

# Nintedanib en docetaxel als tweedelijns behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief werden behandeld in de loop van de tijd metastasen op afstand. Voor deze patiënten (WHO PS 0-2) is de standaard voor eerstelijns palliatieve behandeling platinumbevattende chemotherapie. Bij progressie is er bij patiënten in goede klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van deze behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (LUME-Lung 1) vergelijkt het effect van toevoeging van nintedanib aan een standaard tweedelijns behandeling met docetaxel bij patiënten met stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom met ziekteprogressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.<sup>1</sup> Nintedanib is een tyrosinekinaseremmer van meerdere receptoren: VEGFR, FGFR en PDGFR. De EMA heeft op basis van de resultaten besloten nintedanib (in combinatie met docetaxel) te registreren voor de indicatie adenocarcinoom.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale fase III-studie (multicenter) betreft de tweedelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, waarbij nintedanib-docetaxel wordt vergeleken met docetaxel alleen bij patiënten met progressieve ziekte na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.

## 2. Vergelijk met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn *Niet-kleincellig longcarcinoom* (versie 2.3 d.d. 18 december 2015, IKNL / Landelijke Werkgroep Longtumoren) stelt dat patiënten met WHO PS 0-2 die ziekteprogressie hebben na een eerstelijns behandeling een tweedelijns behandeling met mono-chemotherapie aangeboden dienen te krijgen. Het is aangetoond dat met deze behandeling de OS wordt verlengd en kwaliteit van leven wordt verbeterd. De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de keuze van de chemotherapie en geeft aan dat positieve effecten zijn aangetoond voor zowel docetaxel, topotecan, pemetrexed als erlotinib, met dien verstande dat pemetrexed niet effectief is bij plaveiselcelcarcinoom. In Nederland is de meestgebruikte tweedelijns behandeling 4 cycli docetaxel. Recentelijk is aangetoond dat tweedelijns behandeling met nivolumab de overleving van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom die in goede conditie zijn (WHO PS 0-1) significant verlengt in vergelijking met docetaxel.<sup>2</sup> Voor deze indicatie heeft de commissie BOM een positief advies uitgebracht.<sup>3</sup> Ten tijde van het ontwerpen van de LUME-Lung 1-studie waren deze resultaten nog niet bekend.

## 3. Methoden en Kwaliteit van de studie

LUME-Lung 1 is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale fase III-studie (multicenter) waarin tussen december 2008 en februari 2011 in totaal 1.314 patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen docetaxel en nintedanib (n = 655) en docetaxel en placebo (n = 659). Patiënten (leeftijd  $\geq$  18 jaar, ECOG PS 0-1) met stadium IIIb/IV longcarcinoom met progressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie en meetbare →

ziekte volgens RECIST 1.0 kwamen in aanmerking voor de studie. De belangrijkste exclusiecriteria waren actieve hersenmetastasen (< 4 weken stabiel, geen effectieve voorafgaande radiotherapie, symptomatisch, gebruik van anti-convulsiva), eerdere behandeling met docetaxel of met VEGFR-remmers (uitgezonderd bevacizumab), holtevormende/necrotiserende tumoren, centrale tumoren met tekenen van ingroei in grote thoracale vaten bij radiologisch onderzoek, recente (< 3 maanden) klinisch significante hemoptoë, en klinisch significante trombose of bloeding (< 6 maanden). Patiënten die meer dan één lijn systemische behandeling voor gemetastaseerde ziekte hadden gehad werden geëxcludeerd.

Patiënten werden behandeld met docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 en nintedanib of placebo 2 d.d. 200 mg oraal op dag 2-21 van een 3-wekelijkse cyclus tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Bij toxiciteit door nintedanib waren 2 dosisreducties toegestaan (tot respectievelijk 150 en 100 mg); dosisreductie van docetaxel was volgens label. Patiënten die vanwege toxiciteit docetaxel moesten stoppen konden doorgaan met nintedanib-placebo wanneer ze minimaal 4 kuren docetaxel hadden gehad. Patiënten die nintedanib-placebo moesten stoppen vanwege toxiciteit konden doorgaan met docetaxel. De randomisatie was gestratificeerd voor ECOG PS (0 versus 1), eerdere behandeling met bevacizumab, histologie (plaveiselcelcarcinoom versus non-plaveiselcelcarcinoom) en aanwezigheid van hersenmetastasen.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) (tijd van randomisatie tot progressie of overlijden bepaald door centrale onafhankelijke review). Het belangrijkste secundaire eindpunt was OS. Andere secundaire eindpunten waren PFS bepaald door de onderzoeker, tumorrespons (onafhankelijk en bepaald door onderzoeker), veiligheid en verdraagbaarheid. Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.0 elke 6 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 3.0. De studie had 90 procent power om een PFS-voordeel met een *hazard ratio* (HR) van 0,78 vast te stellen met een tweezijdig 5-procent significantieniveau, uitgaande van een mediane OS van 9 maanden in de controlegroep. Voor deze primaire analyse moesten 713 PFS-events worden waargenomen. Daarnaast zou, met 1.151 sterfgevallen, de studie

80 procent power hebben om een OS-voordeel met een HR van 0,85 vast te stellen. Een interim-analyse voor PFS was gepland na ongeveer 365 events (50 procent van het totaal benodigde aantal) en ook voor OS werd rekening gehouden met een tussentijdse analyse. Om de type I-fout ( $\alpha$ ) te beheersen, werd OS alleen bepaald wanneer een statistisch significant PFS-voordeel werd gevonden bij primaire analyse en bij bevestiging hiervan ten tijde van de uiteindelijke OS-analyse. De OS-analyse werd gedaan in een vooraf gespecificeerde stapsgewijze volgorde: adenocarcinoom met progressie tijdens of kort na eerstelijns behandeling (gedefinieerd als tijd tussen start eerstelijns behandeling en progressie minder dan 9 maanden), gevolgd door een analyse bij alle adenocarcinoompatiënten en uiteindelijk in de totale groep onafhankelijk van histologie. Deze stapsgewijze analyse werd prospectief in de studie ingevoerd na de eerste PFS-analyse, maar voorafgaand aan de finale OS-analyse. De vergelijking tussen de experimentele behandeling en controle werd uitgevoerd met een gestratificeerde logranktoets alsmede een gestratificeerde *Cox proportional hazard analysis*.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van behandeling

Van de 1.773 patiënten die werden gescreend voor de studie werden 1.314 gerandomiseerd. De belangrijkste redenen voor exclusie waren vaststelling van nieuwe hersenmetastasen (n = 151), holtevormende of necrotische tumor (n = 82), geen meetbare ziekte volgens RECIST (n = 62), afwijkende levertests (n = 26) en problemen met beeldvorming (n = 122). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen. De mediane

Nintedanib	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	1 maart 2015 (adenocarcinoom)
totale behandelkosten	€ 11.322

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
• winst progressievrije overleving primair eindpunt	3,4 vs 2,7 maanden HR: 0,79; 95%-BI: 0,68-0,92; P = 0,0019	-
• winst totale overleving secundair eindpunt	10,1 vs 9,1 maanden HR: 0,94; 95%-BI: 0,83-1,05; P = 0,272	-
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>		onbekend
<b>Bijwerkingen</b>		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
<b>Kwaliteit van leven</b>		
• QoL (door patiënt gerapporteerd)		+
<b>Impact van behandeling</b>		
• acceptabele behandellast		+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 3.330 per 28 dagen totale behandelkosten: € 11.322	

Tabel 1. Resultaten van LUME-Lung 1 afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2016.

follow-up was 7,1 maanden (IQR: 3,8-11,0) voor de primaire PFS-analyse en 31,7 maanden (27,8-36,1) voor de uiteindelijke OS-analyse. De mediane behandelduur was 3,4 maanden (IQR: 1,4-6,2) in de docetaxel-nintedanib-arm en 2,8 maanden (IQR: 1,4-5,4) in de docetaxel-placebo-arm. Het mediane aantal docetaxel-kuren was 4 in beide armen. Het primaire eindpunt van de studie, de mediane PFS, bedroeg 3,4 maanden (95%-BI: 2,9-3,9) in de docetaxel-nintedanib-arm en 2,7 maanden (95%-BI: 2,6-2,8) in de docetaxel-placebo-arm (HR: 0,79; 95%-BI: 0,68-0,92; P = 0,0019). Deze resultaten waren vergelijkbaar voor patiënten met plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom. Op het moment van uiteindelijke OS-analyse was de HR voor PFS 0,85 (95%-BI: 0,75-0,96; P = 0,0070). Het secundaire eindpunt van deze studie, OS voor de gehele studie-groep, was niet significant verschillend (10,1 versus 9,1 maanden; HR: 0,94; 95%-BI: 0,83-1,05; P = 0,272).

In de groep patiënten met plaveiselcelcarcinoom werd geen verschil in OS gezien (HR: 1,01; 95%-BI: 0,85-1,21).

In de totale groep patiënten met adenocarcinoom bedroeg de mediane OS 12,6 maanden in de docetaxel-nintedanib-arm en 10,3 maanden in de docetaxel-placebo-arm (HR: 0,83; 95%-BI: 0,70-0,99; P = 0,0359). Dit effect was consistent voor de meeste geteste subgroepen. De PFS was ook significant langer met een HR van 0,77 (95%-BI: 0,62-0,96; P = 0,0193).

Een vooraf geplande subgroepenanalyse betrof patiënten met adenocarcinoom met progressie binnen 9 maanden na het starten van eerstelijns therapie; in deze groep bedroeg de mediane OS 10,9 maanden in de docetaxel-nintedanib-arm en 7,9 maanden in de docetaxel-placebo-arm (HR: 0,75, 95%-BI: 0,60-0,92; P = 0,0073). Behandelgerelateerde bijwerkingen die vaker voorkwamen in de docetaxel-nintedanib-arm waren diarree →

(alle graden: 42 versus 22 procent; graad  $\geq$  3: 7 versus 3 procent), verhoging ALAT (alle graden: 29 versus 8 procent; graad  $\geq$  3: 8 versus 1 procent), misselijkheid (alle graden: 24 versus 18 procent), verhoging ASAT (alle graden: 23 versus 7 procent; graad  $\geq$  3: 3 versus 1 procent), verminderde eetlust (alle graden: 22 versus 16 procent; graad  $\geq$  3: 1 versus 1 procent) en braken (alle graden: 17 versus 9 procent; graad  $\geq$  3: 1 versus 1 procent). Belangrijkste reden voor dosisreductie van docetaxel was hematologische toxiciteit en voor dosisreductie van nintedanib gastro-intestinale toxiciteit en verhoging van transaminasen. De analyse van *patient related outcome measures* (PROM's) liet geen verslechtering zien van de patiënten in de docetaxel-nintedanib-arm in vergelijking met de docetaxel-placebo-arm.<sup>4</sup>

## Discussie

Deze studie is positief voor het primaire eindpunt PFS in de algehele studiepopulatie stadium IIIb/IV niet-kleincellig carcinoom en goede WHO-PS (0-1) en een lijn voor behandeling met een HR van 0,79. Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Deze verlengde PFS resulteert niet in een verlenging van OS. Toevoeging van nintedanib aan docetaxel leidt tot meer frequente toxiciteit, hoewel de toename in ernstige toxiciteit meevalt en dit niet leidde tot verslechtering van kwaliteit van leven.<sup>4</sup>

Van belang is dat de EMA-goedkeuring voor nintedanib (in combinatie met docetaxel) in de tweedelijns behandeling enkel het adenocarcinoom betreft. Deze groep patiënten was vooraf bepaald voor analyse van OS. De huidige PASKWIL-criteria staan afzonderlijke beoordeling van deze subgroepanalyse niet toe.

## 5. Kosten

Nintedanib wordt dagelijks oraal ingenomen in een dosering van 2 d.d. 200 mg tot progressie. De kosten voor 28 dagen bedragen 3.330 euro (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 18 maart 2016). De mediane behandelduur was 3,4 maanden. De mediane behandelingsduur voor patiënten met adenocarcinoom staat niet vermeld in de publicatie.

## Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV longcarcinoom en een goede WHO-PS (0-1) geeft tweedelijns behandeling met nintedanib toegevoegd aan docetaxel een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS met 0,7 maanden: 3,4 maanden (95%-BI: 2,9-3,9) versus 2,7 maanden (95%-BI: 2,6-2,8) (HR: 0,79; 95%-BI: 0,68-0,92; P = 0,0019).

Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De huidige PASKWIL-criteria staan beoordeling van de subgroepanalyse waarop de EMA-registratie is gebaseerd niet toe. De combinatiebehandeling geeft meer bijwerkingen. ←

## Referenties

- 1 Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):143-55.
- 2 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
- 3 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.
- 4 Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(3):317-26.