacht ten vroegste beschikbaar te zullen zijn in de loop van 2027. De registratiehouder geeft aan een conservatieve schatting gemaakt te hebben van de verschillen in kosten en effecten in deze scenario analyse.
Variëren utiliteit waarden	Utiliteit waarden in de PFS toestand aan elkaar gelijk gesteld
Variëren van mantelzorg	Omdat het aantal uren mantelzorg met grote onzekerheid komt wordt het aantal uren mantelzorg gevarieerd met 50% +/- van de base-case.

Toepassen van <i>treatment effect waning</i>	In dit scenario heeft de registratiehouder onderzocht wat het effect van het uitvagen van het effect van ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ten opzichte van cabazitaxel, op de uitkomsten is. Hierbij is de HR die is gebruikt om de PFS en OS van cabazitaxel te modelleren, over een bepaalde periode getapered tot 1. Het is het Zorginstituut onduidelijk wat er precies gedaan is. Het Zorginstituut verzoekt <i>treatment effect waning</i> in het gevraagde model toe te passen en dit duidelijk te beschrijven.
OS extrapolaties gebaseerd op niet geïmputeerde data	In dit scenario worden drie extrapolaties van de OS (met een goede visuele fit en match met externe data) toegepast. Subgroep 1 taxaan: Gamma, Stratified Gamma en Stratified Flexible Weibull (2-knot) Subgroep 2 taxanen: Stratified Flexible Weibull (2-knot) / (3knot)

Discussie gevoeligheidsanalyses:

- Het Zorginstituut vindt dat het scenario waarbij de PET-PSMA als onderdeel wordt beschouwd van het behandelplan onvoldoende is toegelicht. Er is aangegeven dat dit voor beide behandelarmen is gedaan maar het Zorginstituut vindt dat dit alleen voor de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandeling moet zijn. Daarnaast lijkt het Zorginstituut ook dat dit de base-case zou moeten zijn. Eerder verzochte scenario's door het Zorginstituut op basis van de studie van Sartor et al. 2021 en het global model zijn niet aangeleverd.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektelast

De ziektelast, gebaseerd op de proportional shortfall methode, heeft de registratiehouder berekend voor patiënten met mCRPC. De resterende QALYs voor patiënten behandeld met cabazitaxel, bij 1,5% discontering, was 0,91 en 0,69 QALYs voor patiënten met mCRPC en respectievelijk behandeld met 1 versus 2 taxanen. In de algehele populatie komt de resterende QALYs uit op 11,2 QALYs voor beide groepen. Het absolute QALY-verlies is 10,29 (1 taxaan) en 10,51 (2 taxanen) wat resulteert in een *proportional shortfall* van 0,92 en 0,94. Dit betekent dat de meest relevante referentiewaarde voor de ICER uitkomt op 80.000 euro per gewonnen QALY (zie Tabel 16 en Tabel 17).

Subgroep behandeld met 1 taxaan

Tabel 16. Berekening ziektelast

Resterende QALYs met standaardbehandeling	0,91
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	11,2
Absoluut QALY verlies (fair innings)	10,29
Proportional shortfall	0,92

Subgroep behandeld met 2 taxanen

Tabel 17. Berekening ziektelast

Resterende QALYs met standaardbehandeling	0,69
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	11,2
Absoluut QALY verlies (fair innings)	10,51
Proportional shortfall	0,94

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie Tabel 18 en Tabel 19) voor zowel de subgroep behandeld met 1 taxaan als de subgroep behandeld met 2 taxanen.

Tabel 18: Incrementele effecten van behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg. (met en zonder discontering) – behandeld met 1 taxaan

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Best ondersteunende zorg	incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	1,89	1,40	0,48
PFS	0,73	0,40	

Progressieve ziekte	1,16	1,01	
QALYs	1,32	0,92	0,40
PFS	0,55	0,26	
Progressieve ziekte	0,77	0,68	
Verlies door SSEs	-0,02	-0,02	
Verlies door AEs	-0,00	-0,00	
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	1,89	1,40	0,48
PFS	0,73	0,40	
Progressieve ziekte	1,16	1,01	
QALYs	1,32	0,92	0,40
PFS	0,55	0,26	
Progressieve ziekte	0,79	0,69	
Verlies door SSEs	-0,02	-0,02	
Verlies door AEs	-0,00	-0,00	

Tabel 19: Incrementele effecten van behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg. (met en zonder discontering) – behandeld met 2 taxanen

	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Best ondersteunende zorg	incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	1,36	1,05	0,31
PFS	0,73	0,41	
Progressieve ziekte	0,64	0,65	
QALYs	0,97	0,69	0,28
PFS	0,55	0,28	
Progressieve ziekte	0,44	0,44	
Verlies door SSEs	-0,01	-0,03	
Verlies door AEs	-0,00	0,00	
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	1,37	1,05	0,32
PFS	0,73	0,41	
Progressieve ziekte	0,64	0,65	
QALYs	0,98	0,69	0,28

PFS	0,55	0,28	
Progressieve ziekte	0,44	0,44	
Verlies door SSEs	-0,01	-0,03	
Verlies door AEs	-0,003	-0,002	

Discussie (incrementele effecten):

- Het valt het Zorginstituut op dat er in de subgroep behandeld met 1 taxaan na progressie nog levensjaren worden gewonnen (circa 0,15 LYs). Dit lijkt niet logisch want de behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA wordt niet voortgezet na progressie. Daarnaast krijgt een groter aandeel van de patiënten in de best ondersteunende zorg arm van de VISION studie nog cabazitaxel na progressie dan in de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm (respectievelijk, 37% versus 21%). Dit is de enige levensverlengende therapie die nog overblijft voor patiënten die al behandeld zijn met een ARPI en een taxaan. Het Zorginstituut vindt deze observatie nog een reden om te twijfelen aan de door de registratiehouder gekozen extrapolatie voor de OS (ook benoemd in hfst 2.3.1).

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 resulteert in €99.906 en €89.401 extra kosten (verdisconteerd), respectievelijk voor de subgroep behandeld met 1 en 2 taxanen. Zie Tabel 20 en Tabel 21 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Deze extra kosten worden met name gedreven door de (extra) kosten van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 inclusief de toediening en bijbehorende testen (PET/CT PSMA) (90%). *Let op: de kosten gerapporteerd in deze Tabel zijn verkregen uit het model en een aanpassing die het Zorginstituut heeft gedaan in het model. De basecase analyse zou namelijk gebaseerd moeten zijn op de geïmputeerde OS (dit was in het FE-dossier en model niet het geval). Het Zorginstituut heeft daarom in het tabblad 'efficacy' in het drop-down menu voor de OS gekozen voor 'with imputation' (ipv without). De ICER 'with imputation' komt overeen met de ICER die in de overige tabellen van het FE-dossier zijn gerapporteerd door de registratiehouder.*

Tabel 20: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg, discontering 4% - behandeld met 1 taxaan

	Lu-PSMA-617	Best ondersteunende zorg	incrementeel
Kosten van de behandeling in de VISION			
Geneesmiddel in de VISION	€ 89.552	€ -	€ 89.552
Toediening	€ 9.349	€ 1.475	€ 7.874
Diagnostische testen	€ 1.551	€ -	€ 1.551
Totaal	€ 100.452	€ 1.475	€ 98.977
Andere behandelkosten			
Gelijktijdige behandelingen (geneesmiddelen)	€ 6.406	€ 12.351	€ -5.945
Andere behandelingen (geen geneesmiddelen)	€ 2.554	€ 2.851	€ -297
Vervolgbehandelingen (geneesmiddelen)	€ 2.141	€ 3.360	€ -1.219

Total	€ 11.101	€ 18.563	€ -7.461
Gezondheidstoestand kosten			
Progressievrij	€ 12.111	€ 6.717	€ 5.394
<i>Direct medische kosten</i>	€ 1.908	€ 1.142	€ 766
<i>Niet-medische kosten</i>	€ 10.203	€ 5.575	€ 4.628
Progressieve ziekte	€ 32.951	€ 29.395	€ 3.556
<i>Direct medische kosten</i>	€ 3.648	€ 3.254	€ 394
<i>Niet-medische kosten</i>	€ 29.303	€ 26.141	€ 3.162
Dood	€ 2.008	€ 2.045	€ -38
Totaal	€ 47.069	€ 38.158	€ 8.912
Andere kosten			
SSEs	€ 6.065	€ 9.316	€ -3.250
AEs	€ 929	€ 201	€ 728
Totaal	€ 6.995	€ 9.517	€ -2.522
Totale kosten	€ 165.618	€ 67.712	€ 97.906

Tabel 21: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg, discontering 4% - behandeld met 2 taxanen

	Lu-PSMA-617	Best ondersteunende zorg	incrementeel
Kosten van de behandeling in de VISION			
Geneesmiddel in de VISION	€86.591	€-	€86.591
Toediening	€9.186	€1.475	€7.711
Diagnostische testen	€1.551	€-	€1.551
Totaal	€97.328	€1.475	€95.853
Andere behandelkosten			
Gelijktijdige behandelingen (geneesmiddelen)	€6.406	€12.351	€- 5.945
Andere behandelingen (geen geneesmiddelen)	€2.554	€2.851	€-297
Vervolgbehandelingen (geneesmiddelen)	€770	€1.665	€-895
Total	€9.730	€16.867	€-7.137
Gezondheidstoestand kosten			
Progressievrij	€12.055	€6.899	€5.156

<i>Direct medische kosten</i>	€1.898	€1.173	€725
<i>Niet-medische kosten</i>	€10.157	€5.726	€4.431
Progressieve ziekte	€18.698	€19.153	€-456
<i>Direct medische kosten</i>	€2.070	€2.120	€-50
<i>Niet-medische kosten</i>	€16.628	€17.033	€-405
Dood	€2.049	€2.070	€-21
Totaal	€32.802	€28.122	€4.680
Andere kosten			
SSEs	€4.154	€8.749	€-4.595
AEs	€868	€268	€600
Totaal	€5.022	€9.017	€-3.995
Totale kosten	€144.882	€55.481	€89.401

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 208.460 per gewonnen levensjaar en € 253.478 per gewonnen QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie Tabel 22) voor de subgroep behandeld met 1 taxaan.

Voor de subgroep behandeld met 2 taxanen rapporteert de registratiehouder ICERs van €288.664 per gewonnen levensjaar en € 319.111 per gewonnen QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg (Tabel 23).

Tabel 22: Incrementele kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg – behandeld met 1 taxaan

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 208.460 /gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 253.478 /gewonnen QALY

Tabel 23: Incrementele kosteneffectiviteit van Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg – behandeld met 2 taxanen

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 288.664 /gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 319.111 /gewonnen QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

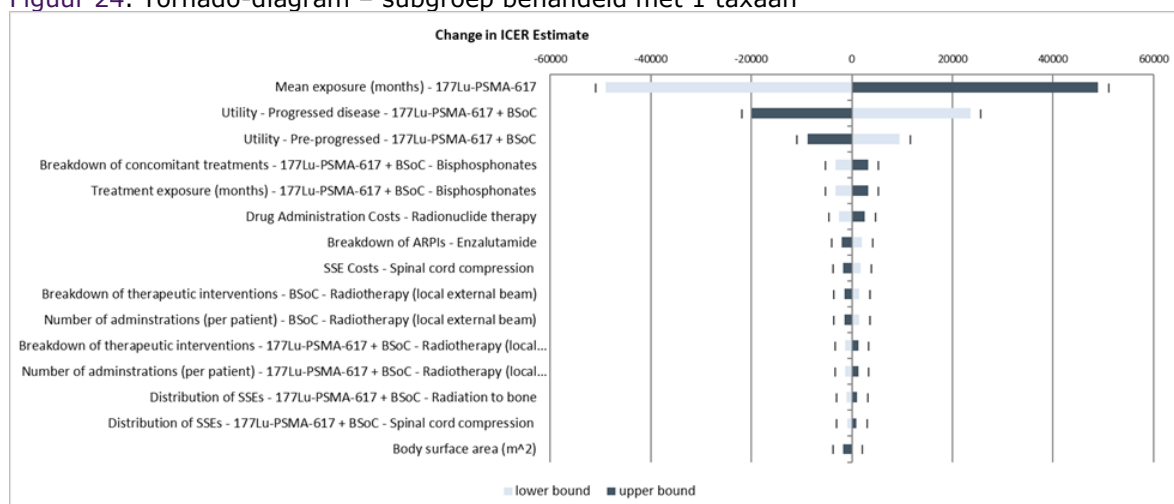
3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

Tabel 24 en Tabel 25 en Figuur 24 en Figuur 25 laten zien dat vooral het aanpassen van de behandelduur met ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 een aanzienlijke invloed heeft op de ICER.

Tabel 24. Deterministische gevoeligheidsanalyses – subgroep behandeld met 1 taxaan

Parameter	Parameter waarde		ICER (€/QALY)	
	Ondergrens	Bovengrens	Ondergrens	Bovengrens
Base case				€ 234.879
Mean exposure (months) - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	5,080	7,620	€ 204.285	€ 302.125
Utility - Progressed disease - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC	0,654	0,712	€ 276.724	€ 233.371
Utility - Pre-progressed - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC	0,735	0,775	€ 262.715	€ 244.359
Breakdown of concomitant treatments - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	0,351	0,527	€ 250.004	€ 256.405
Treatment exposure (months) - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	23.287	34.931	€ 250.004	€ 256.405
Drug Administration Costs - Radionuclide therapy	€ 856	€ 1,284	€ 250.655	€ 255.754
Breakdown of ARPIs - Enzalutamide	0,434	0,651	€ 255.185	€ 251.225
SSE Costs - Spinal cord compression	€ 20.445	€ 30.667	€ 254.933	€ 251.476
Breakdown of therapeutic interventions - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,151	0,227	€ 254.665	€ 251.745
Number of administrations (per patient) - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,973	1,459	€ 254.665	€ 251.745
Breakdown of therapeutic interventions - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,131	0,196	€ 251.950	€ 254.460
Number of administrations (per patient) - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,965	1,448	€ 251.950	€ 254.460
Distribution of SSEs - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiation to bone	0,468	0,702	€ 252.176	€ 254.232
Body surface area (m ²)	1,662	2,493	€ 253.205	€ 251.230
Distribution of SSEs - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSoC - Spinal cord compression	0,091	0,137	€ 252.276	€ 254.131

Figuur 24. Tornado-diagram – subgroep behandeld met 1 taxaan

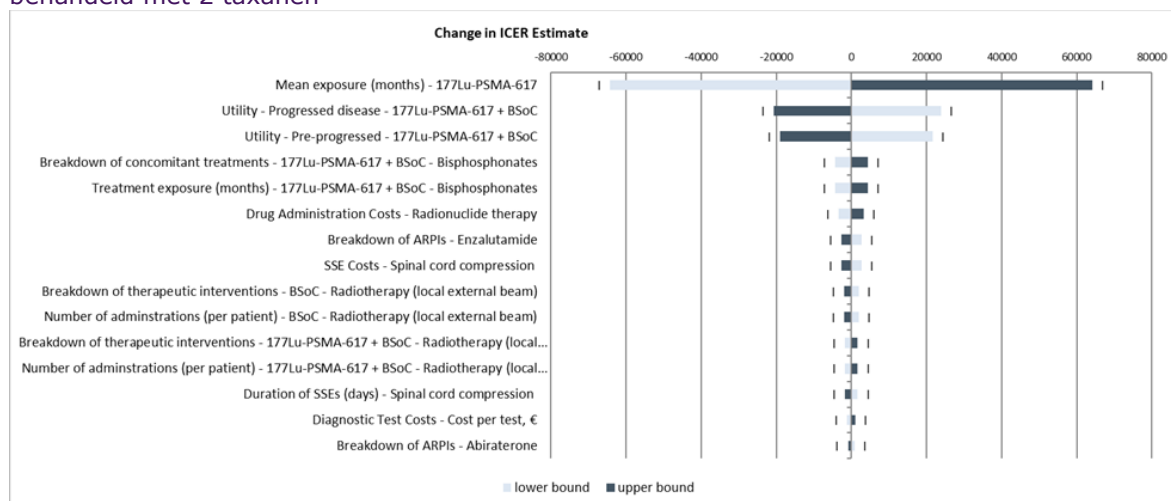


Tabel 25. Deterministische gevoeligheidsanalyses – subgroep behandeld met 2 taxanen

	Parameter waarde		ICER (€/QALY)	
Base case			€ 319.111	
Mean exposure (months) - 177Lu-PSMA-617	4,91	7,37	€ 251.816	€ 380.226
Utility - Progressed disease - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,65	0,71	€ 339.884	€ 295.289
Utility - Pre-progressed - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,74	0,79	€ 337.602	€ 297.033
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	0,35	0,53	€ 311.676	€ 320.365
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	23,29	34,93	€ 311.676	€ 320.365
Drug Administration Costs - Radionuclide therapy	€ 856	€ 1.284	€ 312.674	€ 319.367
Breakdown of ARPIs - Enzalutamide	0,43	0,65	€ 318.709	€ 313.333
SSE Costs - Spinal cord compression	€ 20.445	€ 30.667	€ 318.658	€ 313.384
Breakdown of therapeutic interventions - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,15	0,23	€ 318.002	€ 314.039
Number of administrations (per patient) - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,97	1,46	€ 318.002	€ 314.039
Breakdown of therapeutic interventions - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,13	0,20	€ 314.317	€ 317.725
Number of administrations (per patient) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,97	1,45	€ 314.317	€ 317.725

Duration of SSEs (days) - Spinal cord compression	146,10	219,15	€ 317.717	€ 314.343
Diagnostic Test Costs - Cost per test, €	€ 1.180	€ 1.770	€ 314.931	€ 317.111
Breakdown of ARPIs - Abiraterone	0,37	0,55	€ 316.911	€ 315.131

Figuur 25. Tornado-diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse – subgroep behandeld met 2 taxanen

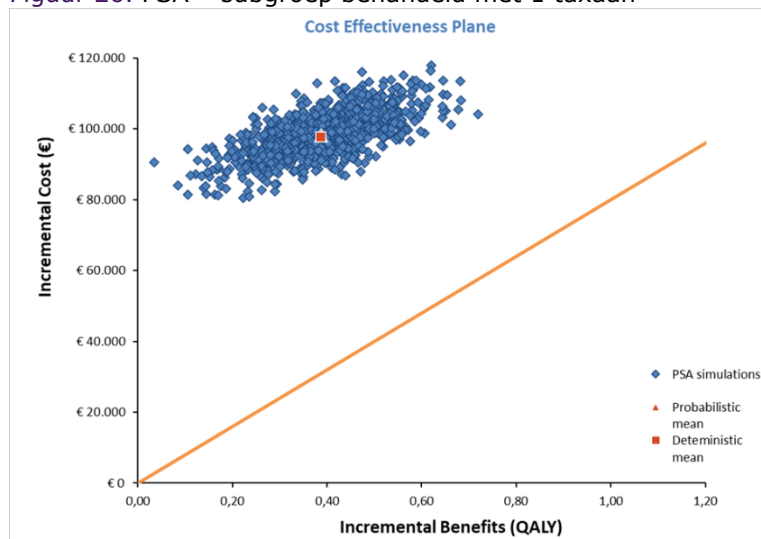


3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

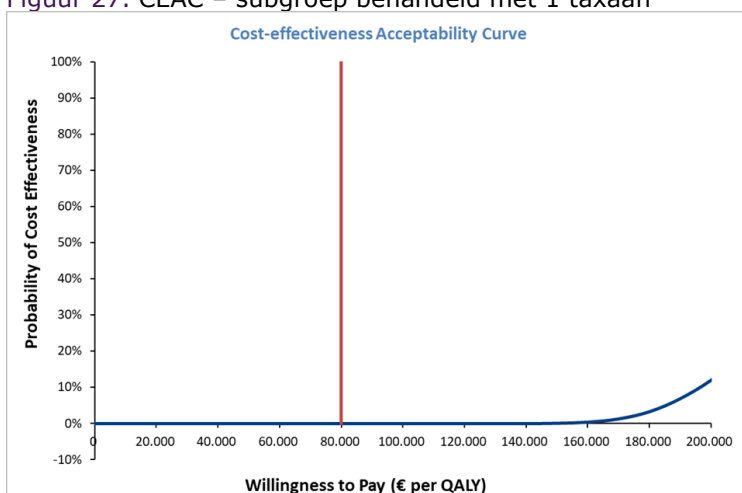
Uit figuren 27 en 29 blijkt dat (bijna) alle iteraties van de PSA een positief effect op de QALY's laten zien.

Er is 0% kans dat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van 80.000 per QALY (Figuur 26 en Figuur 29).

Figuur 26. PSA – subgroep behandeld met 1 taxaan



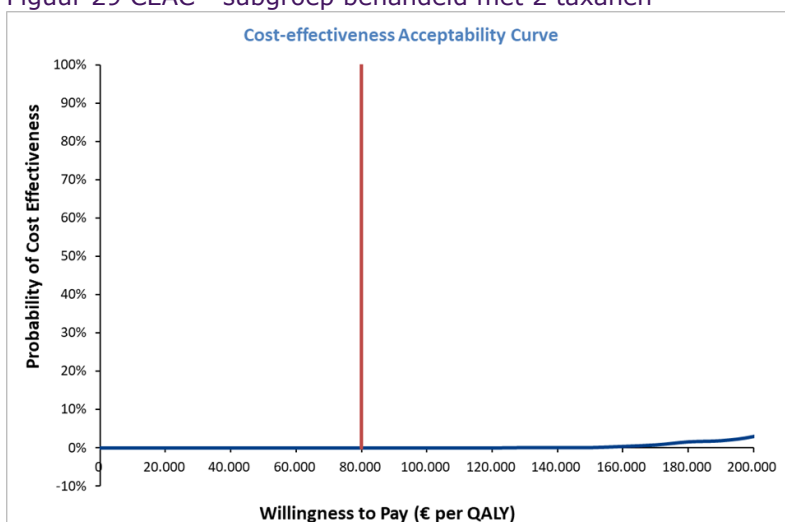
Figuur 27. CEAC – subgroep behandeld met 1 taxaan



Figuur 28. PSA – subgroep behandeld met 2 taxanen



Figuur 29 CEAC - subgroep behandeld met 2 taxanen



3.5.3 Scenarioanalyses

In Tabel 26 en Tabel 27 staat een overzicht van de resultaten van scenarioanalyses. Het variëren van het aantal behandelcycli en de extrapolaties van de OS hebben een enorme impact op de ICER.

Verder is opvallend dat de impact van treatment effect waning beperkt is. Het behandel-effect van ¹⁷⁷Lu-PSMA verandert bijna niet en de ICER ook niet.

Tabel 26: Resultaten scenarioanalyses bij de vergelijking Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg – 1 taxaan subgroep

#	Onderwerp	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
	Base case	€ 208.460	€ 253.478
1	Variëren van behandelduur		
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 - (base-case = 4,5 cycli)		
	• 3 cycli	€ 138.890	€ 168.883
	• 6 cycli (maximum)	€ 269.576	€ 327.792
2	Inclusie van indirecte medische kosten (PAID)	€ 219.860	€ 267.340
3	PET-PSMA als onderdeel van het behandelplan	€ 205.158	€ 249.462
4	Alternatieve extrapolaties voor de OS curve		
	• Pessimistisch – Stratified weibull	€ 269.067	€ 308.981
	• Optimistisch – Flexible weibull (2-knots)	€ 201.064	€ 246.167
5	Alternatieve extrapolaties voor de rPFS curve		
	• Alternatief realistisch - <i>Stratified flexible Weibull (3 knot)</i>	€ 208.493	€ 253.012
6	Alternatieven extrapolaties voor tijd tot eerste SSE		
	• Pessimistisch – Stratified Weibull	€ 209.779	€ 256.597
	• Optimistisch - Gompertz	€ 208.904	€ 254.070
7	Alternatieve methode voor bepalen tijd tot eerste SSE		
	• Een constante maandelijkse kans op een SSE, onafhankelijk van behandelarm	€ 209.074	€ 253.341
	• Een vaste kans op een SSE voor patiënten die ziekteprogressie ervaren	€ 214.014	€ 265.099
8	Variëren van perspectief	€ 191.874	€ 233.310
9	Variëren van de tijdshorizon – 5 jaar tijdshorizon	€ 223.613	€ 267.698
10	Toepassen van alternatieve verdiscontering		
	• 1,5% voor kosten en effecten	€ 209.995	€ 255.344
	• 4% voor kosten en effecten	€ 219.181	€ 264.319

11	Vergelijking met LUTETIUM-177-PSMA I&T	€ 48.357	
12	Alternatieve HR voor rPFS voor cabazitaxel	NB	NB
13	SSE voor cabazitaxel gelijkgesteld aan SSE van SOC arm VISION-studie	NB	NB
14	Alle extrapolaties rPFS		
	• Exponential	€ 207.479	€ 249.984
	• Weibull	€ 208.390	€ 253.197
	• Stratified Weibull	€ 208.405	€ 253.239
	• Gompertz	€ 208.956	€ 254.477
	• Stratified Gompertz	€ 209.034	€ 254.612
	• Log-normal	€ 208.305	€ 250.848
	• Stratified log-normal	€ 206.112	€ 247.438
	• Log-logistic	€ 206.989	€ 246.765
	• Stratified log-logistic	€ 203.896	€ 242.290
	• Gamma	€ 208.156	€ 252.896
	• Stratified gamma	€ 207.938	€ 252.563
	• Generalized gamma	€ 208.209	€ 250.466
	• Stratified generalized gamma	€ 206.735	€ 248.819
	• Flexible Weibull (1 knot)	€ 206.530	€ 248.880
	• Flexible Weibull (2 knots)	€ 208.366	€ 253.298
	• Flexible Weibull (3 knots)	€ 208.076	€ 252.546
	• Stratified flexible Weibull (1 knot)	€ 208.200	€ 251.417
	• Stratified flexible Weibull (2 knots)	€ 208.460	€ 253.478
	• Stratified Flexible Weibull (3 knots)	€ 208.493	€ 253.012
15	Alle extrapolaties OS		
	• Exponential	€ 174.131	€ 219.264
	• Weibull	€ 226.793	€ 270.935
	• Stratified Weibull	€ 269.067	€ 308.981
	• Gompertz	€ 274.276	€ 313.539
	• Stratified Gompertz	€ 319.304	€ 350.275
	• Log-normal	€ 158.334	€ 202.503
	• Stratified log-normal	€ 219.428	€ 264.366

	• Log-logistic	€ 178.736	€ 223.852
	• Stratified log-logistic	€ 241.600	€ 284.975
	• Gamma	€ 208.460	€ 253.478
	• Stratified gamma	€ 243.849	€ 286.809
	• Generalized gamma	€ 184.326	€ 229.562
	• Stratified generalized gamma	€ 239.756	€ 283.175
	• Flexible Weibull (1 knot)	€ 205.156	€ 250.205
	• Flexible Weibull (2 knots)	€ 201.064	€ 246.167
	• Flexible Weibull (3 knots)	€ 191.870	€ 237.000
	• Stratified flexible Weibull (1 knot)	€ 260.243	€ 301.548
	• Stratified flexible Weibull (2 knot)	€ 220.856	€ 265.560
16	Variëren van utiliteiten van vergelijkende armen		
	• Utiliteiten gelijk tussen armen	€ 208.460	€ 287.550
17	Mantelzorg variëren		
	• 50% minder mantelzorg tov base-case	€ 200.186	€ 243.417
	• 50% meer mantelzorg tov base-case	€ 216.735	€ 263.539
18	Effect van <i>waning</i> (gelijk op OS en rPFS)		
	Start	Eind	
	3	4	€ 218.776 € 263.407
	3	5	€ 220.944 € 265.480
	3	6	€ 220.227 € 264.809
19	OS extrapolaties gebaseerd op niet geïmputeerde data		
	• Gamma	€ 189.123	€ 234.879
	• Stratified gamma	€ 206.617	€ 252.360
	• Stratified flexible weibull (2-knots)	€ 187.164	€ 233.116

Tabel 27: Resultaten scenarioanalyses bij de vergelijking Lu-PSMA-617 versus best ondersteunende zorg – 2 taxanen subgroep

#	Onderwerp	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
	Base case	€ 288.664	€ 319.111
1	Variëren van behandelduur		
	177Lu-PSMA-617 - (base-case = 4,5 cycli)		

	• 3 cycli	€ 193.249	€ 213.632
	• 6 cycli (maximum)	€ 391.433	€ 432.720
2	Inclusie van indirecte medische kosten (PAID)	€ 310.765	€ 343.543
3	PET-PSMA als onderdeel van het behandelplan	€ 283.656	€ 313.574
4	Alternatieve extrapolaties voor de OS curve		
	• Alternatief realistisch - Stratified flexible Weibull (3 knots)	€ 301.679	€ 329.317
5	Alternatieve extrapolaties voor de rPFS curve		
	• Pessimistisch - Flexible Weibull (3 knot)	€ 288.851	€ 319.761
	• Optimistisch - Flexible Weibull (1 knot)	€ 287.954	€ 316.789
6	Alternatieven extrapolaties voor tijd tot eerste SSE		
	• Pessimistisch - Stratified Weibull	€ 289.123	€ 319.948
	• Optimistisch - Gamma	€ 288.127	€ 317.951
7	Alternatieve methode voor bepalen tijd tot eerste SSE		
	• Een constante maandelijks kans op een SSE, onafhankelijk van behandelarm	€ 280.305	€ 301.088
	• Een vaste kans op een SSE voor patiënten die ziekteprogressie ervaren	€ 294.760	€ 329.461
8	Variëren van perspectief	€ 275.665	€ 304.741
9	Variëren van de tijdshorizon – 5 jaar tijdshorizon	€ 290.561	€ 319.990
10	Toepassen van alternatieve verdiscontering		
	• 1,5% voor kosten en effecten	€ 289.688	€ 320.243
	• 4% voor kosten en effecten	€ 297.951	€ 327.124
11	Vergelijking met LUTETIUM-177-PSMA I&T	€ 47.078	
12	Alternatieve HR voor rPFS voor cabazitaxel	NA	
13	SSE voor cabazitaxel gelijkgesteld aan SSE van SOC arm VISION-studie	NA	
14	Alle extrapolaties rPFS		
	• Exponential	€ 288.001	€ 315.158
	• Weibull	€ 288.532	€ 318.851
	• Stratified Weibull	€ 288.576	€ 318.908
	• Gompertz	€ 289.065	€ 320.530
	• Stratified Gompertz	€ 289.150	€ 320.662
	• Log-normal	€ 289.207	€ 314.824

• Stratified log-normal	€ 284.480	€ 305.652
• Log-logistic	€ 287.830	€ 311.340
• Stratified log-logistic	€ 284.722	€ 305.575
• Gamma	€ 288.473	€ 318.533
• Stratified gamma	€ 288.149	€ 317.900
• Generalized gamma	€ 288.548	€ 317.940
• Stratified generalized gamma	€ 288.314	€ 317.557
• Flexible Weibull (1 knot)	€ 287.954	€ 316.789
• Flexible Weibull (2 knots)	€ 288.664	€ 319.111
• Flexible Weibull (3 knots)	€ 288.851	€ 319.761
• Stratified flexible Weibull (1 knot)	€ 288.261	€ 317.827
• Stratified flexible Weibull (2 knots)	€ 288.703	€ 318.710
• Stratified Flexible Weibull (3 knots)	€ 287.451	€ 316.876
15 Alle extrapolaties OS		
• Exponential	€ 254.553	€ 291.302
• Weibull	€ 363.205	€ 372.604
• Stratified Weibull	€ 416.652	€ 408.098
• Gompertz	€ 432.098	€ 417.835
• Stratified Gompertz	€ 468.028	€ 439.455
• Log-normal	€ 213.870	€ 254.424
• Stratified log-normal	€ 219.922	€ 260.005
• Log-logistic	€ 233.622	€ 272.177
• Stratified log-logistic	€ 387.095	€ 390.793
• Gamma	€ 311.944	€ 336.082
• Stratified gamma	€ 357.757	€ 369.650
• Generalized gamma	€ 349.667	€ 363.287
• Stratified generalized gamma	€ 583.904	€ 499.256
• Flexible Weibull (1 knot)	€ 369.118	€ 376.625
• Flexible Weibull (2 knots)	€ 345.044	€ 359.855
• Flexible Weibull (3 knots)	€ 359.171	€ 369.780
• Stratified flexible Weibull (1 knot)	€ 541.960	€ 478.501
• Stratified flexible Weibull (2 knot)	€ 288.664	€ 319.111

16	Variëren van utiliteiten van vergelijkende armen		
	Utiliteiten SOC gelijk aan ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm uit de VISION-studie	€ 288.664	€ 364.822
17	Mantelzorg lager indien patiënten worden behandeld met ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617		
	50% minder mantelzorg tov base-case	€ 282.165	€ 311.926
	50% meer mantelzorg tov base-case	€ 296.464	€ 327.734
18	Effect van <i>waning</i>		
	<u>Start</u>	<u>Eind</u>	
	3	4	€ 296.039 € 324.879
	3	5	€ 295.226 € 324.106
	3	6	€ 293.635 € 322.775
19	OS extrapolaties gebaseerd op niet geïmputeerde data		
	Stratified flexible weibull (2-knots)	€ 267.106	€ 302.376
	Stratified flexible weibull (3-knots)	€ 273.099	€ 307.413

3.6 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's – Aanpassing van de basecase analyse door het Zorginstituut

Het Zorginstituut heeft een aantal cruciale wijzigingen aangebracht in de kosteneffectiviteitsmodellen van de registratiehouder, omdat deze niet waren doorgevoerd ondanks eerdere verzoeken tijdens de consultatieronde. Zonder het uitvoeren van deze cruciale wijzigingen, kunnen de analyses niet gebruikt worden voor besluitvorming. De volgende aanpassingen zijn doorgevoerd voor het model waarin de kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor de subgroep behandeld met 1 taxaan geëvalueerd is:

- De OS is gebaseerd op geïmputeerde data. (*drop-down menu in de efficacy sheet*). Dit was niet zo in het model. Een deel van de resultaten gerapporteerd in het dossier leek gebaseerd te zijn op de geïmputeerde data (QALYs) en een deel op de niet-geïmputeerde data (kosten), terwijl de ICER gebaseerd werden op de geïmputeerde data. Volgens de methoden moet de base case gebaseerd zijn op de geïmputeerde data.
- Extrapolatie van de OS aangepast naar Stratified Gompertz in plaats van de Gamma (*drop down menu in efficacy sheet*)
- Behandelonafhankelijke utiliteiten zijn toegepast (in de PFS gezondheidstoestand): de utiliteiten van de controle arm zijn gelijk gezet aan die van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (dus 0,755) (*tab calc comp cel AA19 = tab calc int cel AA13*)
- ARPI als vervolgbehandeling voor de best ondersteunende zorg arm aangepast naar 0% (*sheet cost calcs Q18 = 0%*)
- Het percentage cabazitaxel als vervolgbehandeling op 0% gezet voor zowel ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als de controle arm (*sheet cost calcs K42 = 0 en O42=0*)

In Tabel 28 zijn de resultaten gepresenteerd. Opvallend is de sterke toename in de ICER bij het veranderen van de extrapolatie van de OS.

Tabel 28. Base case ICER per LY en QALY en de ICERs gebaseerd op de aanpassingen van het Zorginstituut – subgroep behandeld met 1 taxaan

Aanpassing in het model	ICER per LY	ICER per QALY	% stijging ICER tov base case
Base case registratiehouder	€ 208.460	€ 253.478	nvt
Behandelonafhankelijke utiliteiten	€ 208.460	€ 282.044	11%
Extrapolatie van de OS met de Stratified Gompertz	€ 319.304	€ 350.275	38%
Geen ARPI als vervolgbehandeling in de BOZ arm	€ 219.298	€ 266.657	5%
Geen cabazitaxel als vervolgbehandeling	€ 210.348	€ 255.774	1%
Al het bovenstaande tezamen	€ 339.351	€ 436.725	72%

De volgende aanpassingen zijn doorgevoerd voor het model waarin de kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 voor de subgroep behandeld met 2 taxanen geëvalueerd is. *(let op: in dit model stonden de base-case settings al op geïmputeerde OS data):*

- Extrapolatie van de OS aangepast naar Stratified Weibull in plaats van de Stratified Flexible Weibull (2 knots) *(efficacy sheet in dropdown menu gekozen voor Stratified Weibull)*
- Behandelonafhankelijke utiliteiten zijn toegepast (in de PFS gezondheidstoestand): de utiliteiten van de controle arm zijn gelijk gezet aan die van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (dus 0,763) *(in de calc comp sheet AA19 = calc int AA13)*
- ARPI als vervolgbehandeling voor de best ondersteunende zorg arm aangepast naar 0% *(sheet cost calc Q18 = 0%)*
- Het percentage cabazitaxel als vervolgbehandeling is op 0% gezet in beide behandelarmen *(sheet cost cal K42=0, O42=0, S42=0)*

In Tabel 29 zijn de resultaten gepresenteerd. Opvallend is de sterke toename in de ICER bij het veranderen van de extrapolatie van de OS. Alle aanpassingen te samen gesteld zorgen ervoor dat de ICER meer dan 1,5 keer zo hoog wordt als de base case.

Tabel 29. Base case ICER per LY en QALY en de ICERs gebaseerd op de aanpassingen van het Zorginstituut – subgroep behandeld met 2 taxanen

Aanpassing in het model	ICER per LY	ICER per QALY	% stijging ICER tov base case
Base case registratiehouder	€ 288.664	€ 319.111	nvt
Behandelonafhankelijke utiliteiten	€ 288.664	€ 356.784	12%
Extrapolatie van de OS met de Stratified Weibull	€ 416.652	€ 408.089	28%
Geen ARPI als vervolgbehandeling in de BOZ arm	€ 288.572	€ 337.280	6%

Geen cabazitaxel als vervolgbehandeling	€ 290.351	€ 320.975	1%
Al het bovenstaande tezamen	€ 444.216	€ 506.684	59%

Let op: er zijn geen additionele onzekerheidsanalyses uitgevoerd door het Zorginstituut. De DSA, PSA en scenario analyses zoals gerapporteerd in h 3.5 zijn gebaseerd op de basecase resultaten van de registratiehouder.

4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op methodologie, transparantie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- De registratiehouder vindt de Gamma extrapolatie (subgroep behandeld met 1 taxaan) en de Stratified flexible Weibull (2 knots) (subgroep behandeld met 2 taxanen) de best passende extrapolaties voor de OS voor zowel de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 arm als de controle armen. Het Zorginstituut is het hier niet mee eens gezien het grote verschil in de extrapolaties tussen de behandelarmen na circa 20 maanden (wat niet te zien is in de KM curves van OS). Daarnaast worden er met de gekozen extrapolatie voor de OS in de subgroep behandeld met 1 taxaan aanzienlijk wat LYs gewonnen na progressie wat niet logisch lijkt (en verder ook niet onderbouwd is door de registratiehouder) Het Zorginstituut vindt de Stratified Gompertz (subgroep behandeld met 1 taxaan) en de Stratified Weibull (subgroep behandeld met 2 taxanen) beter passende modellen. Variëren van de extrapolatiemethoden heeft voor beide subgroepen enorme impact op de ICER. Wanneer de door het Zorginstituut geprefereerde curves gekozen worden stijgen de ICERs met 38% en 28%, respectievelijk voor de 1 en 2 taxanen subgroepen.
- In het huidige model wordt een hogere utiliteitwaarde toegepast voor de ¹⁷⁷Lu-PSMA-behandelarm, voor de PFS gezondheidstoestand. De klinische rationale hiervoor vindt het Zorginstituut ontoereikend. Het Zorginstituut vindt dat de utiliteitwaarden gelijk moeten zijn tussen de behandelarmen.
- In het huidige model komt de inzet van vervolg en gelijktijdige behandelingen niet overeen met de Nederlandse praktijk.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- De methoden voor het verkrijgen van utiliteiten zijn onvoldoende beschreven (op basis van de VISION-studie). Informatie ontbreekt over het aantal missende observaties en manier hoe hiermee is omgegaan. Ook zijn de resultaten onvoldoende beschreven, zo ontbreekt er informatie over de afzonderlijke componenten van de EQ5D-5L en een reflectie op geobserveerde verschillen tussen behandelarmen.
- De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut methoden toegepast om te corrigeren voor bias door *informative censoring*. Dit is gedaan middels interval imputatie voor rPFS en IPTW voor de OS welke volgens de registratiehouder conservatief gekozen zijn. Echter, volledig corrigeren voor informative censoring is niet mogelijk en daarom is het Zorginstituut van mening dat er conservatieve schattingen moeten worden gekozen als het gaat om de extrapolatie van de KM-curves.
- Het Zorginstituut had tevens gevraagd om verschillende scenario analyses met betrekking tot de imputatie te implementeren in het kosten-effectiviteitsmodel. Er is gevraagd de scenario's die zijn uitgevoerd als onderdeel van de VISION-studie (zoals beschreven in tabel 5 en 6 in het supplement van de publicatie van Sartor et al (2021)[1] en de scenario's die zijn uitgevoerd in het 'global' kosten-effectiviteitsmodel toe te voegen aan het model. Dit is niet gedaan door de registratiehouder, waardoor niet inzichtelijk is wat aanpassingen van de methoden voor invloed hebben op de ICERs.
- Tot slot merkt het Zorginstituut op dat er in een scenario analyse nog kosten zijn meegenomen voor additionele PET-PSMA testen, waarbij deze testen als onderdeel wordt beschouwd van het behandelplan. Wat voor kosten er precies zijn toegekend en op wat voor bron dit is gebaseerd is onduidelijk Het Zorginstituut vraagt zich tevens af waarom dit niet is gedaan in de base-case analyse. Dit dient te worden toegelicht.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De subgroep uit de VISION-studie die behandeld is met 1 taxaan sluit niet goed aan op de populatie zoals geformuleerd in de PICO. Er kan namelijk geen onderscheid gemaakt worden tussen de patiënten die geen tweede taxaan meer willen en de patiënten die hier niet voor in aanmerking komen. Dit probleem kan niet worden opgelost en dit brengt aanzienlijke onzekerheid met zich mee met betrekking tot de resultaten van de FE-analyses voor deze subgroep.

Het Zorginstituut is van mening dat de basecase analyses (beide subgroepen) van de registratiehouder geen accurate schattingen geven van de kosteneffectiviteit van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ten opzichte van best ondersteunende zorg in Nederland. De ICERs die de registratiehouder rapporteert zijn volgens het Zorginstituut te optimistisch. Echter, de meeste van de genoemde kritiekpunten zijn aan te passen in de modellen. Het Zorginstituut acht aanpassingen van de extrapolaties, utiliteiten en kosten van vervolg- en gelijktijdige behandelingen noodzakelijk om tot analyses te komen die bruikbaar zijn voor besluitvorming aangaande de vergoeding van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Met aanpassingen op deze punten, komt het Zorginstituut op ICERs uit van €436.725 per gewonnen QALY voor de subgroep behandeld met 1 taxaan en op €506.684 per QALY voor de groep behandeld met 2 taxanen. Na deze aanpassingen bestaan echter nog steeds onzekerheden, met name aangaande de representativiteit van de subgroep behandeld met 1 taxaan uit de VISION-studie voor de PICO opgesteld door het Zorginstituut en over de impact van informative censoring op de resultaten.

Eindconclusie

De registratiehouder rapporteert een ICER van €253.478 per gewonnen QALY voor de subgroep behandeld met 1 taxaan en een ICER van €319.111 voor de groep behandeld met 2 taxanen. Het Zorginstituut is van mening dat de base-case analyses die zijn gerapporteerd door de registratiehouder te optimistisch zijn voor beide subgroepen. Aanpassingen met betrekking tot de extrapolaties, utiliteiten en inzet van vervolg en gelijktijdige behandelingen zijn noodzakelijk om analyses te krijgen die bruikbaar zijn voor besluitvorming. Dit resulteert in door het Zorginstituut berekende ICERs van €436.725 per QALY (1 taxaan subgroep) en €506.684 per QALY (2 taxanen subgroep). Op basis hiervan dient de prijs voor beide subgroepen met ongeveer 90% te dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 uit te komen.

5 Referenties

1. Sartor, O., et al., *Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2021. **385**(12): p. 1091-1103.
2. Notohardjo, J.C., et al., *Third-line life-prolonging drug treatment in a real-world metastatic castration-resistant prostate cancer population: Results from the dutch castration-resistant prostate cancer registry*. European urology focus, 2021. **7**(4): p. 788-796.
3. Westgeest, H., et al., *The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2021. **24**(3): p. 871-879.
4. Novartis, *Reactie Novartis op het 'Concept Farmacotherapeutisch rapport Lutetium (177Lu)-vipivotide tetraxetan (177Lu-PSMA-617)*. 2024.
5. pluvicto, f.d.
6. RTI(h)(s), *Survival Analyses and Extrapolation of 177Lu-PSMA-617 From the VISION Trial in Progressive PSMA-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Draft Statistical Analysis Repor*. 2022.
7. Anderson-Bergman, C., *icenReg: regression models for interval censored data in R*. Journal of Statistical Software, 2017. **81**: p. 1-23.
8. Mehtälä, J., et al., *Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer*. PloS one, 2020. **15**(2): p. e0227552.
9. Versteegh, M.M., et al., *Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D*. Value in health, 2016. **19**(4): p. 343-352.
10. Novartis, *Notulen - Expert meeting 27 augustus 2024*. 2024.
11. ZIN, *Pakketadvies ciltacabtagene autoleucl (Carvykti)*. 2022.
12. ZIN, *Farmacoeconomisch rapport cabazitaxel (Jevtana®)*. 2011.
13. ZIN, *Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®)* 2020.
14. ZIN, *Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucl (Tecartus®)* 2022.
15. Bouwmans, C., et al., *Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia*. Journal of medical economics, 2009. **12**(2): p. 164-169.
16. van den Hout, W.B., et al., *Cost-effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infection in long-term care facilities: Economic evaluation with a randomized controlled trial*. Journal of the American Geriatrics Society, 2014. **62**(1): p. 111-116.
17. antimicrobial_therapy_of_uti_in_adults, r.; Available from: https://richtlijnendatabase.nl/en/richtlijn/antimicrobial_therapy_of_uti_in_adults/optimal_treatment_of_uti_in_men.html.
18. Constanti, M., et al., *Cost-effectiveness of initiating pharmacological treatment in stage one hypertension based on 10-year cardiovascular disease risk: a Markov modeling study*. Hypertension, 2021. **77**(2): p. 682-691.
19. Joshi, A.D., et al., *Cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and the United Kingdom*. Clinical therapeutics, 2011. **33**(3): p. 291-304. e8.
20. *G-standaard - geraadpleegd door de registratiehouder*. september 2023.
21. Franken, M.G., et al., *Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands*. Anti-cancer drugs, 2018. **29**(8): p. 791-801.
22. Hakkaart- van Roijen L, P.S., Kanters T, *Kostenhandleiding voor economische evaluaties in de gezondheidszorg: Methodologie en Referentieprijs Herziene versie 2024*. 2023.
23. Hao, S., et al., *The economic burden of prostate cancer—a Swedish prevalence-based register study*. BMC health services research, 2020. **20**: p. 1-15.
24. Westgeest, H.M., et al., *Second-line cabazitaxel treatment in castration-resistant prostate cancer clinical trials compared to standard of care in CAPRI: Observational Study in the Netherlands*. Clinical genitourinary cancer, 2019. **17**(5): p. e946-e956.

25. van Tol, F.R., et al., *Costs associated with timely and delayed surgical treatment of spinal metastases*. Global Spine Journal, 2022. **12**(8): p. 1661-1666.
26. *SmPC Pluvicto 1.000 MBq/ml*

Bijlage 1: Klinische studies

Bijlage Tabel 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicaties	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
VISION [1]	Open label fase 3 trial	831	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie	Int: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC Con: SOC	Mediane follow-up of 20,9 maanden	Algemene overleving en Radiologische progressie vrije overleving
TROPIC	Open label fase 3 trial	755	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie	Int: cabazitaxel plus prednison Con: mitoxantron plus prednison	12,8 maanden	Algemene overleving
COU-AA-301	Dubbel blind fase 3 trial	1.195	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie	Int: Abirateron plus prednison Con: Placebo plus prednison	mediane follow-up van 20,2 maanden	Algemene overleving
AFFIRM	Dubbel blind fase 3 trial	1.199	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie	Int: Enzalutamide Con: placebo	mediane follow-up van 14,4 maanden	Algemene overleving
Sun et al., 2016	Dubbel blind fase 3 trial	214	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie Note: alleen Aziatische patiënten	Int: Abirateron plus prednison Con: placebo plus prednison	12,9 maanden	Tijd tot prostaat specifiek antigeen progressie
ALSYMPCA	Dubbel blind fase 3 trial	921	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie	Int: Radium-223 dichloride plus SOC Con: placebo plus SOC	36 maanden	Algemene overleving

PROfound	Dubbel blind fase 3 trial	387	Patiënten met mCRPC	Int: olaparib Con: enzalutamide or abirateron	20,7 maanden	Radiologische progressie vrije overleving
CARD	Dubbel blind fase 3 trial	255	mCRPC, voorheen behandeld met chemotherapie	Int: cabazitaxel Con: enzalutamide of abirateron plus prednison	9,2 maanden	Radiologische progressie vrije overleving

Bijlage 2. Patiëntkenmerken van de subgroepen vergeleken met de Nederlandse populatie

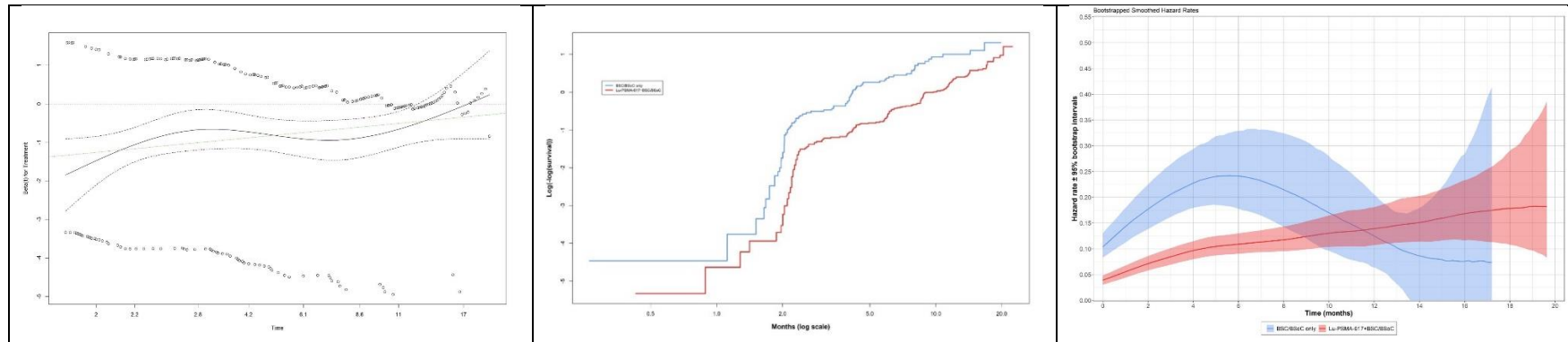
Bijlage Tabel 2. Patiëntkenmerken van de subgroepen (1 taxaan en 2 taxanen) vergeleken met de Nederlandse populatie

		Patiënten			
		Real world data - Third-line LPD N = 602 (9)	Real world data – Behandeld met Cabazitaxel na Docetaxel in mCRPC N = 109 (10)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC, na ARPI + 1 taxaan N = 325 (23) ⁺	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC, na ARPI + 2 taxanen N = 226 (23) ⁺
Leeftijd, mediaan		-	68 (64-72)	71 (48-94)	70 (52-90)
Leeftijd, gemiddeld		71 (sd = ±7,3)	-	69,9 (7,5)	69,4 (7,3)
Gleason score	≤7 8-10 missing	-	32 (29) 72 (66) 5 (5)	113 (34,7) 189 (58,2) 23 (7,1)	72 (31,9) 135 (59,7) 19 (8,4)
Viscerale metastase		78 (13)	21 (19)	26 (8) (lever) 26 (8) (long)	37 (16,4) (lever) 23 (10,2) (long)
Bot metastase		516 (86)	-	203 (92,9)	202 (89,4)
ECOG Performance status (%)	0 or 1 ≥2 Missing	291 (48) (90) ⁺ 32 (5) (10) ⁺ 279 (47)	71 (65) (88) ⁺ 10 (9) (12) ⁺ 29 (27)	304 (93,5) 21 (6,5) -	206 (91,2) 20 (8,8) -

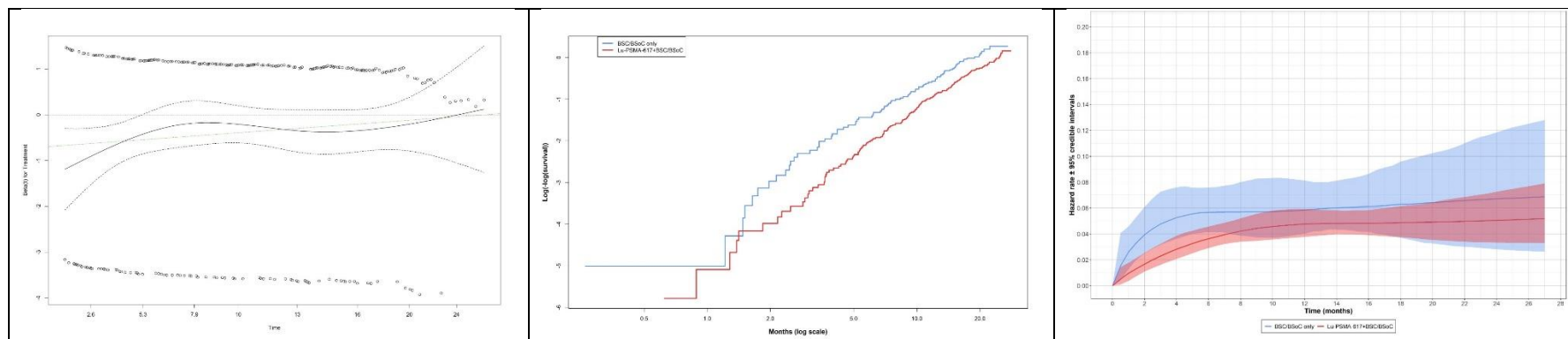
ALP	Mediaan	139	222	96	114
PSA (ug/L)	Mediaan	118	200	59	101,6
LDH (U/L)	Mediaan	251	328	217	230

Bijlage 3. Plots voor het evalueren van de PHA

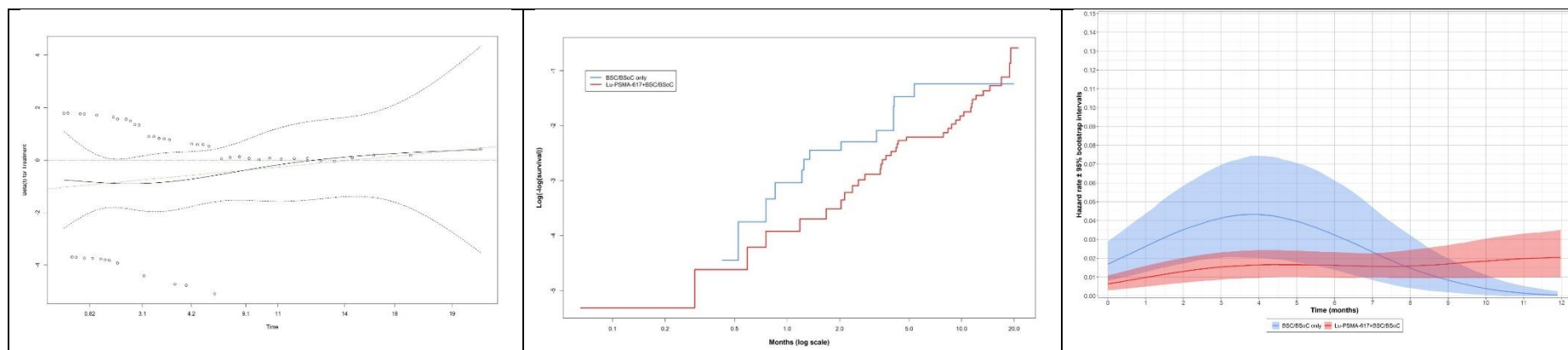
Bijlage Figuur 1. rPFS: Schoenfeld residual, log-(Log) survival en hazard rate plots – 1 taxaan subgroep



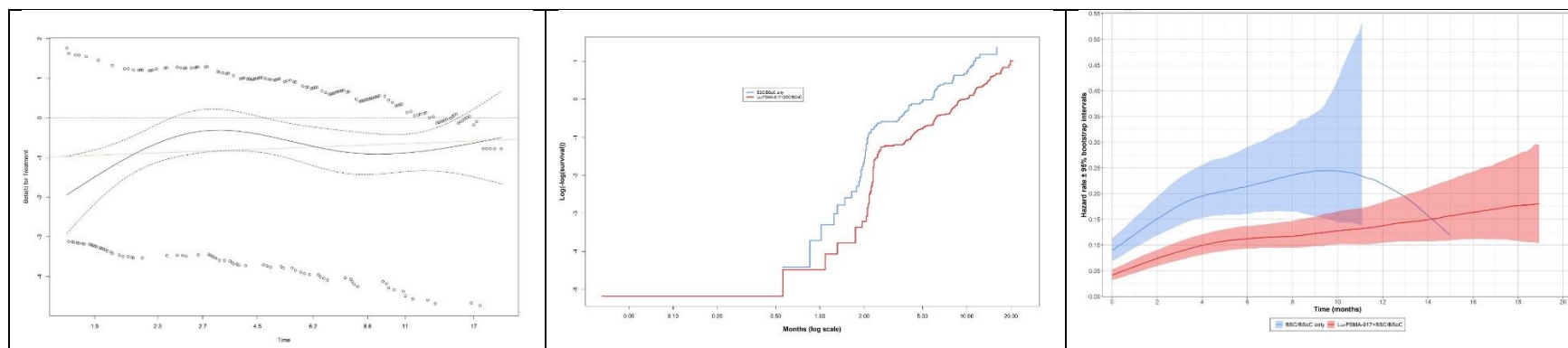
Bijlage Figuur 2. OS: Schoenfeld residual, log-(Log) survival en hazard rate plots– 1 taxaan subgroep



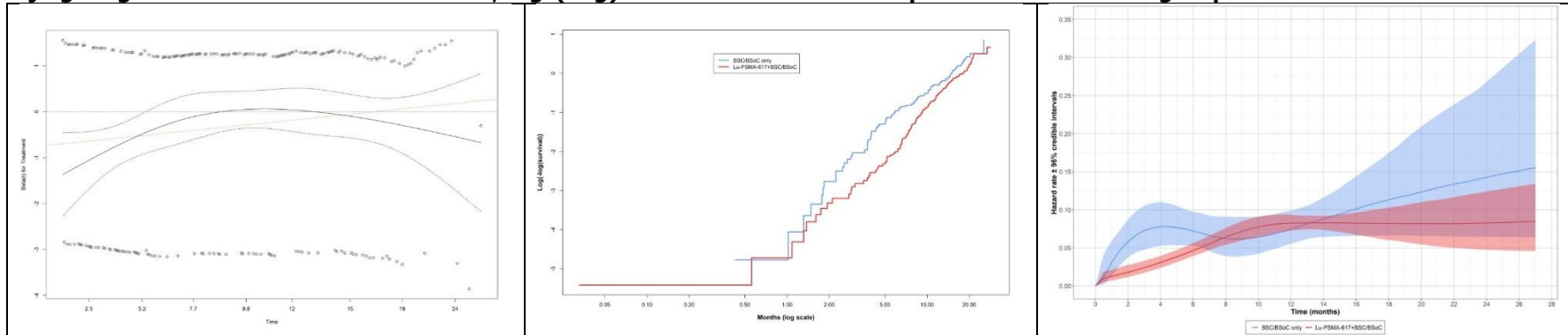
Bijlage Figuur 3. SSE: Schoenfeld residual, log-(Log) survival en hazard rate plots – 1 taxaan subgroep



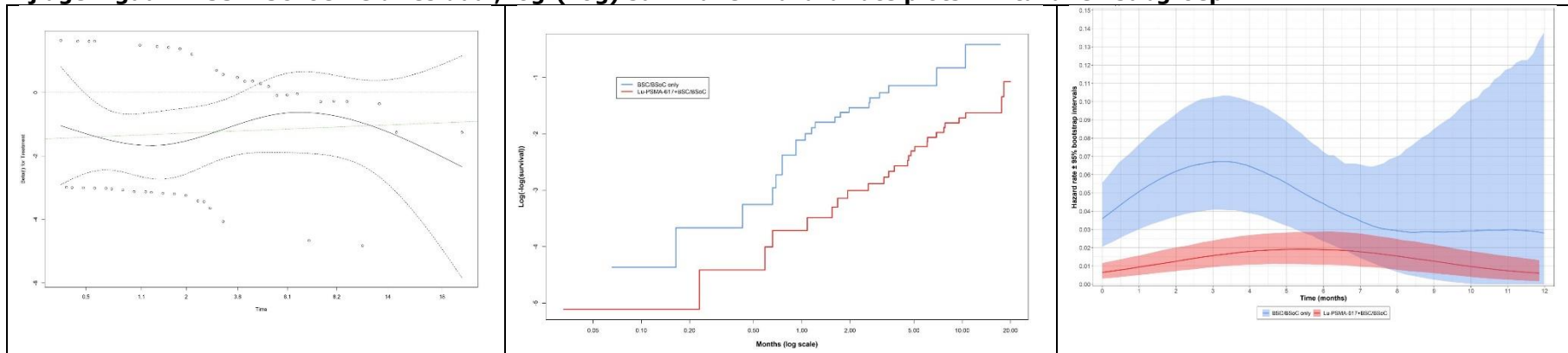
Bijlage Figuur 2 rPFS: Schoenfeld residual, log(-Log) survival en hazard rate plots – 2 taxanen subgroep



Bijlage Figuur 3. OS: Schoenfeld residual, log-(Log) survival en hazard rate plots– 2 taxanen subgroep

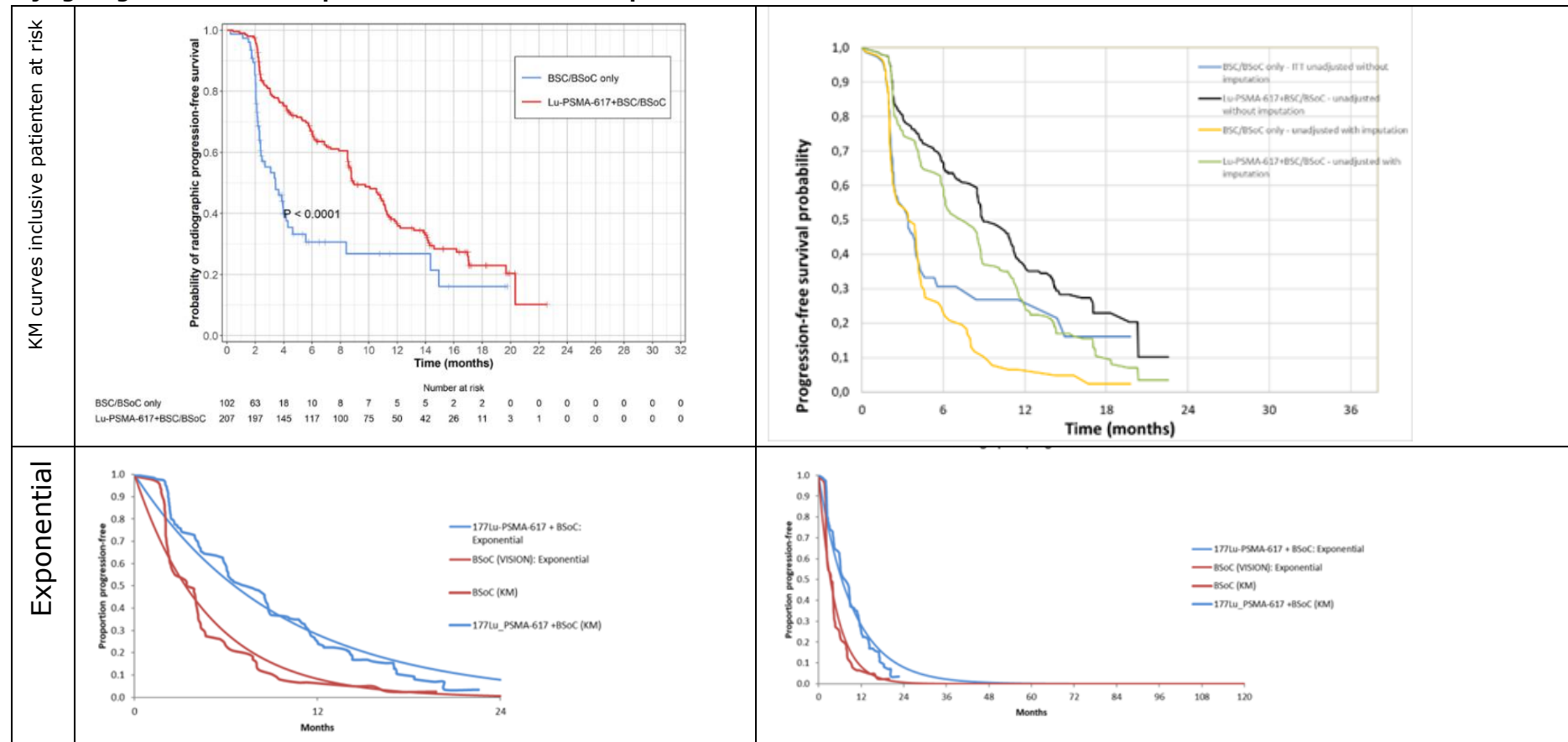


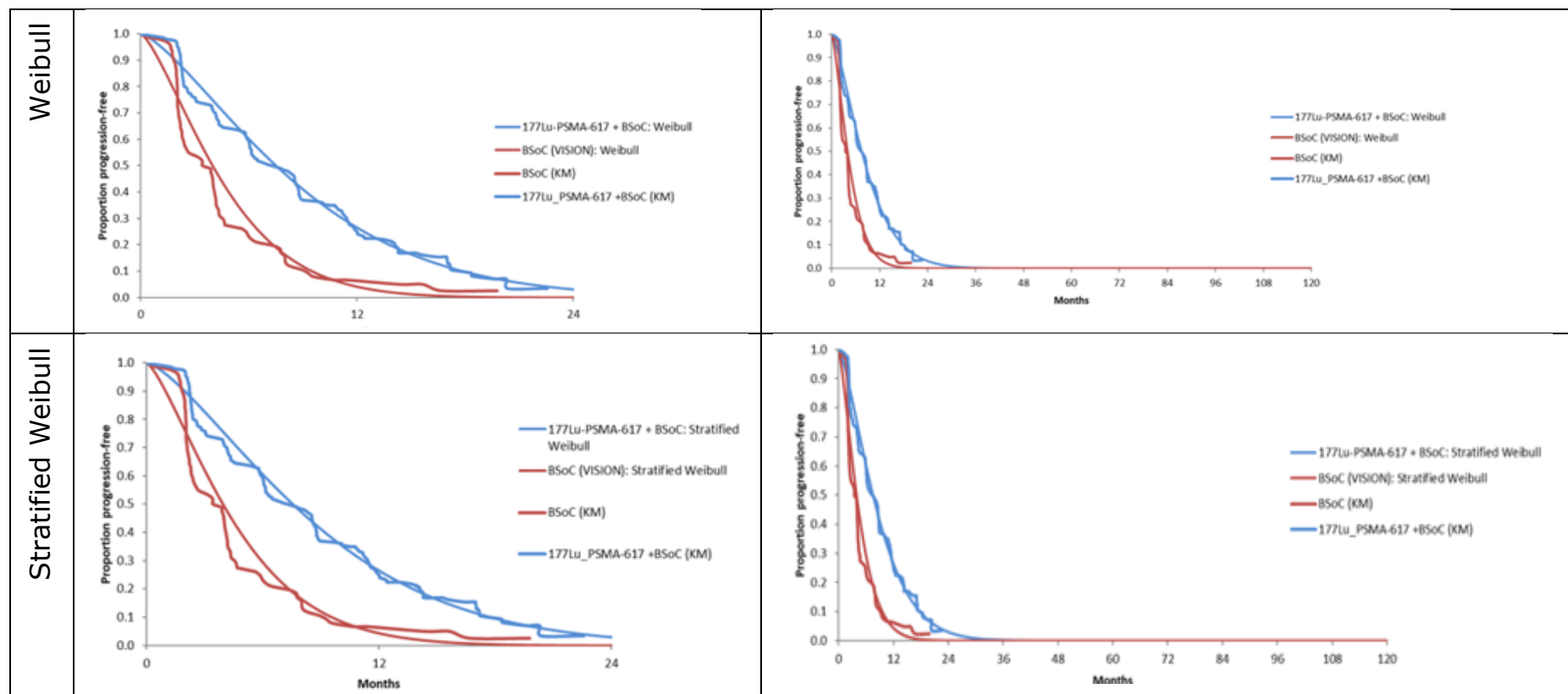
Bijlage Figuur 4. SSE: Schoenfeld residual, log-(Log) survival en hazard rate plots – 2 taxanen subgroep

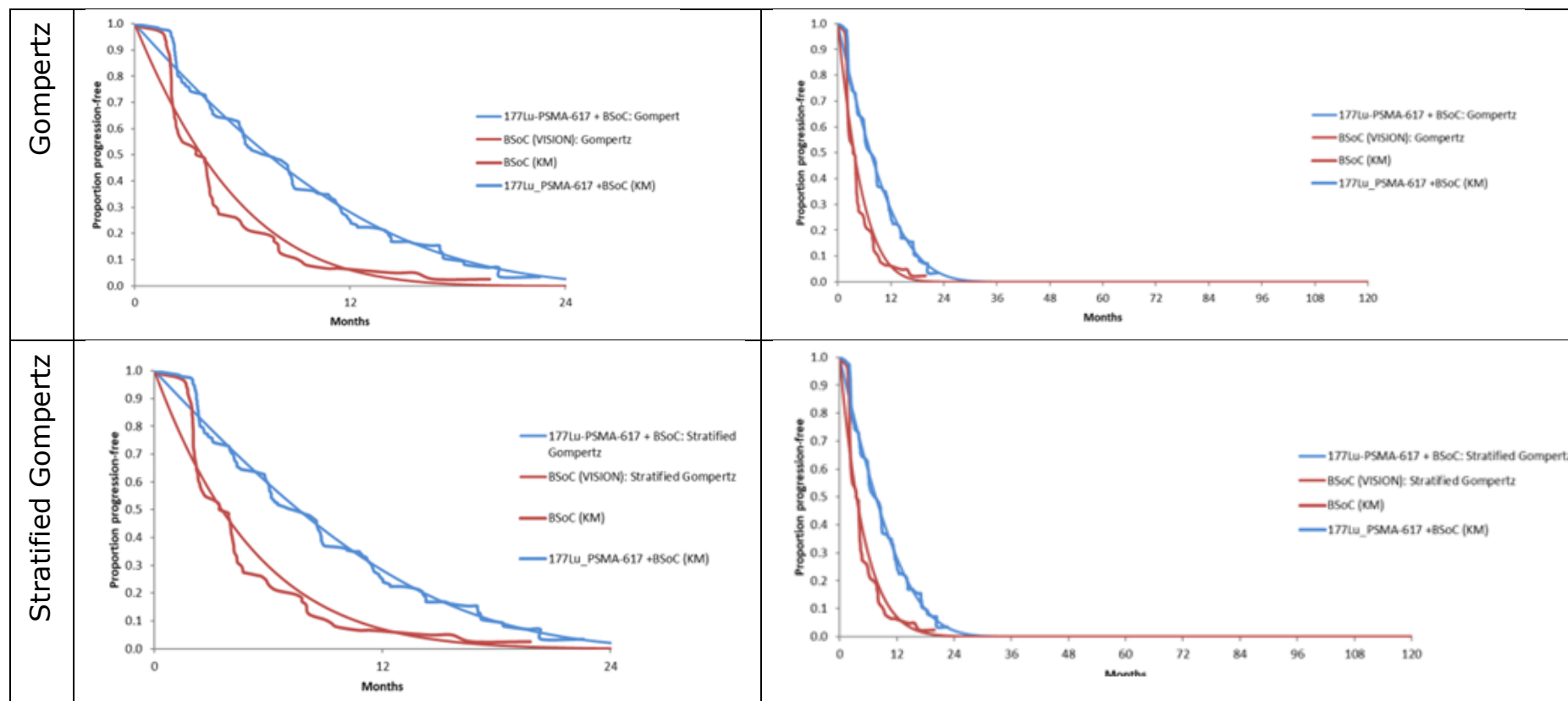


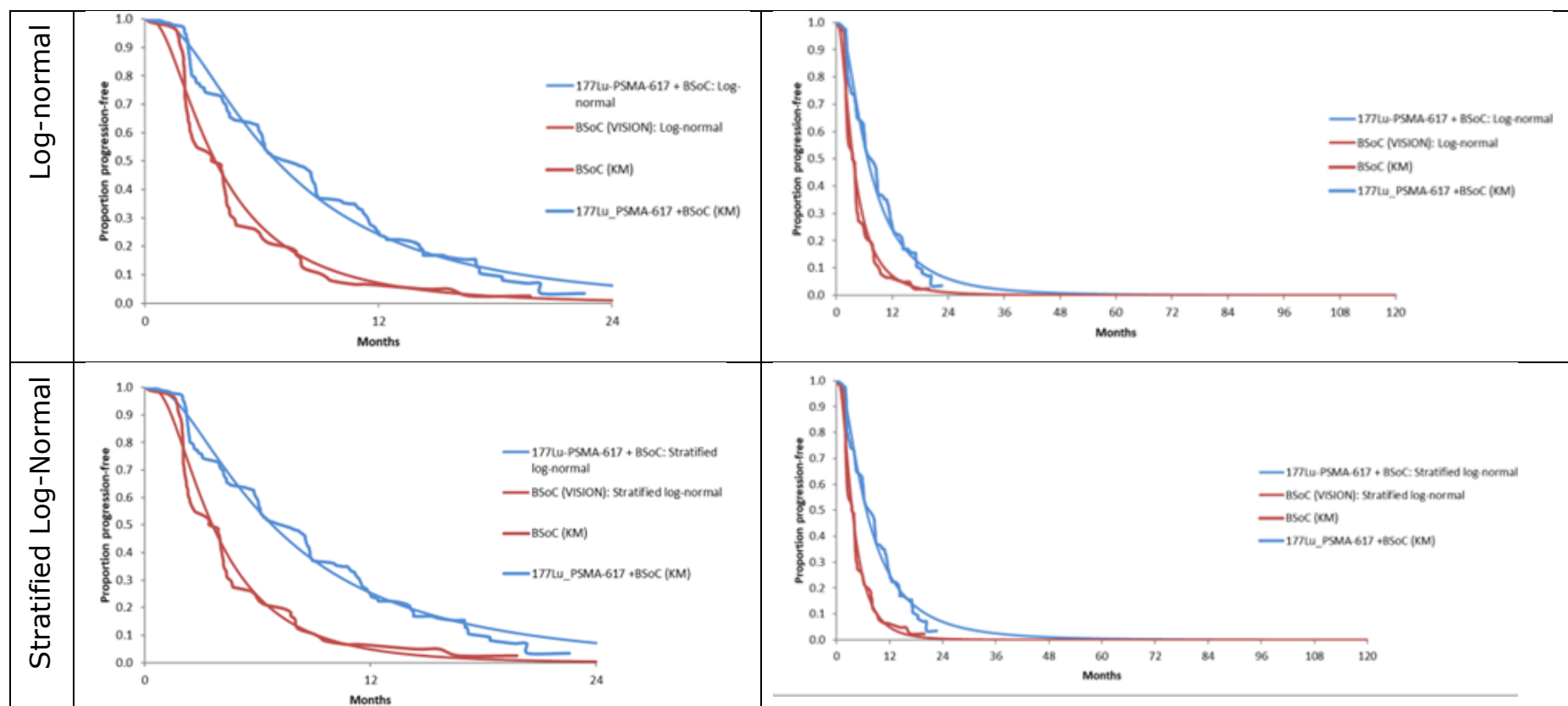
Bijlage 4. Extrapolaties van de rPFS, OS en SSE

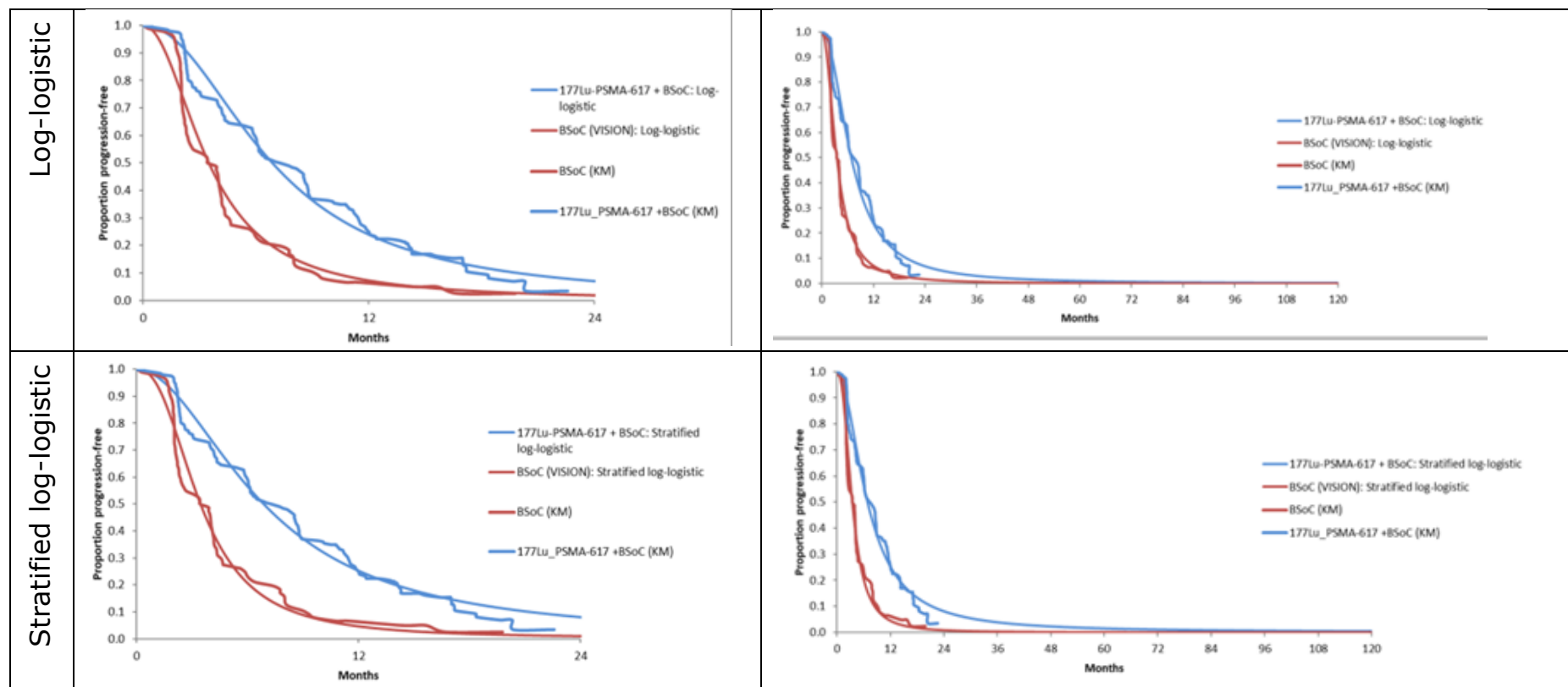
Bijlage Figuur 5. Fit van de parametrische en flexible spline modellen voor de – 1 taxaan

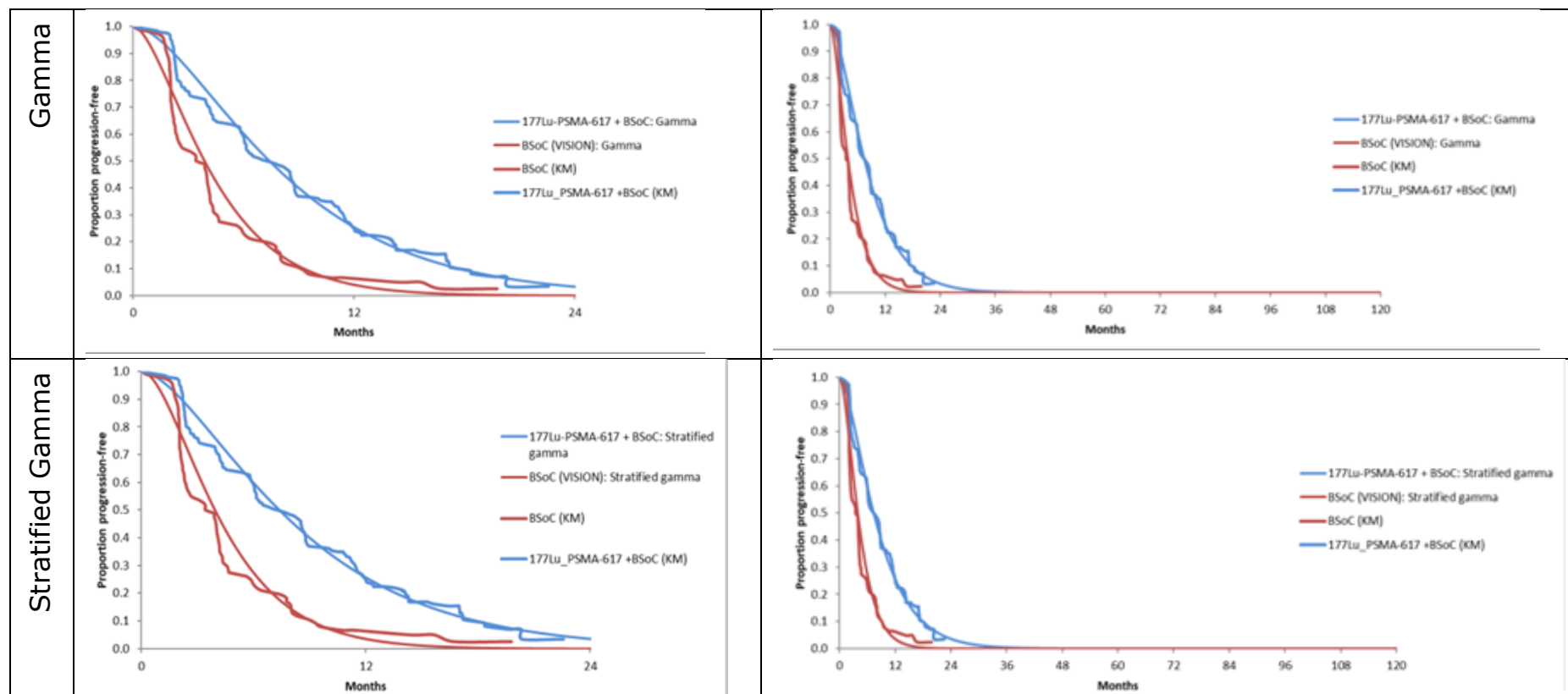


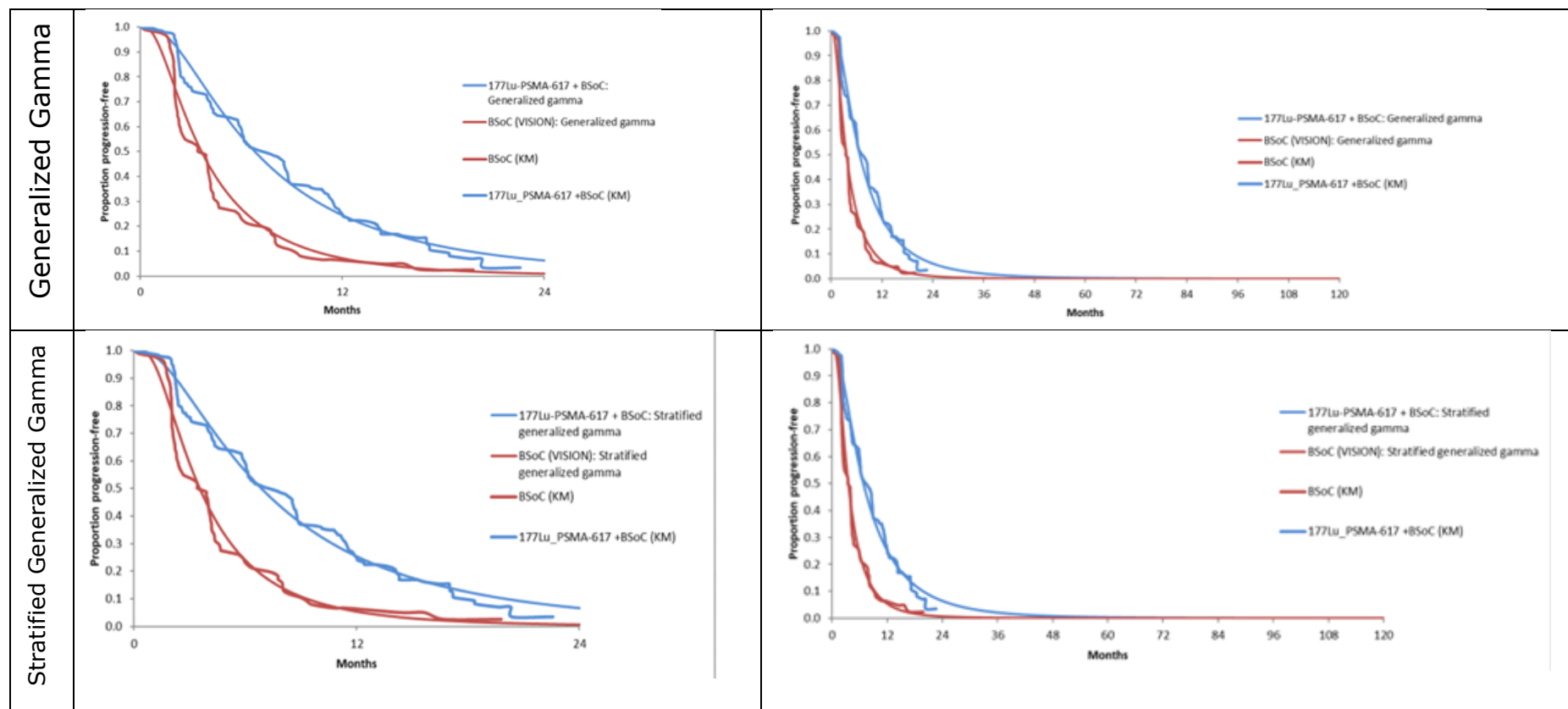


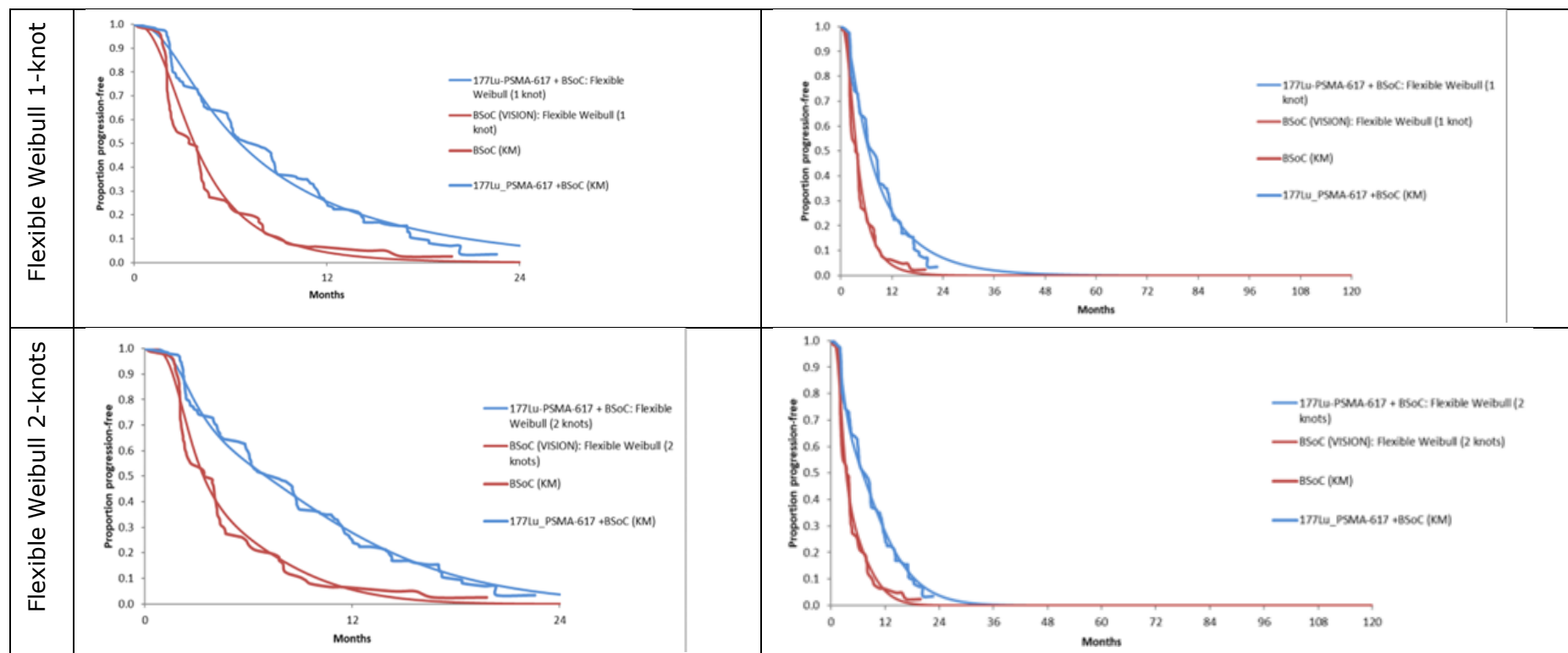


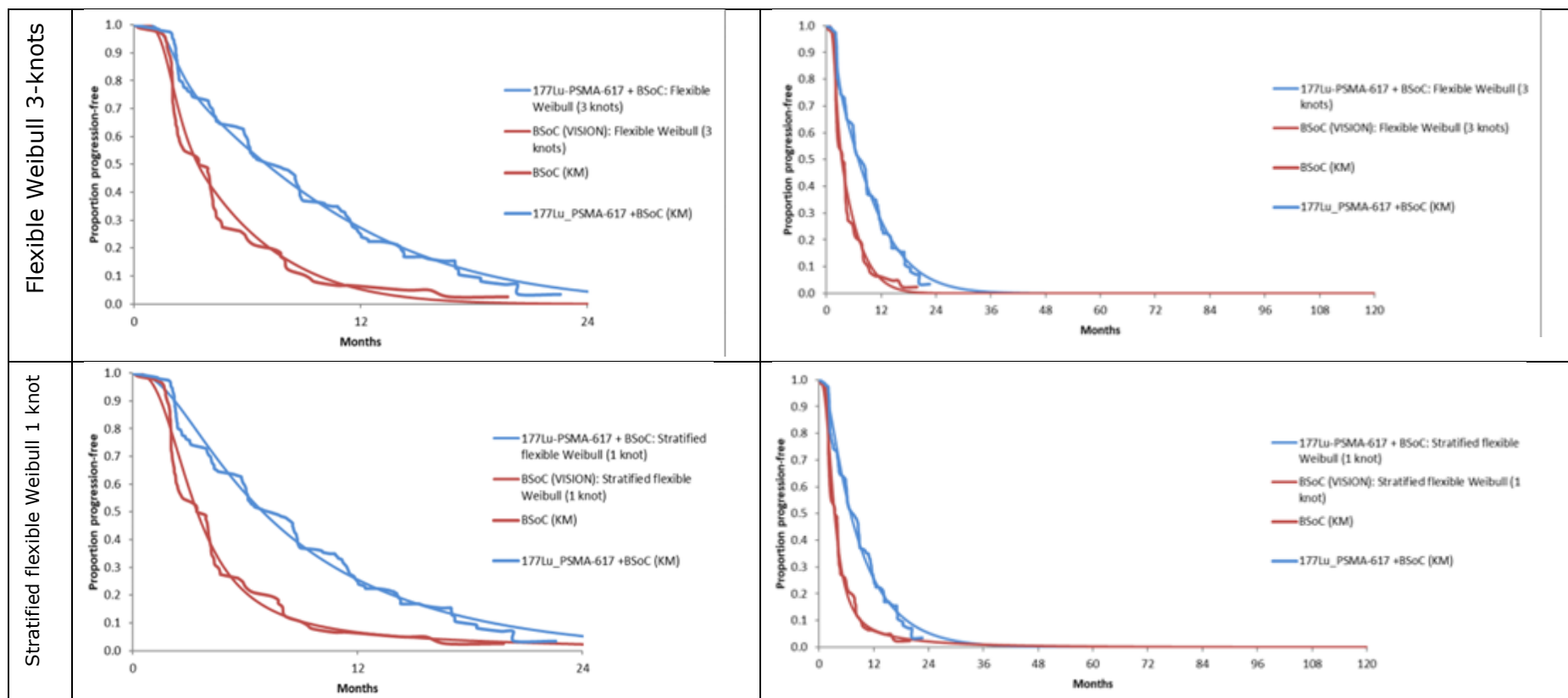


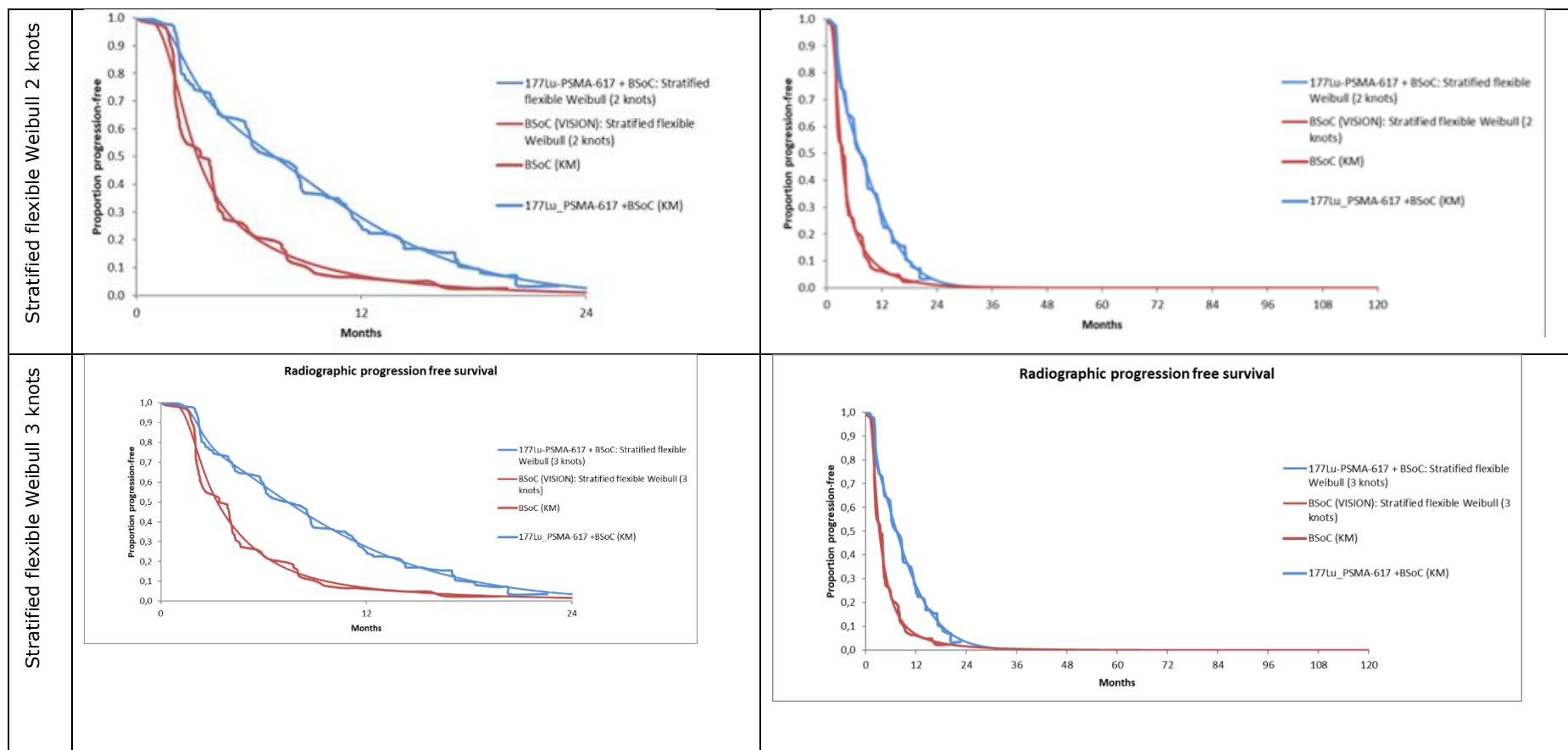




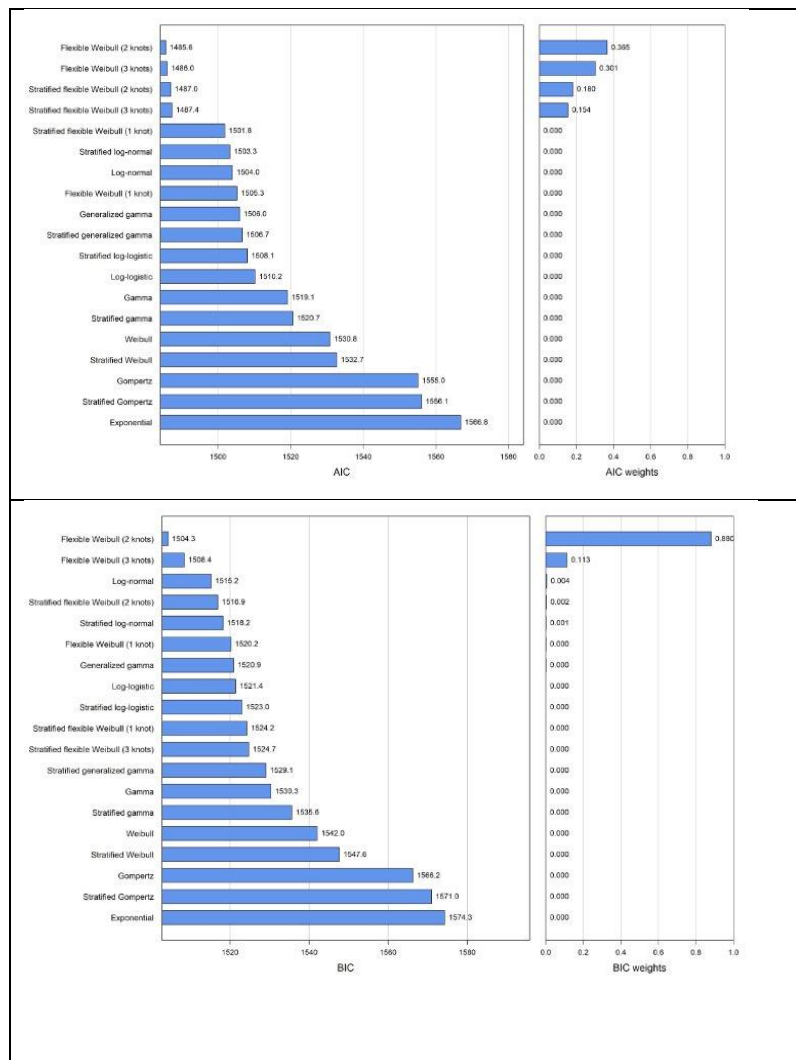




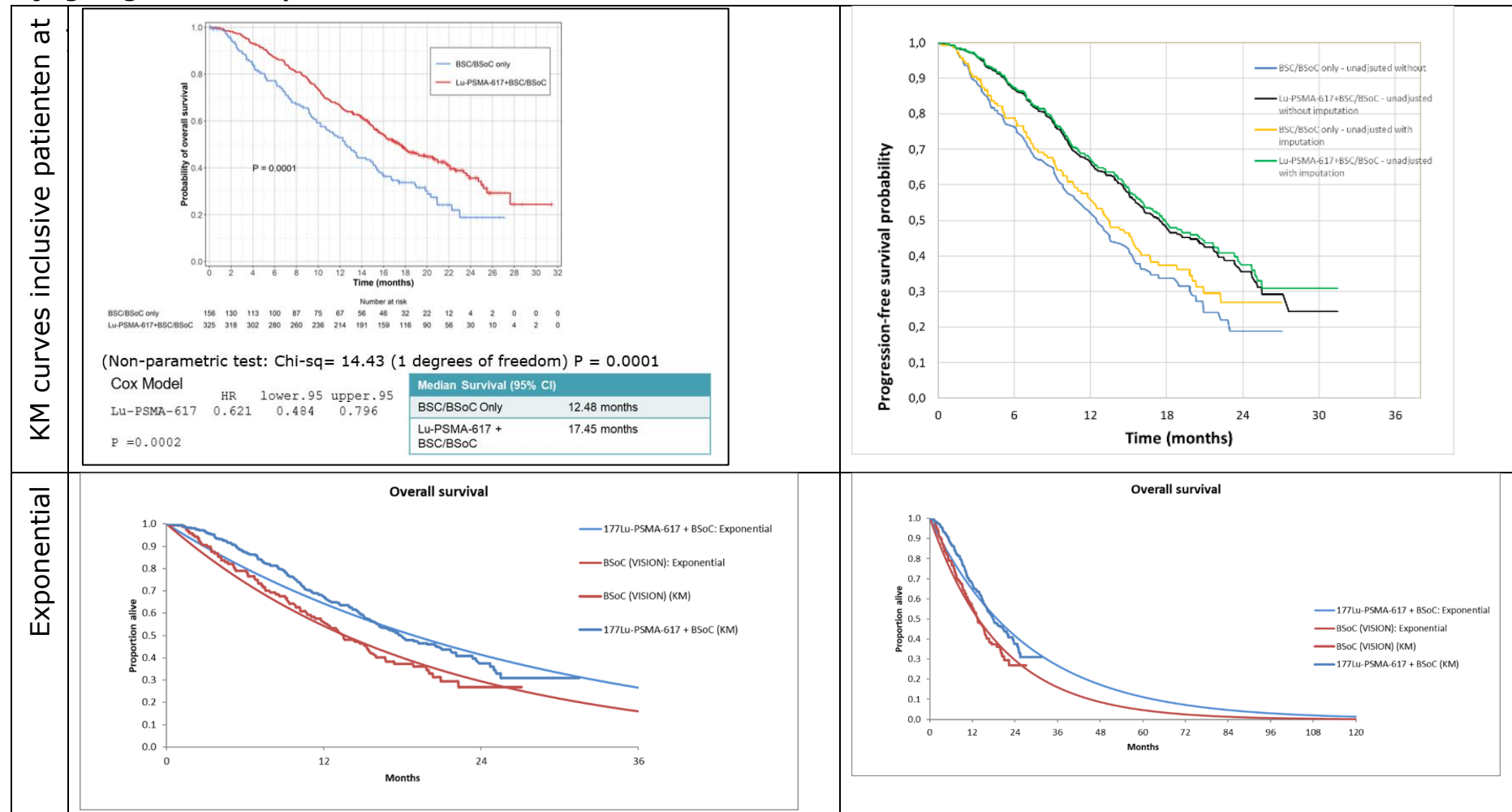


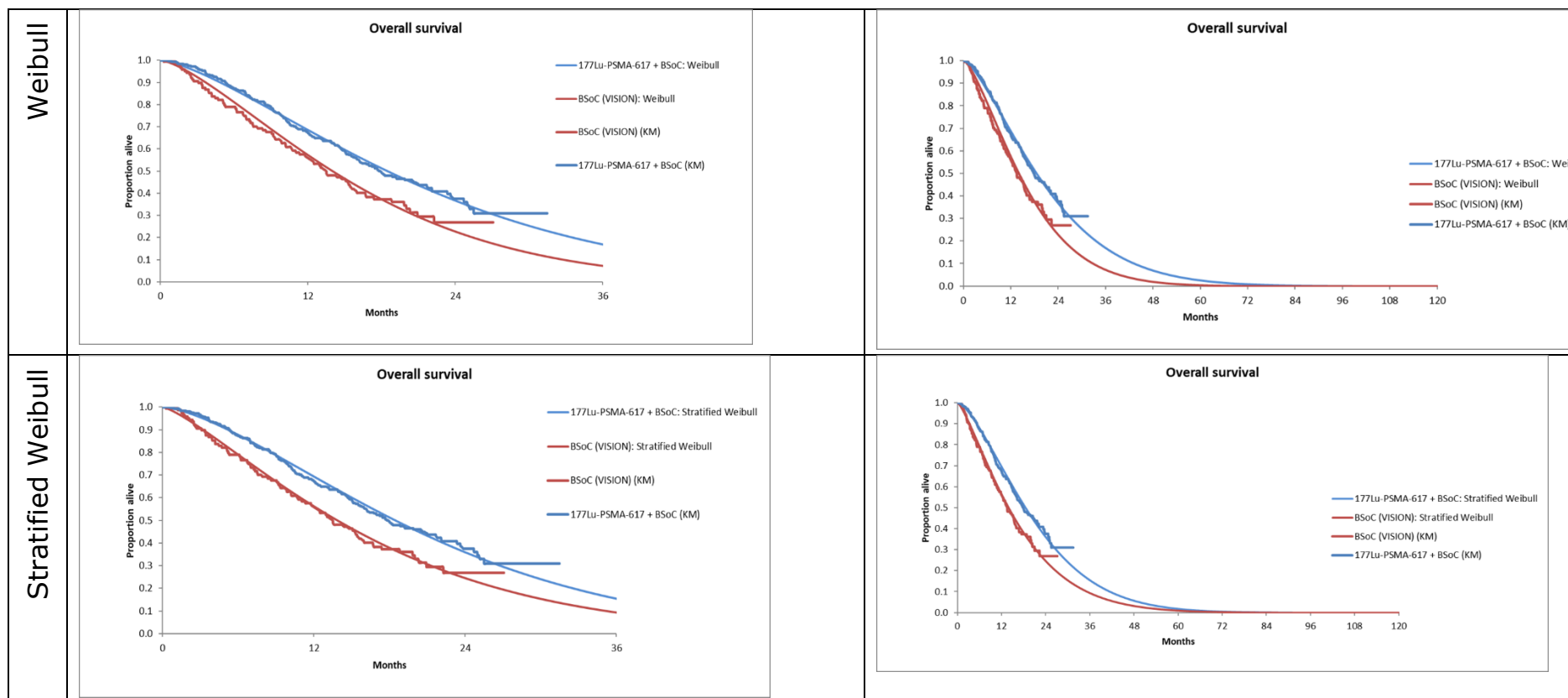


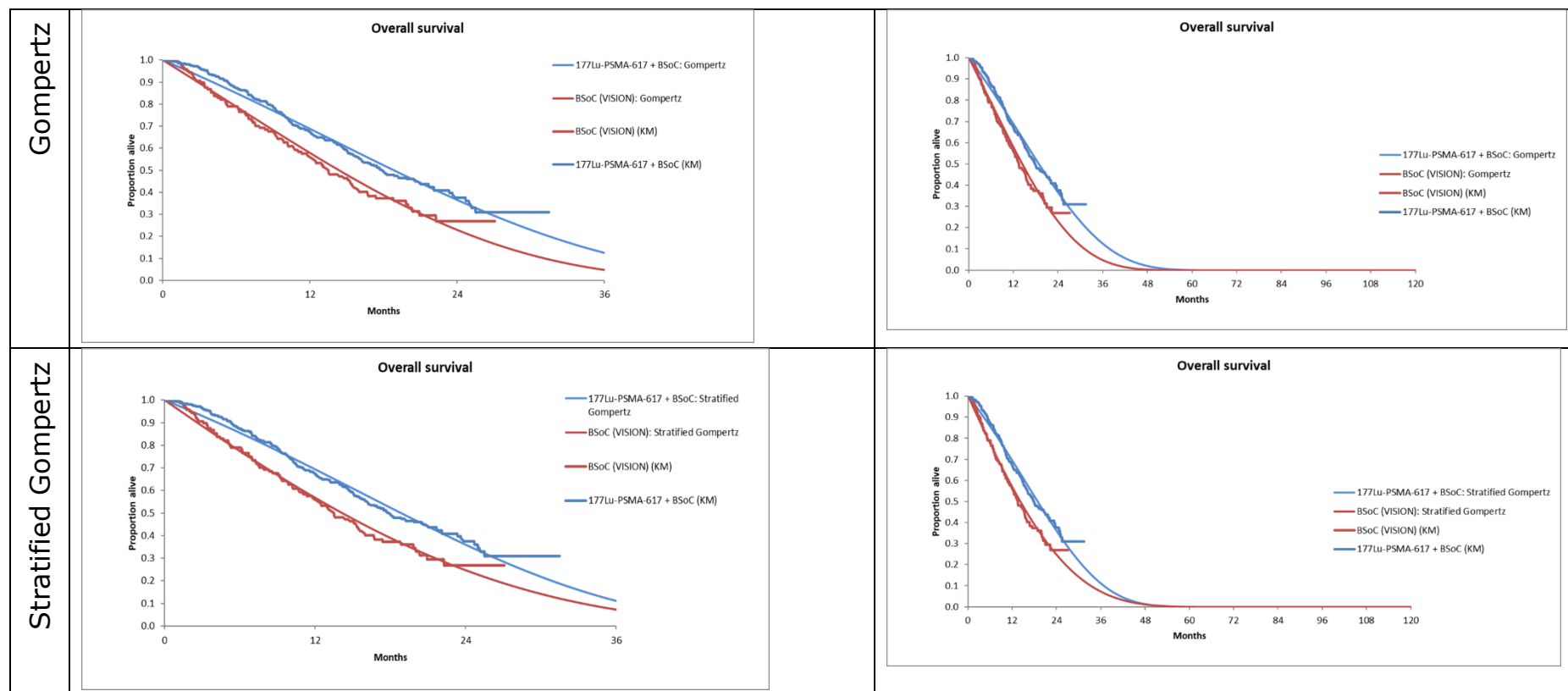
Bijlage Figuur 6. Radiografische Progressie-vrije overleving Model Fit: AIC en BIC (1 taxaan subgroep)

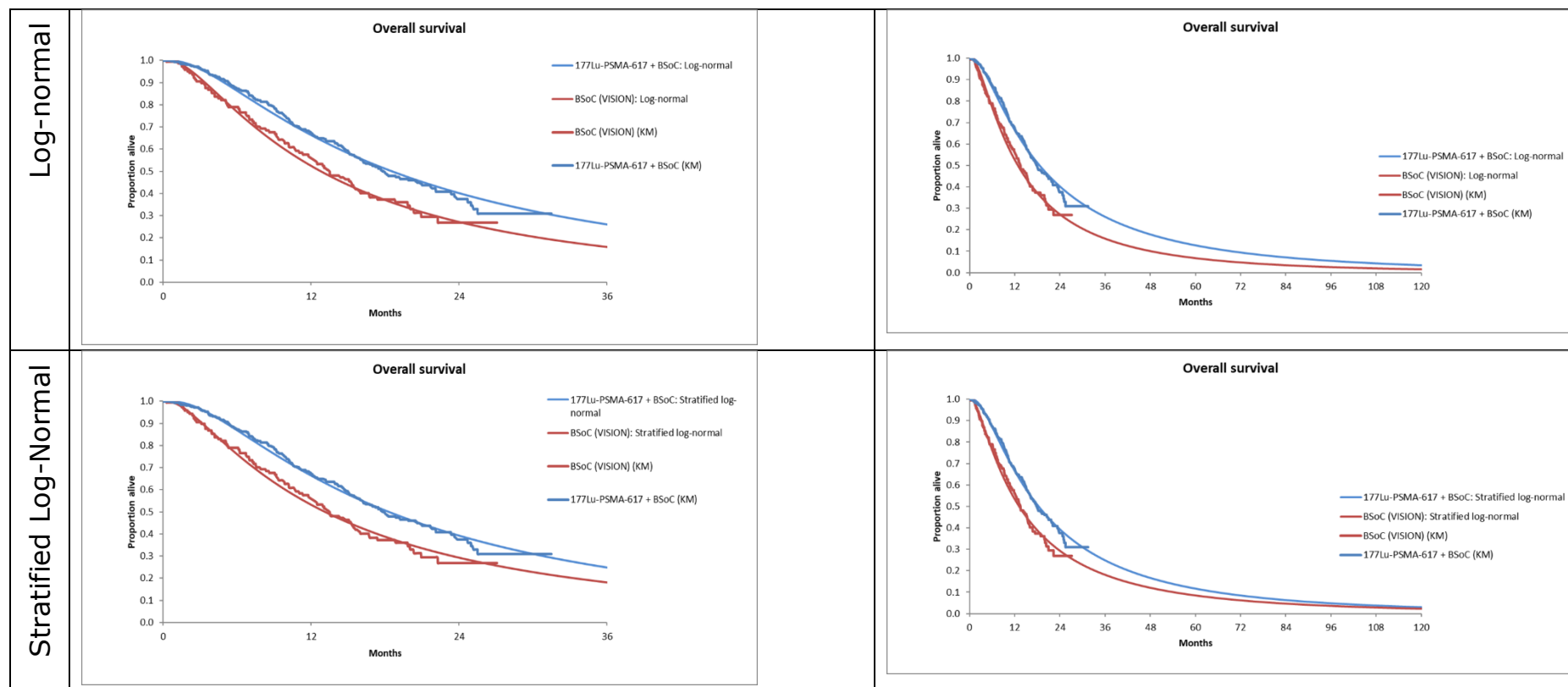


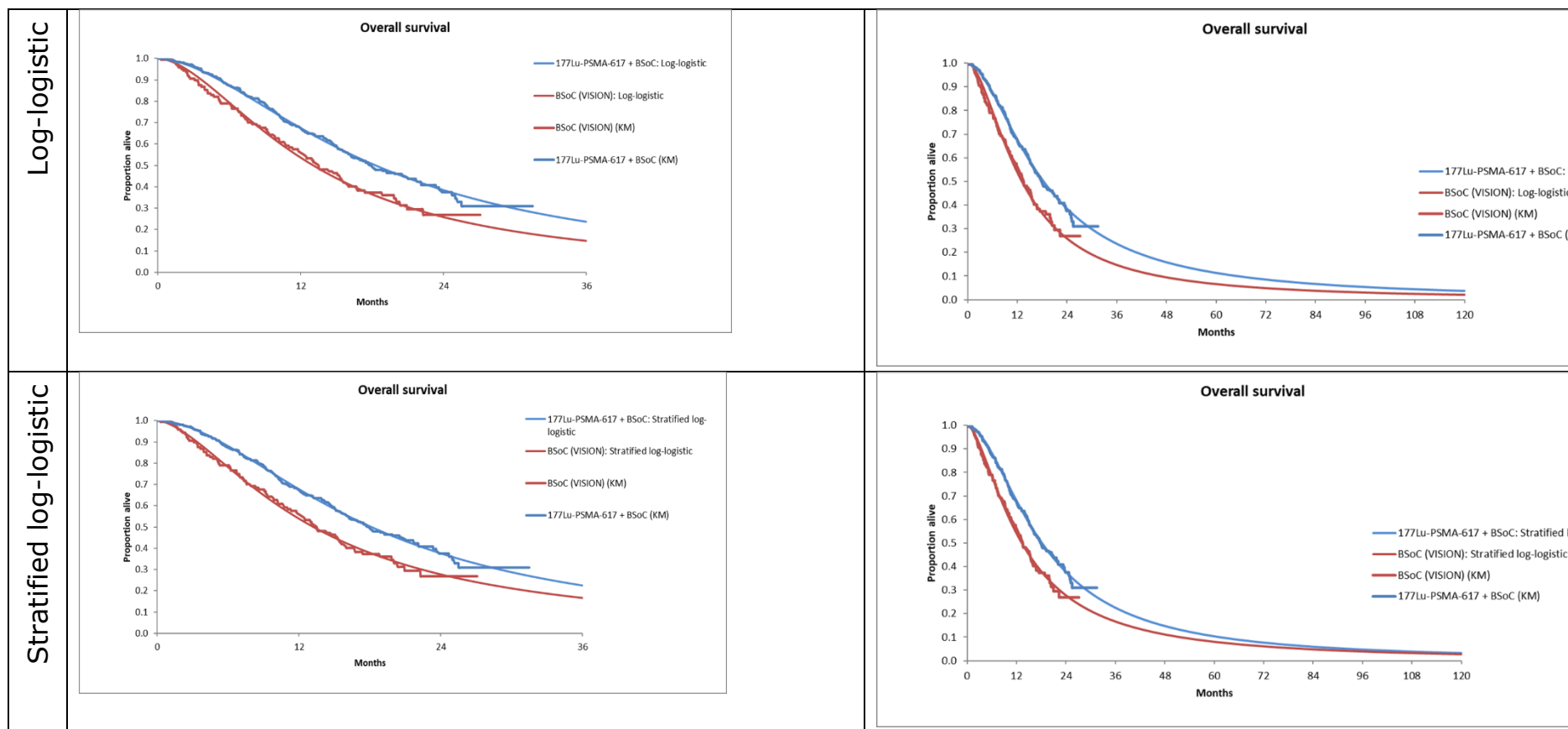
Bijlage Figuur 7. Extrapolaties OS – 1 taxaan

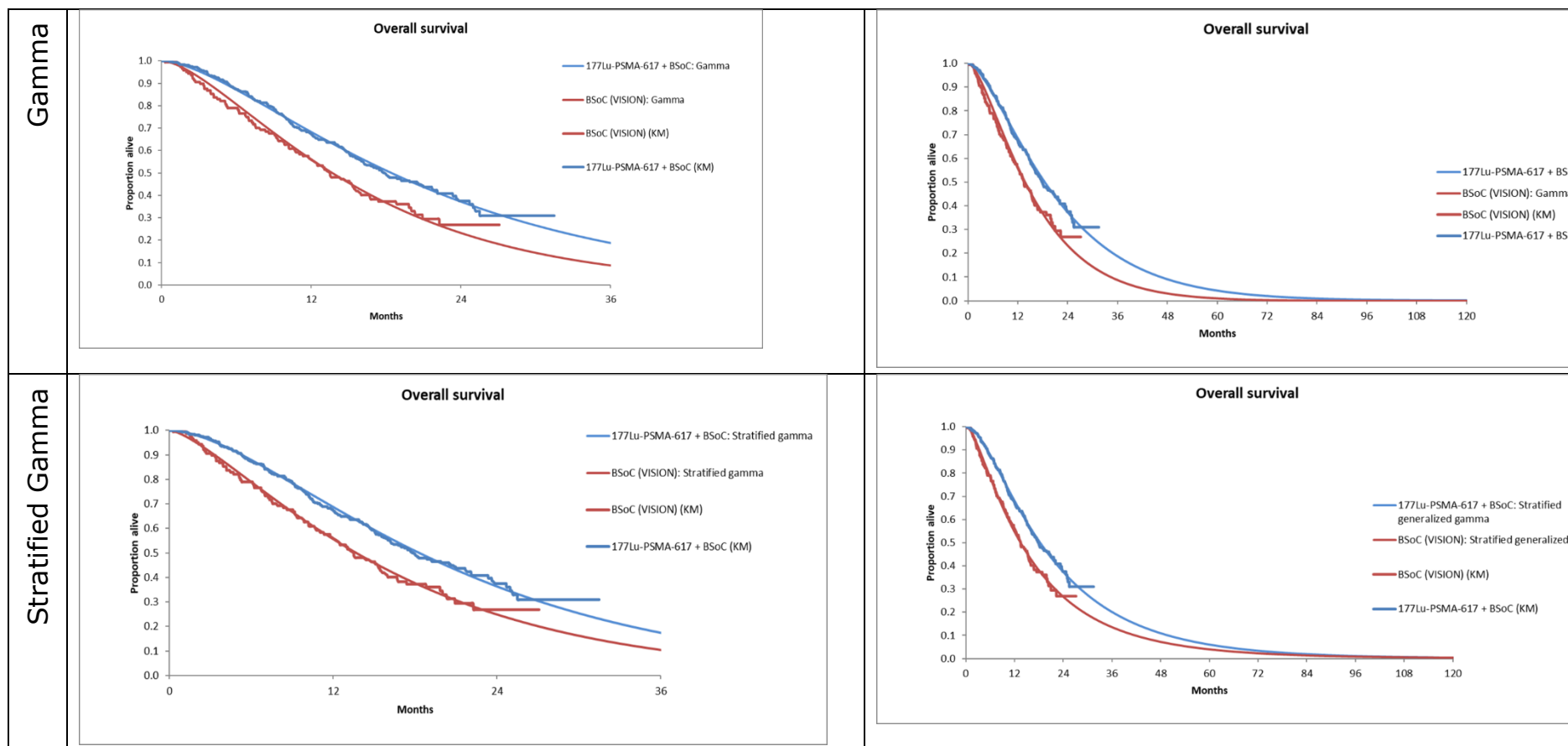


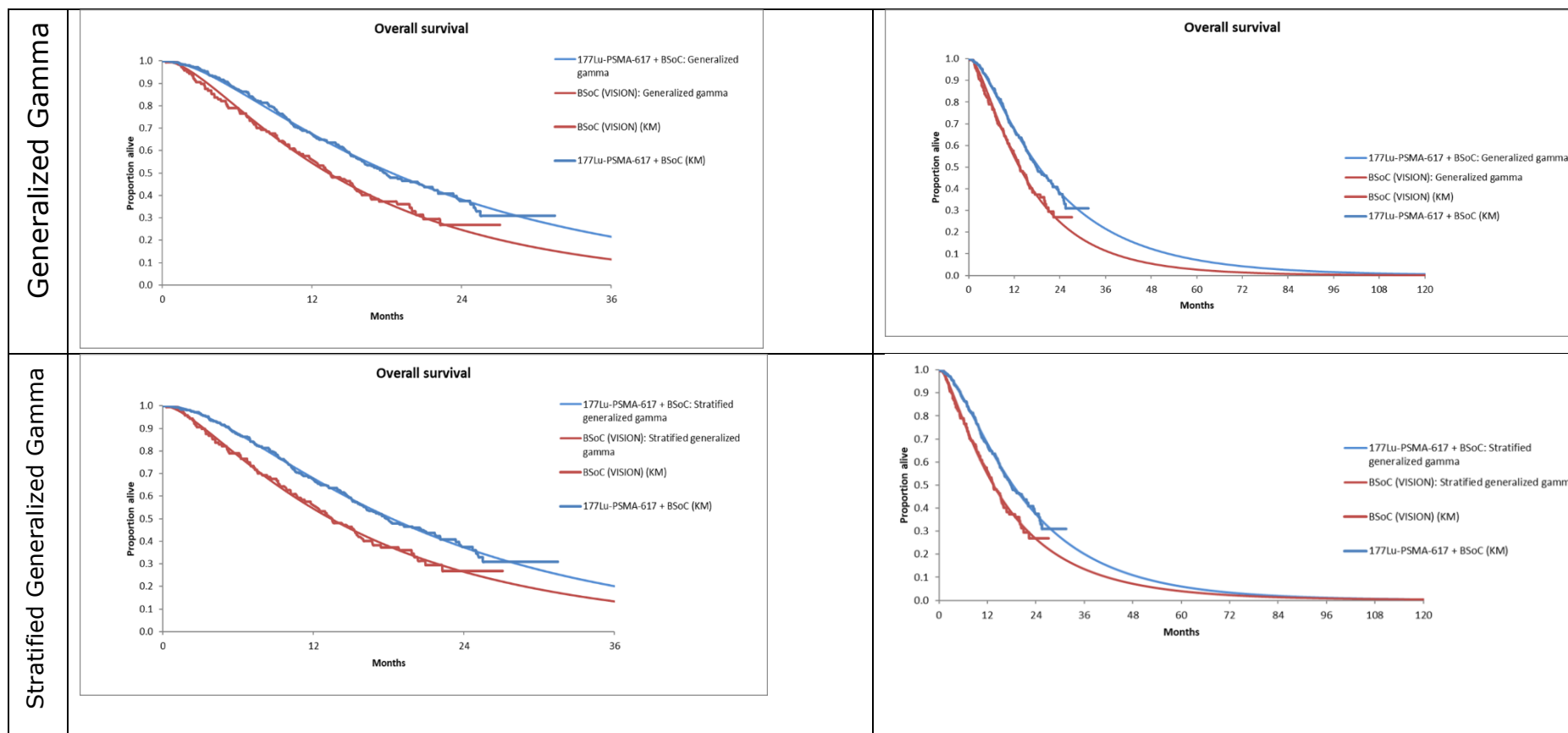


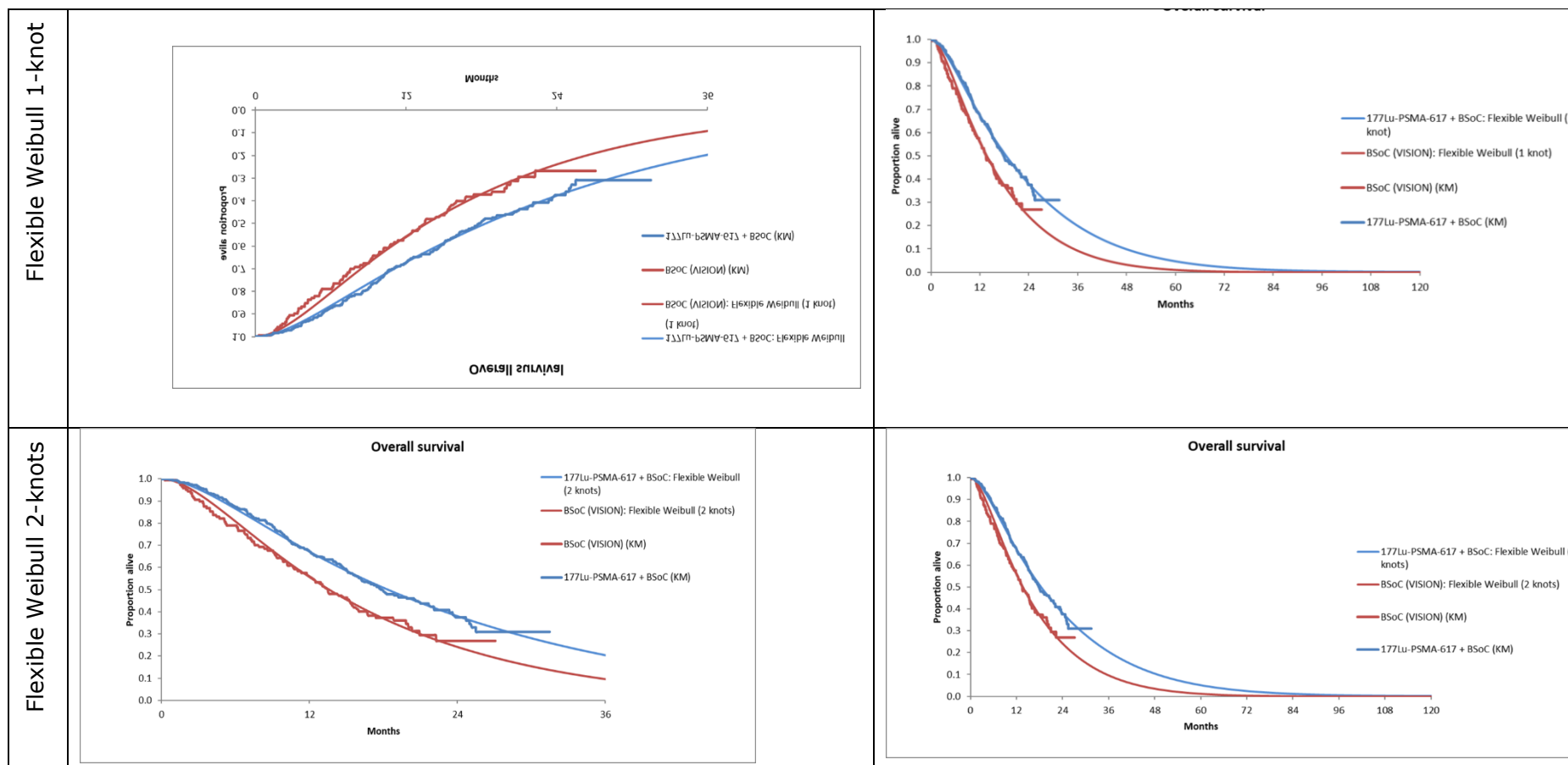


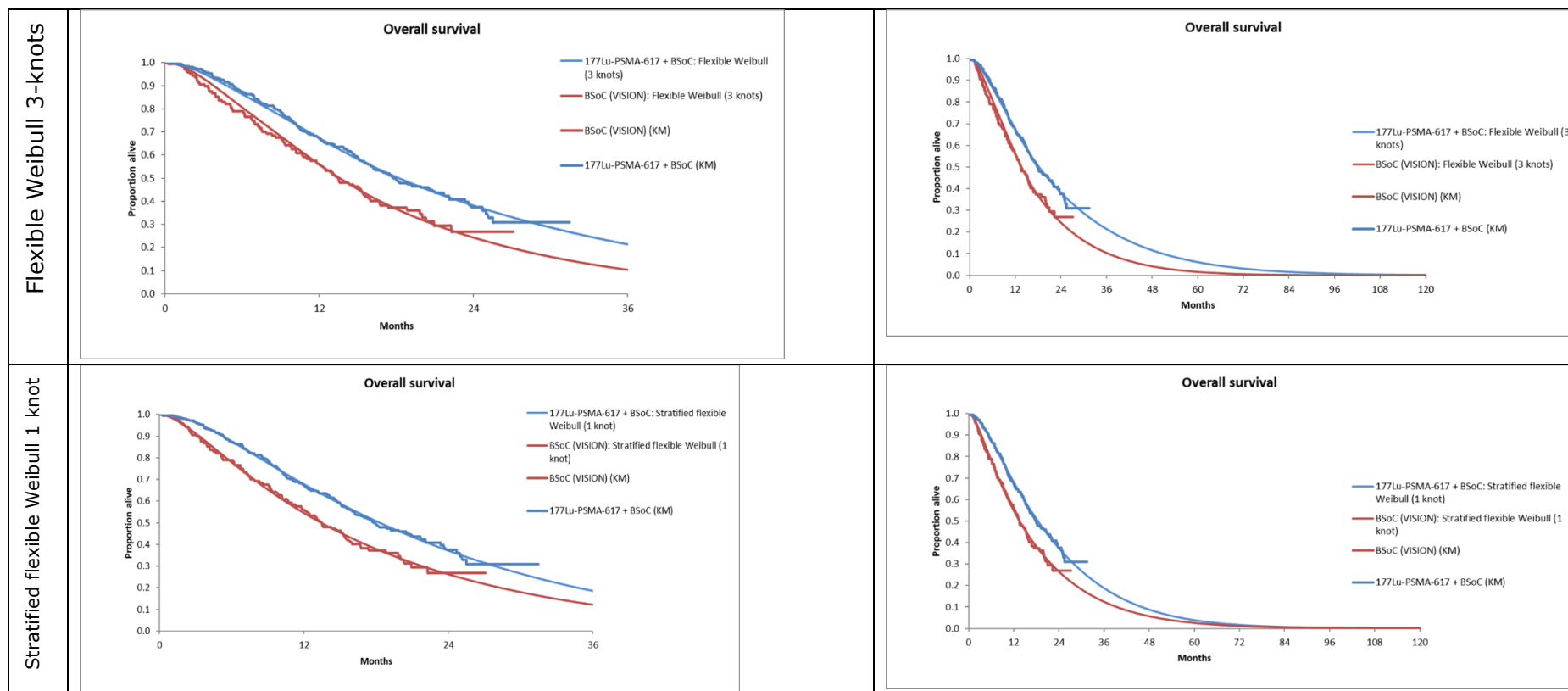


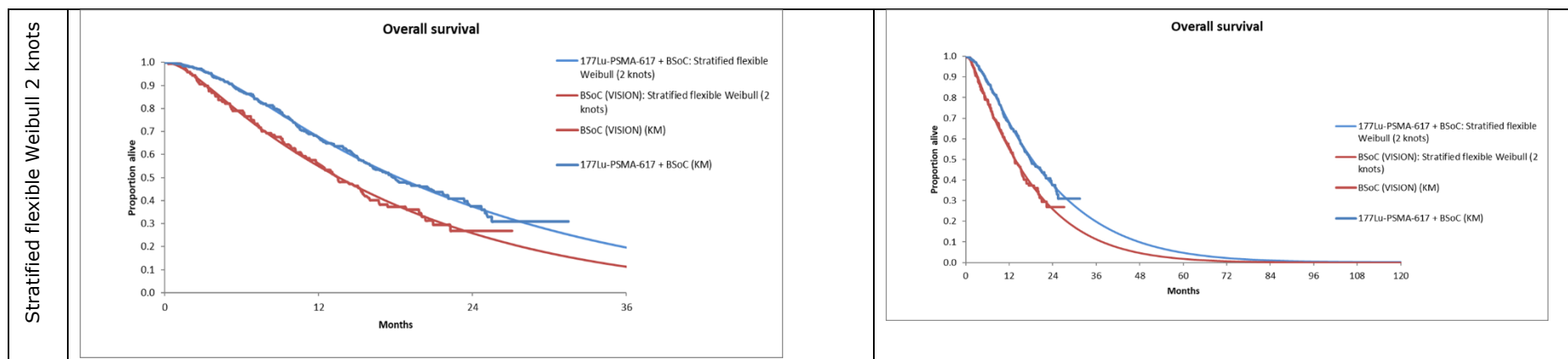




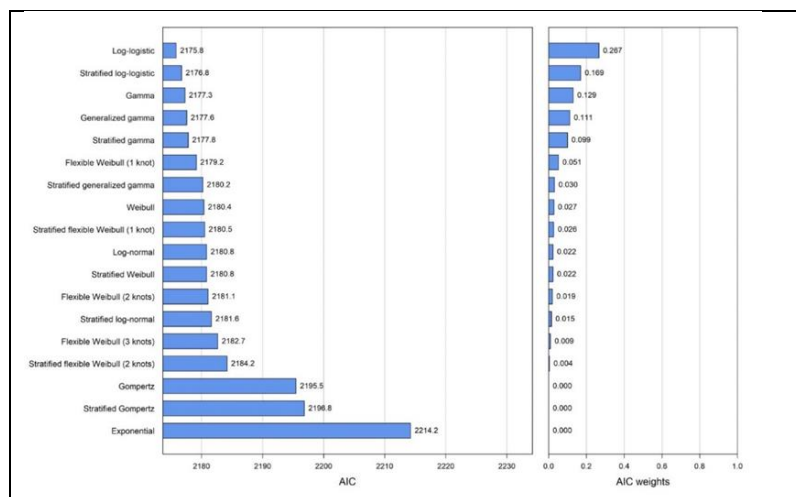


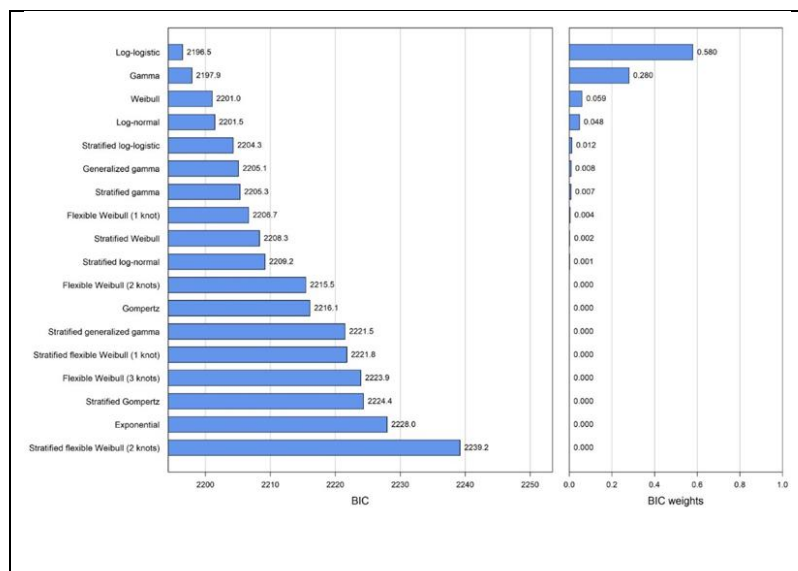






Bijlage Figuur 8. OS Model Fit: AIC en BIC (1 taxaan subgroep)



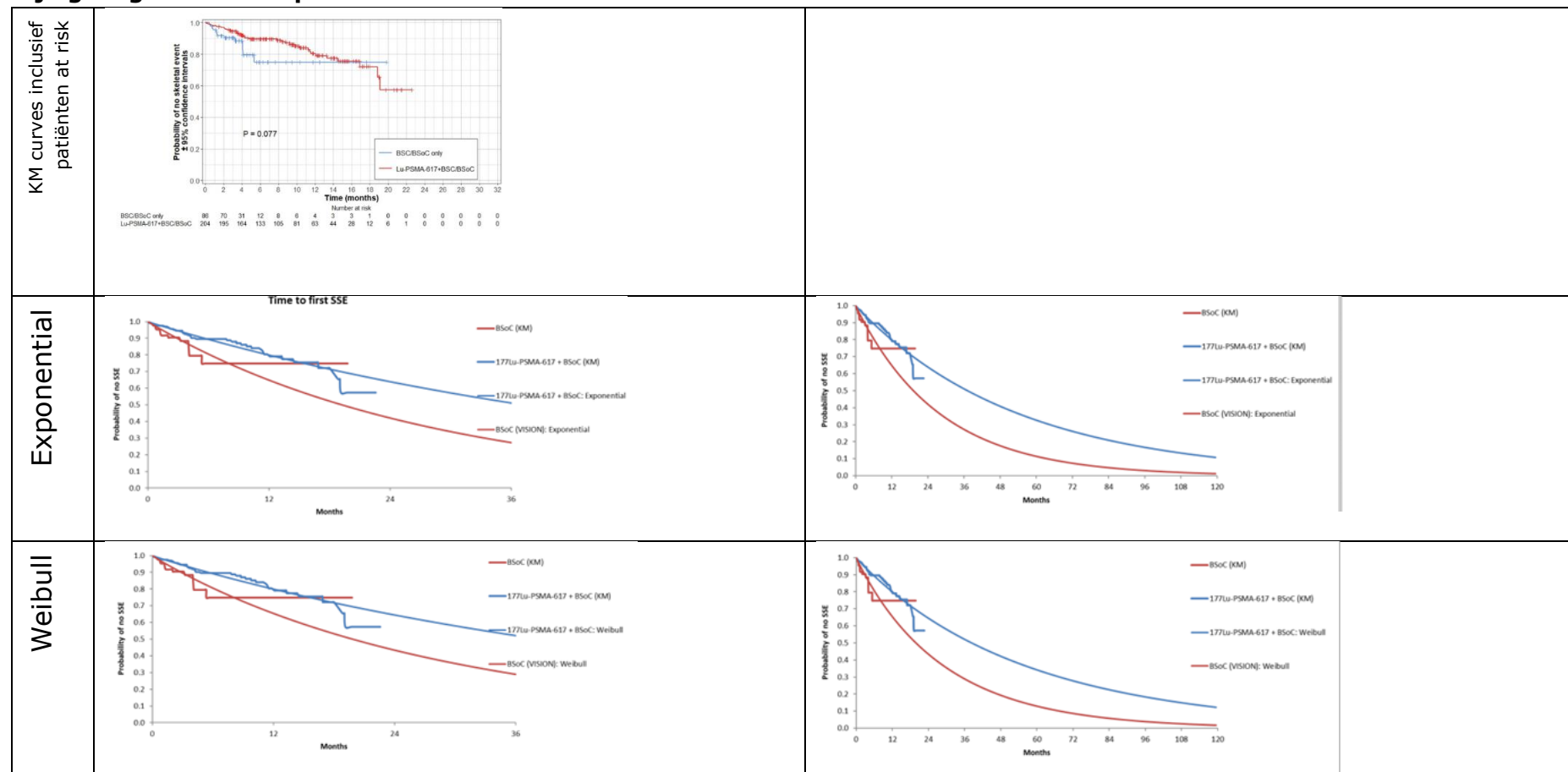


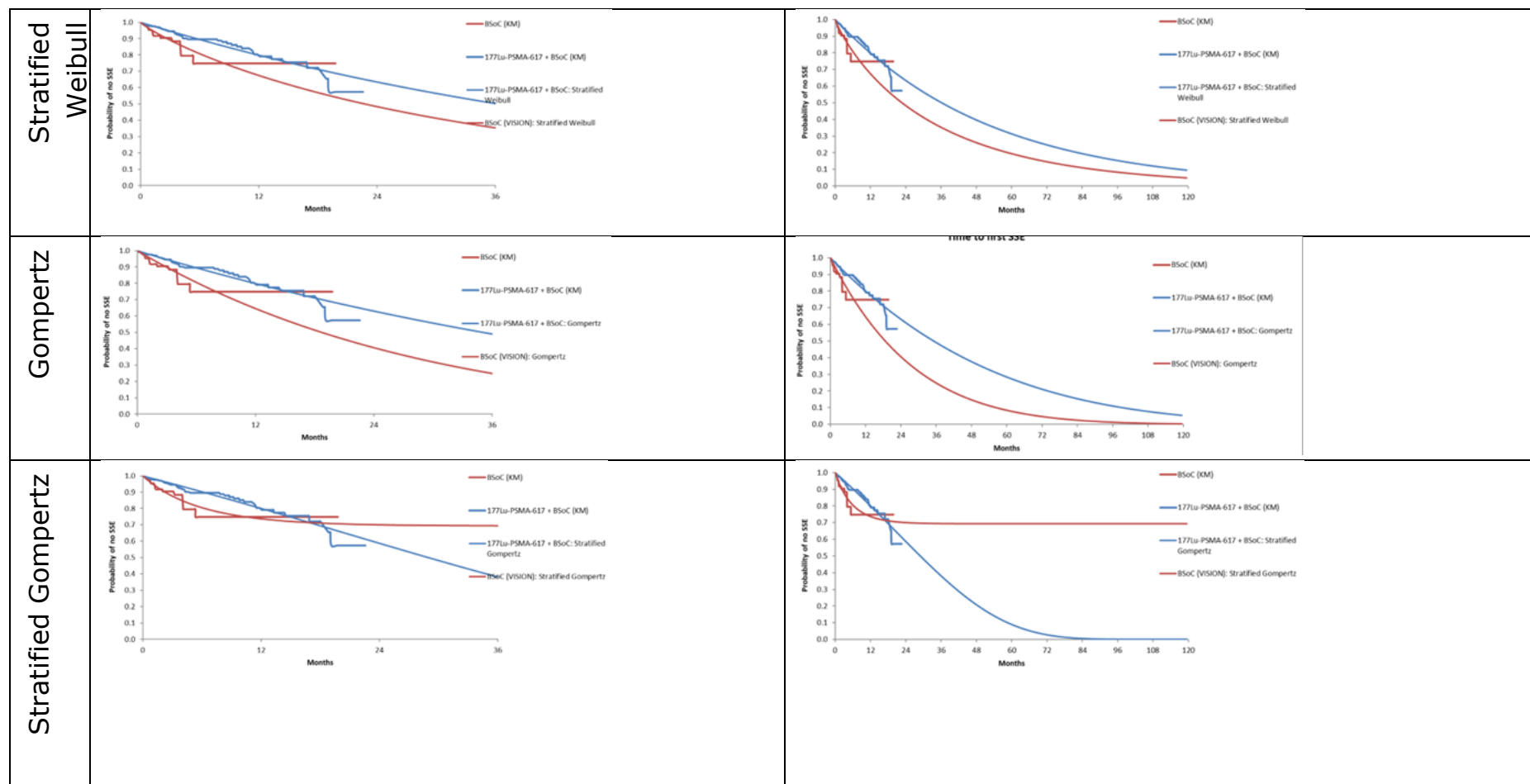
Bijlage Tabel 3. Percentage OS in de verschillende extrapolaties op verschillende tijdstipmoment voor best ondersteunende zorg - 1 taxaan subgroep

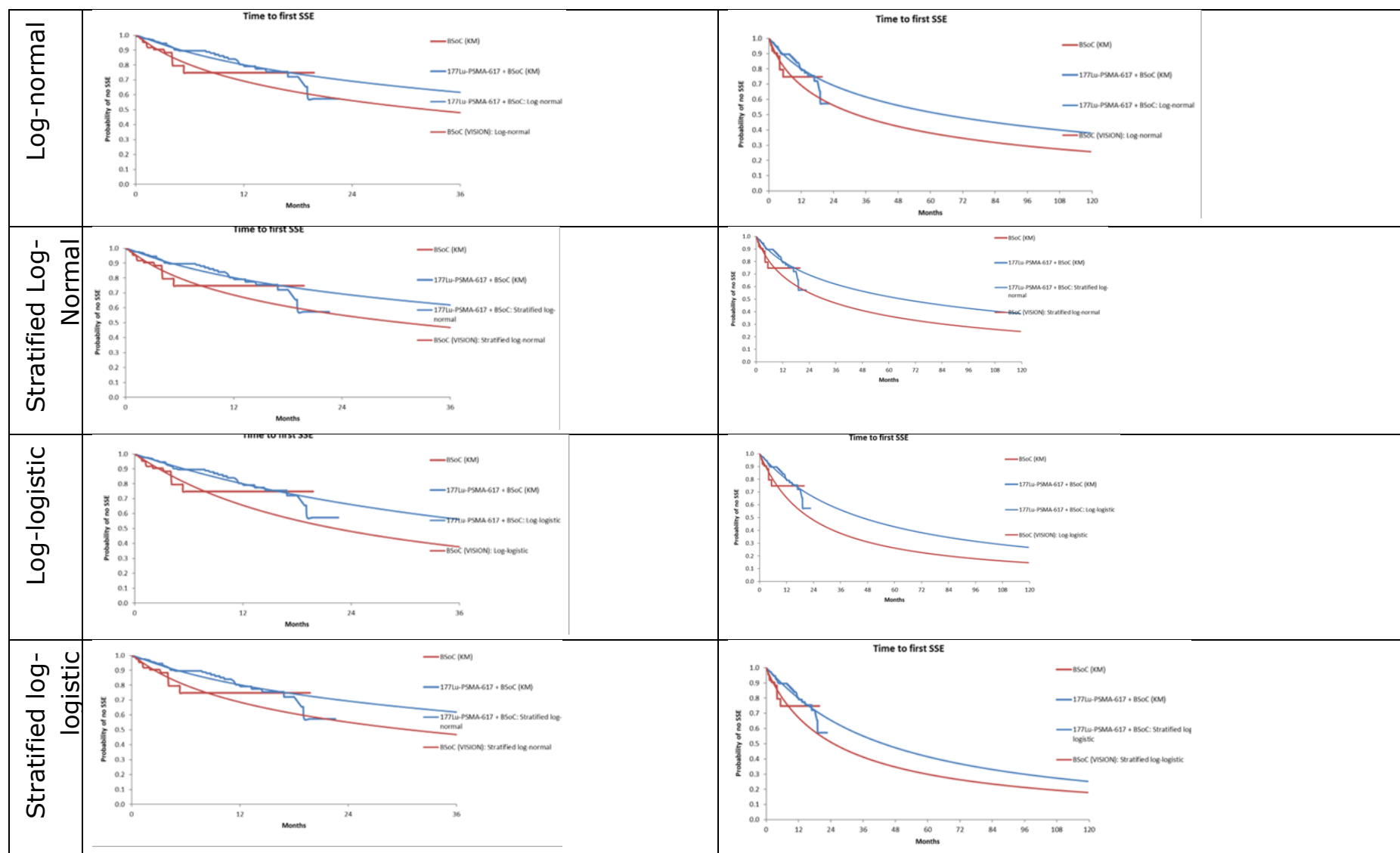
Jaarlijks voorspelde OS (Best ondersteunende zorg arm)										
	Jaar									
Curve	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Exponential	54%	30%	16%	9%	5%	3%	1%	1%	0%	0%
Weibull	57%	23%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified Weibull	56%	25%	9%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Gompertz	58%	23%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified Gompertz	57%	25%	7%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Log-normal	53%	27%	16%	10%	7%	5%	3%	3%	2%	2%
Stratified Log-normal	53%	29%	18%	12%	9%	6%	5%	4%	3%	2%
Log-logistic	54%	26%	15%	10%	7%	5%	4%	3%	3%	2%
Stratified Log-logistic	54%	28%	17%	11%	8%	6%	5%	4%	3%	3%
Gamma	56%	23%	9%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified gamma	56%	25%	11%	4%	2%	1%	0%	0%	0%	0%
Generalized gamma	55%	25%	11%	6%	3%	1%	1%	0%	0%	0%
Stratified generalized gamma	55%	27%	14%	7%	4%	2%	1%	1%	0%	0%
Flexible Weibull (1 knot)	56%	24%	9%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%

Flexible Weibull (2 knots)	56%	24%	10%	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Flexible Weibull (3 knots)	56%	25%	11%	4%	2%	1%	0%	0%	0%	0%
Stratified flexible Weibull (1 knot)	55%	26%	12%	6%	3%	1%	0%	0%	0%	0%
Stratified flexible Weibull (2 knots)	55%	26%	11%	5%	2%	1%	0%	0%	0%	0%

Bijlage Figuur 9. Extrapolaties SSE – 1 taxaan



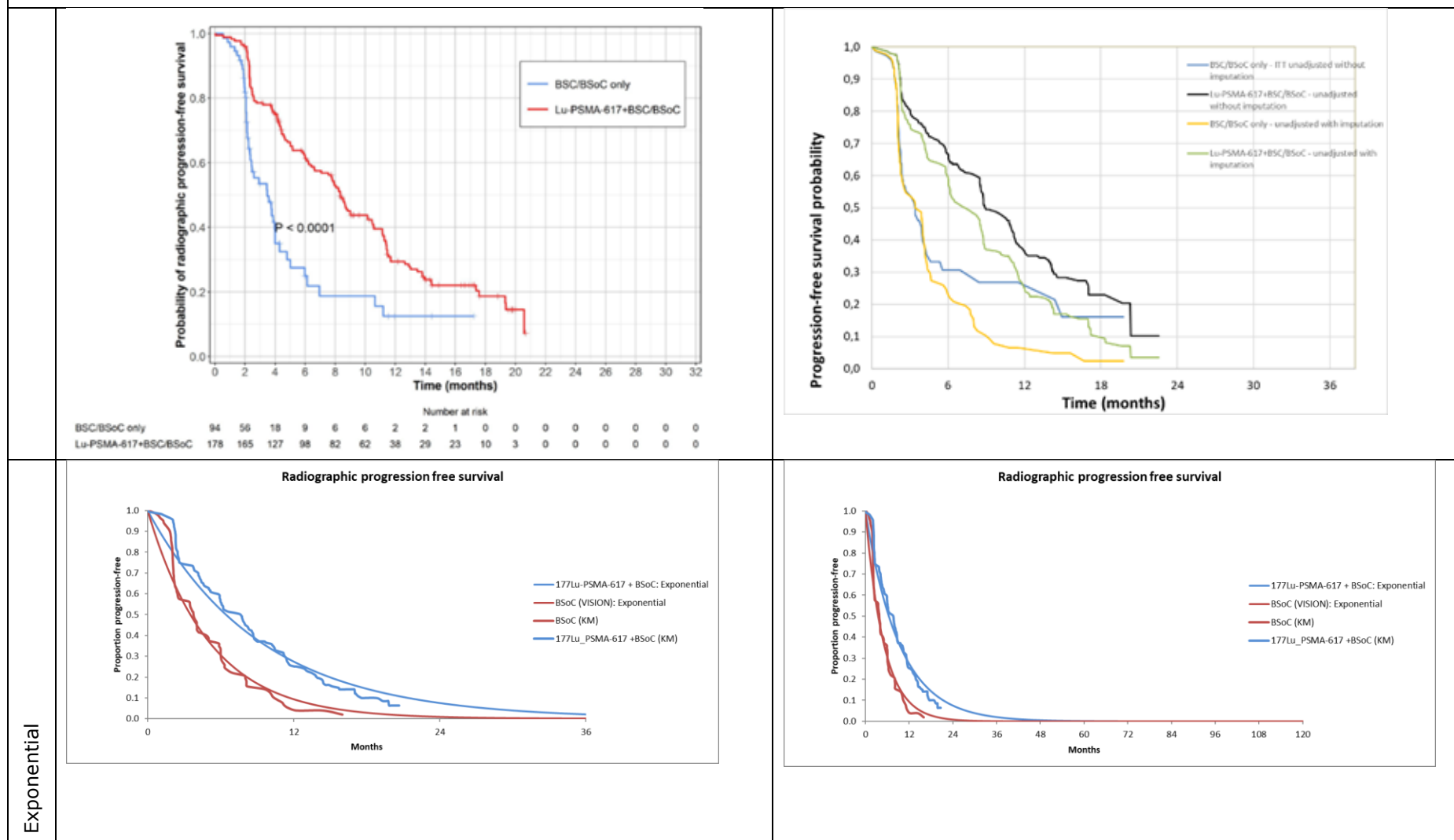


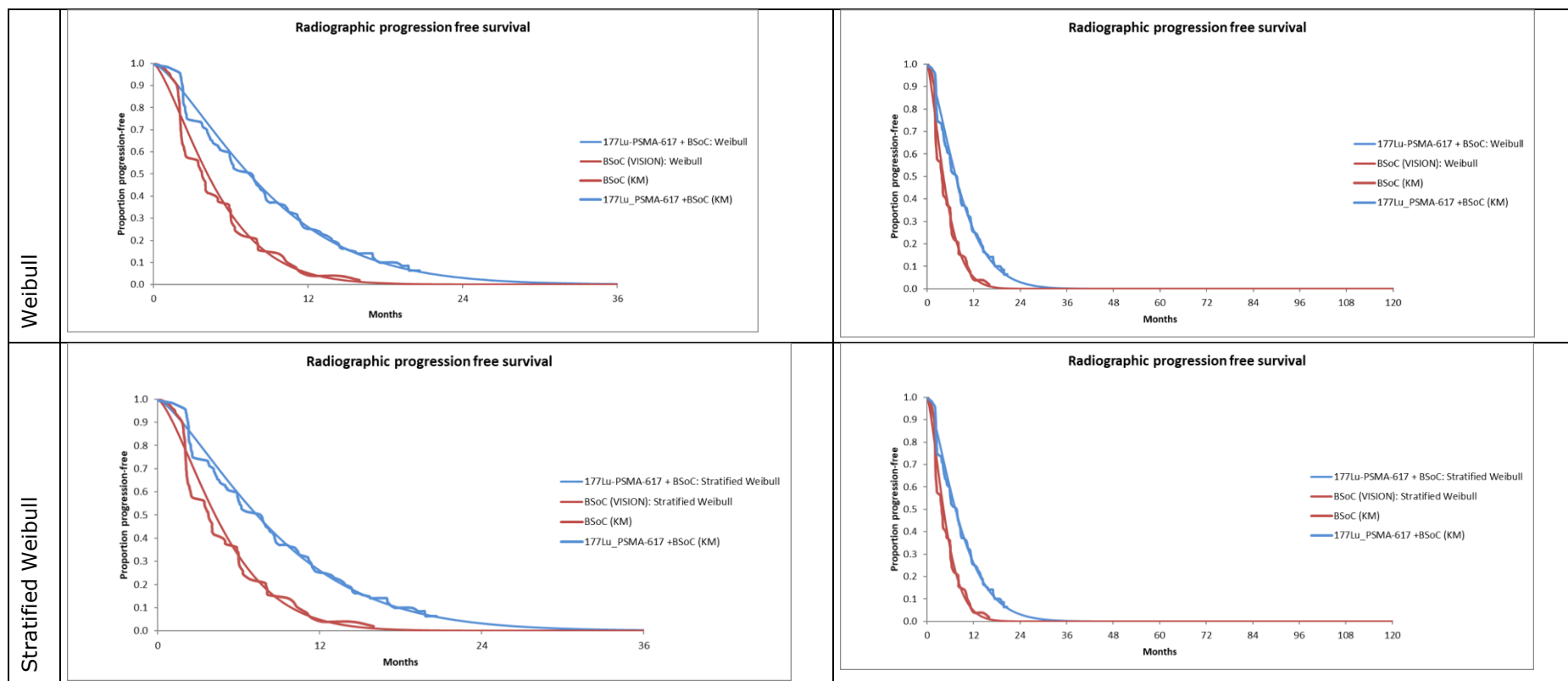


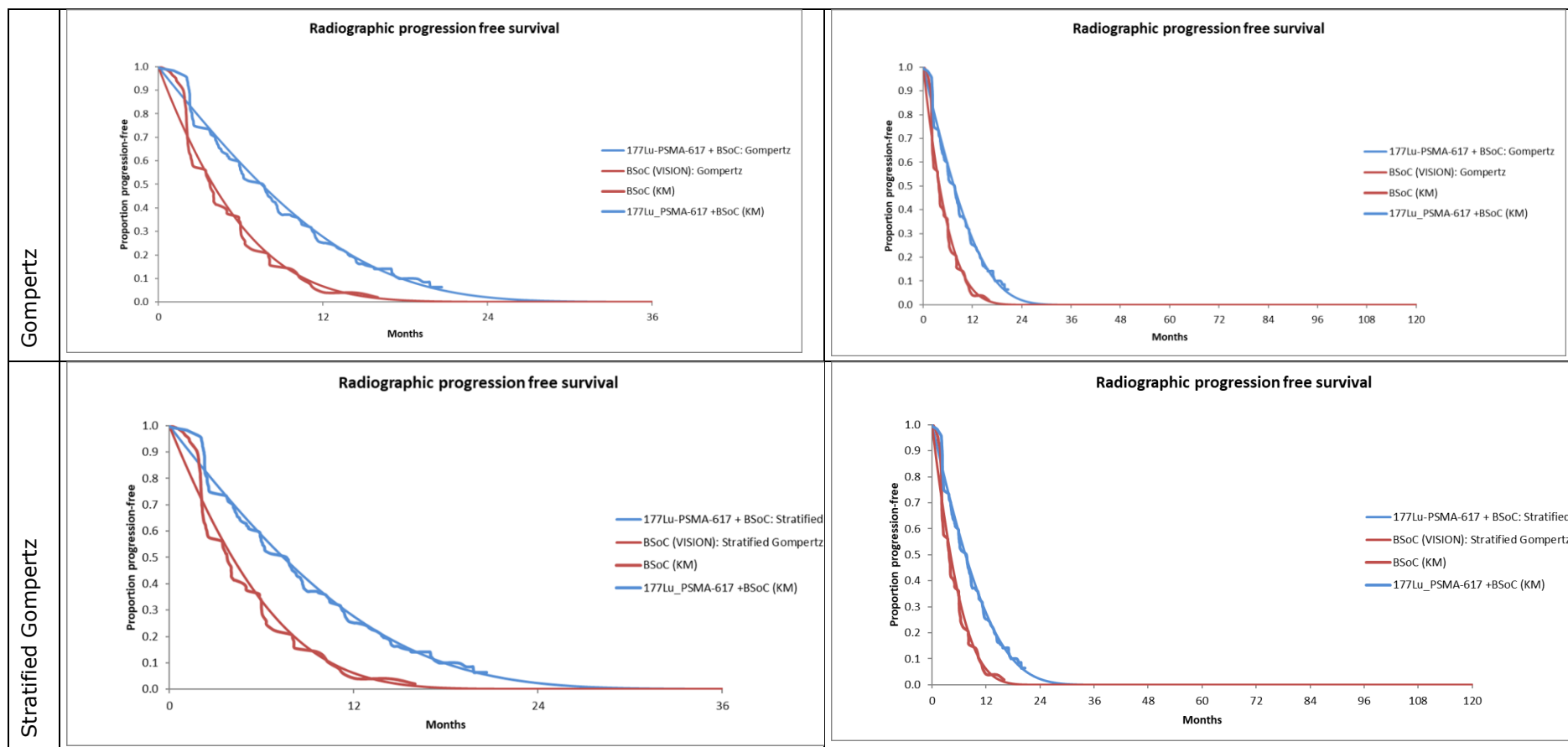
Gamma		
Stratified Gamma		
Generalized Gamma		
Stratified Generalized		

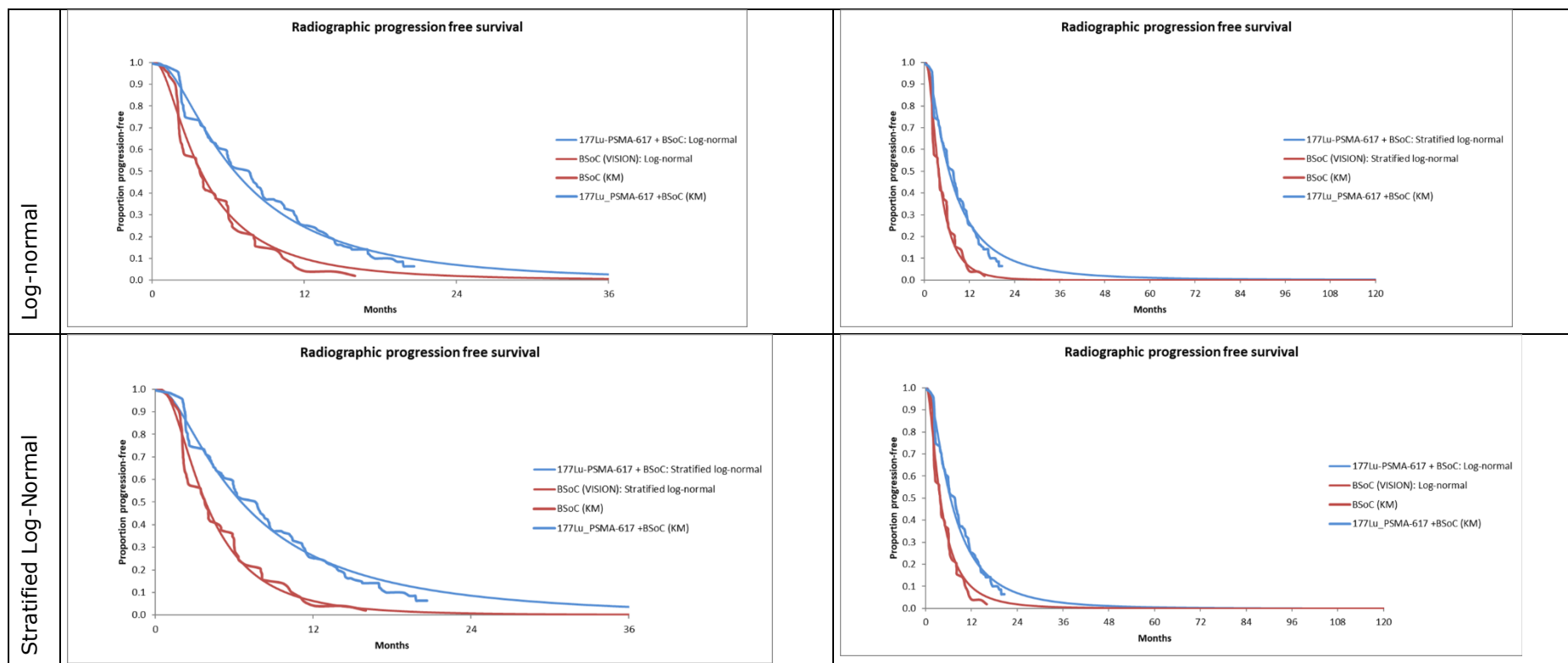
Flexible Weibull 1-knot				
Flexible Weibull 2-knots				
Flexible Weibull 3-knots				
Stratified flexible Weibull 1 knot				

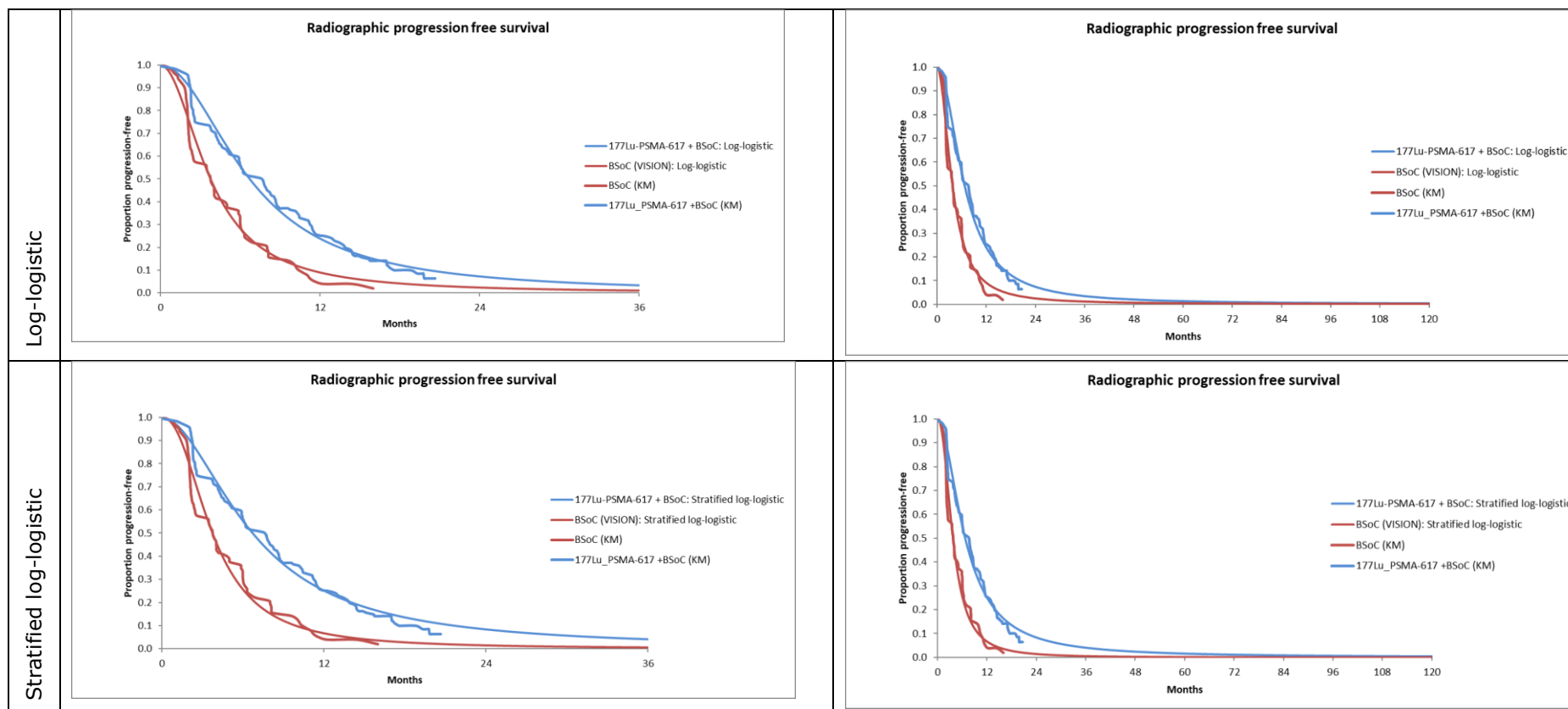
Bijlage Figuur 9. Extrapolaties rPFS – 2 taxanen

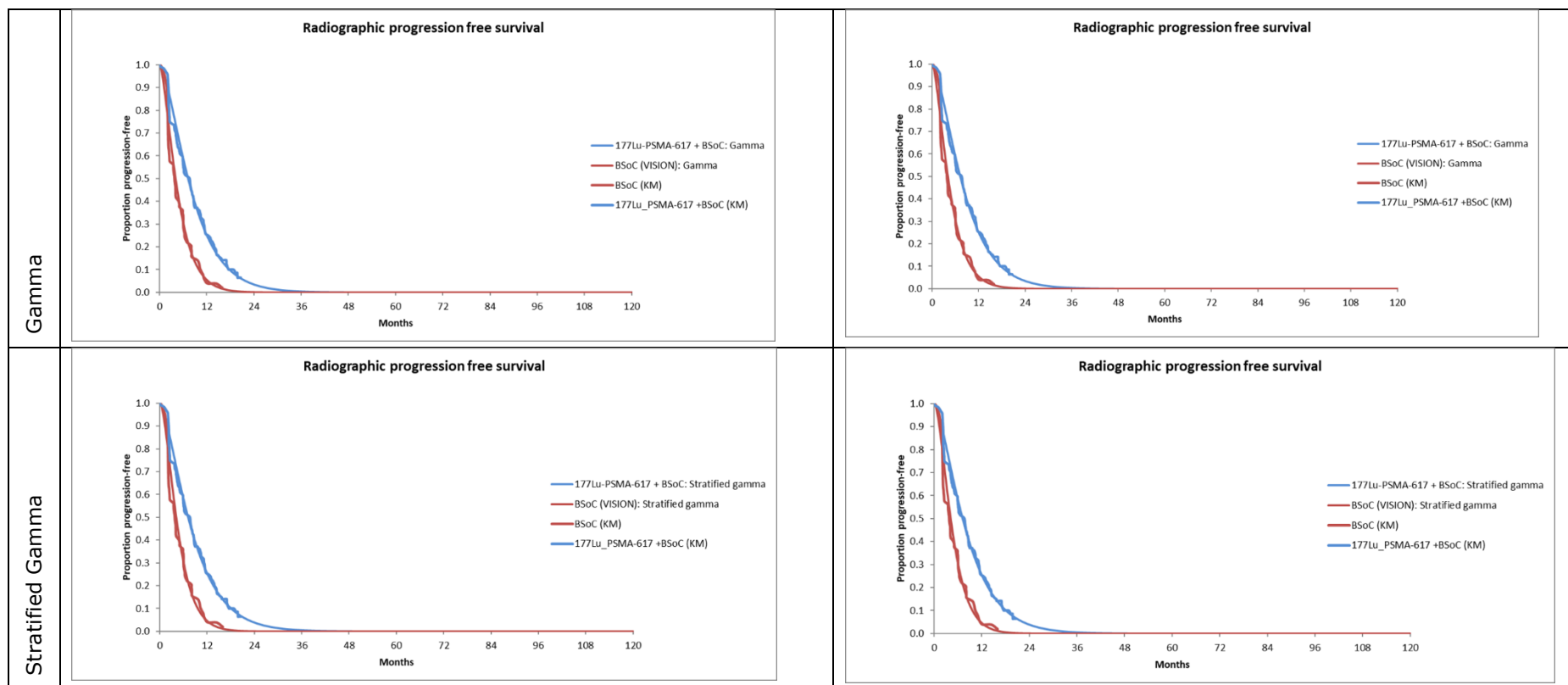


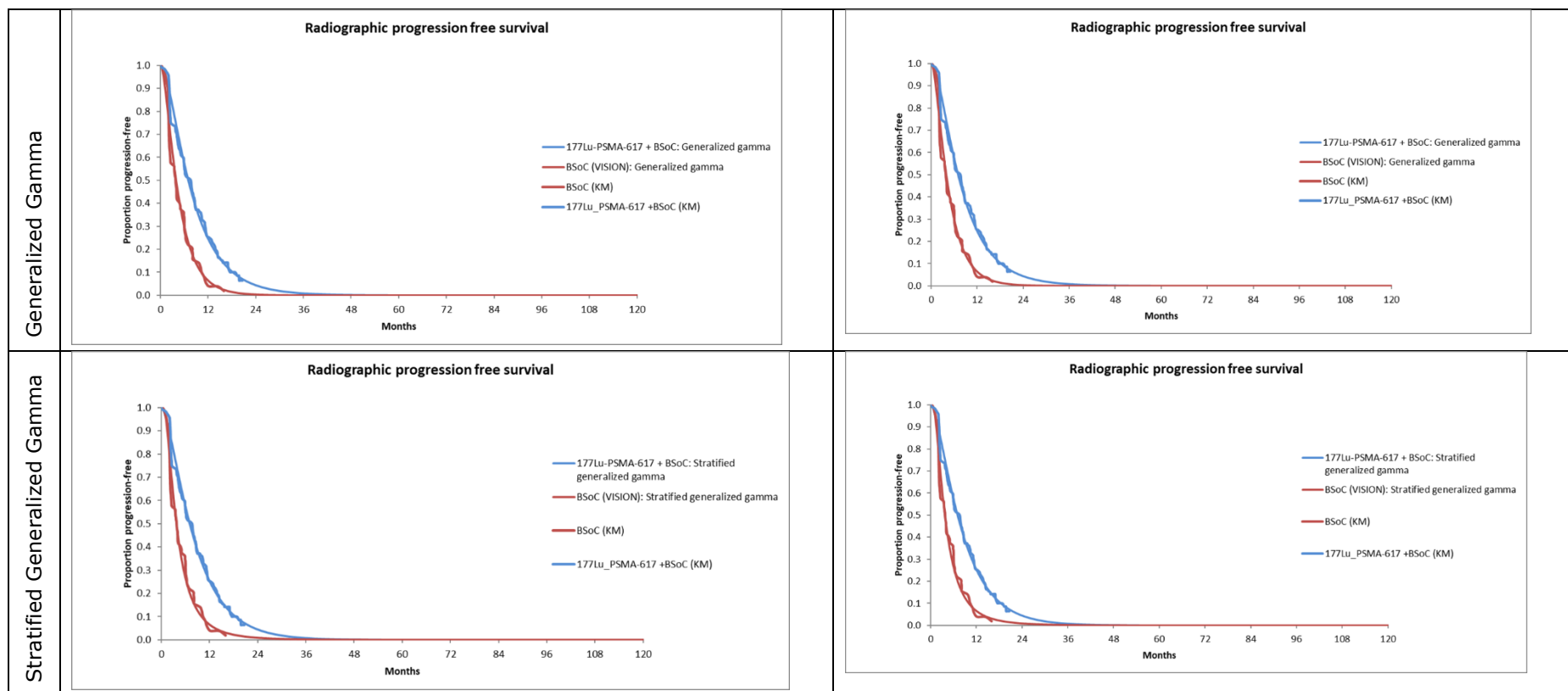


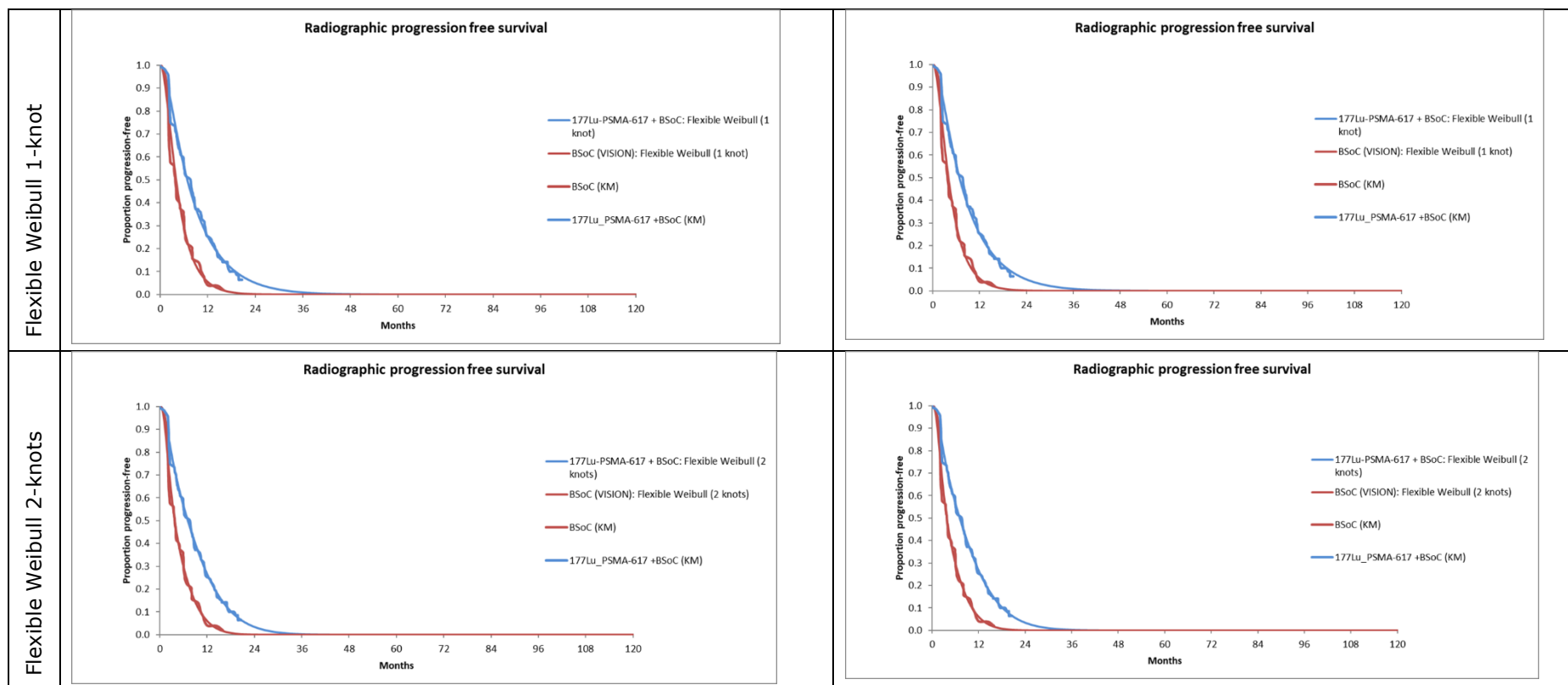


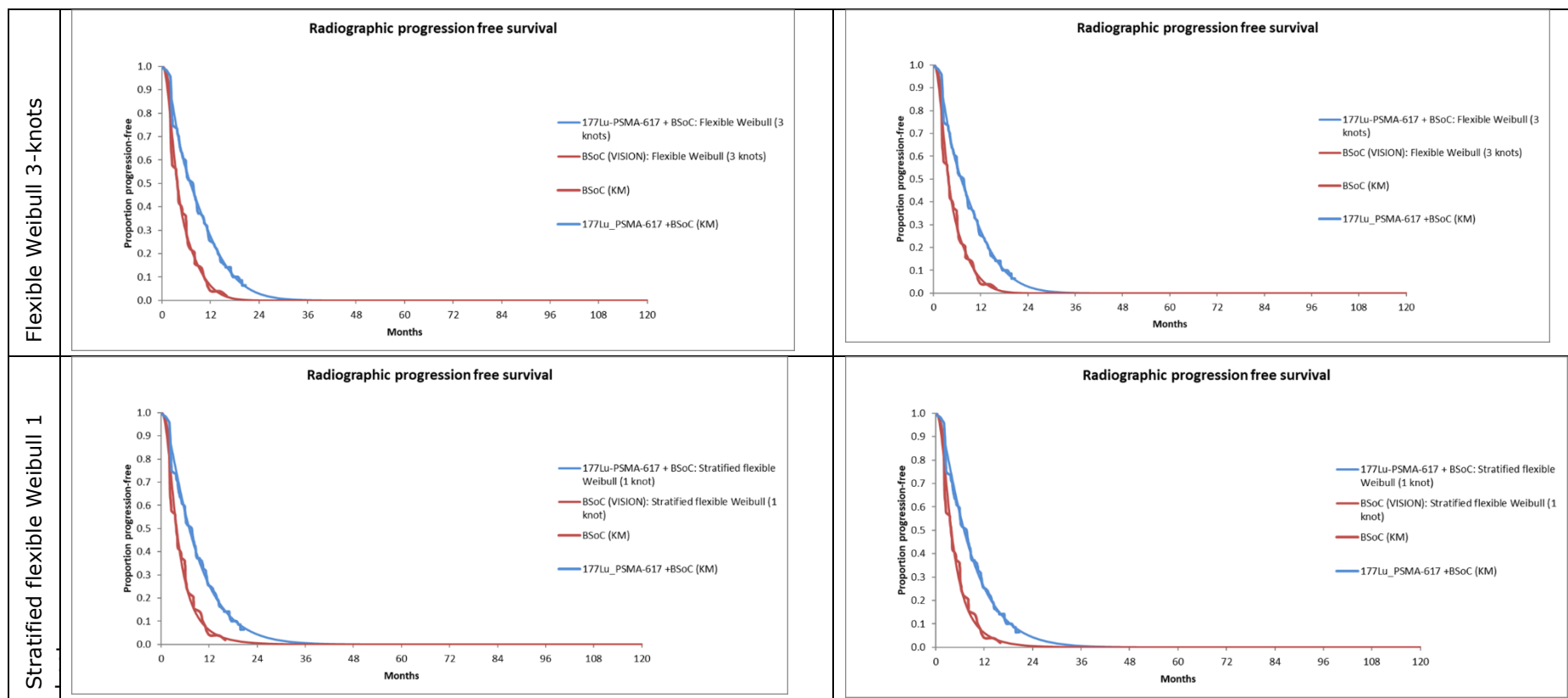


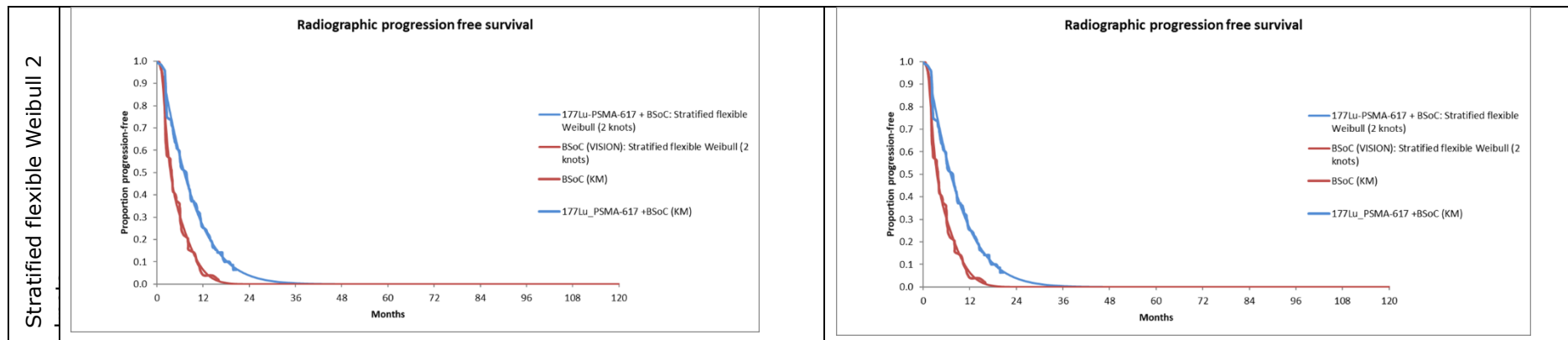




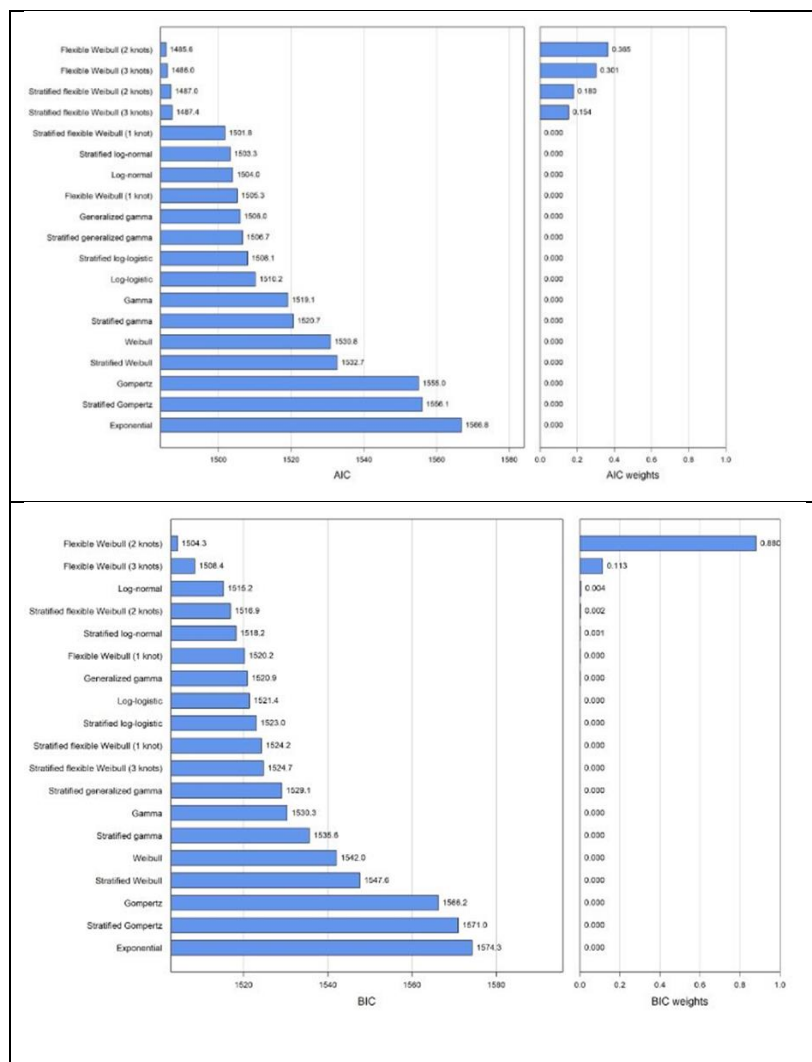






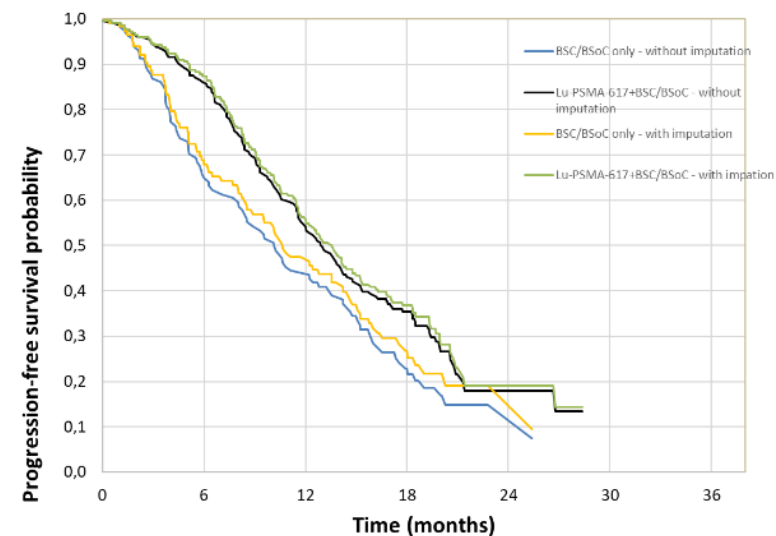
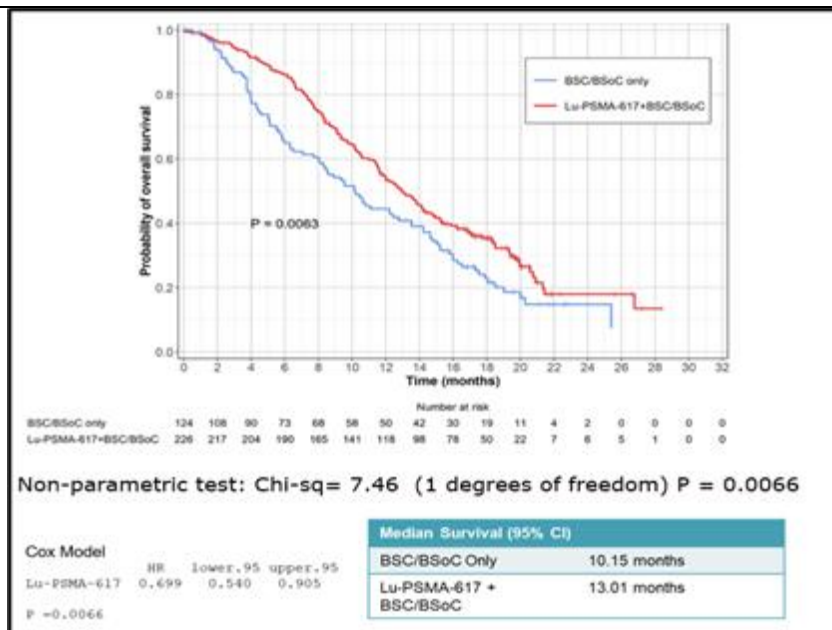


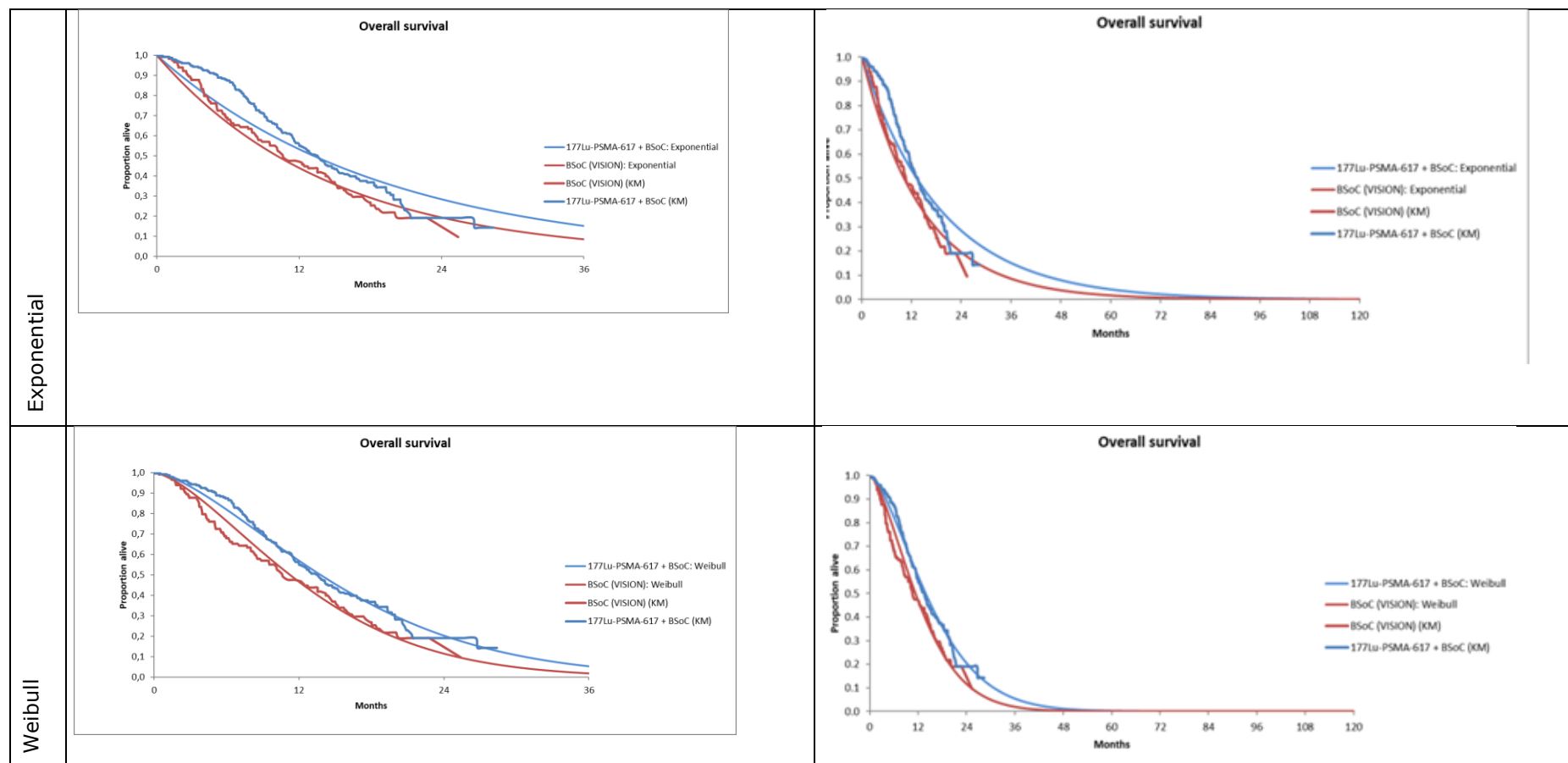
Bijlage Figuur 10. rPFS model fit: AIC en BIC (2 taxanen)

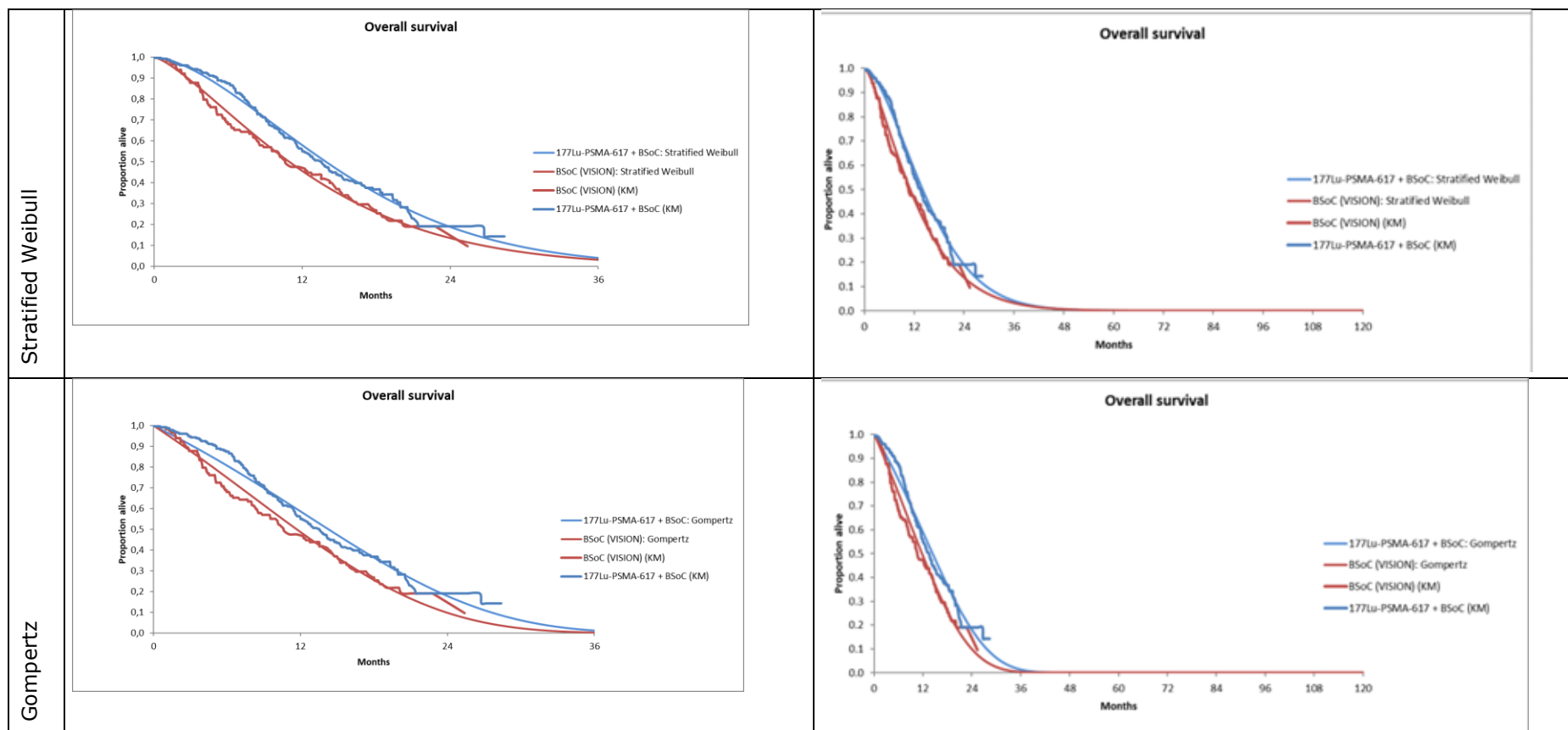


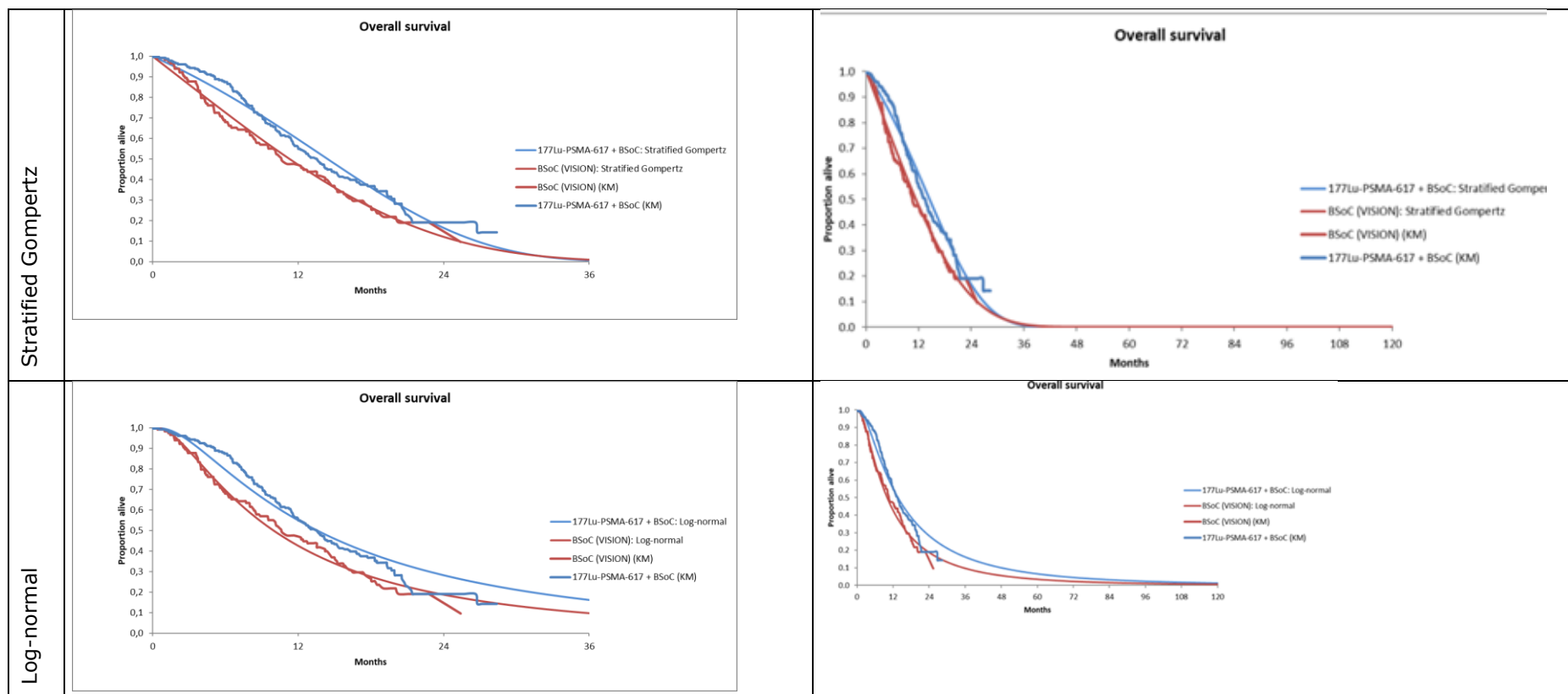
Bijlage Figuur 11. Extrapolaties OS – subpopulatie behandeld met 2 taxanen

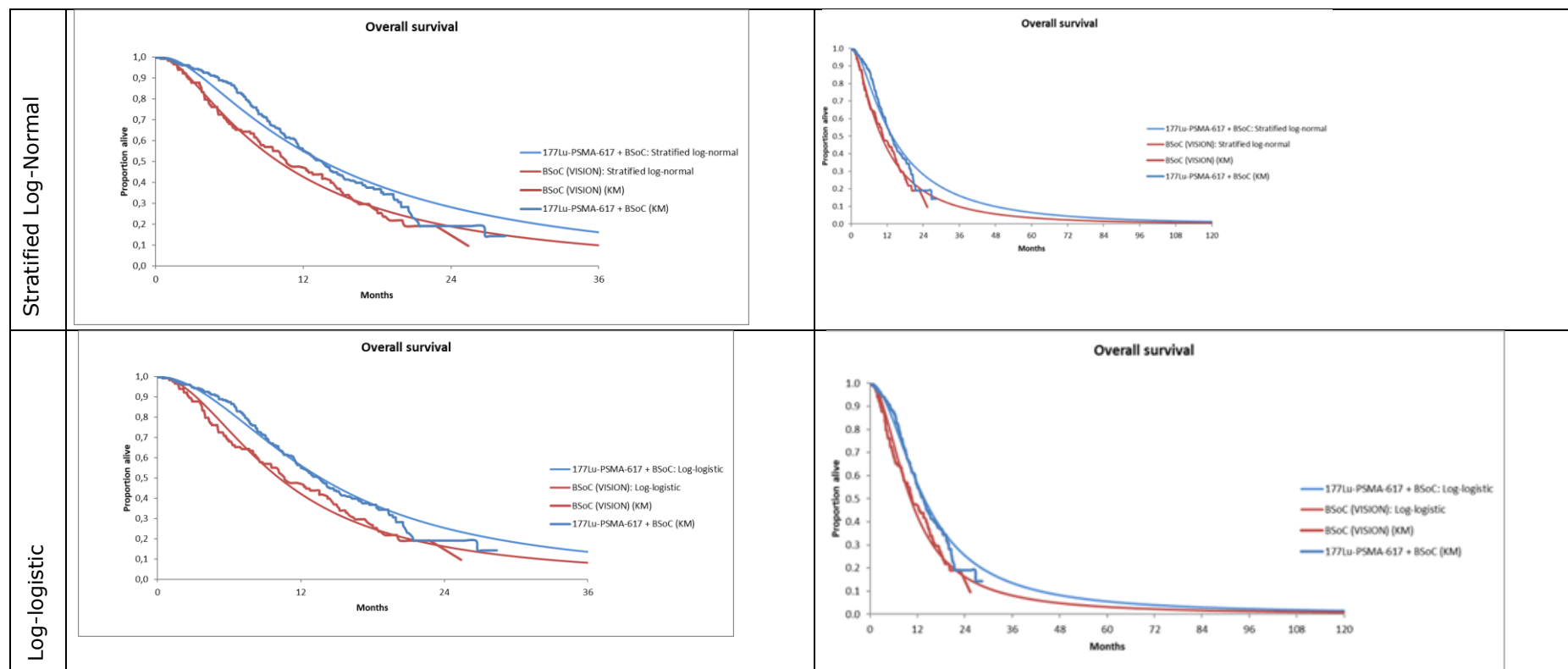
curves inclusief patienten at risk

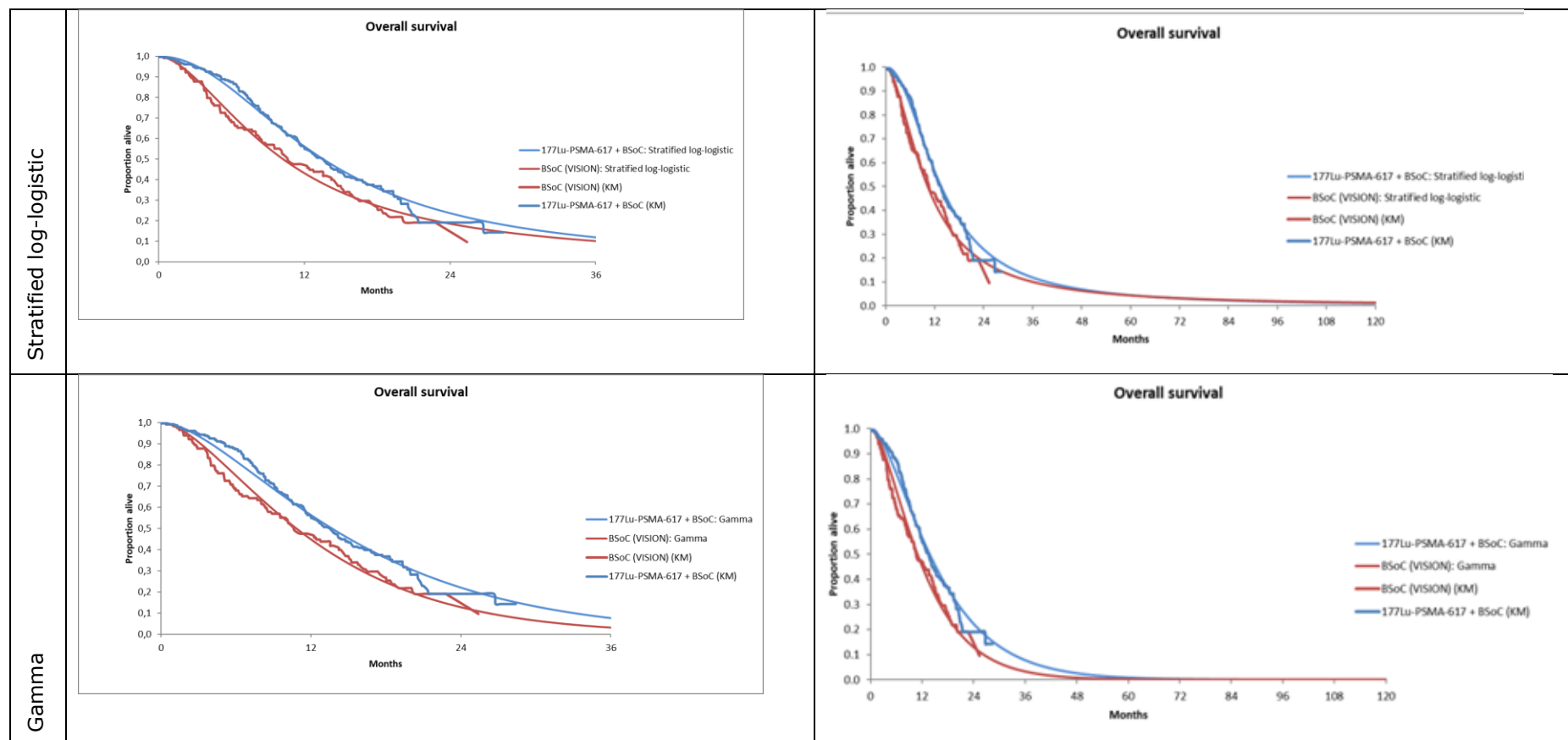


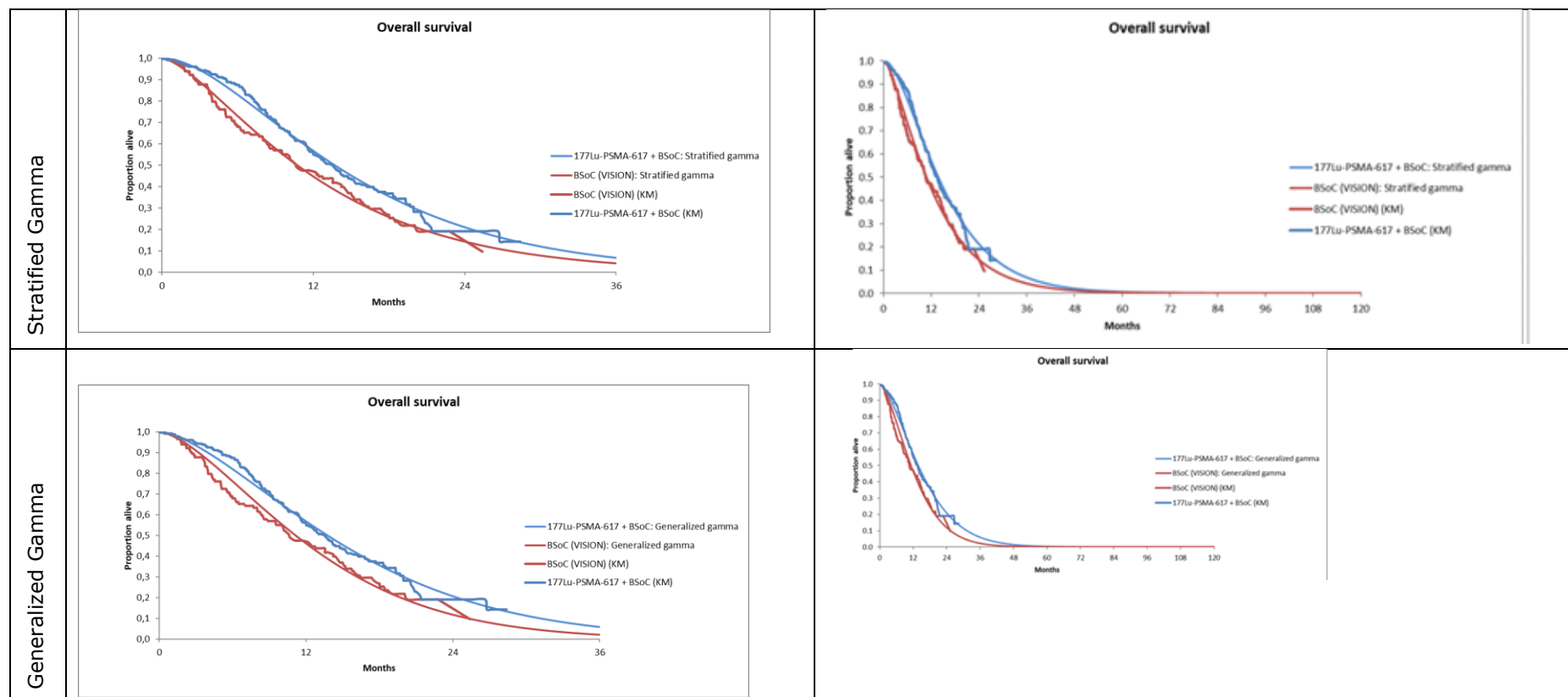


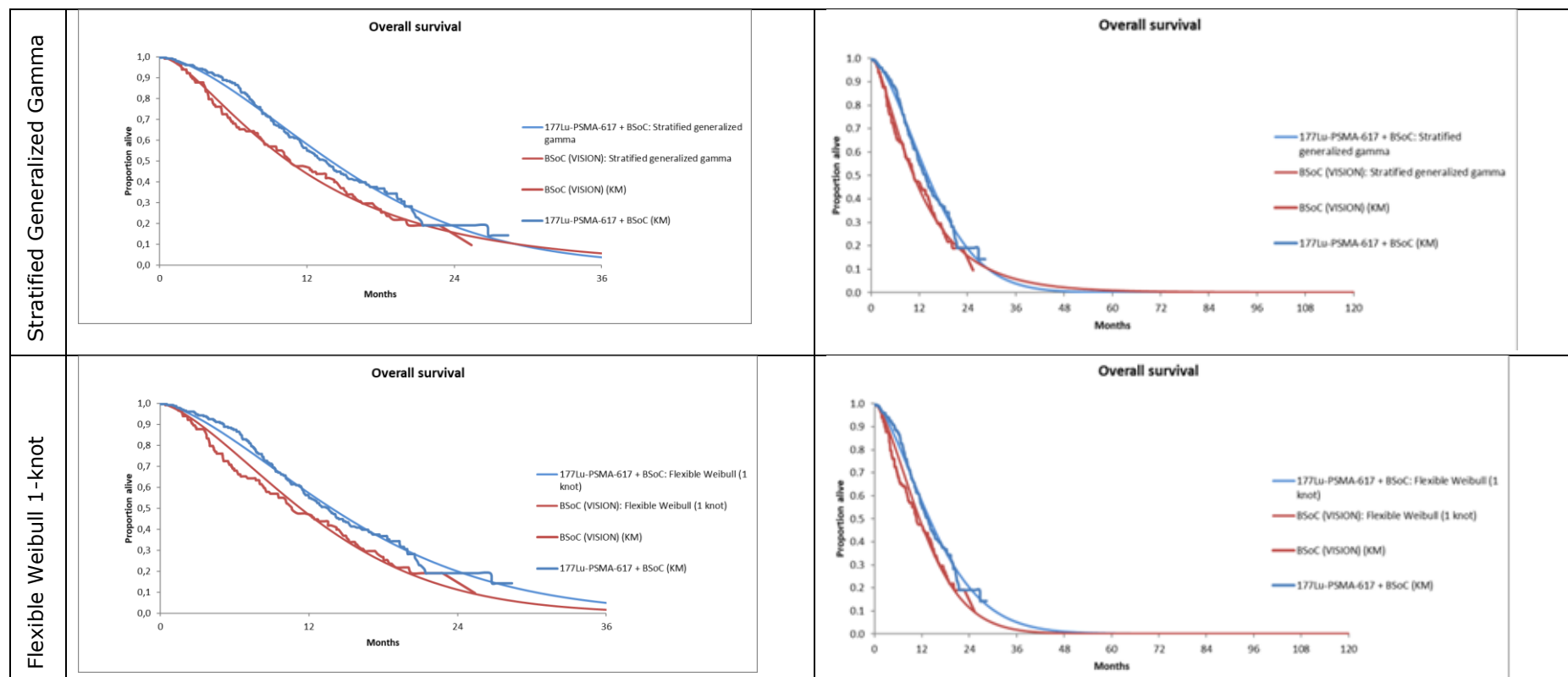


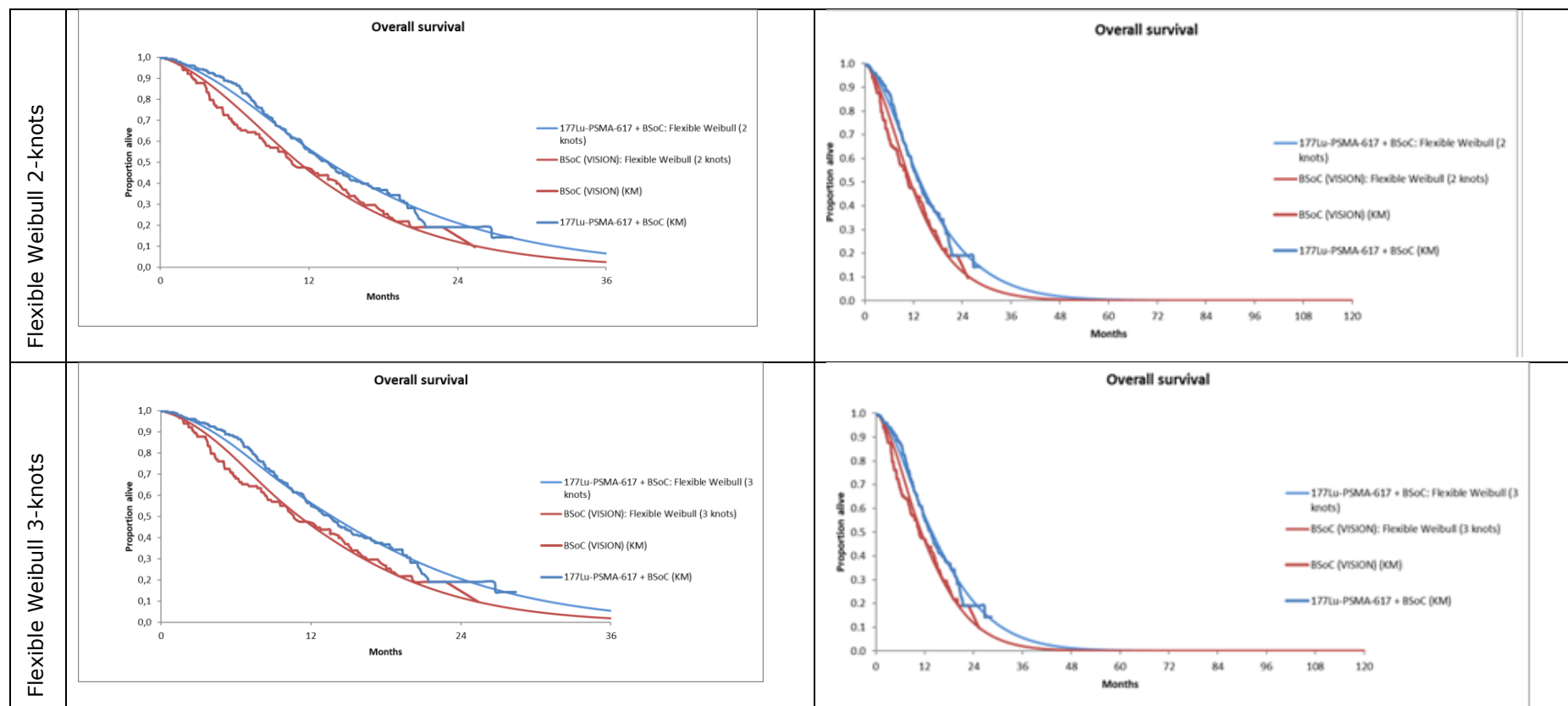


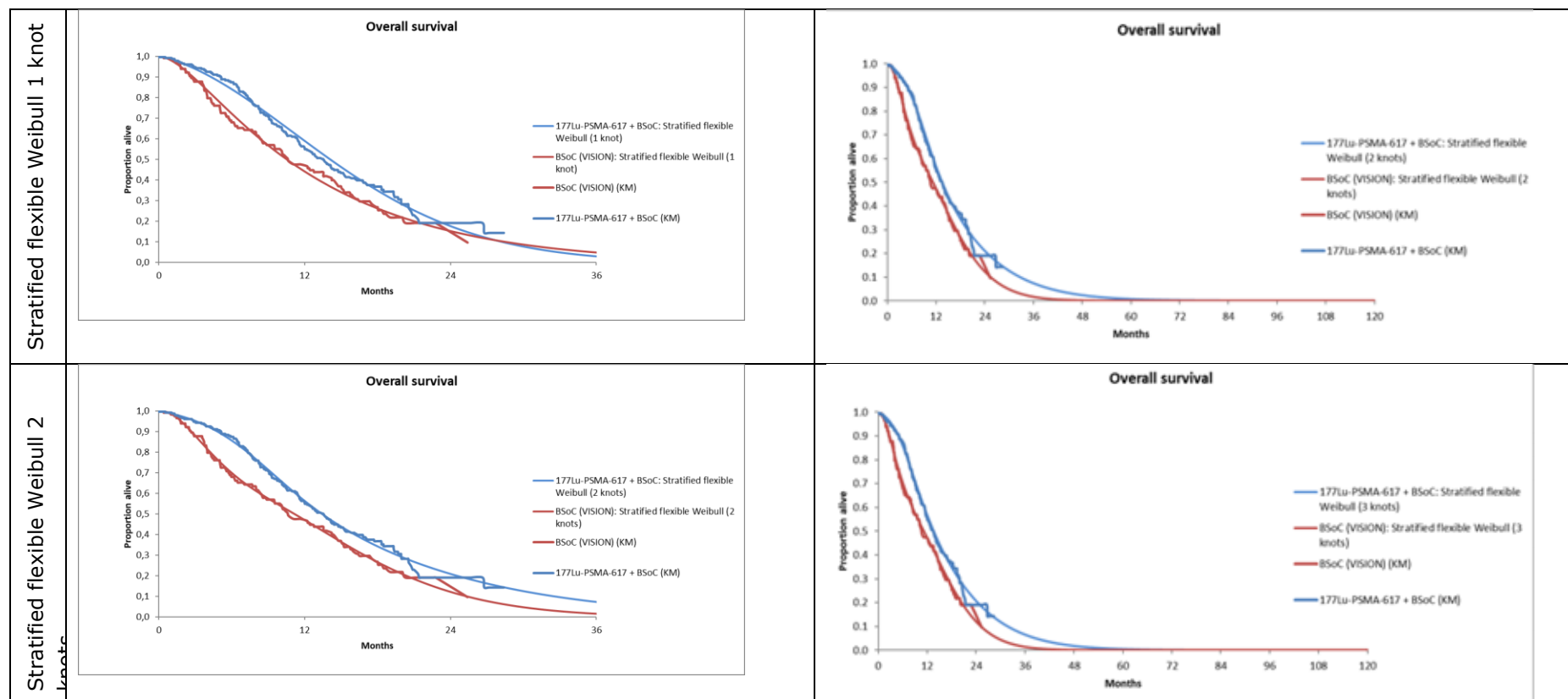




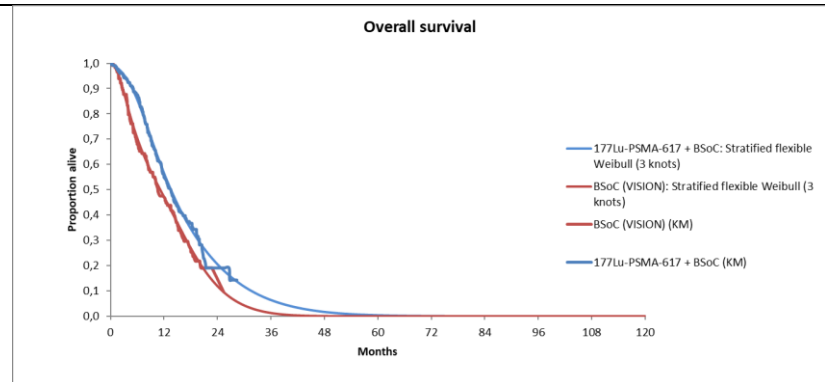
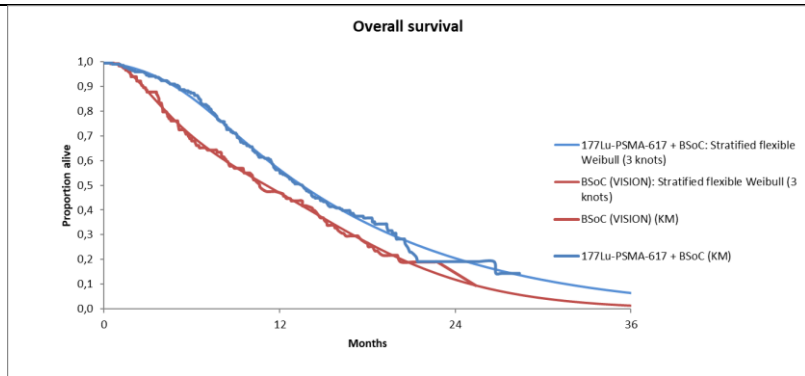








Stratified flexible Weibull 3 knots

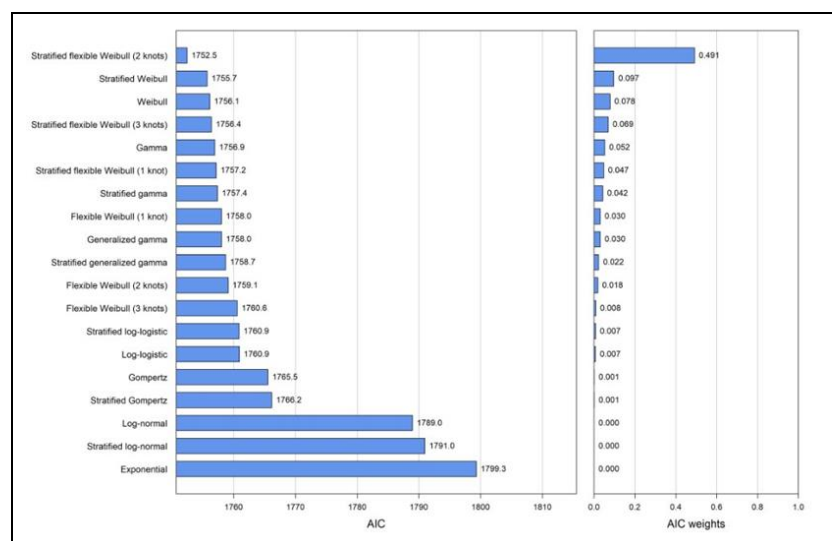


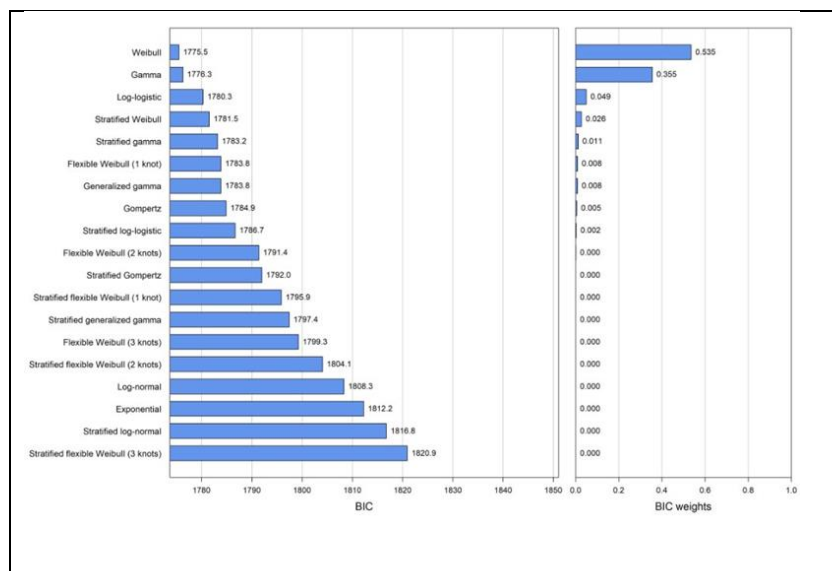
Bijlage Tabel 4. Percentage OS in de verschillende extrapolaties op verschillende tijdstipmoment voor best ondersteunende zorg - subgroep 2 taxanen

Jaarlijks voorspelde OS (Best ondersteunende zorg arm)										
	Jaar									
Curve	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Exponential	44%	19%	9%	4%	2%	1%	0%	0%	0%	0%
Weibull	47%	12%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified Weibull	46%	14%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gompertz	49%	10%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified Gompertz	47%	12%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Log-normal	43%	19%	10%	6%	3%	2%	2%	1%	1%	1%
Stratified Log-normal	43%	19%	10%	6%	4%	2%	2%	1%	1%	1%
Log-logistic	42%	16%	8%	5%	3%	2%	2%	1%	1%	1%
Stratified Log-logistic	43%	19%	10%	6%	4%	3%	2%	2%	2%	1%
Gamma	45%	13%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified gamma	45%	14%	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Generalized gamma	46%	12%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified generalized gamma	44%	16%	6%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Flexible Weibull (1 knot)	47%	11%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

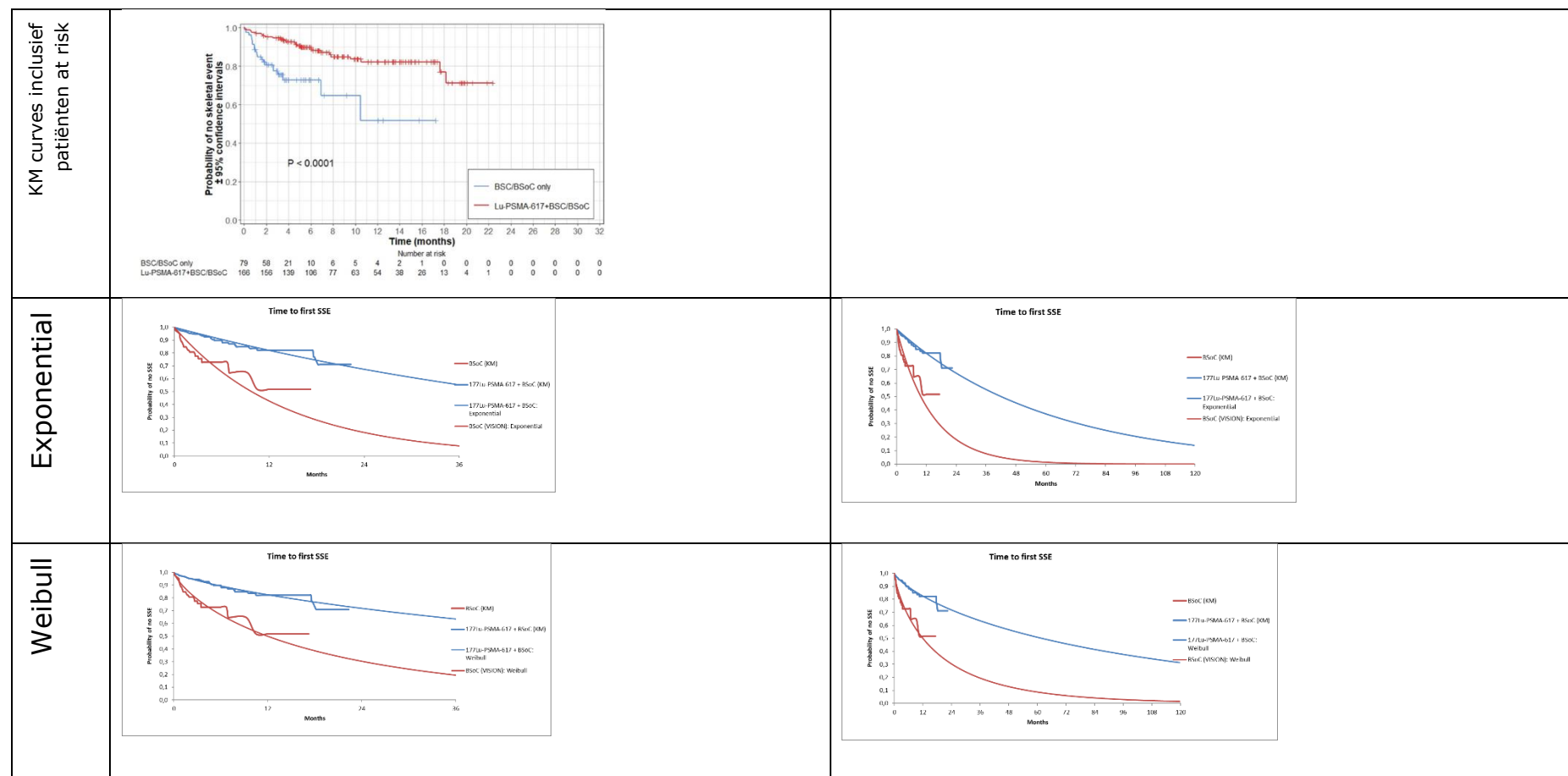
Flexible Weibull (2 knots)	46%	12%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Flexible Weibull (3 knots)	46%	12%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified flexible Weibull (1 knot)	44%	15%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stratified flexible Weibull (2 knots)	47%	12%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Bijlage Figuur 12. OS model fit: AIC en BIC (2 taxanen)





Bijlage Figuur 13. Extrapolaties SSE – subpopulatie behandeld met 2 taxanen



Stratified Weibull				
Gompertz				
Stratified Gompertz				

Log-normal				
Stratified Log-Normal				
Log-logistic				

Stratified log-logistic				
Gamma				
Stratified Gamma				

Generalized Gamma				
Stratified Generalized Gamma				
Flexible Weibull 1-knot				

Flexible Weibull 2-knots				
Flexible Weibull 3-knots				
Stratified flexible Weibull 1 knot				

Bijlage 5: Overige kosten

Bijlage Tabel 5. Algemene zorgkosten per maand per gezondheidstoestand.

Zorg	Kosten per eenheid (€)	Eenheden per 4 weken/maand		% patiënten	Wekelijkse kosten (€) (1-3 maanden)	Wekelijkse kosten (€) (4+ maanden)
Bezoek polikliniek	€ 135	2	1	50%	€ 33,75	€ 16,88
Bezoek verpleegkundige	€ 42,76	2	1	50%	€ 10,69	€ 5,35
Ultrasound	€ 107,51	0,67		5%	€ 0,90	€ 0,90
Volledig bloedbeeld	€ 8,21	0,67		100%	€ 1,37	€ 1,37
Lever functie test	€ 2,55	2,00		100%	€ 1,28	€ 1,28
Nierfunctie test	€ 7,99	1,00		100%	€ 2,00	€ 2,00
Prostaat specifiek antigen test	€ 7,45	0,67		100%	€ 1,24	€ 1,24
Order tarief	€ 20,52	2,00		100%	€ 10,26	€ 10,26
Totaal					€ 61,48*	€ 39,26

*Toegepast op maand 1-3 in progressie vrije overleving en in post-progressie.

Bijlage Tabel 6. Bepaling kosten palliatieve zorg (104-107).

	Aantal patiënten 2022	Maastricht Universitair medisch centrum	Diakonessehuus	Elisabeth tweesteden ziekenhuis	Amsterdam AMC	Gemiddelde kosten
020109086 - Ondersteunende en verlichtende zorg met 1 of 2 polikliniekbezoeken/consultaties op afstand bij prostaatkanker	147	€ 375*				€ 375
020109076 - Ondersteunende en verlichtende zorg met maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij prostaatkanker	13	€ 4.074,40	€ 3.101,06	€ 3.548,87	€ 4.598,43	€ 3.830,69
020109082 - Ondersteunende en verlichtende zorg met 6 tot maximaal 28 dagbehandelingen	14	€ 16.462,91	€ 9.019,74	€ 7.940,35	€ 14.420,61	€ 11.960,90

en/of verpleegdagen
bij prostaatkanker

020109081 - Ondersteunende en verlichtende zorg met meer dan 28 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij prostaatkanker	3 (aantal patiënten in 2022, geen data beschikbaar voor 2023)	€ 40.784,14	€ 28.517,65	€ 20.793,19	€ 31.461,82	€ 30.389,2
---	--	-------------	-------------	-------------	-------------	------------

**Gewogen
gemiddelde** € **2.053,92**

*Gebaseerd op NZA tarief

Bijlage 6: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Bijlage Tabel 7. Parameters DSA – 1 taxaan groep

Parameter	Parameter			ICER (kosten per QALY) - vs BSoC	
	Base-case	Onder grens	Boven grens	Onder grens	Bovengrens
Body surface area (m ²)	2,08	1,66	2,49	€ 253.478	€ 251.777
Total probability of SSE - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,43	0,34	0,51	€ 253.478	€ 253.478
Total probability of SSE - Cabazitaxel	0,36	0,29	0,44	€ 253.478	€ 253.478
Monthly rate of SSE - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,02	0,01	0,02	€ 253.478	€ 253.478
Monthly rate of SSE - Cabazitaxel	0,02	0,01	0,02	€ 253.478	€ 253.478
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiation to bone	0,59	0,47	0,70	€ 252.450	€ 254.505
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Pathological fracture	0,17	0,14	0,20	€ 253.220	€ 253.736
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Surgery to bone	0,13	0,10	0,16	€ 253.114	€ 253.842
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Spinal cord compression	0,11	0,09	0,14	€ 252.550	€ 254.404
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Radiation to bone	0,69	0,55	0,83	€ 253.478	€ 253.478
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Pathological fracture	0,13	0,10	0,15	€ 253.478	€ 253.478

Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Surgery to bone	0,03	0,02	0,03	€ 253.478	€ 253.478
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Spinal cord compression	0,15	0,12	0,18	€ 253.478	€ 253.478
Drug Administration Costs - Radionuclide therapy	€ 1.070	€ 856	€ 1.284	€ 250.928	€ 256.028
Drug Administration Costs - Intravenous infusion	€ 206	€ 165	€ 247	€ 253.768	€ 253.188
Drug Administration Costs - Oral chemotherapy	€ -	€ -	€ -	€ 253.478	€ 253.478
Drug Administration Costs - Cabazitaxel	€ 970	€ 776	€ 1.164	€ 253.597	€ 253.359
Therapeutic Intervention Costs - Radiotherapy (local external beam)	€ 12.281	€ 9.825	€ 14.737	€ 253.855	€ 253.101
Therapeutic Intervention Costs - Blood transfusions	€ 283	€ 226	€ 339	€ 253.427	€ 253.529
Direct Health State Costs - Progression-free (months 1-4)	€ 64	€ 51	€ 77	€ 253.402	€ 253.554
Direct Health State Costs - Progression-free (months 5+)	€ 42	€ 33	€ 50	€ 253.158	€ 253.798
Direct Health State Costs - Post-progression	€ 64	€ 51	€ 77	€ 253.274	€ 253.682
Direct Health State Costs - Death (one-off cost of terminal care)	€ 2.120	€ 1.696	€ 2.544	€ 253.498	€ 253.459
SSE Costs - Radiation to bone	€ 4.716	€ 3.773	€ 5.659	€ 253.706	€ 253.250
SSE Costs - Pathological fracture	€ 4.133	€ 3.307	€ 4.960	€ 253.294	€ 253.662
SSE Costs - Surgery to bone	€ 8.968	€ 7.174	€ 10.762	€ 253.389	€ 253.567

SSE Costs - Spinal cord compression	€ 25.55 6	€ 20.445	€ 30.667	€ 255.20 7	€ 251.749
Diagnostic Test Costs - Cost per test, €	€ 1.475	€ 1.180	€ 1.770	€ 252.67 5	€ 254.281
Adverse Event Costs - Abdominal pain	€ 305	€ 244	€ 366	€ 253.47 7	€ 253.479
Adverse Event Costs - Anaemia	€ 2.385	€ 1.908	€ 2.862	€ 253.38 3	€ 253.573
Adverse Event Costs - Asthenia	€ 166	€ 133	€ 200	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Back pain	€ 135	€ 108	€ 162	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Bone pain	€ 135	€ 108	€ 162	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Dyspnea	€ 387	€ 310	€ 464	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Fatigue	€ -	€ -	€ -	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Hypokalaemia	€ 168	€ 135	€ 202	€ 253.47 7	€ 253.479
Adverse Event Costs - Muscular weakness	€ 135	€ 108	€ 162	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Musculoskeletal pain	€ 135	€ 108	€ 162	€ 253.47 8	€ 253.478
Adverse Event Costs - Neutropenia	€ 1.701	€ 1.360	€ 2.041	€ 253.45 0	€ 253.506
Adverse Event Costs - Thrombocytopenia	€ 4.482	€ 3.585	€ 5.378	€ 253.30 8	€ 253.648
Adverse Event Costs - Lymphopenia/ lymphocytopenia	€ 135	€ 108	€ 162	€ 253.47 3	€ 253.483

Adverse Event Costs - Leukopenia	€ 4.482	€ 3.585	€ 5.378	€ 253.419	€ 253.537
Adverse Event Costs - Urinary tract infection	€ 259	€ 207	€ 311	€ 253.473	€ 253.483
Adverse Event Costs - Haematuria	€ 147	€ 118	€ 177	€ 253.477	€ 253.479
Adverse Event Costs - Acute kidney injury	€ 366	€ 293	€ 440	€ 253.477	€ 253.479
Adverse Event Costs - Spinal cord compression	€ 25.556	€ 20.445	€ 30.667	€ 253.478	€ 253.478
Adverse Event Costs - Hypertension	€ 686	€ 549	€ 824	€ 253.466	€ 253.490
Breakdown of ARPIs - Abiraterone	0,46	0,37	0,55	€ 254.134	€ 252.822
Breakdown of ARPIs - Enzalutamide	0,54	0,43	0,65	€ 255.458	€ 251.498
Breakdown of corticosteroids - Dexamethasone	0,37	0,30	0,45	€ 253.467	€ 253.489
Breakdown of corticosteroids - Prednisolone / prednisone	0,63	0,50	0,75	€ 253.477	€ 253.479
Breakdown of opioid analgesics - Morphine	0,18	0,15	0,22	€ 253.474	€ 253.482
Breakdown of opioid analgesics - Oxycodone	0,54	0,43	0,65	€ 253.476	€ 253.480
Breakdown of opioid analgesics - Tramadol	0,37	0,30	0,45	€ 253.474	€ 253.482
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - ARPIs	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antiemetics	0,60	0,48	0,72	€ 253.468	€ 253.488

Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	0,44	0,35	0,53	€ 250.277	€ 256.679
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Corticosteroids	0,64	0,51	0,77	€ 253.427	€ 253.529
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Opioid analgesics	0,52	0,41	0,62	€ 253.423	€ 253.533
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - ARPis	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Antiemetics	0,60	0,48	0,72	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Antifungals	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Bisphosphonates	0,44	0,35	0,53	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Corticosteroids	0,64	0,51	0,77	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Opioid analgesics	0,52	0,41	0,62	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of therapeutic interventions - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,16	0,13	0,20	€ 252.223	€ 254.733
Breakdown of therapeutic interventions - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Blood transfusions	0,19	0,15	0,23	€ 253.411	€ 253.545
Breakdown of therapeutic interventions - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,19	0,15	0,23	€ 254.938	€ 252.018
Breakdown of therapeutic interventions - BSoC - Blood transfusions	0,07	0,05	0,08	€ 253.494	€ 253.462
Breakdown of therapeutic interventions - Overall - Radiotherapy (local external beam)	0,17	0,14	0,21	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of therapeutic interventions - Overall - Blood transfusions	0,15	0,12	0,18	€ 253.478	€ 253.478

Number of administrations (per patient) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	1,21	0,97	1,45	€ 252.223	€ 254.733
Number of administrations (per patient) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Blood transfusions	2,39	1,91	2,87	€ 253.411	€ 253.545
Number of administrations (per patient) - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	1,22	0,97	1,46	€ 254.938	€ 252.018
Number of administrations (per patient) - BSoC - Blood transfusions	1,69	1,35	2,03	€ 253.494	€ 253.462
Number of administrations (per patient) - Overall - Radiotherapy (local external beam)	1,21	0,97	1,45	€ 253.478	€ 253.478
Number of administrations (per patient) - Overall - Blood transfusions	2,29	1,83	2,74	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Cabazitaxel	0,24	0,19	0,29	€ 252.687	€ 254.269
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Abirateron	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Docetaxel	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Enzalutamide	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Olaparib	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radium-223 dichloride	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,10	0,08	0,12	€ 253.160	€ 253.796
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Cabazitaxel	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Abirateron	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478

Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Docetaxel	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Enzalutamide	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Olaparib	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Radium-223 dichloride	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Radiotherapy (local external beam)	0,15	0,12	0,18	€ 253.478	€ 253.478
Utility - Pre-progressed - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,76	0,74	0,77	€ 262.998	€ 244.623
Utility - Progressed disease - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,68	0,65	0,71	€ 277.022	€ 233.622
Utility - Dead - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Utility - Pre-progressed - External comparators	0,64	0,62	0,65	€ 253.478	€ 253.478
Utility - Progressed disease - External comparators	0,57	0,55	0,58	€ 253.478	€ 253.478
Utility - Dead - External comparators	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Duration of SSEs (days) - Radiation to bone	30,44	24,35	36,53	€ 253.600	€ 253.356
Duration of SSEs (days) - Pathological fracture	60,88	48,70	73,05	€ 253.514	€ 253.442
Duration of SSEs (days) - Surgery to bone	91,31	73,05	109,58	€ 253.600	€ 253.356
Duration of SSEs (days) - Spinal cord compression	182,63	146,10	219,15	€ 253.763	€ 253.194

Mean exposure (months) - 177Lu-PSMA-617	6,35	5,08	7,62	€ 204.558	€ 302.398
Mean exposure (months) - Cabazitaxel	5,06	4,05	6,07	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - ARPIs	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antiemetics	4,23	3,39	5,08	€ 253.468	€ 253.488
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antifungals	12,22	9,78	14,67	€ 253.477	€ 253.479
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	29,11	23,29	34,93	€ 250.277	€ 256.679
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Corticosteroids	9,13	7,30	10,95	€ 253.427	€ 253.529
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Opioid analgesics	11,09	8,87	13,31	€ 253.423	€ 253.533
Treatment exposure (months) - Overall - ARPIs	3,99	3,19	4,78	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - Overall - Antiemetics	4,21	3,37	5,05	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - Overall - Antifungals	4,66	3,73	5,59	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - Overall - Bisphosphonates	30,32	24,25	36,38	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - Overall - Corticosteroids	8,68	6,94	10,42	€ 253.478	€ 253.478
Treatment exposure (months) - Overall - Opioid analgesics	10,59	8,47	12,71	€ 253.478	€ 253.478
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Cabazitaxel	2,76	2,21	3,31	€ 253.937	€ 253.019

Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 253.478	€ 253.478
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Radiotherapy (local external beam)	1,21	0,97	1,45	€ 253.650	€ 253.306

Bijlage Tabel 8. Parameters DSA – 1 taxanen groep

	Parameter			ICER (kosten per QALY)	
Body surface area (m ²)	2,08	1,66	2,49	€ 316.021	€ 314.660
Total probability of SSE - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,29	0,23	0,35	€ 316.021	€ 316.021
Total probability of SSE - Cabazitaxel	0,36	0,29	0,44	€ 316.021	€ 316.021
Monthly rate of SSE - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,02	0,01	0,02	€ 316.021	€ 316.021
Monthly rate of SSE - Cabazitaxel	0,02	0,01	0,02	€ 316.021	€ 316.021
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiation to bone	0,59	0,47	0,70	€ 315.581	€ 316.459
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Pathological fracture	0,17	0,14	0,20	€ 315.935	€ 316.107

Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Surgery to bone	0,13	0,10	0,16	€ 316.25 3	€ 315.78 9
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Spinal cord compression	0,11	0,09	0,14	€ 316.48 6	€ 315.56 1
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Radiation to bone	0,69	0,55	0,83	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Pathological fracture	0,13	0,10	0,15	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Surgery to bone	0,03	0,02	0,03	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Spinal cord compression	0,15	0,12	0,18	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Drug Administration Costs - Radionuclide therapy	€ 1.070	€ 856	€ 1.284	€ 312.67 4	€ 319.36 7
Drug Administration Costs - Intravenous infusion	€ 206	€ 165	€ 247	€ 316.41 4	€ 315.62 7
Drug Administration Costs - Oral chemotherapy	€ -	€ -	€ -	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Drug Administration Costs - Cabazitaxel	€ 970	€ 776	€ 1.164	€ 316.11 6	€ 315.92 6
Therapeutic Intervention Costs - Radiotherapy (local external beam)	€ 12.28 1	€ 9.825	€ 14.737	€ 316.56 1	€ 315.48 1
Therapeutic Intervention Costs - Blood transfusions	€ 283	€ 226	€ 339	€ 315.95 2	€ 316.09 0
Direct Health State Costs - Progression-free (months 1-4)	€ 64	€ 51	€ 77	€ 315.93 7	€ 316.10 4
Direct Health State Costs - Progression-free (months 5+)	€ 42	€ 33	€ 50	€ 315.58 7	€ 316.45 5
Direct Health State Costs - Post-progression	€ 64	€ 51	€ 77	€ 316.03 1	€ 316.01 1

Direct Health State Costs - Death (one-off cost of terminal care)	€ 2.120	€ 1.696	€ 2.544	€ 316.02 1	€ 316.02 1
SSE Costs - Radiation to bone	€ 4.716	€ 3.773	€ 5.659	€ 316.66 8	€ 315.37 4
SSE Costs - Pathological fracture	€ 4.133	€ 3.307	€ 4.960	€ 315.86 8	€ 316.17 4
SSE Costs - Surgery to bone	€ 8.968	€ 7.174	€ 10.762	€ 316.05 1	€ 315.99 1
SSE Costs - Spinal cord compression	€ 25.55 6	€ 20.445	€ 30.667	€ 318.65 8	€ 313.38 4
Diagnostic Test Costs - Cost per test, €	€ 1.475	€ 1.180	€ 1.770	€ 314.93 1	€ 317.11 1
Adverse Event Costs - Abdominal pain	€ 305	€ 244	€ 366	€ 316.02 0	€ 316.02 2
Adverse Event Costs - Anaemia	€ 2.385	€ 1.908	€ 2.862	€ 315.88 5	€ 316.15 7
Adverse Event Costs - Asthenia	€ 166	€ 133	€ 200	€ 316.02 0	€ 316.02 2
Adverse Event Costs - Back pain	€ 135	€ 108	€ 162	€ 316.02 2	€ 316.02 0
Adverse Event Costs - Bone pain	€ 135	€ 108	€ 162	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Adverse Event Costs - Dyspnea	€ 387	€ 310	€ 464	€ 316.02 2	€ 316.02 0
Adverse Event Costs - Fatigue	€ -	€ -	€ -	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Adverse Event Costs - Hypokalaemia	€ 168	€ 135	€ 202	€ 316.02 0	€ 316.02 2
Adverse Event Costs - Muscular weakness	€ 135	€ 108	€ 162	€ 316.02 0	€ 316.02 1

Adverse Event Costs - Musculoskeletal pain	€ 135	€ 108	€ 162	€ 316.021	€ 316.021
Adverse Event Costs - Neutropenia	€ 1.701	€ 1.360	€ 2.041	€ 315.989	€ 316.052
Adverse Event Costs - Thrombocytopenia	€ 4.482	€ 3.585	€ 5.378	€ 315.820	€ 316.222
Adverse Event Costs - Lymphopenia/ lymphocytopenia	€ 135	€ 108	€ 162	€ 316.014	€ 316.028
Adverse Event Costs - Leukopenia	€ 4.482	€ 3.585	€ 5.378	€ 315.983	€ 316.059
Adverse Event Costs - Urinary tract infection	€ 259	€ 207	€ 311	€ 316.015	€ 316.026
Adverse Event Costs - Haematuria	€ 147	€ 118	€ 177	€ 316.017	€ 316.024
Adverse Event Costs - Acute kidney injury	€ 366	€ 293	€ 440	€ 316.020	€ 316.022
Adverse Event Costs - Spinal cord compression	€ 25.556	€ 20.445	€ 30.667	€ 316.021	€ 316.021
Adverse Event Costs - Hypertension	€ 686	€ 549	€ 824	€ 316.024	€ 316.018
Breakdown of ARPIs - Abiraterone	0,46	0,37	0,55	€ 316.911	€ 315.131
Breakdown of ARPIs - Enzalutamide	0,54	0,43	0,65	€ 318.709	€ 313.333
Breakdown of corticosteroids - Dexamethasone	0,37	0,30	0,45	€ 316.006	€ 316.036
Breakdown of corticosteroids - Prednisolone / prednisone	0,63	0,50	0,75	€ 316.019	€ 316.022
Breakdown of opioid analgesics - Morphine	0,18	0,15	0,22	€ 316.015	€ 316.027

Breakdown of opioid analgesics - Oxycodone	0,54	0,43	0,65	€ 316.01 8	€ 316.02 4
Breakdown of opioid analgesics - Tramadol	0,37	0,30	0,45	€ 316.01 6	€ 316.02 6
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - ARPIs	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antiemetics	0,60	0,48	0,72	€ 316.00 7	€ 316.03 4
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	0,44	0,35	0,53	€ 311.67 6	€ 320.36 5
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Corticosteroids	0,64	0,51	0,77	€ 315.95 2	€ 316.09 0
Breakdown of concomitant treatments - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Opioid analgesics	0,52	0,41	0,62	€ 315.94 6	€ 316.09 5
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - ARPIs	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Antiemetics	0,60	0,48	0,72	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Antifungals	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Bisphosphonates	0,44	0,35	0,53	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Corticosteroids	0,64	0,51	0,77	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Opioid analgesics	0,52	0,41	0,62	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of therapeutic interventions - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,16	0,13	0,20	€ 314.31 7	€ 317.72 5
Breakdown of therapeutic interventions - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Blood transfusions	0,19	0,15	0,23	€ 315.92 9	€ 316.11 2

Breakdown of therapeutic interventions - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,19	0,15	0,23	€ 318.00 2	€ 314.03 9
Breakdown of therapeutic interventions - BSoC - Blood transfusions	0,07	0,05	0,08	€ 316.04 3	€ 315.99 8
Breakdown of therapeutic interventions - Overall - Radiotherapy (local external beam)	0,17	0,14	0,21	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of therapeutic interventions - Overall - Blood transfusions	0,15	0,12	0,18	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Number of administrations (per patient) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	1,21	0,97	1,45	€ 314.31 7	€ 317.72 5
Number of administrations (per patient) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Blood transfusions	2,39	1,91	2,87	€ 315.92 9	€ 316.11 2
Number of administrations (per patient) - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	1,22	0,97	1,46	€ 318.00 2	€ 314.03 9
Number of administrations (per patient) - BSoC - Blood transfusions	1,69	1,35	2,03	€ 316.04 3	€ 315.99 8
Number of administrations (per patient) - Overall - Radiotherapy (local external beam)	1,21	0,97	1,45	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Number of administrations (per patient) - Overall - Blood transfusions	2,29	1,83	2,74	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Cabazitaxel	0,09	0,07	0,11	€ 315.72 7	€ 316.31 4
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Abirateron	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Docetaxel	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Enzalutamide	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Olaparib	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1

Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radium-223 dichloride	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	0,08	0,06	0,09	€ 315.77 3	€ 316.26 8
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Cabazitaxel	0,02	0,02	0,03	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Abirateron	0,12	0,09	0,14	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Docetaxel	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Enzalutamide	0,12	0,09	0,14	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Olaparib	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Radium-223 dichloride	0,05	0,04	0,06	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Radiotherapy (local external beam)	0,15	0,12	0,18	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Utility - Pre-progressed - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,76	0,74	0,79	€ 337.60 2	€ 297.03 3
Utility - Progressed disease - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,68	0,65	0,71	€ 339.88 4	€ 295.28 9
Utility - Dead - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Utility - Pre-progressed - External comparators	0,64	0,62	0,65	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Utility - Progressed disease - External comparators	0,57	0,55	0,58	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Utility - Dead - External comparators	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1

Duration of SSEs (days) - Radiation to bone	30,44	24,35	36,53	€ 316.74 5	€ 315.29 9
Duration of SSEs (days) - Pathological fracture	60,88	48,70	73,05	€ 316.23 2	€ 315.81 0
Duration of SSEs (days) - Surgery to bone	91,31	73,05	109,58	€ 316.74 5	€ 315.29 9
Duration of SSEs (days) - Spinal cord compression	182,6 3	146,10	219,15	€ 317.71 7	€ 314.34 3
Mean exposure (months) - 177Lu-PSMA-617	6,14	4,91	7,37	€ 251.81 6	€ 380.22 6
Mean exposure (months) - Cabazitaxel	5,06	4,05	6,07	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - ARPis	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antiemetics	4,23	3,39	5,08	€ 316.00 7	€ 316.03 4
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antifungals	12,22	9,78	14,67	€ 316.01 9	€ 316.02 2
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	29,11	23,29	34,93	€ 311.67 6	€ 320.36 5
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Corticosteroids	9,13	7,30	10,95	€ 315.95 2	€ 316.09 0
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Opioid analgesics	11,09	8,87	13,31	€ 315.94 6	€ 316.09 5
Treatment exposure (months) - Overall - ARPis	3,99	3,19	4,78	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Treatment exposure (months) - Overall - Antiemetics	4,21	3,37	5,05	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Treatment exposure (months) - Overall - Antifungals	4,66	3,73	5,59	€ 316.02 1	€ 316.02 1

Treatment exposure (months) - Overall - Bisphosphonates	30,32	24,25	36,38	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Treatment exposure (months) - Overall - Corticosteroids	8,68	6,94	10,42	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Treatment exposure (months) - Overall - Opioid analgesics	10,59	8,47	12,71	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Cabazitaxel	2,76	2,21	3,31	€ 316.38 8	€ 315.65 4
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) -	0,00	0,00	0,00	€ 316.02 1	€ 316.02 1
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Radiotherapy (local external beam)	1,21	0,97	1,45	€ 316.28 3	€ 315.75 9

Bijlage 7: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Bijlage Tabel 9. Overzicht parameters PSA. Onder- en bovengrens zijn 2,5th en 97,5th percentile, respectievelijk – 1 taxaan subgroep

Parameter	Distributie	Basisanalyse	Ondergrens	Bovengrens
Adverse Event Costs - Abdominal pain	Gamma	€ 305,00	€ 197,38	€ 435,66
Adverse Event Costs - Anaemia	Gamma	€ 2.384,69	€ 1.543,24	€ 3.406,30
Adverse Event Costs - Asthenia	Gamma	€ 166,48	€ 107,74	€ 237,81
Adverse Event Costs - Back pain	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Bone pain	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Dyspnea	Gamma	€ 387,02	€ 250,46	€ 552,82
Adverse Event Costs - Hypokalaemia	Gamma	€ 168,40	€ 108,98	€ 240,54
Adverse Event Costs - Muscular weakness	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Musculoskeletal pain	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Neutropenia	Gamma	€ 1.700,60	€ 1.100,54	€ 2.429,14
Adverse Event Costs - Thrombocytopenia	Gamma	€ 4.481,53	€ 2.900,21	€ 6.401,44
Adverse Event Costs - Lymphopenia/ lymphocytopenia	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Leukopenia	Gamma	€ 4.481,53	€ 2.900,21	€ 6.401,44
Adverse Event Costs - Urinary tract infection	Gamma	€ 259,08	€ 167,66	€ 370,07
Adverse Event Costs - Haematuria	Gamma	€ 147,29	€ 95,32	€ 210,39
Adverse Event Costs - Acute kidney injury	Gamma	€ 366,36	€ 237,09	€ 523,31
Adverse Event Costs - Spinal cord compression	Gamma	€ 25.555,78	€ 16.538,35	€ 36.503,97
Adverse Event Costs - Hypertension	Gamma	€ 686,28	€ 444,12	€ 980,29
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Abdominal pain	Beta	0,013	0,003	0,028
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Anaemia	Beta	0,130	0,095	0,169
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Asthenia	Beta	0,006	0,001	0,018
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Back pain	Beta	0,038	0,020	0,062

Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Dyspnea	Beta	0,009	0,002	0,023
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Fatigue	Beta	0,047	0,027	0,073
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Hypokalaemia	Beta	0,009	0,002	0,023
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Muscular weakness	Beta	0,016	0,005	0,032
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Neutropenia	Beta	0,032	0,015	0,054
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Thrombocytopenia	Beta	0,082	0,055	0,115
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Lymphopenia/ lymphocytopenia	Beta	0,079	0,052	0,111
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Leukopenia	Beta	0,025	0,011	0,045
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Urinary tract infection	Beta	0,035	0,018	0,058
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Haematuria	Beta	0,019	0,007	0,037
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Acute kidney injury	Beta	0,025	0,011	0,045
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Hypertension	Beta	0,051	0,029	0,077
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Abdominal pain	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Anaemia	Beta	0,053	0,020	0,101
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Asthenia	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Back pain	Beta	0,035	0,010	0,076
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Dyspnea	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Fatigue	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Muscular weakness	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Thrombocytopenia	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Lymphopenia/ lymphocytopenia	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Haematuria	Beta	0,009	0,000	0,032
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Acute kidney injury	Beta	0,018	0,002	0,049

Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Hypertension	Beta	0,018	0,002	0,049
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Anaemia	Beta	0,130	0,137	0,221
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Back pain	Beta	0,038	0,001	0,021
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Dyspnea	Beta	0,009	0,008	0,044
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Fatigue	Beta	0,047	0,011	0,049
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Urinary tract infection	Beta	0,035	0,004	0,033
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Abdominal pain	Beta	0,008	0,000	0,029
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Anaemia	Beta	0,079	0,036	0,123
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Asthenia	Beta	0,040	0,013	0,077
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Hypokalaemia	Beta	0,032	0,009	0,066
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Musculoskeletal pain	Beta	0,016	0,002	0,043
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Neutropenia	Beta	0,437	0,239	0,373
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Thrombocytopenia	Beta	0,032	0,009	0,066
Adverse Event Incidence - Cabazitaxel - Leukopenia	Beta	0,317	0,179	0,309
Body weight (kg)	Normal	88,02	86,86	89,18
Breakdown of ARPIs - Abiraterone	Gamma	0,46	0,45	0,46
Breakdown of ARPIs - Enzalutamide	Gamma	0,54	0,55	0,54
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA-617+BSoC - Antiemetics	Beta	0,603	0,553	0,651
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA-617+BSoC - Antifungals	Beta	0,003	0,000	0,010
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA-617+BSoC - Bisphosphonates	Beta	0,439	0,390	0,489
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA-617+BSoC - Corticosteroids	Beta	0,639	0,590	0,686
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA-617+BSoC - Opioid analgesics	Beta	0,517	0,467	0,567
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Androgen receptor pathway inhibitors	Beta	0,587	0,517	0,655

Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Antiemetics	Beta	0,230	0,174	0,291
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Antifungals	Beta	0,020	0,006	0,044
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Bisphosphonates	Beta	0,449	0,380	0,519
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Corticosteroids	Beta	0,577	0,507	0,645
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Opioid analgesics	Beta	0,490	0,420	0,560
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Antiemetics	Beta	0,603	0,553	0,651
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Antifungals	Beta	0,003	0,000	0,010
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Bisphosphonates	Beta	0,439	0,390	0,489
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Corticosteroids	Beta	0,639	0,590	0,686
Breakdown of concomitant treatments - Cabazitaxel - Opioid analgesics	Beta	0,517	0,467	0,567
Breakdown of corticosteroids - Dexamethasone	Gamma	0,37	0,37	0,38
Breakdown of corticosteroids - Prednisolone / prednisone	Gamma	0,63	0,63	0,62
Breakdown of opioid analgesics - Morphine	Gamma	0,18	0,17	0,20
Breakdown of opioid analgesics - Oxycodone	Gamma	0,56	0,58	0,54
Breakdown of opioid analgesics - Tramadol	Gamma	0,26	0,25	0,26
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Cabazitaxel	Beta	0,243	0,198	0,291
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Beta	0,098	0,069	0,133
Breakdown of subsequent therapies - BSoC - Cabazitaxel	Beta	0,276	0,209	0,348
Breakdown of subsequent therapies - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Beta	0,109	0,065	0,162
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Radiotherapy (local external beam)	Beta	0,147	0,092	0,213
Diagnostic Test Costs - Cost per test,€	Gamma	€ 1.475,00	€ 954,54	€ 2.106,90
Direct Health State Costs - Death (one-off cost of terminal care)	Gamma	€ 2.119,65	€ 1.371,72	€ 3.027,71
Direct Health State Costs - Post-progression	Gamma	€ 64,17	€ 41,53	€ 91,67
Direct Health State Costs - Progression-free (months 1-4)	Gamma	€ 64,17	€ 41,53	€ 91,67

Direct Health State Costs - Progression-free (months 5+)	Gamma	€ 41,57	€ 26,90	€ 59,38
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiation to bone	Gamma	0,59	0,65	0,53
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Pathological fracture	Gamma	0,17	0,15	0,18
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Surgery to bone	Gamma	0,13	0,11	0,15
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Spinal cord compression	Gamma	0,11	0,09	0,13
Distribution of SSEs - BSoC - Radiation to bone	Gamma	0,61	0,71	0,54
Distribution of SSEs - BSoC - Pathological fracture	Gamma	0,06	0,02	0,09
Distribution of SSEs - BSoC - Surgery to bone	Gamma	0,09	0,05	0,12
Distribution of SSEs - BSoC - Spinal cord compression	Gamma	0,24	0,22	0,25
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Radiation to bone	Gamma	0,69	0,76	0,63
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Pathological fracture	Gamma	0,13	0,10	0,15
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Surgery to bone	Gamma	0,03	0,01	0,05
Distribution of SSEs - Cabazitaxel - Spinal cord compression	Gamma	0,15	0,13	0,17
Drug Administration Costs - Cabazitaxel	Gamma	€ 970,00	€ 627,73	€ 1.385,55
Drug Administration Costs - Intravenous infusion	Gamma	€ 205,66	€ 133,09	€ 293,77
Drug Administration Costs - Radionuclide therapy	Gamma	€ 1.070,00	€ 692,45	€ 1.528,39
Mean exposure (months) - 177Lu-PSMA-617	Gamma	6,35	6,09	6,62
Mean exposure (months) - Lutetium 177-PSMA I&T	Gamma	6,35	4,11	9,07
Mean exposure (months) - Cabazitaxel	Gamma	5,06	4,77	5,36
Number of administrations (per patient) - Lu-PSMA-617+BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Normal	1,21	0,73	1,68
Number of administrations (per patient) - Lu-PSMA-617+BSoC - Blood transfusions	Normal	2,39	1,45	3,33
Number of administrations (per patient) - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Normal	1,22	0,74	1,69
Number of administrations (per patient) - BSoC - Blood transfusions	Normal	1,69	1,03	2,36
OS HR - Cabazitaxel	Log Normal	1,299	1,168	1,427
rPFS HR - Cabazitaxel	Log Normal	1,754	1,295	1,808
SSE Costs - Radiation to bone	Gamma	€ 4.716,24	€ 3.052,10	€ 6.736,70

SSE Costs - Pathological fracture	Gamma	€ 4.133,16	€ 2.674,76	€ 5.903,82
SSE Costs - Surgery to bone	Gamma	€ 8.968,08	€ 5.803,67	€ 12.810,04
SSE Costs - Spinal cord compression	Gamma	€ 25.555,78	€ 16.538,35	€ 36.503,97
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Abirateron	Gamma	7,40	4,79	10,57
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Cabazitaxel	Gamma	2,76	1,79	3,94
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Docetaxel	Gamma	6,55	4,24	9,36
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Enzalutamide	Gamma	8,30	5,37	11,86
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Olaparib	Gamma	7,40	4,79	10,57
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Radiotherapy (local external beam)	Gamma	1,21	0,78	1,73
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Radium-223 dichloride	Gamma	4,60	2,98	6,57
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antiemetics	Gamma	4,23	2,74	6,05
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Antifungals	Gamma	12,22	7,91	17,46
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	Gamma	29,11	18,84	41,58
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Corticosteroids	Gamma	9,13	5,91	13,04
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Opioid analgesics	Gamma	11,09	7,18	15,84
Utility - Pre-progressed - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	Beta	0,76	0,74	0,77
Utility - Pre-progressed - BSoC	Beta	0,66	0,62	0,69
Utility - Pre-progressed - Cabazitaxel	Beta	0,64	0,62	0,65
Utility - Progressed disease - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	Beta	0,68	0,65	0,71
Utility - Progressed disease - BSoC	Beta	0,68	0,65	0,71
Utility - Progressed disease - Cabazitaxel	Beta	0,57	0,55	0,58

Bijlage Tabel 10. Overzicht parameters PSA. Onder- en bovengrens zijn 2,5th en 97,5th percentile, respectievelijk – 2 taxan subgroep

Parameter	Distributie	Basisanalyse	Ondergrens	Bovengrens
Adverse Event Costs - Abdominal pain	Gamma	€ 305,00	€ 197,38	€ 435,66
Adverse Event Costs - Anaemia	Gamma	€ 2.384,69	€ 1.543,24	€ 3.406,30
Adverse Event Costs - Asthenia	Gamma	€ 166,48	€ 107,74	€ 237,81
Adverse Event Costs - Back pain	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Bone pain	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Dyspnea	Gamma	€ 387,02	€ 250,46	€ 552,82
Adverse Event Costs - Hypokalaemia	Gamma	€ 168,40	€ 108,98	€ 240,54
Adverse Event Costs - Muscular weakness	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Musculoskeletal pain	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Neutropenia	Gamma	€ 1.700,60	€ 1.100,54	€ 2.429,14
Adverse Event Costs - Thrombocytopenia	Gamma	€ 4.481,53	€ 2.900,21	€ 6.401,44
Adverse Event Costs - Lymphopenia/ lymphocytopenia	Gamma	€ 135,00	€ 87,36	€ 192,83
Adverse Event Costs - Leukopenia	Gamma	€ 4.481,53	€ 2.900,21	€ 6.401,44
Adverse Event Costs - Urinary tract infection	Gamma	€ 259,08	€ 167,66	€ 370,07
Adverse Event Costs - Haematuria	Gamma	€ 147,29	€ 95,32	€ 210,39
Adverse Event Costs - Acute kidney injury	Gamma	€ 366,36	€ 237,09	€ 523,31
Adverse Event Costs - Spinal cord compression	Gamma	€ 25.555,78	€ 16.538,35	€ 36.503,97
Adverse Event Costs - Hypertension	Gamma	€ 686,28	€ 444,12	€ 980,29

Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Abdominal pain	Beta	0,005	0,000	0,017
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Anaemia	Beta	0,127	0,086	0,175
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Asthenia	Beta	0,019	0,005	0,041
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Back pain	Beta	0,023	0,008	0,048
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Dyspnea	Beta	0,019	0,005	0,041
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Fatigue	Beta	0,075	0,044	0,114
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Hypokalaemia	Beta	0,009	0,001	0,026
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Muscular weakness	Beta	0,005	0,000	0,017
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Neutropenia	Beta	0,038	0,016	0,067
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Thrombocytopenia	Beta	0,075	0,044	0,114
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Lymphopenia/ lymphocytopenia	Beta	0,075	0,044	0,114
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Leukopenia	Beta	0,023	0,008	0,048
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Urinary tract infection	Beta	0,042	0,020	0,073
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Haematuria	Beta	0,033	0,013	0,061
Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Acute kidney injury	Beta	0,038	0,016	0,067

Adverse Event Incidence - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Hypertension	Beta	0,005	0,000	0,017
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Anaemia	Beta	0,045	0,013	0,097
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Asthenia	Beta	0,011	0,000	0,042
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Back pain	Beta	0,034	0,007	0,081
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Dyspnea	Beta	0,023	0,003	0,062
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Fatigue	Beta	0,023	0,003	0,062
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Neutropenia	Beta	0,011	0,000	0,042
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Thrombocytopenia	Beta	0,011	0,000	0,042
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Leukopenia	Beta	0,011	0,000	0,042
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Urinary tract infection	Beta	0,011	0,000	0,042
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Acute kidney injury	Beta	0,034	0,007	0,081
Adverse Event Incidence - BSoC (VISION) - Hypertension	Beta	0,011	0,000	0,042
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Anaemia	Beta	0,127	0,137	0,221
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Back pain	Beta	0,023	0,001	0,021
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Dyspnea	Beta	0,019	0,008	0,044
Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Fatigue	Beta	0,075	0,011	0,049

Adverse Event Incidence - Lutetium 177-PSMA I&T - Urinary tract infection	Beta	0,042	0,004	0,033
Body weight (kg)	Normal	88,02	86,86	89,18
Breakdown of ARPIs - Abiraterone	Gamma	0,46	0,45	0,46
Breakdown of ARPIs - Enzalutamide	Gamma	0,54	0,55	0,54
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA- 617+BSoC - Antiemetics	Beta	0,603	0,553	0,651
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA- 617+BSoC - Antifungals	Beta	0,003	0,000	0,010
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA- 617+BSoC - Bisphosphonates	Beta	0,439	0,390	0,489
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA- 617+BSoC - Corticosteroids	Beta	0,639	0,590	0,686
Breakdown of concomitant treatments - Lu-PSMA- 617+BSoC - Opioid analgesics	Beta	0,517	0,467	0,567
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Androgen receptor pathway inhibitors	Beta	0,587	0,517	0,655
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Antiemetics	Beta	0,230	0,174	0,291
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Antifungals	Beta	0,020	0,006	0,044
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Bisphosphonates	Beta	0,449	0,380	0,519
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Corticosteroids	Beta	0,577	0,507	0,645
Breakdown of concomitant treatments - BSoC - Opioid analgesics	Beta	0,490	0,420	0,560

Breakdown of corticosteroids - Dexamethasone	Gamma	0,37	0,37	0,38
Breakdown of corticosteroids - Prednisolone / prednisone	Gamma	0,63	0,63	0,62
Breakdown of opioid analgesics - Morphine	Gamma	0,18	0,17	0,20
Breakdown of opioid analgesics - Oxycodone	Gamma	0,56	0,58	0,54
Breakdown of opioid analgesics - Tramadol	Gamma	0,26	0,25	0,26
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Cabazitaxel	Beta	0,088	0,055	0,129
Breakdown of subsequent therapies - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Beta	0,075	0,045	0,113
Breakdown of subsequent therapies - BSoC - Cabazitaxel	Beta	0,145	0,089	0,212
Breakdown of subsequent therapies - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Beta	0,113	0,064	0,174
Breakdown of subsequent therapies - Cabazitaxel - Radiotherapy (local external beam)	Beta	0,147	0,092	0,213
Diagnostic Test Costs - Cost per test,€	Gamma	€ 1.475,00	€ 954,54	€ 2.106,90
Direct Health State Costs - Death (one-off cost of terminal care)	Gamma	€ 2.119,65	€ 1.371,72	€ 3.027,71
Direct Health State Costs - Post-progression	Gamma	€ 64,17	€ 41,53	€ 91,67
Direct Health State Costs - Progression-free (months 1-4)	Gamma	€ 64,17	€ 41,53	€ 91,67
Direct Health State Costs - Progression-free (months 5+)	Gamma	€ 41,57	€ 26,90	€ 59,38

Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Radiation to bone	Gamma	0,59	0,65	0,53
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Pathological fracture	Gamma	0,17	0,15	0,18
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Surgery to bone	Gamma	0,13	0,11	0,15
Distribution of SSEs - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Spinal cord compression	Gamma	0,11	0,09	0,13
Distribution of SSEs - BSoC - Radiation to bone	Gamma	0,61	0,71	0,54
Distribution of SSEs - BSoC - Pathological fracture	Gamma	0,06	0,02	0,09
Distribution of SSEs - BSoC - Surgery to bone	Gamma	0,09	0,05	0,12
Distribution of SSEs - BSoC - Spinal cord compression	Gamma	0,24	0,22	0,25
Drug Administration Costs - Cabazitaxel	Gamma	€ 970,00	€ 627,73	€ 1.385,55
Drug Administration Costs - Intravenous infusion	Gamma	€ 205,66	€ 133,09	€ 293,77
Drug Administration Costs - Radionuclide therapy	Gamma	€ 1.070,00	€ 692,45	€ 1.528,39
Mean exposure (months) - 177Lu-PSMA-617	Gamma	6,14	5,83	6,46
Mean exposure (months) - Lutetium 177-PSMA I&T	Gamma	6,14	3,97	8,77
Number of administrations (per patient) - Lu-PSMA- 617+BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Normal	1,21	0,73	1,68
Number of administrations (per patient) - Lu-PSMA- 617+BSoC - Blood transfusions	Normal	2,39	1,45	3,33
Number of administrations (per patient) - BSoC - Radiotherapy (local external beam)	Normal	1,22	0,74	1,69

Number of administrations (per patient) - BSoC - Blood transfusions	Normal	1,69	1,03	2,36
SSE Costs - Radiation to bone	Gamma	€ 4.716,24	€ 3.052,10	€ 6.736,70
SSE Costs - Pathological fracture	Gamma	€ 4.133,16	€ 2.674,76	€ 5.903,82
SSE Costs - Surgery to bone	Gamma	€ 8.968,08	€ 5.803,67	€ 12.810,04
SSE Costs - Spinal cord compression	Gamma	€ 25.555,78	€ 16.538,35	€ 36.503,97
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Abirateron	Gamma	7,40	4,79	10,57
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Cabazitaxel	Gamma	2,76	1,79	3,94
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Docetaxel	Gamma	6,55	4,24	9,36
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Enzalutamide	Gamma	8,30	5,37	11,86
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Olaparib	Gamma	7,40	4,79	10,57
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Radiotherapy (local external beam)	Gamma	1,21	0,78	1,73
Subsequent Cancer Related Therapy Duration - Mean duration (months) - Radium-223 dichloride	Gamma	4,60	2,98	6,57
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA- 617 + BSoC - Antiemetics	Gamma	4,23	2,74	6,05
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA- 617 + BSoC - Antifungals	Gamma	12,22	7,91	17,46

Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Bisphosphonates	Gamma	29,11	18,84	41,58
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Corticosteroids	Gamma	9,13	5,91	13,04
Treatment exposure (months) - 177Lu-PSMA-617 + BSoC - Opioid analgesics	Gamma	11,09	7,18	15,84
Utility - Pre-progressed - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	Beta	0,76	0,74	0,79
Utility - Pre-progressed - BSoC	Beta	0,69	0,65	0,73
Utility - Progressed disease - 177Lu-PSMA-617 + BSoC	Beta	0,68	0,65	0,71
Utility - Progressed disease - BSoC	Beta	0,68	0,65	0,71