

# $^{177}\text{Lu}$ -dotatate als tweedelijns behandeling van midgut neuro-endocriene tumoren

## Inleiding

Neuro-endocriene tumoren (NET) zijn zeldzame tumoren die uitgaan van neuro-endocriene cellen van de gastro-intestinale tractus, long of pancreas. De meeste NET komen voort uit het jejunum, ileum of proximale colon en worden in de Engelstalige literatuur aangeduid als *midgut NET*. De enige behandeling met curatieve intentie is chirurgische resectie. In geval van gemetastaseerde ziekte is de 5-jaars-overleving minder dan 50 procent. Een NET is functioneel als er klachten zijn door hormonale hypersecretie (zoals opvliegers en diarree). De somatostatine-analoga octreotide LAR en lanreotide hebben een positief effect op de progressievrije overleving (PFS), met behoud van kwaliteit van leven bij patiënten met een al dan niet-functionele NET. Bij progressieve ziekte tijdens behandeling met somatostatine-analoga van niet-functionele NET is tweedelijns behandeling met everolimus beschikbaar. Lanreotide en everolimus werden eerder door de commissie BOM beoordeeld. Sinds 1992 worden radioactief gelabelde somatostatine-analoga gebruikt als tweedelijns 'doelgerichte radiotherapie', waarbij de radionucliden rechtstreeks in de tumorcel hun effect uitoefenen. Er zijn verschillende radionucliden gebruikt, zoals  $^{111}\text{In}$ -DTPA<sup>o</sup>-octreotide en  $^{90}\text{Y}$ -DOTA<sup>o</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide en het meest recent  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>o</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotaat ( $^{177}\text{Lu}$ -dotatate). Lutetium-177 is een radionuclide met bèta- en gammastraling. Behandeling van NET uitgaande van de tractus digestivus liet eerder veelbelovende resultaten zien.<sup>3</sup> In de nu te bespreken studie werd  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate als tweedelijns behandeling vergeleken met hoge dosering octreotide LAR.<sup>4</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze fase III-studie werd  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate vergeleken met hoge dosering octreotide LAR als tweedelijns behandeling bij patiënten met een *midgut NET* die progressie hadden tijdens eerstelijns behandeling met octreotide LAR.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor neuro-endocriene tumoren uit 2013 stelt dat zowel patiënten met een niet-functionele als patiënten met functionele gemetastaseerde NET in aanmerking komen voor primaire behandeling met somatostatine-analoga.<sup>5</sup> Bij ziekteprogressie wordt deze behandeling in geval van een functionele NET gecontinueerd ten behoeve van symptoombestrijding, maar in geval van een niet-functionele NET wordt dit middel dan gestaakt. De richtlijn doet geen uitspraken over tweedelijns behandeling met een verhoogde dosis van 60 mg octreotide per 4 weken, hetgeen in deze studie de vergelijkende arm is.

Hoewel er geen duidelijke dosisreponsrelatie is aangetoond tussen het antitumoreffect en de dosering van octreotide LAR, wordt in de klinische praktijk bij progressie nogal eens de dosis octreotide LAR verhoogd of het toedieningsinterval verkort. Derhalve wordt de controlearm in deze studie acceptabel geacht.

Radionuclidetherapie wordt in de Nederlandse richtlijn veelbelovend geacht. De richtlijn noemt everolimus nog niet als mogelijkheid voor tweedelijns therapie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De in dit rapport besproken NETTER-1-studie betreft een gerandomiseerde fase III-studie (open label) waarin patiënten met een *midgut NET* die ziekteprogressie hadden tijdens eerstelijns behandeling met octreotide LAR 1:1 gerandomiseerd werden tussen behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate in combinatie met octreotide LAR 30 mg en een hoge dosering octreotide LAR 60 mg eenmaal per 4 weken. Inclusiecriteria voor deze studie waren ziekteprogressie in een periode van maximaal 3 jaar tijdens behandeling met octreotide LAR (20-30 mg) eenmaal per 3 tot 4 weken, een Karnofsky-performancescore  $\geq 60$ , een goed gedifferentieerde tumor, en centraal bevestigde expressie →

van somatostatinerceptoren op alle ‘target-afwijkingen’. De tumorhistologie werd ingedeeld in 3 groepen op basis van de Ki-67-index (een marker voor celproliferatie) bij immuno-histochemisch onderzoek: laaggradig (Ki-67 0-2 procent), intermediair (3-20 procent) en hooggradig (> 20 procent). Targetlaesies werden geselecteerd op een CT- of MRI-scan en de expressie van somatostatinerceptoren werd bepaald met een somatostatinerceptorscintigram die maximaal 24 weken voor randomisatie was gemaakt. De CT-scans, MRI-scans en somatostatinerceptorscintigrammen werden centraal herbeoordeeld.

De belangrijkste exclusiecriteria waren een creatininegehalte  $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ , een hemoglobinegehalte  $< 4,8 \text{ mmol/l}$ , leukocyten  $< 2,0 \cdot 10^9/\text{l}$ , en trombocyten  $< 75 \cdot 10^9/\text{l}$ , een bilirubinegehalte  $> 3 \times \text{ULN}$ , behandeling met meer dan 30 mg octreotide LAR / 3-4 weken, chirurgie, transarteriële leverbehandeling en of chemotherapie gedurende de laatste 12 weken voor randomisatie, en eerdere radionuclide-therapie.

De behandeling bestond uit 4 infusen met  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate, 7,4 GBq intraveneus gegeven in 30 minuten, iedere 8 weken. De dag na infusie kregen alle patiënten 30 mg octreotide LAR toegediend voor symptoomcontrole; na afronding van de 4  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate-infusen werd octreotide LAR 30 mg iedere 4 weken gecontinueerd. Om nierschade te voorkomen kregen patiënten rondom de radionuclidetherapie een infuus met aminozuren. De controlearm werd behandeld met hoge dosering octreotide LAR (60 mg iedere 4 weken). De behandeling werd gecontinueerd tot progressie, onacceptabele bijwerkingen, wens van de patiënt of overlijden. In beide groepen mocht octreotide sc worden gegeven voor het bestrijden van hormoongerelateerde symptomen.

De randomisatie werd gestratificeerd voor de mate van somatostatinerceptorexpressie op het scintigram (graad 2-4 op een 4-puntsschaal volgens Krenning) en de duur dat patiënten een stabiele dosering octreotide LAR hadden gehad ( $\leq 6$  maanden of  $> 6$  maanden). Het primaire eindpunt van de studie was PFS, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie vastgesteld door onafhankelijke beoordeling of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Secundaire eindpunten waren responskans, overleving (OS), veiligheid en bijwerkingen. Responseevaluatie werd iedere 12 weken verricht met MRI of CT conform *RECIST 1.1*. Veiligheid werd regelmatig (iedere 2 tot maximaal iedere 12 weken) beoordeeld en gegradeerd volgens *NCI-CTC AE 4.03*.

Met de verwachting dat de mediane PFS in de  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate-groep 30 maanden zou zijn en in de octreotide LAR 60-groep 14 maanden, waren 124 patiënten en ten minste 74 events nodig om dit met 90 procent power en een alfa van 5 procent vast te stellen. Om ook een relevant effect op overleving aan te kunnen tonen werd het aantal patiënten uitgebreid tot 230. Hiermee kon met een power van 80 procent en een alfa van 5 procent een verbetering van de mediane OS van 32 naar 50 maanden worden vastgesteld, uitgaande van een inclusieduur van 18 maanden en follow-up van 60 maanden. Bij de analyse van de PFS werd een geplande interim-analyse van OS verricht.

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

Tussen september 2012 en januari 2016 werden in 41 centra in Europa en de Verenigde Staten 316 patiënten gescreeend en 229 patiënten gerandomiseerd. In de  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate-groep kregen 5 patiënten geen behandeling en in de LAR 60-groep 3 patiënten. Daarmee werden in totaal 221 patiënten behandeld: 111 in de  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate-groep en 110 in de LAR 60-groep. De patiëntenkarakteristieken waren vergelijkbaar in beide groepen. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar; 83 procent van de patiënten had levermetastasen, 62 procent lymfe-

$^{177}\text{Lu}$ -dotatate als tweedelijns behandeling van midgut NET	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	niet beschikbaar
totale behandelkosten	nog niet bekend

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst progressievrije overleving (primair eindpunt) • winst totale overleving (secundair eindpunt)	niet bereikt versus 8,4 maanden HR: 0,21; 95%-BI: 0,13-0,33; P < 0,001 data niet matuur	+ + ? ?
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	niet bekend	?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	0%	+ + +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	geen analyse verricht	?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		+
<b>Medicijnkosten</b>	nog niet bekend	

Tabel 1. Resultaten van de NETTER-1-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

kliermetastasen en circa 10 procent mesenteriale metastasen, en 81 procent van de patiënten had eerder chirurgie ondergaan. Andere voorbehandelingen waren chemotherapie (circa 10 procent), doelgerichte therapie (16 procent) en embolisatie (14 procent). Verder had 1 patiënt eerder radionuclidetherapie ondergaan, terwijl dit een exclusiecriteria was. In de tekst wordt niet vermeld hoeveel patiënten hormoongerelateerde symptomen of een carcinoidsyndroom hadden; de mediane 5-HIAA-excretie was in beide groepen licht verhoogd.

Bij analyse van het primaire eindpunt was de mediane PFS nog niet bereikt in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep en bedroeg deze 8,4 maanden (95%-BI: 5,8-9,1) in de LAR 60-groep (HR: 0,21; 95%-BI: 0,13-0,33; P < 0,001). De geschatte PFS op 20 maanden was 65,2 procent (95%-BI: 50,0-76,8) in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-

groep en 10,8 procent (95%-BI: 3,5-23) in de LAR 60-groep. Het voordeel in PFS werd in alle geprespecificeerde subgroepen gezien.

In de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep waren 14 patiënten overleden en in de LAR 60-groep 26 patiënten (HR = 0,4; P = 0,004). De follow-up was nog niet lang genoeg om mediane overlevingscijfers te kunnen beschrijven. Het responspercentage bedroeg in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep 18 procent en in de LAR 60-groep 3 procent. In totaal 77 procent van de patiënten in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep kreeg alle 4 injecties.

Bijwerkingen kwamen voor bij 95 procent in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep en 84 procent in de LAR 60-groep. Graad 3-4 bijwerkingen traden vaker op in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep (41 procent) dan in de LAR 60-groep (33 procent) (P = 0,01). Vooral misselijkheid, braken en vermoeidheid kwamen vaker →

voor, en er was ook significant meer hematologische toxiciteit. Er werd geen nierschade gezien. Bij 1 patiënt in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep werd later een myelodysplastisch syndroom gezien (0,9 procent). Stoppen van de behandeling door bijwerkingen gebeurde bij 5 procent in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep en bij geen van de patiënten in de LAR 60-groep.

### Discussie

In deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een gemetastaseerd *midgut* NET – met ziekteprogressie binnen 3 jaar tijdens een gebruikelijke dosering octreotide LAR – geeft tweedelijns behandeling met <sup>177</sup>Lu-dotatate in combinatie met octreotide LAR 30 mg/4 weken een langere PFS dan behandeling met een hoge dosering octreotide LAR 60 mg/4 weken. Het geschatte percentage patiënten dat geen ziekteprogressie heeft op 20 maanden is 65,2 procent versus 10,8 procent; de mediane PFS in de <sup>177</sup>Lu-dotatate-groep is nog niet bereikt en bedraagt 8,4 maanden in de LAR 60-groep (HR: 0,21; 95%-BI: 0,13-0,33). Het primaire eindpunt PFS voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De overlevingsdata zijn nog niet voldoende rijp om een beoordeling te kunnen geven. Zoals eerder gesteld is er geen formeel bewijs van (toegevoegde) antitumoreffectiviteit van de in deze studie gebruikte hoge dosering octreotide LAR in de controlegroep. Feit is dat ophogen van de dosering of verkorten van het interval vaak gebeurt in de dagelijkse praktijk, en dit zal waarschijnlijk niet slechter zijn dan continueren van dezelfde dosering ter symptoomcontrole. Omdat een laaggradige NET soms een langdurig stabiel ziekteverloop kan vertonen zonder interventies, is het belangrijk voor start van een eventuele systemische behandeling een goede inschatting te maken van de te verwachten winst ten opzichte van de mogelijke (langetermijn)bijwerkingen. Een vergelijking tussen de effectiviteit en bijwerkingen van <sup>177</sup>Lu-dotatate met everolimus als hogere lijns behandeling is niet mogelijk.

### 5. Kosten

<sup>177</sup>Lu-dotatate komt beschikbaar onder de merknaam Lutathera. De kosten van dit commerciële <sup>177</sup>Lu-dotatate zijn nog niet bekend. De kosten van octreotide LAR 60 mg bedragen 3.059 euro per 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 12 november 2017)

### Conclusie

In deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een *midgut* NET met ziekteprogressie binnen 3 jaar tijdens een gebruikelijke dosering octreotide LAR geeft tweedelijns behandeling met <sup>177</sup>Lu-dotatate in combinatie met octreotide LAR 30 mg/4 weken een langere PFS dan behandeling met een hoge dosering octreotide LAR 60 mg/4 weken (HR: 0,21; 95%-BI: 0,13-0,33; P < 0,001). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

### Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Lanreotide bij de palliatieve behandeling van enteropancreatische neuro-endocriene tumoren. *Med Oncol* 2015;18(5):29-32.
- 2 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Everolimus bij niet-functionele neuro-endocriene tumoren van pulmonale of gastro-intestinale oorsprong. *Med Oncol* 2016;19(9):47-50.
- 3 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124-30.
- 4 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin A, et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35.
- 5 Richtlijn Neuro-endocriene tumoren (versie 1.0). Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren, 11 november 2013 ([www.oncoline.nl/neuro-endocriene-tumoren](http://www.oncoline.nl/neuro-endocriene-tumoren)).