

## Factsheet

### Die randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie VISION

**In der VISION-Studie wurde die Radioligandentherapie (RLT) mit dem am 9. Dezember 2022 auch in Europa zugelassenen Radiopharmakon (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan zusätzlich zu bestmöglicher Standardversorgung (BSoC) bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) untersucht. Das Ergebnis: Die Behandlung mit RLT plus BSoC führte zu einem signifikant längeren medianen Gesamtüberleben als BSoC allein. Auch die Zeit bis zur radiografischen Krankheitsprogression oder zum Tod war unter RLT plus BSoC signifikant verlängert.<sup>1</sup>**

In der internationalen, prospektiven, offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie VISION wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer RLT mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®) untersucht. Eingeschlossen waren 831 erwachsene Patienten mit mCRPC. Sie mussten bereits mit ≥ 1 Inhibitor des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs und mit 1-2 taxanbasierten Chemotherapien vorbehandelt sein.<sup>1</sup>

Eine weitere Voraussetzung für die Studienteilnahme war der Nachweis des Markers „Prostata-spezifisches Membranantigen“ (PSMA).<sup>1</sup> Dieser wird auf Prostatakarzinomzellen – einschließlich Metastasen – etwa 100- bis 1.000-mal stärker exprimiert als auf gesundem Prostatagewebe und auch deutlich stärker als in einigen anderen Geweben, etwa den Tränen- und Speicheldrüsen.<sup>2</sup>

Der Nachweis von PSMA erfolgte per Positronen-Emissions-Tomografie (PET), unterstützt durch Computertomografie (CT). Für das spezielle präzisionsdiagnostische Verfahren zur PSMA-Messung wurde ein weiteres Radiopharmakon eingesetzt, das ebenfalls am 9. Dezember 2022 seine europäische Zulassung erhalten hat: Gallium-(<sup>68</sup>Ga-)Gozetotid (Locametz®).<sup>1</sup>

Die Teilnehmer der VISION-Studie wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert: 551 Patienten erhielten 4-6 Zyklen (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan i.v. in der Dosis von je 7,4 GBq im Abstand von 6 Wochen, außerdem BSoC.<sup>1</sup>

Das Radiopharmakon (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wird hauptsächlich renal eliminiert. Als durchschnittliche Gesamtstrahlenbelastung der Nieren in 6 Zyklen wurden 19 Gy errechnet.<sup>3</sup>

Die 280 Patienten der Kontrollgruppe erhielten BSoC allein. BSoC durfte in dieser Studie weder zytotoxische Chemotherapien noch Immuntherapien, radioaktive Isotope oder investigative Therapien beinhalten. Die Teilnehmer der Studie waren im Median 71 Jahre alt; die Basischarakteristika waren zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar.<sup>1</sup>

#### **Gesamtmortalität um 38% reduziert, progressionsfreies Überleben verlängert**

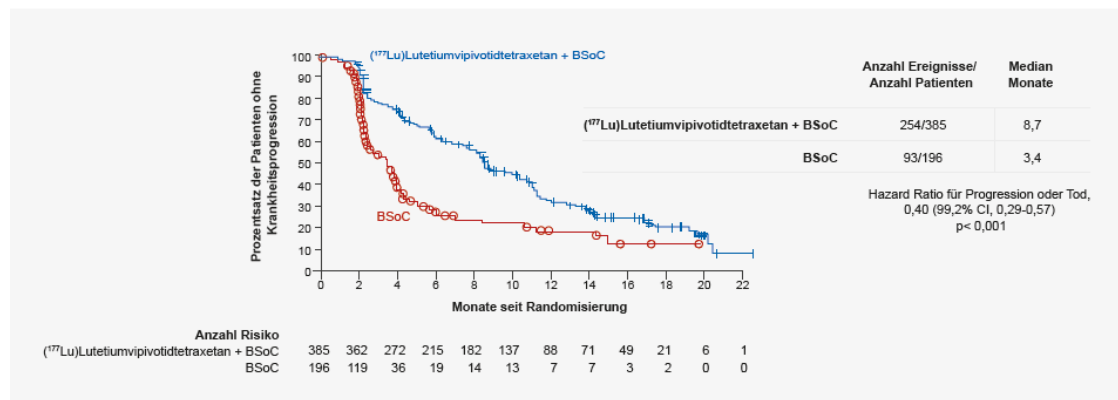
Die Zugabe der RLT mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan erhöhte das mediane Gesamtüberleben (OS) signifikant: Patienten im RLT/BSoC-Arm überlebten im Median 15,3 Monate, verglichen mit 11,3 Monaten im Kontrollarm – ein Unterschied von 4,0 Monaten

zugunsten der RLT. Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,62 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,52 – 0,74; einseitiger p-Wert < 0,001). Dies entspricht einer Verringerung der Gesamtsterblichkeit um 38% unter RLT.<sup>1</sup>

Das radiografisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS; ermittelt in einer präspezifizierten Subgruppe von n = 581) war ebenfalls im RLT/BSoC-Studienarm signifikant verbessert: Die Zeit bis zum radiografischen Krankheitsprogress oder Tod betrug unter RLT/BSoC 8,7 Monate vs. unter BSoC allein 3,4 Monate (Differenz: 5,3 Monate zugunsten der RLT; HR: 0,40; 99,2%-KI: 0,29 – 0,57; einseitiger p-Wert < 0,001).<sup>1</sup>

Die beiden Parameter OS und rPFS (Abb. 1) waren co-primäre Studienendpunkte. Somit war die Radioligandentherapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan zusammen mit BSoC signifikant wirksamer als BSoC allein.<sup>1</sup>

### A Radiografisches progressionsfreies Überleben



### B Gesamtüberleben

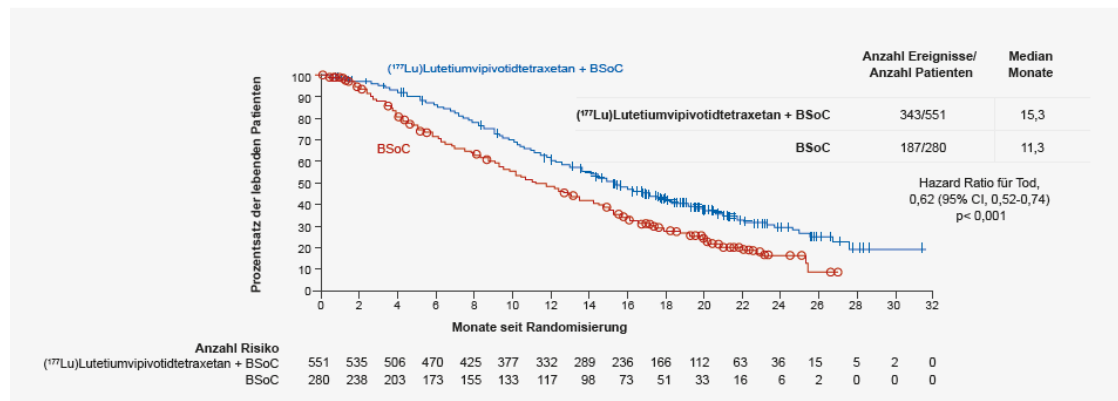


Abbildung A und B: Unter Radioligandentherapie (RLT) mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC) erzielten PSMA-positive mCRPC-Patienten in der VISION-Studie ein signifikant längeres Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben als unter BSoC allein (nach <sup>1</sup>).

### **Patienten blieben länger frei von symptomatischen skelettalen Ereignissen**

Ein wichtiger sekundärer Studienendpunkt betraf symptomatische skelettale Ereignisse.<sup>1</sup> Dazu gehörten nicht-traumatische Knochenfrakturen, Rückenmarkskompression, tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Maßnahmen oder die Notwendigkeit der Bestrahlung zur Linderung krankheitsbedingter Knochenschmerzen.<sup>4</sup> Die mediane Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis oder bis zum Tod betrug 11,5 vs. 6,8 Monate; sie konnte also durch die RLT um 4,7 Monate verlängert werden (HR: 0,50; 95%-KI: 0,40 – 0,62; 2-seitiger p-Wert < 0,001).<sup>1</sup>

Innerhalb der präspezifizierten Subgruppe mit einer messbaren Targetläsion laut „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) Version 1.1 zu Studienbeginn (n = 248) erzielten mehr Patienten unter RLT/BSoC als unter BSoC allein ein komplettes Ansprechen (CR; 9,2% vs. 0,0%) bzw. ein partielles Ansprechen (PR; 41,8% vs. 3,0%).<sup>1</sup>

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die einen  $\geq 50\%$ igen Abfall des Serumwertes für Prostata-spezifisches Antigen (PSA) erreichen konnten. Dies war bei 46,0% der Patienten mit RLT vs. 7,1% der Patienten der Kontrollgruppe der Fall. Eine  $\geq 80\%$ ige PSA-Reduktion erreichten 33,0% vs. 2,0% der Teilnehmer beider Gruppen.<sup>1</sup>

Signifikante Verbesserungen fanden sich in der RLT-Gruppe in vorgeplanten Analysen außerdem im Hinblick auf:<sup>5</sup>

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL), ermittelt mit dem Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate“ (FACT-P): Die mediane Zeit bis zu einer Verschlechterung um 10 Punkte betrug 5,7 Monate unter RLT/BSoC gegenüber 2,2 Monaten unter BSoC (HR: 0,54; 95%-KI: 0,45 – 0,66; p<0,001).
- Lebensqualität, ermittelt mit dem „Euro Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L): Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung jeglicher Art betrug 1,0 Monate unter RLT/BSoC gegenüber 0,5 Monaten unter BSoC (HR: 0,65; 95%-KI: 0,54 – 0,78; p<0,001).
- Schmerzintensität, ermittelt mit dem „Brief Pain Inventory – Short Form“ (BPI-SF): Die mediane Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens 30% oder um 2 Punkte gegenüber Baseline betrug 6,9 Monate unter RLT/BSoC gegenüber 2,6 Monaten unter BSoC (HR: 0,52; 95%-KI: 0,42 – 0,63; p<0,001).<sup>5</sup>

### **Subgruppenanalyse zu 5-6 Zyklen der Radioligandentherapie<sup>6</sup>**

Im Rahmen der Bewertung der RLT mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) hatte das CHMP Rückfragen hinsichtlich der erhaltenen Zyklen. Ergebnisse einer daraufhin durchgeführten Subgruppenanalyse wurden in den European Public Assessment Report (EPAR) aufgenommen und unterstützen aus Sicht des CHMP den Nutzen der Therapie mit 5-6 Zyklen.

Kriterien des Re-Assessments, mit denen sich Patienten nach Einschätzung des behandelnden Arztes nach 4 Zyklen für 1 oder 2 weitere Zyklen qualifizieren konnten, waren Anzeichen des Ansprechens (radiologisch, PSA, klinisch) mit Residualerkrankung (CT mit Kontrastmittel/MRT oder Knochenscan) bei guter Verträglichkeit nach 4 Zyklen.

54,6 % der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie (289 Patienten) erfüllten diese Kriterien und erhielten somit insgesamt 5 oder 6 Zyklen. 45,4 % (240 Patienten) hatten  $\leq 4$  Zyklen erhalten. Das mediane rPFS der Patienten mit 5-6 Zyklen betrug 13,8 Monate und das mediane OS 24,7 Monate.

Die aufgeführten Daten haben explorativen und hypothesengenerierenden Charakter, ohne Testung auf statistische Signifikanz. Für signifikante Schlussfolgerungen sind weitere Studien erforderlich.

### **Explorative post-hoc-Analyse hinsichtlich Taxan-Vorbehandlung<sup>A,7</sup>**

In VISION waren 65,3 % der Patienten mit 1 und die übrigen mit 2 taxanbasierten Chemotherapien vorbehandelt (Status unbekannt bei 6,2 % im rPFS Full Analysis SET [FAS] und bei 6,6 % im FAS).<sup>1</sup> Das mediane rPFS betrug nach Vorbehandlung mit 1 taxanbasierten Chemotherapie 8,9 Monate unter RLT/BSoC gegenüber 3,4 unter BSoC allein.<sup>7</sup> Das mediane OS betrug in den jeweiligen Studienarmen 16,2 Monate (RLT/BSoC) bzw. 11,8 Monate (BSoC) nach 1 taxanhaltigen Vorthherapie.

Bei 2 Vorthapien betrug das rPFS 8,3 Monate im RLT/BSoC-Arm und 3,5 Monate im BSoC-Arm und das mediane OS 13,6 bzw. 10,6 Monate.<sup>7</sup>

Die Daten haben explorativen und hypothesengenerierenden Charakter und sind nicht statistisch auf Signifikanz geprüft. Weitere Studien sind erforderlich, um signifikante Schlussfolgerungen zu ziehen.

### **Mehr Mundtrockenheit, mehr Zytopenien, weniger Schmerzen**

Unter der Radioligandentherapie mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan war die Inzidenz von Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 höher als im BSoC-Arm. Beim Vergleich der Raten unerwünschter Ereignisse (UE) ist zu berücksichtigen, dass die Patienten im investigativen Studienarm > 3-mal so lang unter Therapie blieben wie die Patienten in der Kontrollgruppe: Die mediane Expositionsdauer für (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan bzw. BSoC in der RLT-plus-BSoC-Gruppe betrug 6,9 bzw. 7,6 Monate. Dagegen lag die mediane Expositionsdauer für BSoC in der Kontrollgruppe bei 2,1 Monaten. In der Gruppe mit RLT plus BSoC war demnach die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein UE zu erleiden.<sup>1</sup>

In beiden Studienarmen vergleichbar häufig wurden Fatigue und gastrointestinale Ereignisse beobachtet. Folgende Raten wurden dokumentiert (adjustiert nach Exposition, jeweils in Ereignissen pro 100 Patientenjahre [UE/100 PJ]): Fatigue (79,7 in der RLT-plus-BSoC-Gruppe vs. 77,2 in der Kontrollgruppe nur mit BSoC), Übelkeit (62,9 vs. 55,0), Obstipation (29,3 vs. 33,6), Diarrhoe (27,5 vs. 8,5) und Erbrechen (26,8 vs. 18,5).<sup>8</sup>

Da PSMA neben Prostatakrebszellen auch in den Tränen- und Speicheldrüsen verstärkt exprimiert wird, traten vor allem Mundtrockenheit, aber auch trockene Augen unter RLT plus BSoC deutlich häufiger auf als unter BSoC allein: Die Rate für Mundtrockenheit betrug 75,1 vs. 1,4 und für trockene Augen 3,8 vs. 2,8/100 PJ. Auch der Anteil an Patienten mit verringerten Blutzellzahlen war erwartungsgemäß unter der Radioligandentherapie höher als ohne diese. So fand sich eine Anämie bei 47,7 vs. 40,8, eine Leukozytopenie bei 23,0 vs. 12,6 und eine Thrombozytopenie bei 16,9 vs. 5,6 Patienten/100 PJ.<sup>8</sup>

Jeweils in der Kontrollgruppe häufiger als in der RLT-Gruppe wurden muskuloskelettale, renale, hepatische und Dyspnoe-Ereignisse beobachtet. Folgende Ereignisraten wurden unter RLT/BSoC vs. BSoC allein dokumentiert: Rückenschmerz 34,0 vs. 44,7, Gelenkschmerz 32,5 vs. 40,6, Knochenschmerz 14,8 vs. 24,5, Stürze 9,4 vs. 17,6, erhöhte Kreatininwerte 6,8 vs. 6,9, akute Nierenschädigung 4,5 vs. 11,2, erhöhte Leber-Transaminasen 3,6 vs. 8,4 und Dyspnoe 13,1 vs. 28,9 UE/100 PJ.<sup>8</sup> Insgesamt zeigte das Nutzen-Risiko-Profil deutliche Vorteile für die Patienten unter RLT/BSoC.<sup>1</sup>

### **Referenzen**

1. Sartor O et al., N Engl J Med 2021; 385: 1091–1103.
2. Ghosh A et al., J Cell Biochem 2004; 91:528–39.
3. Kurth J et al., ASCO Genitourinary Cancers Symposium, Feb 2020, Poster # TPS265.
4. Parker C et al., N Engl J Med 2013; 369: 213–223.
5. Fizazi K et al., Lancet Oncol 2023; 597–601.

<sup>A</sup> In der VISION-Studie mussten Patienten 1 oder 2 vorherige taxanhaltige Chemotherapieregime erhalten haben (wobei ein Regime als Exposition gegenüber mindestens 2 Taxan-Zyklen definiert war). Patienten, die zuvor nur ein einziges taxanhaltiges Chemotherapieregime erhalten hatten, kamen für eine Teilnahme infrage, wenn die Patienten ein zweites Chemotherapieregime ablehnten oder aus Sicht des Arztes dafür nicht geeignet waren.

6. Pluvicto. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report. 13. Oktober 2022, EMA/871459/2022.
7. Vaishampayan N et al., ASCO Annual Meeting, Juni 2022, Oral Abstract Session, Abstract 5001; abrufbar unter; [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.5001](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5001); letzter Zugriff: 30.06.2025; Program Guide – ASCO Meeting Program Guide.
8. Chi KN et al., ASCO Genitourinary Cancers Symposium, Feb 2022, Poster # D12.

# # #

**Pressekontakt**

Sophie Grundmann  
Communications & Engagement Manager  
Novartis Pharma GmbH  
[sophie.grundmann@novartis.com](mailto:sophie.grundmann@novartis.com)