

# Lutetium-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastraatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
3/2023

# Lutetium-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 3/2023

Julkaisuajankohta maaliskuu/2023  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2023

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

Jakelutiedot  
www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut  
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-49-4  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Jani Ruotsalainen

MSc  
Tutkija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Pia Nousiainen

TtM  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Tuomas Oravilahti

FT, OTM, proviisori  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliiniset asiantuntijat

### Liisa Pyökkänen

LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri  
Yliääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Kaisa Sunela

LT, syöpätautien erikoislääkäri  
Jaostopäällikkö, ylilääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

# Sisällysluettelo

<b>Tiivistelmä</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Lyhenteet</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma</b> .....	<b>13</b>
2.1 Eturauhassyöpä.....	13
2.2 Hoitovaihtoehdot mCRPC:n hoidossa .....	13
2.3 Pluvicto .....	14
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit .....	14
<b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>15</b>
3.1 Pluvicton vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	15
3.1.1 VISION-tutkimus .....	16
3.2 Pluvicto-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	18
3.2.1 Kokonaiselossaoloaika .....	19
3.2.2 Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (rPFS).....	20
3.2.3 Kokonaisvasteosuus (ORR).....	20
3.2.4 Taudin hallinta-aste (DCR).....	21
3.2.5 Oireisen luustotapahtuman riski ja aika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan .....	21
3.2.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	21
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	22
3.4 Epäsuora vertailu .....	23
3.4.1 Vertailu kabatsitakseliin rekisteriaineiston avulla.....	23
3.4.2 Vertailu kabatsitakseliin verkostometat-analyysin avulla .....	23
3.5 Turvallisuus.....	25
3.5.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat .....	28
3.5.2 Hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittatapahtumat .....	28
3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	28
3.5.4 Vakavat haittatapahtumat (SAE) .....	29
3.5.5 Erytisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AESI) .....	29
3.6 Meneillään olevat tutkimukset .....	29
3.7 Pohdinta.....	29
<b>4 Kustannusvaikuttavuus</b> .....	<b>32</b>
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät .....	32
4.1.1 Mallin rakenne .....	33
4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto .....	33
4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat .....	35
4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	35
4.1.5 Hoidon kesto.....	36
4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	36

4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	37
4.2.1	Perusanalyysin tulokset .....	37
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit .....	38
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista .....	38
4.4	Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi .....	39
4.4.1	Fimean perusanalyysin tulokset .....	40
4.5	Pohdinta .....	40
<b>5</b>	<b>Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>41</b>
5.1	Myyntiluvan haltijan arvio .....	41
5.1.1	Potilasmääräarvio .....	41
5.1.2	Potilaskohtaiset kustannukset .....	41
5.1.3	Budjettivaikutukset .....	42
5.2	Fimean arvio .....	42
5.2.1	Potilasmääräarvio .....	42
5.2.2	Potilaskohtaiset kustannukset .....	42
5.2.3	Budjettivaikutukset .....	43
5.3	Pohdinta .....	43
<b>6</b>	<b>Johtopäätökset .....</b>	<b>45</b>
	<b>Lähteet .....</b>	<b>46</b>
	<b>Liitteet .....</b>	<b>48</b>

# Tiivistelmä

**Ruotsalainen J, Oravilahti T. Nousiainen P. Lutetium-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 3/2023. 60 s. ISBN 978-952-7299-49-4.**

**Avainsanat:** Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-vipivotiidi-tetraksetaani, PSMA-positiivinen metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä

Tämä arviointi käsittelee lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-vipivotiidi-tetraksetaanin (kauppanimeltä Pluvicto) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa potilailla, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjillä ja taksaanipohjaisella kemoterapialla. Pluvicton vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasi kolmen satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (VISION), jossa Pluvicto-hoitoa verrattiin nykyhoitoon, jossa kastroatiohoitoon voitiin yhdistää entsalutamidi tai abirateroni. VISION-tutkimuksessa Pluvicton vaikuttavuutta mitattiin kokonaiselossaoloajalla (OS) ja radiologisesti määritetyllä taudin etenemättömyysajalla (rPFS). Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat kokonaisvasteisuus (ORR), taudin hallinta-aste (DCR), oireisen luustotapahtuman riski ja aika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

VISION-tutkimuksen tulosten mukaan kokonaiselossaoloajan mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 15,3 kuukautta kun se oli nykyhoitohaarassa 11,3 kuukautta. Pluvicto-hoitohaarassa kuoleman riski oli 38 % pienempi kuin nykyhoitohaarassa. Hoitohaarojen välinen ero kokonaiselossaoloajassa ilmentyi noin kahden kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta ja säilyi seurantajakson loppuun asti. rPFS-mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 8,7 kuukautta ja nykyhoitohaarassa 3,4 kuukautta. Pluvicto-hoitohaaran potilaiden kokonaisvasteisuus oli 29,8 % kun taas nykyhoitohaaran potilailla se oli 1,7 %. Taudin hallinta-aste oli Pluvicto-hoitohaarassa 89,0 % ja nykyhoitohaarassa 66,7 %. Oireisen luustotapahtuman tai kuoleman riski oli Pluvicto-hoitohaarassa 50 % pienempi kuin nykyhoitohaarassa. Mediaaniaika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan oli Pluvicto-hoitohaarassa 11,5 kuukautta ja nykyhoitohaarassa 4,7 kuukautta.

Terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta tuloksissa on merkittävää epävarmuutta koska hoitohaarojen välillä oli suuri ero hoitojen kestossa ja tuloksia raportoineiden potilaiden määrässä. Sykliin 3 mennessä vain [REDACTED] nykyhoitohaaran potilaista oli raportoinut tuloksia elämänlaatumittareilla, kun Pluvicto-hoitohaarassa niin oli tehnyt [REDACTED].

VISION-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät Pluvicto-hoidosta muita enemmän.

Myyntiluvan haltija toteutti kaksi epäsuoraa vertailua: VISION-tutkimuksen Pluvicto-hoitohaaran ja Iso-Britanniasta saadun kabatsitakselia saaneiden potilaiden potilasrekisteriaineiston välillä sekä verkostometa-analyysin kaikista hoitovaihtoehdoista. Näiä eli kaltaistamattoman vertailun mukaan rekisteriaineistossa kabatsitakselihoitoa saaneilla kokonaiselossaoloajan mediaani oli [REDACTED] kk, kun taas VISION-tutkimuksessa Pluvicto-hoitoa saaneilla se oli 15,3 kk ja nykyhoitohaaran potilailla 11,3 kk. Verkostometa-

analyysin mukaan Pluvicto-hoidon myötä sekä OS, että rPFS olivat pidemmät kuin kabatsitakselihoidolla.

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia (aste  $\geq 3$ ) havaittiin enemmän Pluvicto-hoitohaarassa. Samoin Pluvicto-hoitohaarassa havaittiin vähintään 20 % enemmän seuraavia haittatapahtumia kuin nykyhoitohaarassa: ruoansulatuskanavan häiriöt, yleisoireet ja antopaikkaan liittyvät haitat, sekä veren ja imunestejärjestelmän häiriöt. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin useammin Pluvicto-hoitohaarassa kuin vertailuhoitohaarassa, kuten myös erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (AESI). Yleisimmät jälkimmäisistä olivat väsymys, myelosuppressio (mukaan lukien anemia, trombositopenia, lymfopenia, leukopenia), suun kuivuminen, pahoinvointi ja oksentelu, maksatoksisuus, munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset ja uudet primaarikasvaimet.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on nykyhoitoon verrattuna 214 000 €/QALY ja kabatsitakseliin verrattuna 174 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan analyysin tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina. Suurimpina epävarmuuden lähteinä Fimean arviointiryhmä pitää rekisteriaineiston käyttämistä kabatsitakselin kokonaiselossaoloajan mallintamiseen ja kokonaiselossaoloajan ekstrapolointiin valittua stratifioitua joustavaa kahden solmun Weibull -jakaumaa.

Rekisteriaineistosta saatu Kaplan-Meier-data aliarvioi kabatsitakselin vaikutuksia. Myyntiluvan haltijan mallissa nykyhoidolla oli pidemmät OS ja rPFS kuin kabatsitakselihoidolla. Kuitenkin CARD-tutkimuksessa kabatsitakselin tulokset olivat paremmat kuin nykyhoidon. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan mallissa käytetyn ■■■■ mallin perustelut olivat puutteelliset. Parametrinen jakauma sopi mallinnettaviin terveysvaikutuksiin paremmin tai vähintään yhtä hyvin niin tilastollisten kuin kliinisten kriteerien mukaan. Fimean arviointiryhmän kustannusvaikuttavuusanalyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on nykyhoitoon verrattuna 240 000 €/QALY ja kabatsitakseliin verrattuna 228 000 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisesta budjettivaikutuksesta ■■■■ potilaalle on ■■■■ miljoonaa euroa. Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvioon liittyy epävarmuutta erityisesti potilasmääräarvion osalta. Fimean tekemän skenaarioanalyysin perusteella Pluvicton vuosittainen budjettivaikutus 154 potilaalle on noin 13,0 miljoonaa euroa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# Resumé

**Ruotsalainen J, Oravilahti T, Nousiainen P. Lutetium vipivotid tetraxetan vid behandling av PSMA-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatacancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2023. 60 s. ISBN 978-952-7299-49-4.**

**Nyckelord:** Lutetium (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraxetan, PSMA-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatacancer

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av lutetium (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraxetan (handelsnamn Pluvicto) vid behandling av PSMA-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatacancer hos patienter som tidigare behandlats med androgenreceptorblockerare och med taxanbaserad kemoterapi. Effekterna av Pluvicto i denna indikation har i huvudsak undersökts i en randomiserad öppen fas tre-multicenterstudie (VISION), där Pluvicto-behandlingen jämfördes med den nuvarande behandlingen, där kastrationsbehandlingen kunde kombineras med enzalutamid eller abirateron. I VISION-undersökningen mättes Pluvictos effekt som total överlevnadstid (OS) och radiologiskt bestämd progressionsfri överlevnadstid (rPFS). De sekundära resultatvariablerna var den totala responsen, sjukdomens hanteringsgrad, risken för skelettrelaterade händelser med symtom och tiden till den första skelettrelaterade händelsen med symtom samt hälso-relaterad livskvalité.

Enligt resultaten från VISION-undersökningen var OS-medianen i Pluvicto-behandlingsgrenen 15,3 månader när den i den nuvarande behandlingsgrenen var 11,3 månader. I Pluvicto-behandlingsgrenen var dödsrisken 38 procent mindre än i den nuvarande behandlingsgrenen. Skillnaden mellan behandlingsgrenarna i den totala överlevnadstiden framkom cirka två månader efter att prövningen inleddes och blev kvar till slutet av uppföljningsperioden. rPFS-medianen var i Pluvicto-behandlingsgrenen 8,7 månader och i den nuvarande behandlingsgrenen 3,4 månader. Den totala responsandelen för patienterna i Pluvicto-behandlingsgrenen var 29,8 procent, medan den för patienterna i den nuvarande behandlingsgrenen var 1,7 procent. Sjukdomens hanteringsgrad var 89,0 procent i Pluvicto-behandlingsgrenen och 66,7 procent i den nuvarande behandlingsgrenen. Risken för skelettrelaterad händelse med symptom eller dödsfall var 50 procent mindre i Pluvicto-behandlingsgrenen än i den nuvarande behandlingsgrenen. Mediantiden för den första skelettrelaterade händelsen med symptom var 11,5 månader i Pluvicto-behandlingsgrenen och 4,7 månader i den nuvarande behandlingsgrenen.

När det gäller hälsorelaterade livskvaliteten finns det betydande osäkerhet i resultaten eftersom det förekom stora skillnader mellan behandlingsgrenarna vad gäller behandlingarnas längd och antalet patienter som rapporterade resultaten. Fram till cykel 3 hade endast [REDACTED] av patienterna i den nuvarande behandlingsgrenen rapporterat resultat med livskvalitetsmätare, medan [REDACTED] hade gjort det i Pluvicto-behandlingsgrenen.

Enligt undergruppanalyserna av VISION-forskningen verkar det inte vara möjligt att identifiera patientgrupper mer avgränsade än enligt försäljningstillståndets indikation, som skulle dra mer nytta av Pluvicto-behandlingen än andra.

Innehavaren av försäljningstillståndet gjorde två indirekta jämförelser: mellan VISION-studiens interventionsgren och patientregistermaterialet för patienter som fått cabazitaxel i Storbritannien samt en nätverksmetaanalys av alla behandlingsalternativ. Enligt en naiv jämförelse var medianen för den totala överlevnadstiden för patienter som fått behandling med cabazitaxel i registermaterialet ■■■ månader, medan den i VISION-undersökningen var ■■■ månader för patienter som fått Pluvicto-behandling och 11,3 månader för patienter i den nuvarande behandlingsgrenen. Enligt nätverksmetaanalysen var både OS och rPFS längre i och med Pluvicto-behandlingen än med behandlingen med cabazitaxel.

Hos nästan alla patienter som deltog i studien observerades någon form av biverkning. Svåra, livshotande eller dödsorsakande biverkningar (grad  $\geq 3$ ) konstaterades aningen mer i Pluvicto-behandlingsgrenen. Likaså observerades i Pluvicto-behandlingsgrenen minst 20 procent fler av följande biverkningar än i den nuvarande behandlingsgrenen: störningar i matsmältningskanalen, allmänna symtom och biverkningar i anslutning till administreringsstället samt störningar i blodet och lymfsystemet. Önskade händelser i samband med behandlingen observerades oftare i Pluvicto-behandlingsgrenen än i referensbehandlingsgrenen, liksom även önskade händelser av särskilt intresse (AESI). De vanligaste av de senare var trötthet, myelosuppression (inklusive anemi, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni), muntorrhet, illamående och kräkningar, levertoxicitet, njureffekter och nya primärtumörer.

Enligt en kostnadseffektivitetsanalys gjord av innehavaren av försäljningstillstånd är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för Pluvicto-behandling 214 000 euro/QALY jämfört med den nuvarande behandlingen och 174 000 euro/QALY jämfört med cabazitaxel. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp kan resultaten av innehavarens analys anses vara på sin höjd riktgivande. Fimeas utvärderingsgrupp anser att de största källorna till osäkerhet är användningen av registermaterial för modellering av den totala överlevnadstiden för cabazitaxel och den stratifierade flexibla Weibull-fördelningen av två noder som valts för extrapolering av den totala överlevnadstiden.

Kaplan-Meierdata från registermaterialet underskattar effekterna av cabazitaxel. I modellen som innehavaren av försäljningstillstånd presenterar hade den nuvarande behandlingen längre OS och rPFS än behandling med cabazitaxel. I CARD-studien var dock resultaten av cabazitaxel bättre än i den nuvarande behandlingen. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp var motiveringarna till ■■■ modellen som användes i försäljningstillståndsinnehavarens modell bristfälliga. En parametrisk fördelning lämpar sig bättre eller minst lika bra för de hälsoeffekter som modelleras enligt såväl statistiska som kliniska kriterier. Enligt en kostnadseffektivitetsanalys gjord av Fimeas utvärderingsgrupp är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för Pluvicto-behandling 240 000 euro/QALY jämfört med den nuvarande behandlingen och 228 000 euro/QALY jämfört med cabazitaxel.

Innehavaren av försäljningstillståndet uppskattar att den årliga budgeteffekten med ■■■ patienter är ■■■ miljoner euro. Enligt Fimeas bedömning är budgeteffektuppskattningen av innehavaren av försäljningstillståndet förknippat med osäkerhet särskilt för bedömningen av antalet patienters del. Enligt Fimeas scenarionanalys är Pluvictos årliga budgeteffekt för 154 patienter cirka 13,0 miljoner euro.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.



# Abstract

**Ruotsalainen J, Oravilahti T, Nousiainen P. Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Vipivotide Tetraxetane in the treatment of PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 3/2023. 60 p. ISBN 978-952-7299-49-4.**

**Keywords:** Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Vipivotide Tetraxetane, PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer

This assessment concerns the effectiveness and cost-effectiveness of Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Vipivotide Tetraxetane (trade name Pluvicto) in the treatment of PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer in patients previously treated with androgen-receptor-pathway inhibitors and taxane-based chemotherapy. The effects of Pluvicto in this indication have been studied mainly in one phase three randomised open multicentre study (VISION), in which treatment with Pluvicto was compared with standard care in which androgen deprivation therapy could be combined with enzalutamide or abiraterone. The VISION study measured effectiveness of Pluvicto on overall survival (OS) and radiologically determined progression-free survival (rPFS). The secondary outcome variables were overall response rate, disease control, risk of symptomatic skeletal events and time to first symptomatic skeletal event, as well as health-related quality of life.

According to the VISION study results, median OS was 15.3 months in the Pluvicto arm, while it was 11.3 months in the standard care arm. In the Pluvicto arm, the risk of death was 38% lower than in the standard care arm. The difference in overall survival between treatment arms appeared approximately two months after the start of the study and remained until the end of the follow-up period. Median rPFS was 8.7 months in the Pluvicto arm and 3.4 months in the standard care arm. Total response rate was 29.8% in the Pluvicto arm, while it was 1.7% in the standard care arm. Disease control rate was 89.0% in the Pluvicto arm and 66.7% in the standard care arm. The risk of a symptomatic skeletal event or death was 50% lower in the Pluvicto arm than in the standard care arm. Median time to first symptomatic skeletal event was 11.5 months in the Pluvicto arm and 4.7 months in the standard care arm.

There is significant uncertainty in the results regarding health-related quality of life, because there was a large difference between the treatment arms in the duration of treatment and the number of patients who reported results. By cycle 3, only ■■■ of the patients in the standard care arm had reported results with quality of life measures, while ■■■ had done so in the Pluvicto arm.

Based on the subgroup analyses of the VISION study, it does not seem possible to identify patients, defined more narrowly than in the marketing authorisation's indication for use, who would benefit from treatment with Pluvicto more than others.

The marketing authorisation holder carried out two indirect comparisons: between the intervention arm of the VISION study and UK patient register data of patients receiving cabazitaxel, and a network meta-analysis of all treatment options. According to the naïve, (unmatched) comparison, median overall survival time was ■■■ months for patients receiving cabazitaxel in the registry data, while in the VISION study it was 15.3 months for those receiving Pluvicto and 11.3 months for patients in the standard care arm. According to

the network meta-analysis, both OS and rPFS were longer with Pluvicto than with cabazitaxel.

Nearly all patients in the VISION study were found to have an adverse event of some kind. Severe, life-threatening, or fatal adverse events (grade  $\geq 3$ ) were observed slightly more in the Pluvicto arm. Likewise, at least 20% more of the following adverse events were observed in the Pluvicto arm than in the standard care arm: digestive tract disorders, general disorders and administration site-related harms, as well as blood and lymphatic system disorders. Treatment-related adverse events were observed more often in the Pluvicto arm than in the standard care arm, as were adverse events of special interest (AESI). The most common of the latter were fatigue, myelosuppression (including anaemia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia), dry mouth, nausea and vomiting, hepatotoxicity, renal effects, and new primary tumours.

According to the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio of Pluvicto is 214,000€/QALY compared to standard care and 174,000€/QALY compared to cabazitaxel. According to Fimea's assessment team, the results of the marketing authorisation holder's analysis can be considered indicative at best. Fimea's assessment team considers the biggest sources of uncertainty to be the use of registry data to model the overall survival time of cabazitaxel and the chosen stratified flexible two-node Weibull distribution for extrapolating overall survival time.

The Kaplan-Meier data obtained from the register data underestimates the effects of cabazitaxel. In the marketing authorisation holder's model, standard care had longer OS and rPFS than cabazitaxel. However, in the CARD trial, the results of cabazitaxel were better than standard care. According to Fimea's assessment team, the marketing authorisation holder's model had inadequate justification for using a [REDACTED] model. A parametric distribution suited the modelled health effects better or at least equally well according to both statistical and clinical criteria. In Fimea's assessment team's cost-effectiveness analysis the incremental cost-effectiveness ratio of Pluvicto is 240,000€/QALY compared to standard care and 228,000€/QALY compared to cabazitaxel.

The marketing authorisation holder's estimate of the annual budget impact for [REDACTED] patients is EUR [REDACTED] million. According to Fimea's assessment, the marketing authorisation holder's budget impact estimate is subject to uncertainty, especially regarding the estimated number of patients. Based on the scenario analysis carried out by Fimea, the annual budget impact of Pluvicto for 154 patients is approximately EUR 13.0 million.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# Lyhenteet

ADT	Androgeenideprivaatiohoito (androgen deprivation therapy)
AESI	Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
ARPI	Androgeenireseptorireitin estäjä (androgen receptor pathway inhibitor)
BICR	Riippumaton arviointiryhmä (blinded independent central review)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
HR	Riskitiheysuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
mCRPC	Metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä (metastatic castration resistant prostate cancer)
NAAD	Androgeenideprivaatiohoidon esiliitännäishoito (neoadjuvant androgen deprivation therapy)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RWD	Tosielämän tieto, jota kirjataan sosiaali- ja terveysalan rekistereihin potilaan hoidon ja muun elämän aikana. (real-world data)
rPFS	Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (radiographic progression-free survival)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-vipivotiidi-tetraksetaanin (jatkossa käytetään selvyuden vuoksi kaupanimeä Pluvicto) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **Taulukko 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Aikuiset potilaat, joilla on etenevä eturauhasspesifinen kalvoantigeeni (PSMA)-positiivinen metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä (mCRPC) ja joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjillä ja taksaanipohjaisella kemoterapialla.
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Pluvicto + kastroatiohoito + androgeenireseptorireitin estäjä Pluvicto + kastroatiohoito
<b>Vertailuhoito</b>	Nykyhoito (kastroatiohoito +/- entsalutamidi tai abirateroni) Kabatsitakselihoito
<b>Lopputulokset</b>	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Hoitovaste Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset

## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 Eturauhassyöpä

Eturauhassyöpä on miesten tavallisin uusi syöpä Suomessa ja vuonna 2020 todettiin 5 035 uutta eturauhassyöpätapausta. Miehistä 14,5 % sairastuu ja 4 % kuolee eturauhassyöpään. Vuonna 2020 eturauhassyöpään kuoli Suomessa 928 miestä ja se oli miesten toiseksi yleisin syöpäkuoleman syy. Viiden vuoden suhteellinen elossaololuku eturauhassyöpää sairastavilla on 94 %. (1)

Paikallisen eturauhassyövän hoitovaihtoehtoja ovat leikkaushoito ja sädehoito sekä myös seuranta, jos potilas on iäkäs ja tauti vaikuttaa biologisesti rauhalliselta. Hoitoon voidaan liittää myös kastratiohoito (androgeenideprivaatiohoito, ADT) joko estämällä testosteronin tuotantoa (gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistit ja antagonistit) tai poistamalla kivekset kirurgisesti. (2–4)

Kastratio on osa hoitoa eturauhassyövän paikallisesti edenneessä vaiheessa, jolloin osalla potilaista hoitoon lisätään myös testosteronin vaikutuksen estäminen (androgeenien antagonisteilla). Hormonisensitiivisessä taudissa mukana voi olla myös apalutamidi.(4)

Eturauhassyöpää sanotaan kastratioresistentiksi (CRPC), kun se etenee kastratiohoidon aikana, vaikka veren testosteronipitoisuus on kastratioitasolla (alle 50 ng/dl tai 1,7 nmol/L). Eteneminen todetaan PSA-arvojen kohoamisena tai radiologisesti. Etäpesäkkeisen kastratioresistentin eturauhassyövän (mCRPC) esiintyvyydeksi on arvioitu 1,6–2,1 sataa eturauhassyöpää sairastavaa kohti (5) tai 62/100 000 miestä (6). Elosaoloajan mediaani mCRPC:tä sairastavilla on noin 22–31 kuukautta (7).

### 2.2 Hoitovaihtoehdot mCRPC:n hoidossa

Etäpesäkkeistä kastratioresistenttiä eturauhassyöpää hoidetaan eurooppalaisen hoitosuosituksen (4) mukaan abirateronilla tai entsalutamidilla jos tauti on lieväoireinen eikä siihen ole annettu kemoterapiahoitoja. Doksetaxelia suositellaan potilaille, joiden tautitaakka on suuri. Doksetaxelin jälkeen hoitovaihtoehtoja ovat hoitosuosituksen mukaan abirateroni, entsalutamidi ja kabatsitakseli, mikäli näitä ei ole jo aikaisemmassa vaiheessa käytetty. Luuston etäpesäkkeistä aiheutuvia ongelmia voidaan hoitaa bisfosfonaateilla tai denosumabilla. Jos etäpesäkkeet sijaitsevat pääosin luustossa ja viskeraalisia etäpesäkkeitä ei ole, voidaan käyttää myös radium 223-hoitoa. Abirateronista ei yleensä saada hyötyä entsalutamidin jälkeen tai toisin päin.

Euroopan urologisen yhdistyksen hoitosuosituksessa (8) kastratiohoidon jatkamista suositellaan myös sairauden edettyä vähäisestä hyödystä huolimatta, sillä hoitoon katsotaan liittyvän vain vähäisiä riskejä. Doksetaxelin ja yhden hormonaalisen hoidon jälkeen suositellaan kabatsitakselia jos sairaus etenee nopeasti (alle 12 kk kuluessa). Jos sairaus etenee hitaammin selkeää vaihtoehtoa ei suosituksen mukana ole. Mahdollisina vaihtoehtoina mainitaan kabatsitakseli ja radium-223.

Yhdysvaltalaisen hoitosuosituksen (9) mukaan abirateronin tai entsalutamidin ja doksetaxelin jälkeen hoitovaihtoehtoja ovat kabatsitakseli, entsalutamidi, abirateroni, mitoksantroni tai

pembrolitsumabi, jos potilas ei ole saanut näitä aiemmin. Lisäksi yhtenä vaihtoehtona on doketakselin antaminen uudelleen. Radium 223-hoitoa suositellaan potilaille, joilla on oireilevia luustometastaaseja. Tämän hoitosuosituksen mukaan kastreatiohoitoa GnRH-agonisteilla tai antagonisteilla tulee jatkaa, vaikka sairaus etenee sen aikana. Muina vaihtoehtoina mainitaan ensimmäisen sukupolven antiandrogenit, ketokonatsoli, kortikosteroidit, dietyylistillbestroli tai muu estrogeeni. Uusina vaihtoehtoina hoitosuositus mainitsee abirateronin ja entsalutamidin.

Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan kabatsitakseli on relevantein vertailuhoito PSMA-positiivisille mCRPC-potilaille, joiden sairaus on edennyt androgeenireseptorireitin estäjä (ARPi)-hoidon ja taksaanihoidon jälkeen.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat nykyhoito käsittäen kastreatiohoidon yhdistettynä joko entsalutamidiin tai abirateroniin ja nykyhoito käsittäen kastreation yhdistettynä kabatsitakseliin (**taulukko 1**).

## 2.3 Pluvicto

Pluvictossa (eli Lutetium (<sup>177</sup>Lu)-vipivotiiditetraksetaanissa) PSMA-kalvoproteiiniin (prostataspesifinen membraaniantigeeni) kohdentuva ligandi on yhdistetty kelatoivaan osaan, johon radionuklidi lutetium-177 sitoutuu. Valmisteen sitoutuessa PSMA:ta ilmentäviin syöpäsoluihin lutetium-177 säteilee β-säteilyä kohdesoluihin ja ympäröiviin soluihin ja indusoi DNA-vaurioita, jotka voivat johtaa solukuolemaan.

Pluvicto yhdessä kastreatiohoidon kanssa tai kastreatiohoidon ja androgeenireseptorireitin estäjähoidon kanssa on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on edennyt PSMA-positiivinen etäpesäkkeinen kastreatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka ovat saaneet androgeenireseptorireitin estäjähoitoa ja taksaanipohjaista solunsalpaajahoidoa. Valmiste sai myyntiluvan EU-alueelle joulukuussa 2022.

Suosittelussa Pluvicto-hoito-ohjelmassa annetaan 7 400 MBq:n annos laskimoon kuuden viikon välein (± 1 viikko) yhteensä enintään kuusi kertaa tai vähemmän jos sairaus etenee tai esiintyy sietämätöntä toksisuutta. Lääkkeellistä kastreatiota on jatkettava gonadotropiinia vapauttavan hormonin analogilla niillä potilailla, joita ei ole kirurgisesti kastrotu. Pluvicto-valmistetta saavat antaa vain radiofarmaseuttisten valmisteiden käsittelyyn valtuutetut henkilöt siihen tarkoitettussa hoitolaitoksessa.

## 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

**Liite 2** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista.

HTA-arviointi on kesken monessa maassa, mutta suosituksia ei ole vielä julkaistu.

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.1 Pluvicton vaikutuksia koskevat tutkimukset

Pluvicton vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (10) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö Pluvicton tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin VISION-tutkimukseen. Yhteenveto VISION-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	VISION
Tutkimusasetelma	Faasin 3 satunnaistettu avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03511664 EudraCT Number: 2018-000459-41 PSMA-617-01, CAAA617A12301
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla oli kastroatioresistentti eturauhassyöpä, jota oli aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjällä ja taksaanilla.
Interventio	Pluvictohoito: Pluvicto + nykyhoito, sisältäen kastroatiohoidon ja androgeenireseptorireitin estäjän (entsalutamidi tai abirateroni) (n = 551)
Vertailuhoidot	Nykyhoito, sisältäen kastroatiohoidon ja androgeenireseptorireitin estäjän (entsalutamidi tai abirateroni) (n = 280) ja Nykyhoito, sisältäen kastroatiohoidon ja kabatsitakselin (n = 129) (epäsuora vertailu verkostometana-analysillä CARD-tutkimuksen tuloksiin)
Ensisijainen lopputulosmuuttaja	Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	Tärkeimmät toissijaiset lopputulosmuuttajat olivat objektiivinen vaste ja tautikontrolli (joka määriteltiin RECIST version 1.1 kriteerien mukaan), yli kuuden viikon ajanjaksolla etenemättömän sairauden kohdalla) ja aika ensimmäiseen oireiseen luuston haattatapahtumaan tai kuolema. Muita toissijaisia lopputulosmuuttajia olivat mm. turvallisuusprofiili ja terveyteen liittyvä elämänlaatu, kipu ja biomarkeritulokset, mukaan lukien eturauhasspesifisen antigeenin (PSA) vaste.
Seuranta-ajan mediaani	Analyysi 27.01.2021: 20,9 kk
Lähteet	Analyysi 27.01.2021: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sartor ym 2021 (11)</li> </ul>

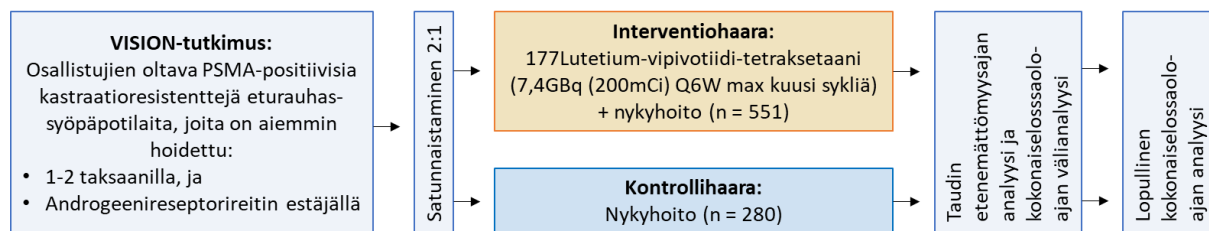
<sup>1</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (16.1.2023) hakutermein ((lutetium vipivotide tetraxetan OR 177Lu-PSMA-617) AND (mCRPC OR metastatic castration-resistant prostate cancer)) AND ((randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial NOT (animals NOT humans))). Hakutuloksia löytyi 36 kpl, joista ei tunnistettu uusia käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia.

### 3.1.1 VISION-tutkimus

VISION on monikansallinen, avoin, faasin 3 satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Pluvicton vaikuttavuutta nykyhoidon lisäksi annettuna PSMA-positiivisilla potilailla, joilla on metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä, jota oli aiemmin hoidettu vähintään yhdellä androgeenireseptorireitin estäjällä (ARPi) ja yhdellä tai kahdella taksaanipohjaisella hoitolinjalla. Tutkimus suoritettiin 84 paikkakunnalla (52 Pohjois-Amerikassa ja 32 Euroopassa, mukaan lukien Pohjoismaat). Tutkimuspotilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Pluvictoa ja protokollan mukaista nykyhoitoa tai pelkästään nykyhoitoa. (11)

Helmikuussa 2019 havaittiin, että interventio- ja kontrollihaarojen välillä oli odottamattoman suuri ero tutkimuksessa satunnaistettujen hoitojen aloittaneiden potilaiden määrissä. Keskeytysten perimmäiseksi syyksi todettiin pettymys kontrolliryhmään satunnaistamisesta. Todettiin myös, että PSMA:han kohdistettuja radiologisia valmisteita oli joissakin maissa saatavilla ilman myyntilupaa. Lokakuussa 2018 kelpoisuuskriteerejä selvennettiin, ja kontrolliryhmän potilaiden mukaan jäämistä pyrittiin edistämään monin eri toimin, mm. tiedottamalla ja potilasvalinnalla. Myös tutkimusprotokollaan tehtiin muutoksia näiden asioiden selventämiseksi. (11)

VISION-tutkimuksen potilasvirtaa on havainnollistettu **kuviossa 1** ja **liitteessä 1**.



**Kuvio 1.** VISION-tutkimuksen eteneminen.

#### Potilaat

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat aikuisia, joilla oli kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja vähintään yksi metastaattinen leesio lähtötilanteen tietokonetomografiassa (CT), magneettikuvauksessa (MRI) tai luuston isotooppitutkimuksessa. Sairauden tuli olla edennyt aiemmin saadun hoidon jälkeen ja sitä tuli olla hoidettu joko yhdellä tai useammalla hyväksytyllä androgeenireseptorireitin estäjällä sekä yhdellä tai kahdella taksaanihoitolinjalla. Aiempien androgeenireseptorireitin estäjien (esim. abirateroni ja entsalutamidi) sallitulle määrälle ei ollut ylärajaa. (11)

Korkea tutkimuksen keskeyttäneiden määrä olisi voinut vaikuttaa radiologisesti arvioitavien päätetapahtumien tulkittavuuteen. Siksi radiologisesti määritetyn taudin etenemättömyysajan ensisijainen analyysi ja toissijaisia päätetapahtumia koskevat tärkeimmät analyysit muutettiin käsittämään vain ne potilaat, jotka oli satunnaistettu 5. maaliskuuta 2019 tai sen jälkeen. (11)

Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä.

Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **Liite 3** ja potilaspopulaation ominaispiirteistä **Liite 4**.



## Interventio ja vertailuhoito

Interventiohaaran potilaat saivat protokollan salliman nykyhoidon lisäksi enintään kuusi sykliä Pluvictoa 7,4 GBq (200 mCi) kuuden viikon välein. Neljän hoitosyklin jälkeen potilaat arvioitiin uudelleen ennen uusien hoitosykliden antamista. Vain sellaisten potilaiden annettiin jatkaa hoitosykleihin viisi ja kuusi, joiden osalta oli näyttöä hoitovasteesta, joilla oli merkkejä jäännöstaudesta ja jotka sietivät hoitoa. Tutkijan harkinnan mukaan Pluvicto-annosta voitiin viivästyttää jopa neljä viikkoa tai vähentää 20 %. Pluvicto-annoksen lisävähennyistä tai uudelleen nostamista ei sallittu. (12)

Pluvicto annosteltiin hitaasti laskimoinfuusiona, mitä edelsi ja seurasi suolaliuoshuuhtelu. Elintoimintoja tarkkailtiin ennen tutkimushoidon annostelua sekä 30 että 60 minuuttia annostelun jälkeen. Potilaita kannustettiin huolehtimaan runsaasta nesteytyksestä. Hoitomenetelmät noudattivat sovellettavia kansallisia ja paikallisia säteily- ja turvallisuusvaatimuksia ja vaihtelivat tutkimuspaikoittain. (12)

Pluvicto-infuusioiden tukihoidon päätti hoitava lääkäri tutkimuspaikan kliinisen käytännön mukaisesti. Suositeltuihin hoitoihin kuuluivat natriumbikarbonaattisuuvesi ja ennaltaehkäisevät oraaliset tai suonensisäiset antiemeetit (esim. ondansetroni, deksametasoni). Valinnaisiin hoitoihin sisältyivät allopurinoli potilailla, joilla oli kihti tai korkea kasvainkuorma, sylkirauhasten jäähdyttäminen ennen annostelua ja/tai sen aikana sekä 500 ml 0,9-prosenttisen suolaliuoksen infuusio annostelun jälkeen. (12)

Vertailuhoitona oli nykyhoito. Jokaisen kontrolliryhmään satunnaistetun potilaan lääkäri määräsi parasta saatavilla olevaa nykyhoitoa, joka heijasti klinikoiden käytettävissä olevia tavanomaisia interventioita. Käytännössä nykyhoito tarkoitti vähäisimmillään kastroatiohoitoa ja kortisonia. Nykyhoito-ohjelmaa voitiin mukauttaa tutkimuksen aikana potilaan parhaan edun mukaisesti tutkijan harkinnan mukaan. Kuitenkaan muut tutkimuslääkkeet, sytotoksinen kemoterapia (mukaan lukien kabatsitakseli), immunoterapia, muut systeemiset radioisotoopit (esim. radium-223) tai puolikehosädehoito eivät olleet sallittuja tutkimuksen aikana. (10)

## Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

VISION-tutkimuksessa Pluvicto-haaraan satunnaistetut potilaat saivat vähintään neljä ja enintään kuusi suunniteltua sykliä Pluvictoa 7,4 GBq (200 mCi) kuuden viikon välein. (10)

Keskimääräinen altistuksen kesto satunnaistetulle hoidolle Pluvictohaarassa oli 7,9 kuukautta. Itse Pluvicto-hoidolle interventiohaaran potilaat altistuivat keskimäärin 6,3 kuukautta (SD: 2,4) ja Pluvictoa annosteltiin keskimäärin 4,46 annosta. Nykyhoitohaarassa potilaat altistuivat hoidolle keskimäärin 3,5 kuukautta. Potilaat saivat keskimäärin 4,5 (SD: 1,7) hoitosykliä, joista jokainen kesti 1,4 (SD: 0,1) kuukautta. (10)

## Lopputulospuuttajat

VISION-tutkimuksen ensisijaiset lopputulospuuttajat olivat radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika.

Yksityiskohtaisempi kuvaus kaikista VISION-tutkimuksen lopputulospuuttajien määritelmistä on esitetty **Liite 5**.

## 3.2 Pluvicto-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan VISION-tutkimuksen tuloksia pääosin pääanalyysiajankohdasta (data cut-off 27.01.2021) (**taulukko 3**).

**Taulukko 3.** Yhteenveto keskeisistä VISION-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 27.01.2021) (10).

	Pluvicto-hoito (n = 551)*	Nykyhoito (n = 280)*	HR (95 %:n LV)
<b>Elossaoloaika (OS)</b>			
Kuolleiden määrä, n (%)	343 (62,3)	187 (66,8)	
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	15,3 (14,2–16,9)	11,3 (9,8–13,5)	0,62 (0,52–0,74)
6 kuukauden elossaolo-osuus, (SE) (95 % LV)	86,6 (1,46) (83,5–89,2)	71,5 (2,86) (65,5–76,7)	–
12 kuukauden elossaolo-osuus, (SE) (95 % LV)	61,7 (2,09) (57,5–65,6)	49,0 (3,21) (42,6–55,1)	–
18 kuukauden elossaolo-osuus, (SE) (95 % LV)	43,0 (2,18) (38,7–47,2)	28,8 (2,98) (23,1–34,7)	–
<b>Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (rPFS)</b>	<b>Pluvicto-hoito (n = 385)†</b>	<b>Nykyhoito (n = 196)†</b>	
rPFS-tapahtumia, n (%)	254 (66,0)	93 (47,4)	
rPFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	8,7 (7,9–10,8)	3,4 (2,4–4,0)	0,40 (0,29–0,57)
3 kuukauden rPFS-osuus, n (SE)	79,8 (2,09)	54,3 (4,41)	–
6 kuukauden rPFS-osuus, n (SE)	64,6 (2,53)	27,8 (4,51)	–
12 kuukauden rPFS-osuus, n (SE)	33,2 (2,67)	19,1 (4,5)	–
<b>Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto</b>	<b>Pluvicto-hoito (n = 319)‡</b>	<b>Nykyhoito (n = 120)‡</b>	OR
Objektiivinen hoitovaste, n (%)	95 (29,8)	2 (1,7)	5,79 (3,18–10,55)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	18 (5,6)	0	–
• osittainen vaste (PR), n (%)	77 (24,1)	2 (1,7)	–
• vasteen keston mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	9,8 (9,1–11,7)	10,6 (NE–NE)	–
Stabiili tauti (SD), n (%)	68 (21,3)	30 (25,0)	–
Progressiivinen Tauti (PD), n (%)	33 (10,3)	35 (29,2)	–
Ei-CR/Ei-PD, n (%)	121 (37,9)	48 (40,0)	–
Tuntematon, n (%)	2 (0,6)	5 (4,2)	–

LV: Luottamusväli, SE: Keskivirhe (standard error)

\* Full Analysis Set (FAS): OS-analyysiin otettiin mukaan kaikki potilaat (ITT- intention to treat-periaatteen

mukaisesti) sen mukaan mihin ryhmään heidät oli satunnaistettu, riippumatta siitä mitä hoitoa he lopulta saivat.  
 † PFS Full Analysis Set (PFS-FAS): rPFS-analysiin otettiin mukaan kaikki potilaat, jotka satunnaistettiin päivämäärästä 5.3.2019 lähtien.

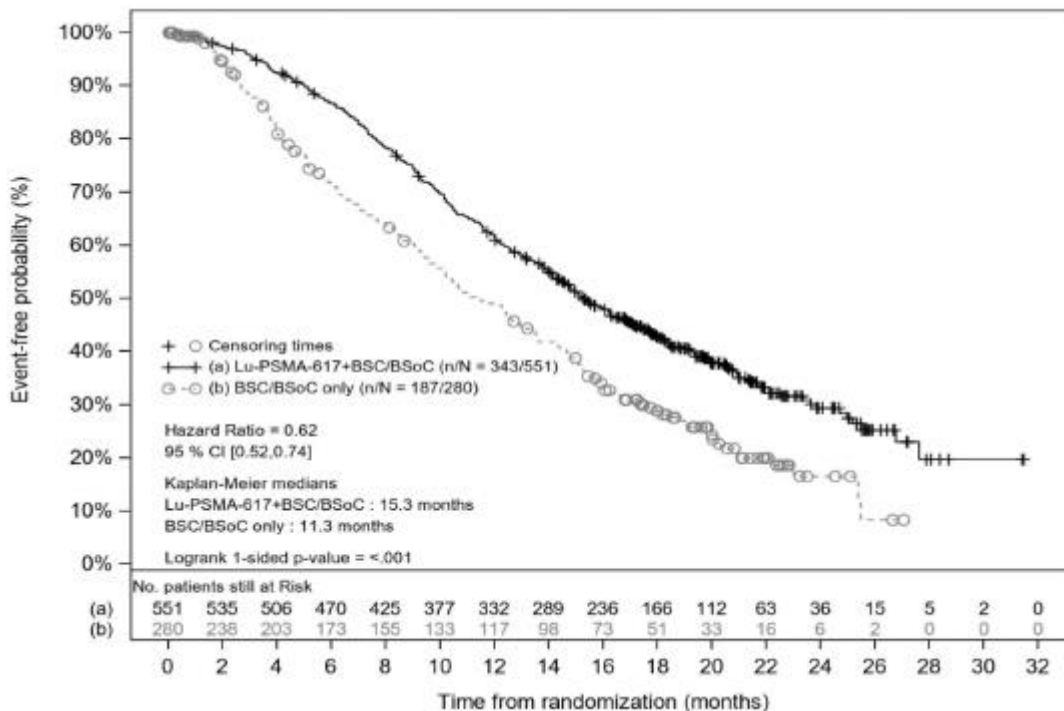
‡ Response Evaluable Analysis Set: Hoitovasteen saavuttamisen ja hoitovasteen keston analyyseihin otettiin mukaan ne PFS-FAS-setin potilaat, joilla oli lähtötilanteessa RECIST-kriteerein arvioitavissa oleva tauti (riippumattoman keskitetyn radiologisen arvioinnin mukaan vähintään yksi kohde- tai ei-kohdelesio tai molemmat).

### 3.2.1 Kokonaiselossaoloaika

Pluvicto-hoitohaarassa oli 343 kuolemaa (62,3 %) kun taas nykyhoitohaarassa oli 187 kuolemaa (66,8 %). Kuoleman riski pieneni arviolta 38 % Pluvicto-hoitohaarassa nykyhoitohaaraan verrattuna (HR = 0,62; 95 % LV: 0,52–0,74). Kokonaiselossaoloajan mediaani pidentyi neljällä kuukaudella nykyhoitohaaran 11,3 kuukaudesta (95 % LV: 9,8–13,5) Pluvicto-hoitohaaran 15,3 kuukauteen (95 % LV: 14,2–16,9). (10)

Kokonaiselossaoloajan seuranta-ajan mediaani oli samanlainen hoitoryhmien välillä (20,3 kuukautta [95 % LV: 19,8–21,0] Pluvicto-hoitohaarassa vs. 19,8 kuukautta [95 % LV: 18,3–20,8] nykyhoitohaarassa). Arvioidut kokonaiselossaoloajan osuudet olivat 12 kuukauden kohdalla 61,7 % Pluvicto-hoitohaarassa ja 49,0 % nykyhoitohaarassa. (10)

Kokonaiselossaoloajan suhteen hoitohaarojen Kaplan-Meier-käyrät erosivat toisistaan noin kahden kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta (**Kuvio 2**) ja Pluvicto-hoitohaaran käyrä pysyi nykyhoitohaaran käyrää korkeampana koko seurantajakson ajan. (10)

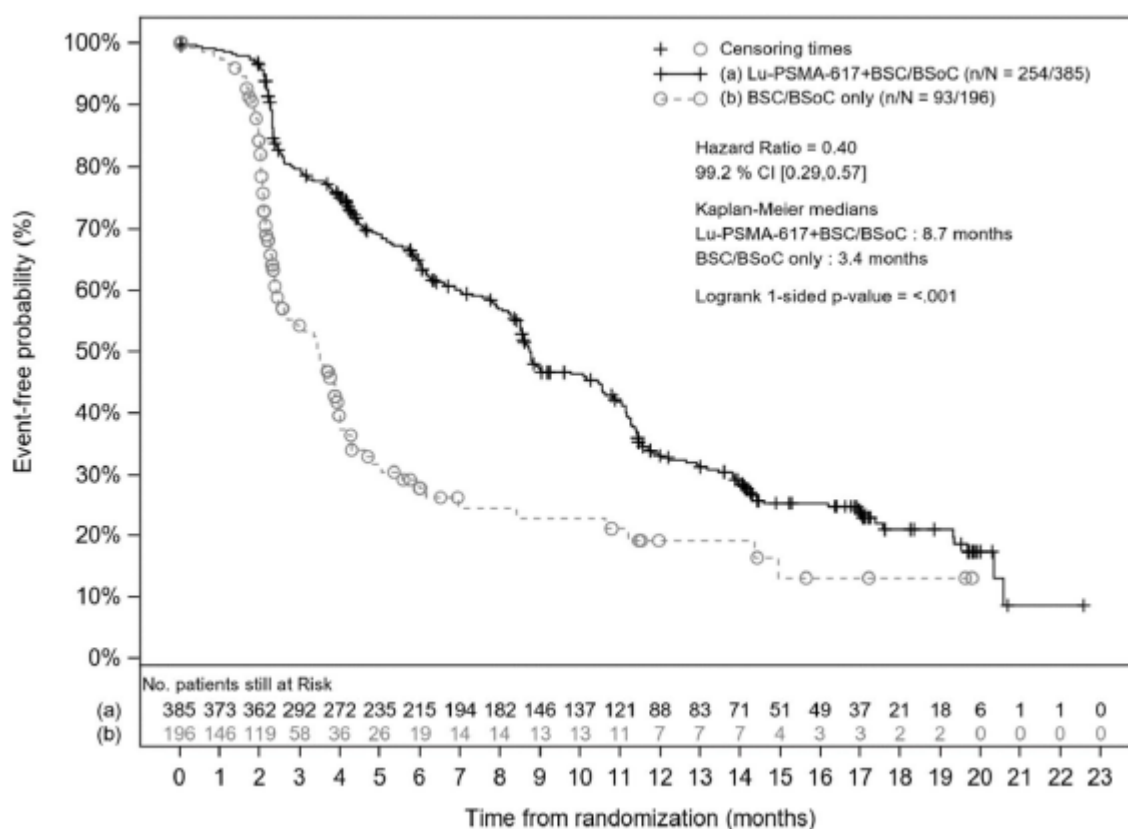


**Kuvio 2.** Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja VISION-tutkimuksen pääanalysistä (27.01.2021).

### 3.2.2 Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (rPFS)

Pluvicto-hoitohaarassa todettiin 254 tapahtumaa (66,0 %; 171 radiologisesti määritettyä etenemistapahtumaa ja 83 kuolemaa) kun taas nykyhoitohaarassa oli 93 tapahtumaa (47,4 %; 59 radiologisesti määritettyä etenemistapahtumaa ja 34 kuolemaa). Taudin etenemättömyysajan mediaani pidentyi 5,3 kuukaudella, nykyhoitohaaran 3,4 kuukaudesta (99,2 % LV: 2,4–4,0) Pluvicto-hoitohaaran 8,7 kuukauteen (99,2 % LV: 7,9–10,8). (10)

Hoitoharojen Kaplan-Meier-käyrät koskien itsenäisen arviointiryhmän toteamaa taudin etenemättömyysaika erosivat toisistaan noin kahdeksan viikkoa tutkimuksen aloittamisesta, mikä osuu yhteen ensimmäisen lähtötason arvioinnin jälkeisen kasvaimen arvioinnin ajankohdan kanssa (**Kuvio 3**). Radiologisesti määritetyn etenemisen todennäköisyys pysyi nykyhoitohaarassa koko seurantajakson ajan korkeampana kuin Pluvicto-hoitohaarassa. (10)



**Kuvio 3.** Radiologisesti määritetyn taudin etenemättömyysajan (rPFS) Kaplan-Meier-kuvaaja VISION-tutkimuksen pääanalysistä (27.01.2021).

### 3.2.3 Kokonaisvasteosuus (ORR)

Kokonaisvasteosuus oli 29,8 % Pluvicto-hoitohaarassa ja 1,7 % nykyhoitohaarassa (vetosuhte 24,99; 95 % LV: 6,05–103,24). Hoitovasteen saaneilla hoidon vasteen keston mediaani oli 9,8 kuukautta (95 % LV: 9,1–11,7) Pluvicto-hoitohaarassa. Hoitovasteen keston mediaanin arvio nykyhoitohaarassa ei ollut luotettava, koska vain yhdellä kahdesta vasteen saaneesta potilaasta oli RECIST-kriteerien mukainen radiologisesti määritetty eteneminen tai kuolema. Niiden potilaiden alajoukossa, joilla oli mitattavissa oleva sairaus (vähintään yksi

kohdeleesio BICR-arvion mukaan), kokonaisvasteosuus oli 51,1 % Pluvicto-hoitohaarassa ja 3,1 % nykyhoitohaarassa, jolloin vetosuhte oli 37,61 (95 % LV: 8,84–159,99). (10)

### 3.2.4 Taudin hallinta-aste (DCR)

Taudin hallinta-aste oli 89,0 % Pluvicto-hoitohaarassa ja 66,7 % nykyhoitohaarassa (vetosuhte 5,79; 95 % LV: 3,18–10,55). Niiden potilaiden joukossa, joilla oli mitattavissa oleva sairaus (vähintään yksi kohdeleesio BICR-arvion mukaan), taudin hallinta-aste oli Pluvicto-hoitohaarassa 86,4 % ja nykyhoitohaarassa 50,0 % (vetosuhte 10,03; 95 % LV: 4,50–22,34). (10)

### 3.2.5 Oireisen luustotapahtuman riski ja aika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan

Pluvicto-hoitohaarassa potilailla oli 50 % pienempi tilastollisesti merkitsevä oireisen luustotapahtuman tai kuoleman riski (HR = 0,50; 95 % LV: 0,40–0,62). Pluvicto-hoitohaarassa oli 256 tapahtumaa (66,5 %; 60 oireista luustotapahtumaa ja 196 kuolemaa) ja nykyhoitohaarassa oli 137 tapahtumaa (69,9 %; 34 oireista luustotapahtumaa ja 103 kuolemaa). Mediaaniaika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan pidentyi 4,7 kuukautta, nykyhoitohaaran 6,8 kuukaudesta (95 % LV: 5,2–8,5) Pluvicto-hoitohaaran 11,5 kuukauteen (95 % LV: 10,3–13,2). (10)

### 3.2.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

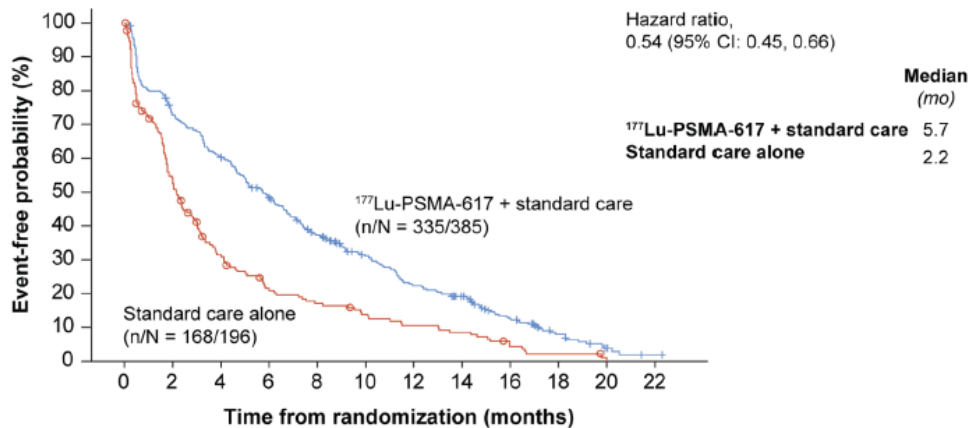
Terveysteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) mitattiin VISION-tutkimuksessa EQ-5D-5L-elämänlaatumittarilla, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) -kyselyllä ja Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) -kyselyllä (**Kuvio 4**). Potilaat vastasivat kyselyihin tutkimuksen alussa ja kahdeksan viikon välein koko hoidon ajan (24 viikkoa). Hoidon jälkeisen seurannan ajalta vastaukset kerättiin 12 viikon välein ja seurannan lopussa. (12)

EQ-5D-5L-tulokset raportoitiin aikana, jona tuloksissa ei tapahtunut muutosta tai tulos laski suhteessa lähtötasoon. Pluvicto-hoitohaaran potilaiden elämänlaatu oli 0,5 kuukautta pidempään huononematta verrattuna nykyhoitohaaran potilaisiin. Tulos oli kaksinkertainen nykyhoitohaaran potilaisiin verrattuna. (13)

FACT-P-tulokset raportoitiin aikana, joka kului vähintään 10 pisteen alenemaan, taudin etenemiseen tai kuolemaan. Pluvicto-hoitohaaran mediaani oli 5,7 kuukautta ja nykyhoitohaaran 2,2 kuukautta (riskitiheysuhde 0,54; 95 % LV: 0,45–0,66). BPI-SF-tulokset raportoitiin aikana, joka kului kokonaispisteiden alenemiseen vähintään 30 %:lla tai kivun intensiteetin alenemaan vähintään kahdella pisteellä, taudin etenemiseen tai kuolemaan. Pluvicto-hoitohaaran mediaani oli 5,9 kuukautta ja nykyhoitohaaran oli 2,2 kuukautta (riskitiheysuhde 0,52; 95 % LV: 0,43–0,63). (12)

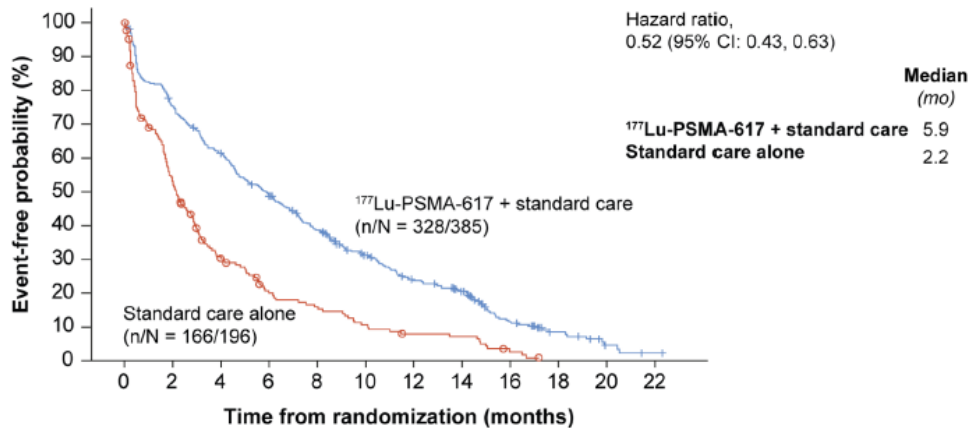
On huomion arvoista, että kolmanteen sykliin mennessä noin 84 % Pluvicto-hoitohaaran ja 30 % nykyhoitohaaran potilaista oli raportoinut tuloksia elämänlaatumittareilla. Nykyhoitohaaran potilaista enää 11 % raportoi tuloksia elämänlaadustaan viidennen syklin kohdalla. Tämä ero ryhmien välillä liittyy eroon tutkimushoitosten kestossa. Terveysteen liittyvästä elämänlaadusta tehtyjä analyysejä tulee siis tulkita varoen. (10)

**A FACT-P total score (n=581)**



No. of patients still at risk												
<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + standard care	385	278	230	183	136	102	73	58	32	15	5	1
Standard care alone	196	96	52	34	27	21	16	13	6	3	1	0

**B BPI-SF pain intensity (n=581)**



No. of patients still at risk												
<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + standard care	385	289	234	186	142	103	75	59	27	13	4	1
Standard care alone	196	96	51	31	24	16	11	10	3	0	0	0

Panel A shows time to worsening of 10 points or greater in FACT-P total score, clinical disease progression, or death. Panel B shows time to worsening of 30% or greater or 2 points or greater in BPI-SF pain intensity, clinical disease progression, or death. Data are from patients randomized after implementation of enhanced study site education measures (see Supplementary Methods) who had a baseline assessment and at least one post-baseline assessment.

BPI-SF, Brief Pain Inventory – Short Form; CI, confidence interval; FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate.

**Kuvio 4.** Terveysteen liittyvän elämänlaadun Kaplan-Meier-kuvaajat VISION-tutkimuksen pääanalyysistä (27.01.2021).

### 3.3 Alaryhmäanalyysit

Kokonaiselossaoloajan ja taudin etenemättömyysajan herkkyyttä tutkimuksen keskeyttämisestä johtuvalle sensuroitumiselle testattiin herkkyyksianalyysillä. Niiden tulokset olivat pääosin ensisijaisen analyysin tulosten kanssa täysin yhdenmukaisia ja niitä tukevia. Näin ollen voidaan olettaa, että tutkimuksen alussa nähdyllä suurella keskeyttäneiden

määrällä ei ollut vaikutusta tulosten luotettavuuteen tai niiden tulkintaan. Samoin vaihtoehtoisten ensisijaisten lopputulosmuuttujien eli taudin etenemättömyysajan ja kokonaiselossaoloajan homogeenisuus ja johdonmukaisuus olivat myös ilmeisiä eri alaryhmissä, mukaan lukien lähtötason stratifikaatiotekijät: ikä, maantieteellinen alue, lähtötason PSA, aikaisemmat hoidot ja samanaikaiset hoidot. Tämä osoitti Pluvicto-hoidolla olevan johdonmukainen vaikutus. Ainoa poikkeus olivat alaryhmät, joissa oli liian vähän potilaita luotettavien vertailujen tekemiseen (esim. aasialaiset, afroamerikkalaiset tai tummaihoiset, ja lähtötilanteen PSA-pitoisuuden kaksinkertaistumisen nopeus > 9 kuukautta). (10)

## 3.4 Epäsuora vertailu

Pluvicton tehoa PSMA-positiivisen metastaattisen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa ei ole verrattu suoraan kabatsitakselihoitoon kolmannen faasin tutkimuksessa. Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön kaksi epäsuoraa vertailua: vertailun VISION-tutkimuksen interventiohaaran ja Iso-Britanniasta saadun kabatsitakselia saaneiden potilaiden potilasrekisteriaineiston välillä sekä verkostometa-analyysin kaikista hoitovaihtoehdoista.

### 3.4.1 Vertailu kabatsitakseliin rekisteriaineiston avulla

Myyntiluvan haltijan mukaan kaikki Euroopan maat, mukaan lukien Iso-Britannia ja Suomi, noudattavat ESMO:n hoitosuosituksia, joten voidaan olettaa, että metastaattisen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoitokäytännöt eivät poikkea olennaisesti toisistaan. Näin ollen myyntiluvan haltija esittää, että Isosta-Britanniasta saatu potilasrekisteritieto edustaa riittäväällä tarkkuudella Suomessakin saavutettavissa olevia kabatsitakselin kliinisiä vaikutuksia.

Myyntiluvan haltijan mukaan RWD-kohortti (n = █████) oli tärkeimmiltä lähtötason ominaisuuksiltaan (ikä, etnisyys, ECOG ≤ 1-osuus, ja niiden potilaiden osuus, joilla on luustometastaaseja) riittävän samankaltainen VISION-tutkimuksen potilaiden kanssa, joten VISION-tutkimuksen potilaiden kaltaistamisella rekisteriaineiston lähtötilanteeseen ei olisi ollut merkittävää vaikutusta vertailun tuloksiin eikä kaltaistusta siis tehty.

Naiivin eli kaltaistamattoman vertailun tulos on, että rekisteriaineistossa kabatsitakselihoitoa saaneilla kokonaiselossaoloajan mediaani on █████ kk, kun taas VISION-tutkimuksessa Pluvicto-hoitoa saaneilla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 15,3 kk. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli tällä kabatsitakselia saaneella RWD-kohortilla lyhyempi (█████ kk) kuin VISION-tutkimuksen nykyhoitohaaran potilailla (11,3 kk). (13) RWD-kohortin ja VISION-tutkimuksen populaation keskeisimmät lähtötilanteen ominaisuudet esitellään **Liite 6**.

### 3.4.2 Vertailu kabatsitakseliin verkostometa-analyysin avulla

Myyntiluvan haltija toteutti myös systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kaikista PSMA-positiivisen metastaattisen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa androgeenireseptorireitin estäjien ja taksaanipohjaisen kemoterapian jälkeen käytettävistä lääkkeistä ja yhdisti riittävän samankaltaisiksi toteamiensa tutkimusten tulokset verkostometa-analyysin avulla. Tässä arvioinnissa huomioidaan verkostometa-analyysistä vain Pluvicton ja kabatsitakselin epäsuora vertailu.

Myyntiluvan haltija toteutti kirjallisuushakunsa [REDACTED] sekä [REDACTED] ja löysi katsaukseensa yhteensä [REDACTED] faasin 3 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista [REDACTED] sisällytettiin verkostometa-analyysiin. [REDACTED]

[REDACTED] CARD-tutkimuksessa radiologisesti määritetyn taudin etenemättömyysajan (rPFS) mediaani oli 8,0 kuukautta kabatsitakselilla ja 3,7 kuukautta androgeenireseptorireitin estäjällä. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli 13,6 kuukautta kabatsitakselilla ja 11,0 kuukautta androgeenireseptorireitin estäjällä (kuoleman riskisuhde 0,64; 95 % LV, 0,46–0,89). (16)


Verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset esitellään **Liite 7**.



**Kuvio 5.** Verkostometa-analyysin vertailut (13).








Kuvio poistettu

**Kuvio 6.** Verkostometa-analyysin tulokset kokonaiselossaoloajan suhteen (kiinteän vaikutuksen mallia käyttäen). [REDACTED]



Kuvio poistettu

**Kuvio 7.** Verkostometa-analyysin tulokset radiologisesti määritetyn taudin etenemättömyysajan suhteen (kiinteän vaikutuksen malli). [REDACTED]

### 3.5 Turvallisuus

Tässä kappaleessa esitetyt turvallisuuteen liittyvät tulokset ovat pääosin VISION-tutkimuksen pääanalyysistä (data cut-off 27.01.2021). Turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, jotka saivat VISION-tutkimuksessa tutkimushoitoa millä tahansa annoksella (10).

Turvallisuuspopulaatiossa potilaat sisällytettiin hoitohaaroihin sen mukaan mitä hoitoa he oikeasti saivat eikä sen mukaan mihin ryhmään heidät oli satunnaistettu. Potilaita oli turvallisuuspopulaatiossa yhteensä 734, joista Pluvicto-hoitohaarassa oli 529 (96 % haaran koko populaatiosta) ja nykyhoitohaarassa 205 (73 % haaran koko populaatiosta). Hoidon keston mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 7,8 kuukautta ja nykyhoitohaarassa 2,1 kuukautta

(10). Tarkempi erittely tutkimuslääkkeelle altistumisesta on esitetty **0**. Yhteenveto VISION-tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 4**.

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat, joita havaittiin vähintään 20 % enemmän Pluvicto-hoitohaarassa kuin nykyhoitohaarassa olivat: ruoansulatuskanavan häiriöt (75 % vs. 32 %), yleisoireet ja antopaikkaan liittyvät haitat (61 % vs. 39 %), sekä veren ja imunestjärjestelmän häiriöt (48 % vs. 18 %). (10)

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan kokonaisuutena haitat olivat odotettuja Pluvicto-valmisteen vaikutusmekanismin huomioiden. Haittatapahtumien luonne ja yleisyys vastaavat myös tyypillisesti syöpähoidoilla kuvattuja haittatapahtumia vastaavan hoitolinjan potilailla. Pluvicto-hoitohaaran potilailla todettiin kuitenkin enemmän vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia (vaikeusasteen 3–5) haittatapahtumia kuin nykyhoitoa saaneilla potilailla (28.4 % vs. 3.9 %). Myös vakavia haittatapahtumia (SAE) todettiin Pluvicto-haarassa enemmän nykyhoitoon verrattuna (9.3 % vs. 2.4 %) (**Taulukko 4**).

**Taulukko 4.** Yhteenveto VISION-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (10).

	Pluvicto-hoito (n = 529) n (% potilaista)	Nykyhoito (n = 205) n (% potilaista)
<b>Kuolemat</b>	19 (3,6)	6 (2,9)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	519 (98,1)	170 (82,9)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–5)	279 (52,7)	78 (38,0)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	192 (36,3)	57 (27,8)
<b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	451 (85,3)	59 (28,8)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtanut haittatapahtuma (aste 3–5)	150 (28,4)	8 (3,9)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	49 (9,3)	5 (2,4)
Pluvicto-hoidon annoksen pienentämiseen johtanut haittatapahtuma	30 (5,7)	0
Nykyhoidon annoksen pienentämiseen johtanut haittatapahtuma	17 (3,2)	7 (3,4)
Pluvicto-hoidon keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma	85 (16,1)	2 (1,0)*
Nykyhoidon keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma	45 (8,5)	16 (7,8)
Pluvicto-hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	63 (11,9)	1 (0,5)*
Nykyhoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	45 (8,5)	16 (7,8)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuolemaan aiheuttava haittatapahtuma.

**SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -

kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

\* Neljä potilasta, jotka satunnaistettiin Pluvicto-hoitoaaraan saivat ainoastaan nykyhoitoa ja siten heidät sisällytettiin turvallisuustulosten analyysissä nykyhoitoaaraan.

**Taulukko 5.** Yleisimmät haittatapahtumat VISION-tutkimuksessa (10).

Yleisimmät haittatapahtumat	Pluvicto-hoito (n = 529) n (% potilaista)		Nykyhoito (n = 205) n (% potilaista)	
	Vaikeusaste 1–5	Vaikeusaste 3–5	Vaikeusaste 1–5	Vaikeusaste 3–5
Ruoansulatuskanavan häiriöt	399 (75,4)	31 (5,9)	65 (31,7)	6 (2,9)
Yleisoireet ja antopaikkaan liittyvät haitat	324 (61,2)	50 (9,5)	79 (38,5)	10 (4,9)
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt	311 (58,8)	48 (9,1)	83 (40,5)	15 (7,3)
Veren ja imunestjärjestelmän häiriöt	253 (47,8)	127 (24,0)	37 (18,0)	14 (6,8)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	222 (42,0)	33 (6,2)	61 (29,8)	9 (4,4)
Hermoston häiriöt	184 (34,8)	37 (7,0)	55 (26,8)	17 (8,3)
Infektiot ja loistartunnat	167 (31,6)	56 (10,6)	33 (16,1)	9 (4,4)
Hengityselimiin, rintakehään ja välikarsinaan liittyvät häiriöt	142 (26,8)	22 (4,2)	39 (19,0)	8 (3,9)
Kliiniset ja diagnostiset havainnot	125 (23,6)	15 (2,8)	31 (15,1)	3 (1,5)
Munuaisten ja virtsateiden häiriöt	106 (20,0)	36 (6,8)	32 (15,6)	8 (3,9)
Loukkaantumiset, myrkytykset ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot	98 (18,5)	17 (3,2)	24 (11,7)	6 (2,9)
Verisuonten häiriöt	84 (15,9)	29 (5,5)	28 (13,7)	6 (2,9)
Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt	69 (13,0)	0	12 (5,9)	0
Psyykkiset häiriöt	67 (12,7)	8 (1,5)	22 (10,7)	2 (1,0)
Silmäsairaudet	53 (10,0)	6 (1,1)	9 (4,4)	0
Sydämen häiriöt	25 (4,7)	11 (2,1)	6 (2,9)	3 (1,5)
Sukuelinten ja rintojen häiriöt	17 (3,2)	2 (0,4)	0	0
Korva- ja sisäkorvahäiriöt	16 (3,0)	0	3 (1,5)	0
Hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet	15 (2,8)	4 (0,8)	2 (1,0)	1 (0,5)
Maksan ja sappirakon häiriöt	13 (2,5)	5 (0,9)	8 (3,9)	3 (1,5)
Endokriiniset häiriöt	8 (1,5)	1 (0,2)	2 (1,0)	1 (0,5)

Yleisimmät haittatapahtumat	Pluvicto-hoito (n = 529) n (% potilaista)		Nykyhoito (n = 205) n (% potilaista)	
	Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	4 (0,8)	2 (0,4)	0
Synnyttäiset, perinnölliset ja geneettiset häiriöt	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Tuoteongelmat	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Immuunijärjestelmän häiriöt	0	0	1 (0,5)	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

### 3.5.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Elinjärjestelmäluokat, joissa hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia raportoitiin vähintään 5 %:lla kummankin haaran potilaista, olivat (Pluvicto-hoitohaara vs. nykyhoitohaara) infektiot ja loistartunnat (9,8 % potilaista vs. 4,4 % potilaista), joita seurasivat hermostohäiriöt (6,8 % potilaista vs. 7,8 % potilaista) ja veri- ja imukudossysteemien häiriöt (5,1 % potilaista vs. 0,5 % potilaista). Infektiot (urosepsis, keuhkokuume) sekä veri- ja imukudossysteemien häiriöihin liittyvät sytopeniat ovat todennäköisesti enimmäkseen lääkkeisiin liittyviä haittoja ja ne olivat yleisempiä Pluvicto-hoitohaarassa. Hermoston vakavat haittatapahtumat todennäköisesti heijastavat pääasiassa taustalla olevaa sairautta sekä liittyvät aikaisempiin hoitoihin, kuten doketakselihoitoon, eikä hermoston vakavissa haittatapahtumissa ollut eroa eri hoitoryhmien välillä. (10)

### 3.5.2 Hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittatapahtumat

Hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvien haittatapahtumien vuoksi oli suhteellisen harvinaista ja samankaltaista tutkimushaarojen välillä keskeisessä VISION-tutkimuksessa. Nykyhoidon pysyviä keskeyttämiä hoitoon liittyvien haittatapahtumien vuoksi tapahtui vain hieman harvemmin Pluvicto-hoitohaaraan verrattuna (7,8 % potilaista nykyhoitohaarassa vs. 8,5 % potilaista Pluvicto-hoitohaarassa). Yleisimmät Pluvicto-hoidon lopettamiseen johtaneet hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat myelosuppressioon liittyvät tapahtumat (5,1 %). Potilaista 2,8 %:lla oli trombosytopenia ja anemia; heistä leukopeniaa oli 1,3 %:lla; neutropeniaa 0,8 %:lla ja pansytopeniaa 0,6 %:lla, mitkä kaikki todennäköisesti heijastavat säteilyn vaikutusta. Nykyhoidossa taudin etenemiseen liittyvät oireet (erityisesti selkäytimen kompressio) olivat pääasiallinen syy hoitoon liittyviin haittatapahtumiin liittyvään hoidon lopettamiseen. (10)

### 3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Kaiken kaikkiaan 85 potilasta kuoli hoidon aikana. Pluvicto-hoitohaarassa kuoli enemmän potilaita kuin nykyhoitohaarassa (66 potilasta [12,5 %] vs. 19 potilasta [9,3 %]). Yleisin ensisijainen kuolinsyy satunnaistetun hoidon aikana molemmissa haaroissa oli taudin eteneminen (8,3 % potilaista Pluvicto-hoitohaarassa vs. 6,8 % potilaista nykyhoitohaarassa).

Vakavia kuolemaan johtaneita haittatapahtumia esiintyi vain hieman enemmän Pluvicto-hoitohaarassa: 19 (3,6 %) potilasta (mukaan lukien yksi taudin eteneminen ja yksi COVID-

19); ja kuusi (2,9 %) potilasta nykyhoitohaarassa (mukaan lukien yksi taudin eteneminen). Kuitenkin myös hoidon keston ero satunnaistetussa hoidossa haarojen välillä on otettava huomioon tulosten tulkinnassa, koska se oli merkittävästi lyhyempi nykyhoitohaarassa. Pluvicto-hoitohaarassa raportoitiin kolme kuolemaa, joiden tutkija epäili liittyvän lääkkeeseen: kaksi pansytopeniasta johtuen ja yksi luuytimen vajaatoiminnan takia. (10)

### 3.5.4 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Pivotaalitutkimuksessa (VISION), kuten yleensä muissakin parhaaseen saatavilla olevaan hoitoon vertaavissa vertailututkimuksissa, vakavia haittavaikutuksia oli hieman useammilla potilailla Pluvicto-hoitohaarassa kuin nykyhoitohaarassa (36,3 % vs. 27,8 %).

Säteilytoksisuuden vaikutus turvallisuuteen tulee entistä selvemäksi lääkkeisiin liittyvien vakavien haittatapahtumien esiintymistiheydessä, koska niitä esiintyi kolminkertaisesti Pluvicto-hoitohaarassa (9,3 %:lla potilaista) nykyhoitoaaraan verrattuna (2,4 %:lla potilaista). (10)

### 3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AESI)

AESI-haittatapahtumia esiintyi yleensä enemmän Pluvicto-hoitoa saaneilla kuin vertailuhoitohaarassa. Näitä olivat väsymys (49,1 % vs. 29,3 %), myelosuppressio (mukaan lukien anemia, trombositopenia, lymfopenia, leukopenia, 47,4 % vs. 17,6 %), suun kuivuminen (39,3 % vs. 1,0 %), pahoinvointi ja oksentelu (39,3 % vs. 17,1 %), maksatoksisuus (10,2 % vs. 7,8 %), munuaisiin kohdistuvat vaikutukset (8,7 % vs. 5,9 %) ja uudet primaarikasvaimet (second primary malignancies, 2,1 % vs. 1,0 %).

Kirjallisuuden tietojen perusteella Pluvicton tiedetään lisäävän väsymystä, suun kuivumista, myelosuppressiota (mukaan lukien anemia, trombositopenia, lymfopenia, leukopenia), pahoinvointia ja oksentelua sekä munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. On tunnistettu, että kaikki nämä erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat voidaan katsoa johtuvan Pluvicton vaikutusmekanismista tai ne voidaan liittää aktiiviseen syöpähoitoon.

## 3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia Pluvicto-hoidon tehosta PSMA-positiivisen metastaattisen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty 0. Haussa ei löytynyt hakukriteerejä vastaavia tutkimuksia, joista olisi odotettavissa uutta tietoa Pluvicto-hoidosta tähän käyttöaiheeseen.

## 3.7 Pohdinta

Tulokset Pluvicto-hoidon tehosta PSMA-positiivisen metastaattisen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa potilailla, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjillä ja taksaanipohjaisella kemoterapialla perustuvat pääosin yhteisen faasin 3 tutkimukseen (VISION). Tutkimuksen lopputulosmuuttajat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (rPFS).

Pääanalyysissä Pluvicto-hoitohaarassa elossaoloajan mediaani oli neljä kuukautta pidempi kuin nykyhoitohaarassa (15,3 kk vs. 11,3 kk). Pääanalyysissä taudin etenemättömyysajan mediaani oli 5,3 kuukautta pidempi Pluvicto-hoitohaarassa kuin nykyhoitohaarassa (8,7 kk

vs. 3,4 kk). VISION-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät Pluvicto-hoidosta muita enemmän.

Pluvicto-hoitoa ei ole verrattu satunnaistetussa faasin 3 tutkimuksessa kabatsitakselihoitoon. Tästä syystä yritys esitti vertailun kabatsitakselihoitoa koskevaan Iso-Britanniasta peräisin olevaan rekisteriaineistoon sekä verkostometa-analyysin, jossa kabatsitakselihoito oli mukana.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan potilaiden ominaispiirteet rekisteriaineistossa ja VISION-tutkimuksessa ovat siinä määrin samankaltaisia, että VISION-tutkimuksen vertailu rekisteriaineistoon voidaan tehdä ilman kaltaistamista. Kabatsitakselihoitoa koskevassa satunnaistetussa CARD-tutkimuksessa kabatsitakselilla hoidetulla potilasryhmällä oli pidempi elossaoloaika (13,6 vs. 11,0 kk) ja taudin etenemättömyysaika (4,4 vs. 2,7 kk) kuin nykyhoidolla. Esitetty naiivi vertailu VISION-tutkimukseen johtaa kuitenkin tilanteeseen, jossa kabatsitakselilla hoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloaika on hieman lyhyempi kuin nykyhoidolla (■■■■ vs. 11,0 kk). Tästä syystä on mahdollista, että esitetty vertailu rekisteriaineistoon aliarvioi kabatsitakselin vaikutusta myös suhteessa Pluvicto-hoitoon.

Myyntiluvan haltija on selittänyt edellä kuvattua ilmiötä siten, että kliinisiin tutkimuksiin osallistuvat potilaat saavat tehostettua seurantaan useammin lääkärin vastaanotolla ja kuvantamisen ansiosta. Siksi kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla voi olla pidempi kokonaiselossaoloaika verrattuna siihen mitä käytännössä odotettaisiin. Jos myyntiluvan haltijan esittämä selitys hyväksytään, on pääteltävä, että kliinisestä tutkimuksesta ja rekisteriaineistosta peräisin olevat tiedot eivät ole lähtökohtaisesti vertailukelpoisia ja VISION-tutkimuksen vertailu rekisteriaineistoon ei ole uskottava.

Fimean arviointitiimin AMSTAR 2-työkalulla (17) suorittaman arvioinnin johtopäätös on, että myyntiluvan haltijan toteuttamassa kirjallisuuskatsauksessa on useita kriittisiä virheitä tai puutteita. Myyntiluvan haltija ei esimerkiksi esitä listaa katsauksesta pois suljetuista tutkimuksista eikä se arvioinut mukaan otettujen tutkimusten harhan riskiä tai huomionnut mahdollisia harhan riskiä verkostometa-analyysin tulosten tulkinnassa eikä se arvioinut julkaisuharhan vaikutuksia. AMSTAR-2-työkalun tulkintaohjeita seuraten, mainittujen puutteiden takia myyntiluvan haltijan toteuttaman kirjallisuuskatsauksen ei voida luottaa tuottavan tarkkaa ja kattavaa yhteenvetoa tarkasteltavien lääkkeiden vaikuttavuudesta.

Myyntiluvan haltijan oman arvion mukaan verkostometa-analyysin keskeisin rajoitus oli Pluvicton ja vertailupopulaatioiden välinen heterogeenisuus sairauden vakavuuden suhteen. VISION-tutkimuksessa mukana olleilla potilailla oli vakavampi sairaus, mitä osoittaa se, että potilaat olivat saaneet useampia aikaisempia hoitoja ja se, että vähintään 40 % heistä oli aiemmin saanut kabatsitakselia. Verkostometa-analyysissä mukana olevissa tutkimuksissa oli eroja kokeen suunnittelun ja potilaiden ominaisuuksien suhteen. Pieni otoskoko ja vertailututkimusten tietojen epäkyvyys rajoittavat tulosten tulkintaa. (13)

Myyntiluvan haltija huomauttaa, että VISION- ja CARD-tutkimukset edustavat pivotaalitutkimuksia tässä arvioinnissa käsitellyn indikaation aktiivisille hoidoille, Pluvictolle ja kabatsitakselille, ja muodostavat siksi avainlinkit näiden kahden hoidon vertailuissa verkostometa-analyysissa. Potilaspopulaatioiden korkea heterogeenisuus näiden kahden tutkimuksen välillä tarkoittaa kuitenkin, että mikä tahansa suhteellinen hoitovaikutus, joka on johdettu verkostometa-analyysistä, jossa nämä kaksi tutkimusta ovat mukana voi olla vinoutunut. CARD-tutkimuksen potilaspopulaatio oli yleensä ottaen terveempi ja saanut

vähemmän aiempia hoitoja kuin VISION-tutkimuksen potilaat. Toisaalta CARD-tutkimuksen potilaiden edellytettiin kokeneen aiemmin sairautensa etenemisen 12 kuukauden ARPi-hoidon aikana. Näin ollen CARD-tutkimuksen potilaspopulaatio voi siksi olla todennäköisemmin resistentti ARPi-hoidolle. (13)

Terveysteen liittyvää elämänlaatua tutkittiin VISION-tutkimuksen aikana EQ-5D-5L-elämänlaatumittarilla, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) kyselyllä ja Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) kyselyllä. Terveysteen liittyvän elämänlaadun osalta tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen koska sekä hoitojen, että seurannan kestossa oli merkittäviä eroja ryhmien välillä. Elämänlaatumittareiden tulosten merkitys on rajallinen huomioiden myös tutkimuksen avoin luonne.

Lähes kaikilla VISION-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haattatapahtuma ja kummassakin haarassa haattatapahtumia havaittiin lähes yhtä paljon. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haattatapahtumia (aste  $\geq 3$ ) havaittiin kuitenkin selvästi enemmän Pluvicto-hoitohaarassa nykyhoitoon verrattuna (28.4 % vs. 3.9 %). Myös vakavia haattatapahtumia todettiin Pluvicto-haarassa enemmän (9.3 % vs. 2.4 %). Hoitoon liittyviä haattatapahtumia havaittiin noin 85 %:lla Pluvicto saaneista potilaista ja noin 29 %:lla nykyhoitoa saaneista potilaista.

Ruoansulatuskanavan häiriöitä, yleisiä ja antopaikkaan liittyviä häiriöitä ja veren ja imunestejärjestelmän häiriöitä kaikkia havaittiin vähintään 20 % enemmän Pluvicto-hoitohaarassa kuin nykyhoitohaarassa. Kliinisesti merkittäviä vaikeusasteen 3-5 haittoja olivat erityisesti myelosuppressioon liittyvät haitat, joita todettiin 24,5%:lla vs. 6,9%:lla potilaista ja vaikeusasteen 3-5 infektiot, joita todettiin 10,6 %:lla vs. 4.4 %:lla potilaista. Haitat olivat kuitenkin tyypillisiä syöpähoitojen haittoja ja myös odotettuja haittoja Pluvicton vaikutusmekanismin perusteella. Kaiken kaikkiaan huomioiden Pluvicto-hoidolla saavutettu elinaikahyöty sekä taudin etenemättömyysaika voidaan hyöty-haitta-suhteen katsoa olevan positiivinen.

## 4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa Pluvicto-hoitoa verrataan nykyhoitoon ja kabatsitakseliin. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio Pluvicto-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 6**. Mallinnuksen pohjana on käytetty tietoja pääosin VISION-tutkimuksesta.

**Taulukko 6.** Yhteenvedo myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

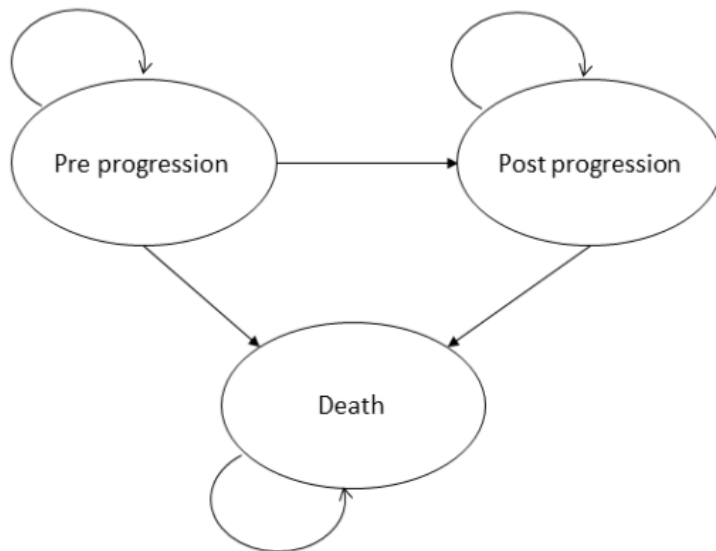
Arvioinnin rajaus	
Väestö	PSMA-positiivista metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää (mCRPC) sairastavat aikuispotilaat, joita on hoidettu aiemmin taksaanipohjaisella kemoterapialla ja androgeenireseptorireitin estäjillä Potilaiden ominaispiirteet: <ul style="list-style-type: none"> <li>ikä 70,0 vuotta</li> <li>paino 88,0 kg</li> <li>pituus 176,5 cm</li> <li>Pinta-ala 2,08 m<sup>2</sup></li> </ul>
Arvioitava lääkehoito	Pluvicto-hoito
Vertailuhoito	Nykyhoito Kabatsitakselihoito
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatuainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset
<b>Menetelmät</b>	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	Elinaika (maksimissaan 10 vuotta)
Syklän pituus	1 viikko (7 päivää)



Arvioinnin rajaus	
Pluvicto-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu VISION-tutkimuksen ITT-alaryhmäanalyysiin
Vertailuhoidon tulosten ekstrapolointi	Nykyhoidon ekstrapolointi perustuu VISION-tutkimuksen ITT-alaryhmäanalyysiin. Kabatsitakselioidon rPFS:n ekstrapolointi perustuu verkostometa-analysista saatuun HR:ään ja OS:n ekstrapolointi RWD-aineistoon
Herkkyysanalyysit	Deterministinen herkkyysanalyysi ja skenaarioanalyysija

#### 4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on ositettu elinaikamalli, jossa terveydentiloina ovat aika ennen taudin etenemistä, edennyt tauti ja kuolema (**kuvio 8**). Potilaat aloittavat etenemisivapaassa terveydentilassa (progression free), josta he siirtyvät edenneen taudin tilaan tai suoraan tilaan ”kuolema”. Potilaiden siirtymää tilaan ”edennyt tauti” mallinnettiin VISION-tutkimuksen rPFS-tulosten perusteella ja potilaiden siirtymää tilaan ”kuolema” mallinnettiin vastaavasti OS-tulosten perusteella.



**Kuvio 8.** Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

#### 4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa ajanhetkinä perustuu VISION-tutkimuksen ITT-alaryhmäanalyysin tulosten ekstrapolointiin Pluvicto- ja nykyhoitohaaroissa sekä verkostometa-analysista saatuun HR:ään ja RWD-aineistoon kabatsitakselioidossa. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin paras sovite. Kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC), visuaalista tarkastelua, Ensemble-malleja ja kliinisen uskottavuuden arviointia.

#### **Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (rPFS)**

VISION-tutkimuksen rPFS-tulosten Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin 23 erilaista jakaumaa, joista stratifioitu joustava kahden solmun Weibull -jakauma valittiin Pluvicto- ja


nykyhoitohaaroille. Tämä [REDACTED]-jakauma oli tilastollisesti sopiva AIC:n ja BIC:n mukaan määriteltynä sekä kliinisesti uskottava. rPFS-seuranta-ajan jälkeen nykyhoitohaaran käyrä mallinnettiin pysymään Pluvicto-hoitohaaran alapuolella. Kabatsitakselihoidon rPFS määriteltiin VISION-tutkimuksen Pluvicto-hoitohaaran ekstrapoloidusta jakaumasta verkostometa-analyysistä saadun HR:n käänteisluvun ([REDACTED]) avulla.



**Kuvio 9.** Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt rPFS-tulosten Kaplan-Meier-käyrät ja niihin sovitetut jakaumat.

### Kokonaiselossaoloaika (OS)

Erlaisia tilastollisia jakaumia sovitettiin VISION-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaaviin Kaplan-Meier-käyriin. [REDACTED]-jakauma valittiin parhaaksi sovitteeksi perusanalyysiin sen hyvän tilastollisen sopivuuden, samankaltaisten ennusteiden ensemble-mallien kanssa ja kliinisen uskottavuuden perusteella. Skenaario-analyysi toteutettiin Gamma-jakaumalla. Kabatsitakselihoidon mallintamiseen käytettiin RWD Kaplan-Meier-dataa perusanalyysissä. Skenaarioanalyysissä kabatsitakselihoidon OS mallinnettiin Pluvicto-hoidon ekstrapoloidusta OS-jakaumasta verkostometa-analyysistä saadun HR:n ([REDACTED]) avulla. Ekstrapolointi toteutettiin [REDACTED]-jakaumalla.



Kuvio poistettu

**Kuvio 10.** Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt kokonaiselossaoloaika kuvaavat jakaumat.

#### Oireinen luustotapahtuma (SSE)

Pluvicton ja nykyhoitojen SSE:n kokonaisinsidenssi mallinnettiin VISION-tutkimuksen mukaan. Kabatsitakselihoidon SSE:n kokonaisinsidenssi mallinnettiin CARD-tutkimuksen mukaan. Pluvictohoidossa kokonaisinsidenssi oli ■■■■■, nykyhoidossa ■■■■■ ja kabatsitakselihoidossa 36,5 %. Vaihtoehtoisia tapoja mallinnukseen arvioitiin skenaarioanalyysillä.

#### 4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin 3.–4.-asteen haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 2 %:lla potilaista VISION-tutkimuksessa. Kabatsitakselia saaneiden potilaiden kohdalla huomioitiin haittatapahtumat, joita CARD-tutkimuksessa ilmeni vähintään 3 %:lla potilaista. Vaikutukset kustannuksiin ja elämänlaatuun huomioitiin kertaalleen hoidon alussa.

#### 4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin VISION-tutkimuksessa EQ-5D-5L-mittarilla. Aineisto muutettiin EQ-5D-3L-mittariston mukaisiksi arvoiksi mallinnusta varten. Utiliteettiarvojen oletettiin sisältävän haittatapahtumista aiheutuvat disutiliteetit. Kabatsitakselihoidon utiliteetti ennen taudin etenemistä oletettiin samaksi nykyhoidon kanssa. Taudin etenemisen jälkeisen tilan elämänlaatu oletettiin samaksi kuin NICE:n TA391-arvioinnissa (18). Mallissa käytetyt utiliteettiarvot esitetään **taulukossa 7**.

**Taulukko 7.** Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt utiliteettiarvot.

	Pluvicto-hoito	Nykyhoito	Kabatsitakselihoito
Utiliteettiarvo ennen taudin etenemistä	■	■	0,665
Utiliteetti taudin etenemisen jälkeen	■	■	0,627

#### 4.1.5 Hoidon kesto

Hoitojen kestot saatiin VISION- ja CARD-tutkimuksista. Pluvicto-hoidon keskimääräinen kesto oli 6,26 kuukautta eli 4,46 annosta. Pluvicto-hoidon maksimiannokseksi asetettiin kuusi annosta. Kabatsitakselihoito keskimääräinen kesto oli 5,06 kuukautta eli 7,33 annosta. Kabatsitakselihoito maksimiannokseksi määriteltiin 10 annosta. Nykyhoidon kesto tulee VISION-tutkimuksesta. **Liite 10** on esitetty nykyhoidon kestot eri lääkeryhmissä hoitohaaroittain.

#### 4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannuksia arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta, sisällyttäen arvioon vain terveydenhuollon suorat kustannukset. Mallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidojen kustannukset, seurantakustannukset, haattatapahtumiin liittyvät kustannukset sekä palliatiivisen hoidon kustannukset.

##### Lääke- ja annostelukustannukset

Kaikkien lääkkeiden kustannukset laskettiin listahinnoin. Valmisteyhteenvedon mukaisesti Pluvicto annosteltiin 7400 MBq:n annos kuuden viikon välein yhteensä enintään kuusi kertaa. Yhden kerta-annoksen listahinta oli 20 000 €. Kabatsitakseli annosteltiin valmisteyhteenvedon mukaisesti kolmen viikon välein ja sen kerta-annoksen kustannus oli 670 €. Lääkkeiden annostelukustannus 393,92 € saatiin kirjallisuudesta (19). Kabatsitakselin esilääkityksessä ei huomioitu annostelukustannuksia.

Oheislääkitysten tiedot Pluvicto- ja nykyhoidoissa saatiin VISION-tutkimuksesta. Hoitohaaroista laskettiin painotettu keskiarvo, jota käytettiin kabatsitakselin oheishoidojen määränä. Oheishoidojen lääke- ja annostelukustannuksiksi saatiin Pluvictohoidolle 10 647 €, nykyhoidolle 6 865 € ja kabatsitakselihoitoon 9 113 €. Osuudet potilaista, jotka saivat oheislääkityksiä ja niiden keskimääräiset kestoajat on esitetty **liitteessä** □.

##### Muut kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallissa otettiin huomioon mahdolliset jatkohoidot taudin etenemisen jälkeen. Pluvicto- ja nykyhoitohaarojen jälkeiset hoidot mallinnettiin VISION-tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan. Kabatsitakselihoito jatkohoidot mallinnettiin CARD- ja VISION-tutkimusten tietojen perusteella. Jatkohoidojen kustannukset olivat Pluvictohoidolle 2 882 €, nykyhoidolle 4 137 € ja kabatsitakselihoitoon 6 224 €.

Palliatiivisen ja saattohoidon kertakustannus 7 760 € oletettiin samaksi kuin Fimean aiemmassa arvioinnissa, jossa käsiteltiin karfiltsomibia uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa (20).

Seurantakustannuksissa terveydenhuollon resurssien käyttö oletettiin samaksi kuin FINOSE:n Xtandin arvioinnissa ei-metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa (21). Seurantakustannus kuukausina 1–4 oli mallissa 33,42 €. Kuukaudesta 5 eteenpäin ja edenneen taudin tilassa seurantakustannus oli 38,11 € kuukausittain. Fimean arvion mukaan seurantakustannukset metastaattisessa taudissa ovat korkeammat, mutta niiden merkitys kokonaiskustannusten osalta on kuitenkin minimaalinen.

Mallissa huomioitiin ne 3.–4. asteen haittatapahtumat, joita esiintyi yli 2 % VISION-tutkimuksen potilaista ja oireelliset luustotapahtumat VISION-tutkimuksen potilailta. Haittatapahtumien yleisyys ja niiden kustannukset on esitetty **liitteessä 11**.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttokorolla on 214 000 €/QALY nykyhoitoon verrattuna. Vertailuhoidon ollessa kabatsitakseli, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttokorolla on 174 000 €/QALY. Diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 8**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 12**.

**Taulukko 8.** Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Pluvicto-hoito	■	■	■	■	■	■	-
Nykyhoito	■	■	■	■	■	■	214 253
Kabatsitakselihoito	■	■	■	■	■	■	173 965

Kustannuksiin liittyvät tulokset on eritelty tarkemmin **taulukossa 9**. Suurin osa hoitovaihtoehtojen kustannuseroista tulee lääkehoitojen kustannuksista.

**Taulukko 9.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten ja terveystulosten osalta.

Kustannus	Pluvicto-hoito (€)	Nykyhoito (€)	Kabatsitakselihoito (€)
<b>Kustannukset yhteensä</b>	■	■	■
Hoitokustannukset			
Lääkekustannukset	■	■	■
Annostelu	■	■	■
Oheishoidot	■	■	■
Lääkkeetön hoito	■	■	■
Jatkohoidot	■	■	■

Kustannus	Pluvicto-hoito (€)	Nykyhoito (€)	Kabatsitakselihoito (€)
<b>Tilojen kustannukset</b>			
rPFS	■	■	■
PPS	■	■	■
Kuolema	■	■	■
<b>Muut kustannukset</b>			
SSE	■	■	■
Haittatapahtumat	■	■	■
<b>Elinvuodet yhteensä</b>	■	■	■
Ennen taudin etenemistä	■	■	■
Taudin etenemisen jälkeen	■	■	■
<b>QALYt yhteensä</b>	■	■	■
Ennen taudin etenemistä	■	■	■
Taudin etenemisen jälkeen	■	■	■

#### 4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla (**Liite 13**). Myyntiluvan haltijan raportoiman yksisuuntaisen herkkyysanalyysin perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti utiliteettiarvojen muutoksille ja saatujen Pluvicto-annosten määrälle.

**Liitteessä 13** on esitetty myyntiluvan haltijan vähintään 10 % muutoksen perusanalyysin ICERiin nähden aiheuttavien skenaarioanalyysien tulokset. Tällaisia skenaarioita olivat kabatsitakselin OS-käyrän mallintaminen verkostometa-analyysistä saadulla HR:n (■) arvolla, kabatsitakselin utiliteettiarvon tilassa ennen progressoitumista mallintaminen VISION-tutkimuksen ITT-potilasjoukon arvolla ja utiliteettien mallintaminen hoitohaaroista riippumattomiksi.

### 4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykyhoitoon verrattuna on 214 000 €/QALY ja kabatsitakseliin verrattuna 174 000 €/QALY. Mallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät RWD Kaplan-Meier-aineistoon, verkostometa-analyysistä saatuihin arvoihin, ja käytettyihin ekstrapolaatiojakaumiin.

Fimean näkemyksen mukaan on mahdollista, että malliin valitut arvot RWD-aineistosta kabatsitakselin suureille aliarvioivat kabatsitakselin vaikutuksia. Myyntiluvan haltijan mallissa kabatsitakselin OS mallinnetaan perusanalyysissä naiivilla vertailulla Iso-Britannian RWD Kaplan-Meier-käyrällä. Fimean arvointiryhmä pitää verkostometa-analyysia uskottavampana

lähteenä kabatsitakselin OS:n mallinnukselle kuin RWD:tä. Jos OS:n mallintaa verkostometa-analyysistä saadulla HR:n arvolla, ICER on 218 000 €/QALY.

VISION-tutkimuksen tulokset eivät olleet kypsiä, joten tuloksia ekstrapoloitiin mallinnuksessa pidemmälle aikavälille. Tämä aiheuttaa jonkin verran epävarmuutta mallinnuksen tuloksiin. Käytettyjen ekstrapolaatioiden valinnassa on huomioitu niiden tilastollinen sopivuus Kaplan-Meier-käyriin ja kliininen uskottavuus. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä ekstrapolaatioon valittiin [REDACTED]-jakauma. Muutokset rPFS-ekstrapolaatioissa eivät vaikuttaneet juurikaan kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen. Sen sijaan muutokset OS-ekstrapolaatioissa vaikuttivat merkittävästi lopputulokseen. Lähes kaikki vaihtoehtoiset OS-jakaumat kasvattivat ICERiä noin 10–30 % verrattessa nykyhoitoon ja 5–20 % kabatsitakseliin verrattuna. Hakija on perustellut valitun [REDACTED] mallin käytön puutteellisesti, eikä Fimean arviointiryhmän mielestä [REDACTED] mallin käytölle ole perusteita. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion mukaan kolmen vuoden kohdalla kliinisesti uskottava elossaolo-osuus on 9–16 % ja neljän vuoden kohdalla 4–8 %. Mallissa käytetyllä [REDACTED] mallilla kolmen vuoden elossaoloennuste on 14 % ja neljän vuoden 6 %.

Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä käytettiin [REDACTED]-jakaumaa ekstrapolaatioon. [REDACTED]-jakaumalla oli parempi tilastollinen sopivuus ja yhtä hyvä kliininen sopivuus kuin [REDACTED]-jakaumalla. Kolmen vuoden kohdalla elossaolo-osuus oli [REDACTED] % ja neljän vuoden kohdalla [REDACTED] %. Gamma-jakaumalla Pluvicto-hoidon ICER oli 240 000 €/QALY nykyhoitoon verrattuna ja 186 000 €/QALY kabatsitakselihoitoon verrattuna. [REDACTED]-jakauma oli myös tilastollisesti sopiva ja kliinisesti uskottava. Tällä jakaumalla Pluvicto-hoidon ICER oli 255 000 €/QALY nykyhoitoon verrattuna ja 192 000 €/QALY kabatsitakselihoitoon verrattuna.

## 4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että kabatsitakselihoitossa kokonaiselinaika mallinnettiin RWD:n sijaan verkostometa-analyysistä saadulla HR:n arvolla ja Pluvicto- ja nykyhoidon OS:n ekstrapoloinnissa käytettiin Gamma-jakaumaa (**Taulukko 10**). Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

**Taulukko 10.** Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyseissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
Kabatsitakselin kokonaiselinajan mallinnus	RWE Kaplan-Meier-aineisto	Verkostometa-analyysistä saatu HR:n arvo ([REDACTED])
Pluvicto- ja nykyhoidon ekstrapolointi	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 11**. Fimean perusanalyysissa Pluvicto-hoidolla saavutetaan noin 0,05 laatuainotettua elinvuotta vähemmän kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä. Lisäksi Pluvicto-hoidon kustannukset ovat hieman matalammat Fimean perusanalyysissä johtuen pienemmistä kuluista edenneen taudin tilassa.

**Taulukko 11.** Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Pluvicto-hoito	■	■	■				
Nykyhoito	■	■	■	■	■	■	239 703
Kabatsitakseli	■	■	■	■	■	■	227 623

## 4.5 Pohdinta

Fimean arviointiryhmän mukaan suurimmat epävarmuudet myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa liittyvät käytettyyn RWD-aineistoon kabatsitakselin vaikutusten mallintamisessa ja valittuun jakaumaan OS:n ekstrapoloinnissa.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä on käytetty ■■■■■ -jakaumaa OS:n mallintamisessa. Tällä jakaumalla Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykyhoitoon verrattuna on 214 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan ■■■■■ käyttö on puutteellisesti perusteltu ja parametrinen jakauma sopii paremmin mallintamaan tutkittuja terveysvaikutuksia. Fimean perusanalyysissä käytettiin ■■■■■-jakaumaa Pluvicto- ja nykyhoidolle ja analyysin tulos oli noin 240 000 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan mallissa kabatsitakselin OS mallinnettiin rekisteriaineistosta saadulla Kaplan-Meier-datalla, jolloin ekstrapolaatiota ei tarvittu. Fimean arviointiryhmän mielestä RWD:n käyttö mallinnuksessa johtaa kabatsitakselin vaikutusten aliarviointiin. CARD-tutkimuksen tuloksissa kabatsitakselilla oli pidempi OS ja rPFS kuin nykyhoidolla (16). Kuitenkin myyntiluvan haltijan mallissa nykyhoidolla hoidetuilla potilailla on pidempi OS ja rPFS. Asiaa on käsitelty tarkemmin arvioinnin kappaleessa 3.7. Vaikka verkostometanalyysiin liittyy myös paljon epävarmuutta pitää Fimean arviointiryhmä sitä tässä tapauksessa luotettavampana lähteenä kabatsitakselin kokonaisuolosuhteiden mallinnukselle kuin RWD:tä.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kabatsitakseliin verrattuna oli 174 000 €/QALY. Fimean perusanalyysissä kabatsitakselihoitojen vaikutukset mallinnettiin verkostometanalyysin tulosten perusteella käyttäen ■■■■■-jakaumaa. Analyysin tulokseksi saatiin 228 000 €/QALY.



## 5 Kustannukset ja budjettivaikutus

### 5.1 Myyntiluvan haltijan arvio

#### 5.1.1 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija arvioi Pluvicto-hoitoa saavia potilaita olevan ■ vuonna 2027, jos hoito otetaan käyttöön vuonna 2023 (**Taulukko 12**). Jos Pluvicto-hoito ei ole käytössä, potilaista 90 % saisi kabatsitakselia ja nykyhoitoa, ja 10 % pelkkää nykyhoitoa. Myyntiluvan haltija ei esittänyt potilasmääräarvion taustalla olevia laskelmia tai perusteita.

**Taulukko 12.** Myyntiluvan haltijan esittämä arvio potilasmäärästä Pluvicto-hoidossa ja vertailuhoidossa.

Hoito	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Pluvicto</b>					
Pluvicto-hoito	■	■	■	■	■
<b>Vertailuhoito</b>					
Kabatsitakselihoito, 90 %	■	■	■	■	■
Nykyhoito, 10 %	■	■	■	■	■

#### 5.1.2 Potilaskohtaiset kustannukset

Potilaskohtaisten kustannusten arviointi perustui kustannusvaikuttavuusmalliin (ks. **luku 4**). Arviossa huomioitiin lääkekustannukset ja annostelu, muut hoitokustannukset, kustannusvaikuttavuusmallin terveydentiloihin liittyvät muut kustannukset sekä haittojen hoidon kustannukset. Potilaskohtainen kokonaiskustannus laskettiin diskonttaamattomana viiden vuoden ajalta.

Nykyhoitoon yhdistetyn Pluvicto-hoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus olisi noin ■■■■■ € (**Taulukko 13**). Vastaavasti kabatsitakselin ja nykyhoidon kustannus olisi noin ■■■■■ € ja pelkän nykyhoidon noin ■■■■■ €.

**Taulukko 13.** Potilaskohtaiset kustannukset myyntiluvan haltijan arvion mukaan (€).

Kustannus	Pluvicto-hoito	Kabatsitakselihoito	Nykyhoito
Lääke- ja annostelukustannukset	■■■■■	■■■■■	■
Muut hoitokustannukset	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Kustannusvaikuttavuusmallin terveydentiloihin liittyvät kustannukset	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Haittavaikutusten hoitoon liittyvät ja muut kustannukset	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Potilaskohtainen kustannus yhteensä	■■■■■	■■■■■	■■■■■

### 5.1.3 Budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltijan esittämän arvion mukaan Pluvicto-hoidon käyttöönottilanteessa syntyisi noin [REDACTED] miljoonan euron kokonaiskustannukset vuosina 2023–2027, kun potilasmäärä kasvaisi [REDACTED] (Taulukko 14). Jos Pluvicto-hoitoa ei käytettäisi, kustannus näiltä vuosilta olisi [REDACTED] euroa, kun potilaista 90 % saisi kabatsitakselia ja nykyhoitoa, ja 10 % vain nykyhoitoa. Pluvicto-hoidon käytöstä aiheutuva kustannusten lisäys olisi näin ollen noin [REDACTED] miljoonaa euroa vuonna 2027, kun Pluvicto-hoitoa saisi [REDACTED] potilasta.

**Taulukko 14.** Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta (€).

Hoito	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Pluvicto</b>					
Pluvicto-hoito	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Vertailuhoito</b>					
Kabatsitakselihoito, 90 % potilaista	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nykyhoito, 10 % potilaista	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vertailuhoito yhteensä	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Budjettivaikutus</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5.2 Fimean arvio

### 5.2.1 Potilasmääräarvio

Uusia eturauhassyöpiä ilmeni 5 035 vuonna 2020. Kastratioresistentin eturauhassyövän ilmaantuvuus on noin 17,4 % eturauhassyövän ilmaantuvuudesta (22). Uusia tapauksia olisi siis 874 vuodessa. Kolmannen linjan hoitoa metastasoituneeseen eturauhassyöpään saisi näistä noin 18 % eli 154 potilasta (23).

### 5.2.2 Potilaskohtaiset kustannukset

#### Kustannusten laskennan periaate

Potilaskohtaisten kustannusten laskennassa oletettiin, että taustalla oleva nykyhoito on kustannuksiltaan samansuuruista yhdistettynä Pluvicto-hoitoon, kabatsitakseliin tai sellaisenaan käytettynä. Näin ollen nykyhoidon kustannuksia ei huomioitu laskelmassa.

Pluvicto- ja kabatsitakseli-infuusioiden annostelukustannukseksi oletettiin 393,92 € myyntiluvan haltijan esittämällä tavalla. Oletus perustuu inflaatiokorjattuun terveydenhuollon yksikkökustannukseen avohoitokäynnistä (muu avohoitokäynti, syöpätaudit) (19).

#### Pluvicto

Pluvicto on saatavilla 7 400 MBq myyntipakkauksessa, jonka hinta on 20 000 €. Yhdellä annostelukerralla kuluu yksi pakkaus. VISION-tutkimuksessa potilaat saivat keskimäärin 4,5 sykliä Pluvicto-hoitoa (10), joten keskimääräinen Pluvictosta aiheutunut lääkekustannus oli 90 000 € potilasta kohti ja lääke- ja annostelukustannukset yhteensä 91 772,64 €.

## Kabatsitakseli

Kabatsitakselia on saatavilla 60 mg:n myyntipakkauksessa, jonka tukkuhinta on 710,63 €. Suositeltu kabatsitakseliannos on 25 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona laskimoon joka 3. viikko yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin annoksella 10 mg suun kautta päivittäin hoidon ajan (24). Kabatsitakselihoitoon kuuluvan prednisonin sekä esilääkityksen (antihistamiini, kortikosteroidi ja H2-antagonisti) kustannukset arvioitiin pieniksi kabatsitakselin lääkekustannukseen nähden ja jätettiin pois laskelmasta.

FinTerveys 2017-tutkimuksen mukaan 70-79-vuotiaiden miesten keskipituus on 173,8 cm ja keskipaino 83,1 kg (25). Näiden lukuarvojen perusteella laskettiin DuBois:n kaavalla (26) kehon pinta-alaksi 1,978 m<sup>2</sup>. Yhteen annostelukertaan kuluu siis keskimäärin 49,5 mg kabatsitakselia. Yhdellä annostelukerralla kuluu yksi 60 mg myyntipakkaus, kun oletetaan että ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää.

CARD-tutkimuksessa kabatsitakseli-annosten mediaani oli 7,0 annosta ((16) supplementti). Tämän perusteella arvioituna kabatsitakselihoitoon potilaskohtainen lääkekustannus on 4 974,39 € ja lääke- ja annostelukustannukset yhteensä 7 731,83 €.

### 5.2.3 Budjettivaikutukset

Jos vuosittain hoidettavaksi potilasmääräksi arvioidaan 154 ja Pluvicto-hoidon lääke- ja annostelukustannukseksi 91 772,64 €, aiheutuu Pluvicto-hoidosta vuosittain noin 14 miljoonan euron kustannus (**Taulukko 15**). Tämä on samalla nykyhoitoon yhdistetyn Pluvicto-hoidon aiheuttama budjettivaikutus nykyhoitoon verrattuna. Kabatsitakselihoitossa potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat Fimean arvion mukaan 7 731,83 €, ja vuosittainen budjettivaikutus pelkkään nykyhoitoon verrattuna noin 1,2 miljoonaa euroa. Kabatsitakselihoitoon verrattuna Pluvicto-hoito aiheuttaisi noin 13 miljoonan euron kustannusten lisäyksen.

**Taulukko 15.** Fimean budjettivaikutuslaskelma (€).

	Pluvicto vs. Nykyhoito	Kabatsitakseli vs. Nykyhoito	Pluvicto vs. kabatsitakseli
Budjettivaikutus	14 149 720,38	1 192 110,89	12 957 609,49

## 5.3 Pohdinta

Fimean arviossa Pluvicto-hoidon aiheuttama budjettivaikutus kabatsitakselihoitoon verrattuna on noin 13,0 miljoonaa euroa ja myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin [REDACTED] miljoonaa euroa viimeisenä tarkasteluvuotena. Ero arvioissa johtuu pääosin siitä, että myyntiluvan haltija on arvioinut potilasmäärän huomattavasti suuremmaksi ([REDACTED] potilasta vuodessa) kuin Fimea (154 potilasta vuodessa). Myös Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan todellinen potilasmäärä Suomessa voi olla jonkin verran Fimean laskelmaa suurempi. Yritys ei ole esittänyt perusteita potilasmääräarviolle, joten erojen tarkempi analyysi ei ole mahdollinen. Yrityksen arviossa vertailuhoitona oli hoitokäytäntö, jossa 90 % potilaista käyttää kabatsitakselia ja 10 % potilaista androgeenideprivaatiohoitoa (ADT), johon voidaan yhdistää entsalutamidi tai abirateroni. Oletus tasoittaa hieman potilasmääräarvioiden eroista johtuvaa budjettivaikutuslaskelmien eroa.

Myyntiluvan haltijan esittämä arvio potilaskohtaisista kustannuksista on peräisin kustannusvaikuttavuusmallista, eikä sitä voi suoraan verrata Fimean esittämään arviointiin. Fimean laskelmassa oletetaan, että nykyhoidon kustannus on samansuuruinen, kun sitä käytetään Pluvicto-hoidon ohella, kabatsitakselihoidon ohella tai sellaisenaan. Näin ollen nykyhoidon kustannus on voitu jättää huomioimatta laskelmassa. Käyttämällä myyntiluvan haltijan esittämiä potilaskohtaisia kustannuksia ja Fimean potilasmääräarviota, Pluvicto-hoidon budjettivaikutus nykyhoitoon verrattuna on noin [REDACTED] miljoonaa euroa ja kabatsitakselihoitoon verrattuna [REDACTED] miljoonaa euroa eli hyvin lähellä Fimean esittämää arviota.

## 6 Johtopäätökset

- Eturauhassyöpä on Suomessa miesten tavallisin uusi syöpä ja toiseksi yleisin miesten syöpäkuolemien syy. Paikallista eturauhassyöpää hoidetaan leikkaus- ja sädehoidolla sekä kastreatio- eli androgeenideprivaatiohoidolla (ADT). Edenneen syövän kastreatiohoito voidaan toteuttaa lääkkeellisesti tai poistamalla kivekset kirurgisesti. Eturauhassyövän sanotaan olevan metastoiva ja kastreatioresistentti (mCRPC) silloin kun se lähettää etäpesäkkeitä ja etenee ADT-hoidon aikana.
- Tämä arviointi perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun ja avoimeen VISION-monikeskustutkimukseen, jossa lutetium (<sup>177</sup>Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani (kauppanimeltään Pluvicto) + ADT + androgeenireseptorireitin estäjä - yhdistelmähoidon vaikuttavuutta verrattiin nykyhoitoon, joka sisälsi ADT-hoidon lisäksi joko entsalutamidia tai abirateronia. Pluvicton vaikuttavuutta verrattiin myös epäsuorasti kabatsitakseliin.
- Kokonaiselossaoloajan mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 15,3 kuukautta kun se oli nykyhoitohaarassa 11,3 kuukautta. Kuvantamisella määritetyn taudin etenemättömyysajan mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 8,7 kuukautta ja nykyhoitohaarassa 3,4 kuukautta. Pluvicto-hoitohaaran potilaiden kokonaisvasteisuus oli 29,8 % kun taas nykyhoitohaaran potilailla se oli 1,7 %. Oireisen luustotapahtuman tai kuoleman riski oli Pluvicto-hoitohaarassa 50 % pienempi kuin nykyhoitohaarassa. VISION-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät Pluvicto-hoidosta muita enemmän.
- Lähes kaikilla VISION-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia (vaikeusaste  $\geq 3$ ) havaittiin enemmän Pluvicto-hoitohaarassa. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 85 % Pluvicto saaneista potilaista, kun vastaava luku nykyhoitohaarassa oli 29 %.
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 214 000 €/QALY nykyhoitoon verrattuna. Vertailuhoidon ollessa kabatsitakseli, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 174 000 €/QALY.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin suurimpina haasteina ovat rekisteriaineiston käyttäminen kabatsitakselin OS:n mallintamiseen ja ekstrapolointiin valittu stratifioitu joustava kahden solmun Weibull - jakauma. Epävarmuuden takia myyntiluvan haltijan analyysin tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina.
- Fimean arviointiryhmän analyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 240 000 €/QALY nykyhoitoon verrattuna. Vertailuhoidon ollessa kabatsitakseli, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 228 000 €/QALY. Erot myyntiluvan haltijan ja Fimean analyysien tuloksissa johtuvat eri valinnoista OS:n ekstrapolaatiojakaumien mallintamisessa.
- Fimea arvioi vuosittain hoidettavien potilaiden määräksi 154 ja Pluvicto-hoidon potilaskohtaisiksi lääke- ja annostelukustannuksiksi 91 772,64 €. Pluvicto-hoidosta aiheutuisi siten vuosittain noin 14 miljoonan euron kustannusten lisäys. Kabatsitakselihoitoon verrattuna Pluvicto-hoito aiheuttaisi noin 13 miljoonan euron kustannusten lisäyksen.

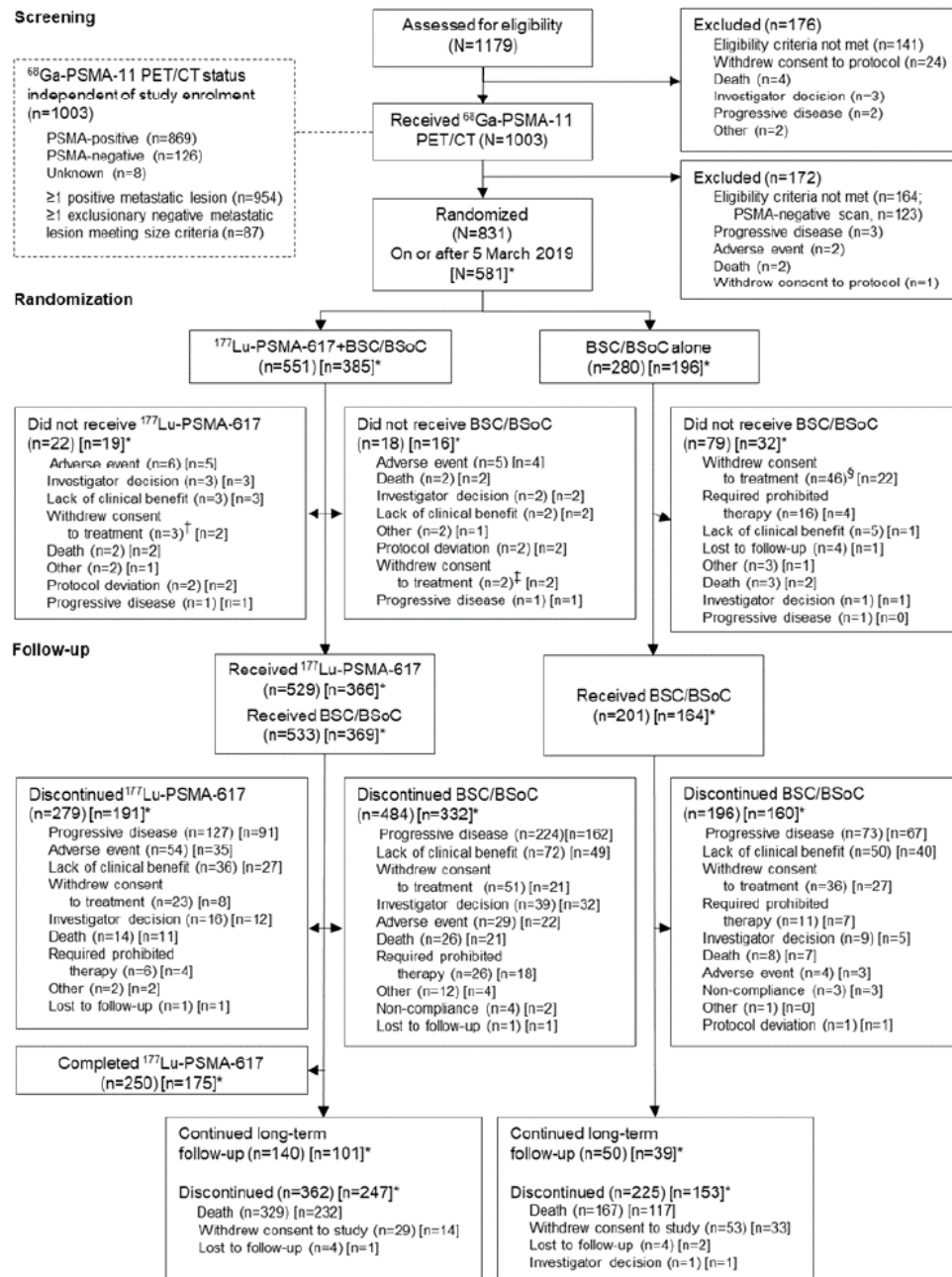
# Lähteet

1. Pitkäniemi J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Syöpä 2020. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Helsinki; 2022.
2. Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen PL, Jyrkkö S, Kouri M, Teppo L. Syöpätaudit. Duodecim; 2013.
3. Taari K, Aaltomaa S, Nurmi M, Parpala T, Tammela T. Urologia. Duodecim; 2013.
4. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1119–34.
5. Shore ND, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, et al. Review of the real-world prevalence of mHSPC, nmCRPC, mCRPC, and gene alterations associated with HRR in prostate cancer (PC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 20;38(6\_suppl):229–229.
6. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol*. 2020;69.
7. Bjartell A, Costa L, Kramer G, Zurawski B, Galli L, Werbrouck P, et al. Real-world Treatment Sequencing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Prospective, International, Observational Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Open Sci*. 2022;45:12–22.
8. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, E. Briers, M. De Santis, S. Gillessen, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP\_SIOG Guidelines on Prostate Cancer - Limited update 2022. *Eur Urol*. 2022.
9. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico A V., Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(5):479–505.
10. European medicines agency EMA. Pluvicto. Lutetium (177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani. EPAR (European public assessment report). [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 27]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf)
11. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091–103.
12. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Supplement to: Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 16;385(12):1–31.
13. Myyntiluvan haltija. Clinical documentation for Pluvicto (Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan). 2022 Dec 8;

14. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 26;381(26):2506–18.
15. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147–54.
16. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 26;381(26):2506–18.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel Your responsibility [Internet]. 2016. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta391](http://www.nice.org.uk/guidance/ta391)
19. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017 [Internet]. Helsinki 2021; 2021. Available from: <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
20. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa [Internet]. 2021. Available from: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)
21. FINOSE. Xtandi (enzalutamide) Assessed indication Enzalutamide for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer. 2018.
22. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol*. 2020;69.
23. Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinet J, Flinois A, Cleac'h JL. Epidemiology of patients with metastatic castrate resistant prostate cancer in Europe and Australia. *Value in Health*. 2014;17(7):A619.
24. European medicines agency EMA. Valmisteyhteenveto (Jevtana). 2011.
25. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017 -tutkimus. Raportti 4/2018. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. 2018. 236 p.
26. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17(6\_2):863–71.

# Liitteet

## Liite 1. VISION-tutkimuksen potilasvirta (10)



\* Number in square brackets indicate patients randomized on or after 05-Mar-2019, see [Study PSMA-617-01-Section 9.2].

† Reasons for withdrawal of consent to treatment: none given (n=2), travel or procedure "fatigue" (n=1)

‡ Reasons for withdrawal of consent to treatment: none given (n=1), travel or procedure "fatigue" (n=1)

§ Reasons for withdrawal of consent to treatment: receiving BSC/BSoC without <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (n=31), none given (n=7), decided to pursue off-study treatment (n=5), travel or procedure "fatigue" (n=2), perceived lack of benefit (n=1)

\*Completed <sup>177</sup>Lu-PSMA-617" indicates completed at least 4 cycles as reported by the investigator;

Source [Study PSMA 617-01-Figure 10.1].



**Liite 2.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät Pluvicto-hoitoon metastaatista kastroatioresistantin eturauhassyövän hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 22.3.2023.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi kesken.
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Ei tietoa.
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Arviointi kesken.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Ei tietoa.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Arviointi kesken.
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Ei tietoa.
Ranska ( <a href="#">HAS</a> )	Ei tietoa.
Ruotsi ( <a href="#">NT-rådet</a> )	Arviointi kesken.
Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )	Ei tietoa.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Arviointi kesken.
Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )	Arviointi kesken.

**Liite 3.** VISION-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (10).

Patients with progressive mCRPC who have previously received treatment with taxane chemotherapy and NAAD are limited to receiving BSC/BSoC intervention that is palliative in nature, but which does not increase their duration of survival. Progressive mCRPC was documented based on one or more of the following criteria as defined per PCWG3: serum PSA progression, soft-tissue progression, or progression of bone disease. Per the inclusion criteria, patients had received at least one NAAD (i.e. abiraterone acetate or enzalutamide) and at least one but no more than 2 previous taxane-based chemotherapy regimens. Thus, it is agreed that the included trial population represents an advanced mCRPC population and as reflected in the indication “for the treatment of adult patients with prostatespecific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy”.

Regarding ‘PSMA positivity’ of the disease, patients underwent a 68Ga-PSMA-11 PET/CT scan at screening and only patients with PSMA-positive mCRPC as determined by a central reader were included.

At SA, these criteria for definition of PSMA positivity were considered acceptable and using liver as ‘comparator visual reference’ was considered in accordance with general clinical practice and also acceptable. However, the criteria were deemed very strict, excluding every patient with (only) one relevant lesion not being PSMA-positive. A broader use in clinical practice after a potential MA was expected and it was, therefore, considered that the applied strict criteria would likely need to be reflected in the label. See below. It was also noted at SA that when at screening only a limited percentage of patients would present with a PSMA-negative status, a justification on the utility of the diagnostic test for the selection of patients would be required for the approval of 68Ga-PSMA-11.

If a patient had received only one taxane regimen, the patient was eligible if the patient’s physician deemed him unsuitable to receive a second taxane regimen (e.g., frailty assessed

by geriatric or health status evaluation or intolerance, etc.). Originally, patients who were not willing to receive a second taxane regimen were also allowed to enrol, but with Protocol Amendment 2 (dated 01-Apr-2019 and resulting in Protocol V3.0) this was no longer allowed. This is reflected in section 5.1 of the SmPC. Also, it is noted that the second taxane regimen would normally be cabazitaxel, that is approved for mCRPC patients previously treated with a docetaxel-containing regimen (Jevtana SmPC), and that has shown a benefit in both rPFS and OS in the same disease setting (de Wit et al. N Engl J Med. 2019; Jevtana SmPC).

For inclusion, patients were required to have a life expectancy >6 months. Based on the Applicant clarification only 0.8% of the included patients in Study PSMA-617-01 did not meet the inclusion criteria of a life expectancy >6 months and only 3 of 1003 patients (0.3%) who were administered with did not meet this inclusion criterion. This information excludes a significant effect on the outcome.

**Liite 4.** VISION-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (13).

Characteristic	PFS-FAS* (N = 581)		FAS† (N = 831)	
	Pluvicto + SOC (N = 385)	SOC (N = 196)	Pluvicto + SOC (N = 551)	SOC (N = 280)
Median age (range), years	71.0 (52–94)	72.0 (51–89)	70.0 (48–94)	71.5 (40–89)
ECOG ≤1, n (%)	352 (91.4)	179 (91.3)	510 (92.6)	258 (92.1)
Site of disease, n (%)				
Lung	35 (9.1)	20 (10.2)	49 (8.9)	28 (10.0)
Liver	47 (12.2)	26 (13.3)	63 (11.4)	38 (13.6)
Lymph node	193 (50.1)	99 (50.5)	274 (49.7)	141 (50.4)
Bone	351 (91.2)	179 (91.3)	504 (91.5)	256 (91.4)
Median PSA level (range), ng/ml	93.2 (0–6,988)	90.7 (0–6,600)	77.5 (0–6,988)	74.6 (0–8,995)
Median alkaline phosphatase level (range), IU/litre	108.0 (26–2,524)	96.0 (34–1,355)	105.0 (17–2,524)	94.5 (28–1,355)
Median LDH (range), IU/litre	230.5 (119–,387)	232.0 (105–,693)	221.0 (88–5,387)	224.0 (105–2,693)
Median time since diagnosis (range), years	7.3 (0.9–28.9)	7.0 (0.7–26.2)	7.4 (0.9–28.9)	7.4 (0.7–26.2)
Previous prostatectomy, n (%)	159 (41.3)	82 (41.8)	240 (43.6)	130 (46.4)
Previous ARPI, n (%)				
One regimen	213 (55.3)	98 (50.0)	298 (54.1)	128 (45.7)
Two regimens	150 (39.0)	86 (43.9)	213 (38.7)	128 (45.7)
More than two regimens	22 (5.7)	12 (6.1)	40 (7.3)	24 (8.6)
Previous taxane therapy, n (%)				
One regimen	207 (53.8)	102 (52.0)	325 (59.0)	156 (55.7)
Two 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)

Characteristic	PFS-FAS* (N = 581)		FAS† (N = 831)	
	Pluvicto + SOC (N = 385)	SOC (N = 196)	Pluvicto + SOC (N = 551)	SOC (N = 280)
Cabazitaxel	161 (41.8)	84 (42.9)	209 (37.9)	107 (38.2)

\* PFS Full Analysis Set (PFS-FAS): rPFS-analyysiin otettiin mukaan kaikki potilaat, jotka satunnaistettiin päivämäärästä 5.3.2019 lähtien.

† Full Analysis Set (FAS): OS-analyysiin otettiin mukaan kaikki potilaat (ITT- intention to treat-periaatteen mukaisesti) sen mukaan mihin ryhmään heidät oli satunnaistettu, riippumatta siitä mitä hoitoa he lopulta saivat. SOC: Nykyhoito

## Liite 5. Lopputulosmuuttujien määritelmät.

Outcome measure	Definition
<b>Alternate primary outcomes</b>	
OS	OS was defined as the time from randomisation to the date of death from any cause.
rPFS	rPFS was defined as the time from the date of randomisation to the date of radiographic disease progression (as outlined in PCWG3 Guidelines (Scher et al (2016)) or death from any cause.
<b>Key secondary outcomes</b>	
Time-to-first SSE	Time to first SSE was defined as the time (in months) from the date of randomisation to the date of the SSE (first new symptomatic pathological bone fracture, spinal cord compression, tumour-related orthopaedic surgical intervention, requirement for radiation therapy to relieve bone pain) or death from any cause.
HRQoL	For HRQoL analyses, patient-reported outcomes (PROs) were assessed using the questionnaires: <b>EQ-5D-5L</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D-5L is a 5-item, self-reported questionnaire comprised of 5 domains of health: mobility, ability to self-care, ability to undertake usual activities, pain and discomfort, and anxiety and depression. Patients may indicate impairment in each domain according to five levels: no problems, slight problems, moderate problems, severe problems, and extreme problems.</li> </ul> <b>FACT-P</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>FACT-P is a 39-item, self-reported questionnaire intended for people with prostate cancer aged 18 years and older. It is composed of 5 subscale domains: physical well-being, social/family well-being, emotional well-being, functional well-being, and prostate cancer subscale. The total score ranges 0–156.</li> </ul> <b>BPI-SF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>BPI-SF is a 9-item, self-reported questionnaire intended to evaluate the severity of a patient's pain and the impact that pain has upon their daily functioning.</li> </ul>
<b>Other secondary outcomes</b>	
ORR	ORR was defined as the proportion of patients with a Best Overall Response (BOR) of Complete Response (CR) or Partial Response (PR) based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1 response per central review assessment.
DCR	DCR was defined as the proportion of patients with BOR of CR, PR, or Stable disease according to RECIST v1.1 response per central review assessment.

Outcome measure	Definition
DOR	DOR was defined as the duration between the date of first documented BOR of CR or PR and the date of first documented radiographic progression or death due to any cause.

The following rules were taken into account to define the BOR: CR = at least 2 determinations of CR at least 4 weeks apart; PR = at least 2 determinations of PR or better (i.e. CR) at least 4 weeks apart (and not qualifying for CR); Stable disease = at least 1 Stable disease assessment or better (i.e. CR or PR) > 6 weeks after first dose of randomised treatment (and not qualifying for CR or PR); PD = PD at first evaluable scan after first dose of randomised treatment (and not qualifying for CR, PR or Stable disease).

Abbreviations: AE: adverse event; BOR: best overall response; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CR: complete response; CT: computerised tomography; EQ-5D-5L: EuroQol 5-dimensions 5-level; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HRQoL: health-related quality of life; MRI: magnetic resonance imaging; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3; PD: progressed disease; PR: partial response; PRO: patient reported outcome; PSA: prostate specific antigen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; rPFS: radiographic progression-free survival; SAE: serious adverse event; SSE: symptomatic. Source: Sartor et al. (2021), Scher et al (2016).

**Liite 6.** RWD-kohortin ja VISION-tutkimuksen populaation keskeisimmät lähtötilanteen ominaisuudet.

Characteristic		VISION (FAS) (n = 831)
Median age (range), years		71.0 (40–95)
Ethnicity, White British %		86.8 <sup>c</sup>
ECOG ≤1, n (%)		768 (92.4)
Presence of bone metastases, n (%)		760 (91.5)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; RWE: real-world evidence.

**Liite 7.** Verkostometanalyysiin mukaan otettujen tutkimusten kuvailu.

Taulukko poistettu
--------------------

Taulukko poistettu

Taulukko poistettu

**Liite 8.** Duration of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 exposure in PSMA-617-01 and summary of cycles (FAS Safety Analysis Set) (10)

	<b>177Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N = 529</b>
<i>Duration of exposure (months)</i>	
Mean (SD)	6,3 (2,4)
Median	6,9
Min-Max	0,3-10,2
<i>Number of cycles started by patient</i>	
Mean (SD)	4,5 (1,7)
Median	5,0
Min-Max	1-6
<i>Number of cycles started by patient, n (%)</i>	
1 cycle	33 (6,2)
2 cycles	57 (10,8)
3 cycles	81 (15,3)
4 cycles	69 (13,0)
5 cycles	43 (8,1)

	177Lu-PSMA-617+BSC/BSoC N = 529
6 cycles	246 (46,5)
<i>Average duration of treatment cycles (months)</i>	
Mean (SD)	1,4 (0,1)
Median	1,4
Min-Max	0,3-2,4
<i>Patients with at least one cycle delayed, n (%)</i>	93 (17,6)
<i>Number of cycles delayed</i>	
N	93
Mean (SD)	1,2 (0,5)
Median	1,0
Min-Max	1-3
<i>Reason for delay of cycle(s)<sup>1</sup>, n (%)</i>	
Delayed due to scheduling purposes	56 (10,6)
Delayed due to AE	40 (7,6)
<i>Overall extent of 177Lu-PSMA-617 exposure</i>	
<i>Cumulative dose (GBq)</i>	
Mean (SD)	33,4 (12,8)
Median	37,5
Min-Max	7,0-48,3
<i>Dose intensity (GBq/month)</i>	
Mean (SD)	5,5 (1,2)
Median	5,5
Min-Max	3,1-25,3
<i>Relative dose intensity (%)</i>	
Mean (SD)	104,5 (21,9)
Median	102,6
Min-Max	90,5-471,3
<sup>1</sup> n = 93 A patient may be counted in more than one row for reason for delay of cycle. 177Lu-PSMA-617 cycles are once every 6 weeks for a maximum of 6 cycles. Source: [Study PSMA-617-01–Table 14.3.5.2.1.1], [Study PSMA-617-01–Table 14.3.5.5.1]	

### Liite 9. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät Pluvicto-hoitoa PSMA-positiivisen metastaattisen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, joissa vertailua ei ollut tehty nykyhoitoon tai kabatsitakselihoitoon, jotka eivät olleet kolmannen hoitolinjan tutkimuksia, ja joissa potilaat eivät olleet saaneet aikaisemmin taksaanipohjaista kemoterapiaa.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 3.1.2023. Hakutermit: lutetium vipivotide tetraxetan OR Lu 177-PSMA-617 OR 177Lu-PSMA-617 | Phase 2, 3, 4

Hakutuloksia löytyi 22 kappaletta, joista yksi tutkimus oli VISION, lähempään tarkasteluun otettiin 0 tutkimusta, ja 21 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 2)
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 2)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT03042468
- Tutkimuksessa ei ollut relevanttia vertailua (n = 3)
- Tutkimuksen potilaat eivät olleet saaneet taksaanipohjaista kemoterapiaa tai androgeenireseptorireitin estäjiä (n = 4)
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 5)
- Ei koskenut kyseistä valmistetta (n = 3)
- Faasin 1 tutkimus (n = 1)

**Liite 10.** Myyntiluvan haltijan mallin oheishoitojen tietoja.

**Liitetaulukko 10a.** Oheishoitoja saaneiden potilaiden osuudet.

Taulukko poistettu

**Liitetaulukko 10b.** Oheishoitojen keskimääräiset kestot hoitohaaroissa.

Taulukko poistettu

**Liite 11.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin haittatapahtumien yleisyydet ja kustannukset.



**Liitetaulukko 11a.** Haittatapahtumien yleisyys ja kustannukset myyntiluvan haltijan mallissa.

Taulukko poistettu

**Liitetaulukko 11b.** SSE-tapahtumien yleisyys ja kustannukset myyntiluvan haltijan mallissa.

Taulukko poistettu

**Liite 12.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

Taulukko poistettu

**Liite 13.** Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.



**Liitekuvio 13a.** Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia verrattaessa Pluvicto-hoitoa kabatsitakseliin.

Kuvio poistettu

**Liitekuvio 13b.** Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysoanalyysin tuloksia verrattaessa Pluvicto-hoitoa nykyhoitoon.

**Liitetaulukko 13c.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat  $\pm$  10 % perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Taulukko poistettu

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

ISBN 978-952-7299-49-4

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus  
Säkerhets- och utvecklingscentret  
för läkemedelsområdet  
Finnish Medicines Agency