

Nintedanib – eine neue Behandlungsoption beim NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie

M. Filipits und R. Pirker

ZUSAMMENFASSUNG

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC), welches 80–85% aller Lungenkreberkrankungen repräsentiert, wird in etwa zwei Drittel der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In der Erstlinien-Therapie des metastasierten NSCLC sind platinhaltige Zweierkombinationen (bei nicht squamösen Karzinomen plus/minus Bevacizumab) und bei Patienten mit aktivierenden Mutationen im Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) die EGFR-gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitoren etabliert. Die Zweitlinien-Therapie zum Zeitpunkt der Progression erfolgt mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib oder bei Patienten mit ALK-positiven Karzinomen mit Crizotinib.

Mit Nintedanib steht nun ein neuer Wirkstoff zur Kombination mit Docetaxel in der Zweitlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidierten Adenokarzinomen zur Verfügung. Nintedanib ist ein oral verabreichter Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der spezifisch die Aktivität dreier an der Steuerung der Tumorangio-genese beteiligter Rezeptorfamilien – Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGFR), Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFR) und Platelet-Derived Growth Factor Receptors (PDGFR) – blockiert. Mit der LUME-Lung-1-Studie – Docetaxel plus Nintedanib oder Placebo – liegt nun die erste positive Phase-III-Studie für einen multiplen Angiokinasen-Inhibitor bei NSCLC-Patienten in der Zweitlinien-Therapie vor. Der primäre Endpunkt, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), wurde für den Nintedanib-Kombinationsarm gegenüber Docetaxel plus Placebo erreicht (3,4 vs. 2,7 Monate, HR 0,79, $p=0,0019$). In der präspezifizierten Gruppe der Patienten mit einem Adenokarzinom war auch das Gesamtüberleben (OS) in der Docetaxel-Nintedanib-Gruppe im Vergleich zu der Docetaxel-Placebo-Gruppe signifikant verlängert (12,6 vs. 10,3 Monate, HR 0,83, $p=0,0359$).

Das Nebenwirkungsprofil von Nintedanib ist mit der Möglichkeit zu individuellen Dosisanpassungen gut beherrschbar und spart einige für Angiogenesehemmer typische Nebenwirkungen weitgehend aus. Somit steht mit Nintedanib ein effektiver und gut tolerierter Wirkstoff für das Adenokarzinom der Lunge in der Zweitlinien-Kombinationstherapie zur Verfügung, der die Überlebenszeit signifikant verbessern kann.

Eigenschaften von Nintedanib

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Nintedanib beträgt zweimal täglich 200 mg per os an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel.

Aufnahme und Verteilung

C_{max}	50 ng/ml
t_{max}	nüchtern: 2 Stunden
	nicht nüchtern: 4 Stunden
$t_{1/2}$ (terminal)	13 bis 19 Stunden
Steady State Plasma- konzentration	spätestens nach einer Woche
Verteilungsvolumen	hoch (10.100 bis zu 25.400 l)
Clearance	8.180 ml/min
Plasmaproteinbindung	97,8%

Metabolisierung und Elimination

Der Metabolismus von Nintedanib ist weitgehend unabhängig vom Cytochrom-P450-(CYP)-Enzymsystem. Der Wirkstoff wird fast ausschließlich durch Methylesterspaltung zur freien Säure umgewandelt. Nach Konjugation mit Glucuronsäure wird das Abbauprodukt fast zur Gänze auf biliärem Weg mit dem Kot ausgeschieden.

1. Einleitung

In den Statistiken zur Mortalitätsrate von Tumorerkrankungen steht das Bronchialkarzinom in den Ländern der westlichen Zivilisation immer noch an erster Stelle (*American Cancer Society 2014*). Insbesondere das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), welches etwa 85% aller Lungenkrebskrankungen repräsentiert, wird in zirka zwei Drittel aller Fälle erst in einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Tumorstadium erkannt, was für die betroffenen Patienten eine schlechte Überlebensprognose bedeutet (*Ellis & Vandermeer 2011*). Eine Platin-basierte Zweierkombination (bei nicht squamösen Karzinomen plus/minus Bevacizumab) stellt den derzeitigen Standard in der Erstlinien-Therapie dar (*Sculier & Moro-Sibilot 2009*). Personalisierte Therapien mit den zielgerichteten Inhibitoren des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib sind indiziert bei im Tumorgewebe nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen. Inhibitoren der anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK) wie Crizotinib oder Ceritinib kommen ebenfalls nur für eine Minderheit der Patienten infrage, bei denen entsprechende ALK-Translokationen nachgewiesen wurden (*Weiss & Stichcombe 2013*).

Bei den meisten Patienten wird schon nach wenigen Monaten einer Erstlinien-Chemotherapie Tumorprogression beobachtet. Bis heute steht nur eine begrenzte Auswahl geeigneter Präparate für die Zweitlinien-Therapie des NSCLC zur Verfügung, wie zum Beispiel Docetaxel und Erlotinib für alle Histologieformen des NSCLC und Pemetrexed für Adenokarzinome (*Crinò & Metro 2014*). Verschiedene Kombinationen von Zytostatika mit zielgerichteten Therapien waren bislang enttäuschend.

Mit Nintedanib steht nun ein neuer Multikinase-Inhibitor zur Verfügung, der spezifisch die Aktivität von Rezeptorfamilien blockiert, die ganz wesentlich an der Steuerung der Tumorigenese beteiligt sind: Vascular Endothelial Growth Factor

Receptors 1, 2 und 3 (VEGFR-1, -2, -3), Fibroblast Growth Factor Receptors 1 und 2 (FGFR-1, -2 und -3), und Platelet-Derived Growth Factor Receptors α und β (PDGFR- α und - β ; *Hilberg et al. 2008, Rolfo et al. 2013*).

2. Wirkmechanismus

Nintedanib, auch bekannt unter der Substanzbezeichnung BIBF-1120, ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer, die ATP-Bindungsstelle reversibel blockierender Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der aufgrund seiner Struktur der neuen Klasse derivatisierter Indolinone zuzuordnen ist (*siehe Abbildung 1*).

Wie in vitro mittels spezifischer zellfreier Kinase-Assays gezeigt werden konnte, inhibiert Nintedanib im niedrigen nanomolaren Bereich (IC_{50} 10–100 nM) die Aktivität der drei Rezeptorvarianten des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGFR1, -2, -3), der Alpha- und Beta-Rezeptoren des Thrombozyten-abgeleiteten Wachstumsfaktors (PDGFR- α und PDGFR- β) sowie die Aktivität von drei der bekannten Rezeptoren des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGFR-1, -2, -3; *Hilberg et al. 2008*). In weiterführenden präklinischen Studien zeigte Nintedanib eine potente antiproliferative Wirkung auf drei für die Angiogenese relevanten Zelltypen: mikrovaskuläre Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Perizyten. Der Konzentrationsbereich für halbmaximale Inhibition der durch VEGF oder PDGF stimulierten Proliferation (Zellvermehrung), der sogenannte IC_{50} -Wert, lag zwischen 10 und 80 nMol/l (*Hilberg et al. 2008*).

Aufgrund des gegenüber reinen VEGFR-Inhibitoren breiteren Spektrums wirkt Nintedanib nicht nur der VEGF-stimulierten Invasion neuer Endothelien in das Tumorgewebe entgegen, sondern inhibiert auch die für die Stabilität und Funktion der Gefäße wichtige und von PDGF bzw. von FGF gesteuerte Umkleidung und Stabilisierung der Endothelien mit Perizyten und glatten Muskelzellen (*siehe Abbildung 2*).

3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik (*siehe Kasten S.1*) wurden der zitierten Primärliteratur entnommen und ggf. um Angaben aus der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ergänzt. Die bisher publizierten Daten können tlw. von Angaben der Fachinformation abweichen. (*Fachinformation Stand März 2015*).

Im Folgenden werden zugrunde liegende publizierte Studien-daten zusammengefasst.

Resorption und Verteilung. Wie sich in Phase-I-Studien zur kombinierten Zweitlinien-Therapie mit Pemetrexed zeigte, wurde die maximale Plasmakonzentration (C_{max} von ca. 45 ng/ml) bereits ein bis drei Stunden nach zweimaliger Verabreichung einer Dosis von 200 mg Nintedanib erreicht. Die AUC-Werte lagen bei 303 ng·h/ml, und die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde mit etwa 13 bis 19 Stunden (*Mross et al. 2010*) berechnet. Die Werte der Nintedanib-Exposition nach Verabreichung

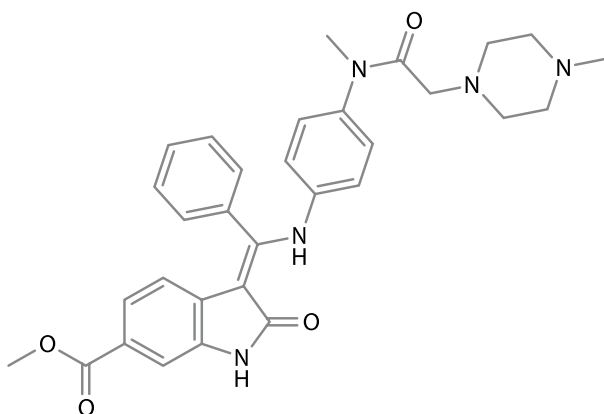


Abbildung 1. Chemische Struktur von Nintedanib
(Quelle: Hilberg et al. 2008)

verschiedener Dosierungen (50–450 mg einmal täglich und 150–300 mg zweimal täglich) belegten eine gute Dosisproportionalität. Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden spätestens nach einwöchiger Einnahme erreicht (Mross et al. 2010). Alle bisherigen Studien zeigten eine hohe Clearance (8.180 ml/min) und ein hohes Gewebsverteilungsvolumen von (10.100 bis zu 25.400 Liter, bezogen auf ein- oder zweimalige Gabe von 250 mg Nintedanib pro Tag, Ellis et al. 2010, Mross et al. 2010). Mehrere Phase-I/II-Studien zur Erstlinien-Kombinationstherapie von fortgeschrittenem NSCLC-Patienten (Stadium IIIB, IV) haben bestätigen können, dass weder die Pharmakokinetik von Nintedanib noch jene der zugleich verabreichten Chemotherapeutika wie zum Beispiel Carboplatin oder Paclitaxel durch die gemeinsame Verabreichung signifikant beeinflusst werden (Ellis et al. 2010, Doebele et al. 2012).

Metabolismus und Elimination. Der Metabolismus von Nintedanib erfolgt durch Methylesterspaltung und nachfolgender Konjugation mit Glucuronsäure, wonach das Abbauprodukt fast zur Gänze auf biliärem Weg mit dem Kot ausgeschieden wird (Stopfer et al. 2011). Somit ist der Metabolismus unabhängig von den Cytochrom-P450-Enzymen (CYP), was eine weitgehend problemlose Kombination mit anderen über das CYP-P450-Enzymsystem metabolisierten Chemotherapeutika wie Docetaxel oder Pemetrexed erlaubt. Auch in Tumorzellen wird Nintedanib intrazellulär durch Methylester-Spaltung in die funktionell weiterhin aktive freie Säure umgewandelt. Dies kann die lange Retention im Zytoplasma und eine – wie in vitro gezeigt – lang anhaltende Blockade der Rezeptor-Signalkaskade erklären (Hilberg et al. 2008).

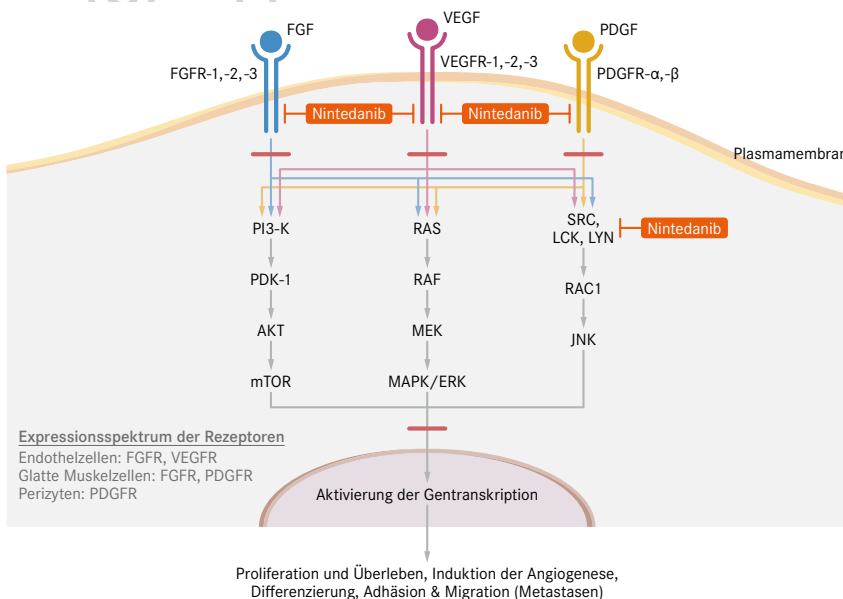
Arzneimittelinteraktionen. Nintedanib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). So kann die gleichzeitige Einnahme von starken P-gp-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut) die Plasmaspiegel von Nintedanib verringern. Entsprechend muss bei gleichzeitiger Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Erythromycin) mit deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Nintedanib gerechnet werden. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche. Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–18 Jahren liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung. Weniger als ein Prozent einer Nintedanib-Einzeldosis wird über die Nieren ausgeschieden. Eine Anpassung der Anfangsdosis ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung deshalb nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) gibt es keine Untersuchungen.

Leberfunktionsstörung. Nintedanib wird überwiegend biliär/fäkal (>90%) ausgeschieden. Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter



AKT=Proteinkinase B, ERK=Extracellular-signal Regulated Kinases; FGF(R)=Fibroblast Growth Factor (Receptor); JNK=c-Jun N-terminale Kinase; LCK=lymphocyte-specific protein tyrosine kinase; LYN=Lck/Yes Novel tyrosine kinase; MAPK=Mitogen-Aktiviert Proteine Kinase, MEK=MAPK/ERK-Kinase; mTOR=Mammalian Target of Rapamycin; PDGF(R)=Platelet-Derived Growth Factor (Receptor); PI3K=Phosphatidylinositol-3-Kinase; PDK-1=Phosphoinositol-dependent kinase-1; RAC1=RAS-ähnliches G-Protein; RAF=Serin-Threonin-Kinase (rapidly accelerated fibrosarcoma); RAS=G-Protein (Rat sarcoma virus proto-oncogene); SRC=zytosolische Tyrosinkinase (Rous sarcoma virus proto-oncogene); VEGF(R)=Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)

Abbildung 2. Wirkmechanismus von Nintedanib

(Quelle: Adaptiert nach Kalluri & Zeisberg 2006, Kim et al. 2009)

Leberfunktion nicht untersucht, weshalb Nintedanib bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B bzw. C) nicht empfohlen wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Da Nintedanib fetale Schäden beim Menschen verursachen kann, sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis eine angemessene Empfängnisverhütung anwenden. Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva wurden nicht untersucht.

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. In präklinischen Studien wurden kleine Mengen von Nintedanib und seiner Metabolite ($\leq 0,5\%$ der verabreichten Dosis) in der Milch von säugenden Ratten nachgewiesen. Das Stillen soll deshalb während der Therapie unterbrochen werden. Aus präklinischen Untersuchungen gibt es keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität. Zum Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4. Pharmakodynamik

4.1. Präklinische Pharmakodynamik

In einem Maus-Xenograft-Modell mit FaDu-Zellen (Kopfhals-Tumor [HNSCC]) zeigte Nintedanib in einer Dosierung von 50 bzw. 100 mg/kg Körpergewicht eine Hemmung des Tumorwachstums um 27 bzw. 11%. Mittels Anti-Endothelzell-Antikörpern (anti-MECA-32) konnte auch eine Verringerung der Gefäßdichte um nahezu 80% nach fünf Tagen Nintedanib (100 mg/kg) nachgewiesen werden. Auch die Anzahl an Perizyten und glatten Muskelzellen wurde signifikant um ca. 60% nach fünf Tagen verringert ($p < 0,001$; Hilberg et al. 2008). Nintedanib zeigte darüber hinaus in einem weiteren Xenograft-Transplantationsmodell mit der NSCLC-Zelllinie (Calu-6) oder in In-vivo-Versuchen mit Zellen anderer solider Tumore, wie zum Beispiel Nierenzell- (Caki-1), Kolon- (HT-29), Ovarial- (SKOV-3) und Prostatakarzinom (PAC-120), eine deutliche Tumorstimmungs- hemmung in der höheren Dosierung (Hilberg et al. 2008).

4.2. Klinische Pharmakodynamik

In mehreren Phase-I-Studien mit Nintedanib als Monotherapie für Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumorentitäten konnte die maximal tolerierte tägliche Dosis (MTD) auf zweimal 250 mg für Patienten mit kaukasischer und zweimal 200 mg für Patienten mit japanischer Herkunft festgelegt werden. Die Verteilung auf zwei Dosierungen wurde generell besser toleriert und führte auch zu einer vorteilhafteren Pharmakokinetik (Mross et al. 2010, Okamoto et al. 2010). Die ersten Phase-I-Studien mit NSCLC-Patienten bestätigten die MTD von zweimal 200 mg täglich (Ellis et al. 2010, Doebele et al. 2012). Die dosislimitierenden Toxizitäten traten im ersten Therapiezyklus auf (nur CTCAE-Grade 3) und waren im Wesentlichen

auf die Erhöhung der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase, ALT, und Aspartat-Aminotransferase, AST) und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Bauchschmerzen beschränkt (Ellis et al. 2010, Doebele et al. 2012).

5. Wirksamkeit

5.1. Phase-II-Studien

Die ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit lieferte eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie mit Nintedanib als Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC nach einer Platin-basierten Erstlinientherapie (Reck et al. 2011). Die Patienten erhielten entweder 150 mg (n=37) oder 250 mg Nintedanib (n=36) zweimal täglich. Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Sicherheit und die Ermittlung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) und des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) mit Nintedanib als Monotherapie. Interessanterweise ergab sich keine klare Überlegenheit der Wirksamkeit von Nintedanib in der höheren Dosierung. Das mittlere PFS in beiden Patientengruppen war 6,9 Wochen, und das mittlere Überleben betrug 21,9 Wochen. Allerdings war das PFS für Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-(ECOG)-Performance-Status 0–1 (n=56) mit 11,6 Wochen signifikant länger als bei Patienten mit ECOG-Stufe 2 (n=17), die ein PFS von sechs Wochen zeigten. Dies traf unabhängig von der Tumorphistologie (squamöse versus nicht squamöse Karzinome) auf alle Patienten dieser Gruppen zu. Das Überleben der Patienten beider Dosierungsschemata wurde mit 21,9 Wochen errechnet, wobei Patienten mit ECOG-Einstufung 0–1 ein deutlich längeres Überleben von 37,7 Wochen hatten. Bei 46% der Patienten bewirkte Nintedanib eine Krankheitsstabilisierung in der ECOG-0–1-Subgruppe bei 59% der Patienten. Bemerkenswert war eine partielle Regression des Tumors um 74% für einen Zeitraum von neun Monaten bei einem Patienten aus der 250 mg-Dosisgruppe. Vier Patienten erreichten eine maximale Reduktion der Tumorgröße um 25% (Reck et al. 2011).

5.2. Phase-III-Studien

5.2.1. LUME-Lung 2

In der randomisierten, multinationalen, placebokontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie, LUME-Lung 2, wurde die Kombination von Nintedanib (zweimal 200 mg täglich) und Pemetrexed (500 mg/m² intravenös alle drei Wochen) als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen oder rezidierten Adenokarzinomen getestet. Primärer Endpunkt war das PFS entsprechend RECIST. Insgesamt wurden 713 Patienten mit ECOG-Status 0–1, die nicht mehr auf die Erstlinien-Therapie ansprachen, randomisiert. Wenngleich eine Interimsanalyse, auf den Daten von etwa 50% der Studienteilnehmer basierend, keinen Unterschied der PFS-Dauer zwischen den beiden Studienarmen erwarten ließ und deshalb zum vorzeitigen Abbruch

Tabelle 1. LUME-Lung 1: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

(Quelle: Reck et al. 2013, 2014)

	Nintedanib + Docetaxel	Placebo + Docetaxel	HR p-Wert
Progressionsfreies Überleben¹ (Monate)			
Gesamtpopulation ²	3,4	2,7	0,79 0,0019
Adenokarzinom mit Progression innerhalb 9 Mo nach Start der Erstlinientherapie	3,6 ³	1,5 ³	0,63 ³ 0,0008 ³
	4,2 ⁴	1,5 ⁴	0,68 ⁴ 0,0005 ⁴
Adenokarzinom	4,0	2,8	0,77 0,0193
Plattenepithelkarzinom	2,9	2,6	0,77 0,02
Gesamtüberleben (Monate)⁵			
Adenokarzinom mit Pro- gression innerhalb 9 Mo nach Erstlinientherapie	10,9	7,9	0,75 0,0073
Adenokarzinom	12,6	10,3	0,83 0,0359
Plattenepithelkarzinom	8,6	8,7	1,01 0,8907
Gesamtpopulation (alle Histologien)	10,1	9,1	0,94 0,272

¹ unabhängiger Review; ² primärer Studienendpunkt; ³ Primäranalyse; ⁴ Analyse zum Zeitpunkt der Gesamtüberlebensauswertung; ⁵ Analyse in der hierarchischen Reihenfolge: Adenokarzinom mit Progression < 9 Monate nach Erstlinientherapie → Adenokarzinom/Plattenepithelkarzinom → Gesamtpopulation (alle Histologien) HR=Hazard Ratio; k.A.=keine Angabe; Mo=Monate

der Studie führte, ergab sich in der Endanalyse ein signifikanter Unterschied des PFS um etwa dreieinhalb Wochen (HR=0,83; p=0,04) zugunsten der Nintedanib-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben war nicht signifikant verlängert (Hanna et al. 2013). Es fand sich allerdings ein Überlebensvorteil bei Patienten, welche innerhalb von neun Monaten nach Diagnosestellung eine Krankheitsprogression zeigten. Dieses Faktum wurde dann in der statistischen Analyse der LUME-Lung-1-Studie berücksichtigt.

In der LUME-Lung-2-Studie zeigte sich ein mit den vorgegangenen Phase-I- und Phase-II-Studien vergleichbares Nebenwirkungsspektrum von Nintedanib und eine akzeptable Verträglichkeit in der Kombination mit Pemetrexed.

5.2.2. Zulassungsstudie LUME-Lung 1

LUME-Lung 1 war eine internationale, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel als Zweitlinientherapie des NSCLC. Diese Studie wurde zwischen Dezember 2008 und Februar 2011 durchgeführt und involvierte 211 Zentren in 27 Ländern, darunter 23 europäische Länder. Insgesamt wurden 1.314 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren

aller histologischen Subtypen des Stadiums IIIB/IV, die nach einer Erstlinien-Chemotherapie progredient waren, rekrutiert (Reck et al. 2014). Hauptauswahlkriterien waren ECOG-Performance-Status von 0–1 und mindestens eine nach RECIST messbare Tumorkläsion. Patienten mit aktiven Gehirnmastasen und jene, die schon zuvor eine Therapie mit Docetaxel oder einem Angiogenese-Inhibitor (Ausnahme Bevacizumab) bekommen hatten, waren ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war das PFS der Studiengesamtpopulation, das in einer Intention-to-treat-Analyse nach 714 Ereignissen im unabhängigen Review analysiert wurde. Gesamtüberleben und Tumoransprechen waren sekundäre Endpunkte. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Behandlungsschema Nintedanib plus Docetaxel (n=652) oder dem Kontrollarm Placebo plus Docetaxel (n=655) zugeordnet. Docetaxel wurde am Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche appliziert. Die Nintedanib-Dosierung betrug zweimal 200 mg täglich an den Zyklostagen 2–21. Placebo wurde ebenfalls zweimal täglich gegeben. Alle Substanzen wurden bis zur Progression verabreicht.

Die Ergebnisse der LUME-Lung-1-Studie wurden erstmalig auf der Jahrestagung der ASCO im Juni 2013 und nachfolgend im Fachjournal „Lancet Oncology“ publiziert (Reck et al. 2013 und 2014). In der Analyse des primären Endpunktes konnte eine signifikante Verbesserung des medianen PFS für die Gesamtpopulation im Nintedanib/Docetaxel-Arm nachgewiesen werden, die auch in einer aktualisierten Auswertung zum Zeitpunkt der OS-Analyse unter Berücksichtigung aller PFS-Ereignisse bestätigt wurde. Das mediane PFS im Nintedanib/Docetaxel-Arm (n=565) betrug 3,4 versus 2,7 Monate im Placebo/Docetaxel-Arm (n=569, Hazard Ratio [HR]=0,79; p=0,0019; Reck et al. 2014; siehe Tabelle 1). In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein von der Histologie unabhängiger PFS-Vorteil mit einer HR von 0,77 sowohl für die Adenokarzinom- als auch für die Plattenepithelkarzinom-Subgruppe (p=0,0193 bzw. 0,02).

Fokussiert man die Analyse auf jene Adenokarzinompatienten mit einer progressionsfreien Zeitspanne von weniger als neun Monaten seit Beginn der Erstlinientherapie, zeigt sich ein noch günstigeres Bild. Für diese Patienten wurde das mediane PFS im Nintedanib/Docetaxel-Arm (n=206) mit 4,2 Monaten ermittelt, im Vergleich zu 1,5 Monaten im Placebo/Docetaxel-Arm (n=199, HR=0,68; p=0,0005; Reck et al. 2014).

Die Überlebensanalyse erfolgte nach einem hierarchischen Prinzip. Basierend auf Ergebnissen der LUME-Lung-2-Studie, die bei Adenokarzinompatienten mit Progression innerhalb von neun Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie einen Überlebensvorteil durch Pemetrexed plus Nintedanib im Vergleich zu Pemetrexed ergab, wurden vorerst Adenokarzinom-Patienten mit Progression innerhalb von neun Monaten, gefolgt von allen Adenokarzinompatienten und schließlich Patienten aller Histologien untersucht.

Tabelle 2. LUME-Lung 1: bester Therapieerfolg, basierend auf unabhängiger zentraler Begutachtung
(Quelle: Reck et al. 2013, 2014)

Bestes Ansprechen n (%)	Adenokarzinom		Squamöses Karzinom	
	Nintedanib + Docetaxel (n=322)	Placebo + Docetaxel (n=336)	Nintedanib + Docetaxel(n=276)	Placebo + Docetaxel (n=279)
CR	0	0	0	1 (0,4)
PR	15 (4,7)	12 (3,6)	13 (4,7)	6 (2,2)
SD	179 (55,6)	136 (40,5)	123 (44,6)	92 (33,0)
DCR*	194 (60,2)	148 (44,0)	136 (49,3)	99 (35,5)
Tumorprogression	87 (27,0)	147 (43,8)	90 (32,6)	134 (48,0)

*Signifikanz der Unterschiede für das Adenokarzinom ($p < 0,0001$) und für das squamöse Karzinom ($p < 0,0009$)
CR=vollständiges Ansprechen; DCR=Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD); PR=partielles Ansprechen; SD=Krankheitsstabilisierung

Für die erste Patientengruppe ergab sich ein signifikant verlängertes OS mit einem Medianwert von 10,9 Monaten im Nintedanib/Docetaxel-Arm gegenüber 7,9 Monaten im Placebo/Docetaxel-Arm (HR=0,75; $p=0,0073$).

Betrachtet man alle Adenokarzinom-Patienten, so ergibt sich in der Nintedanib/Docetaxel-Gruppe (n=322) ein medianes OS von 12,6 Monaten (95% CI 10,6–15,1 Monate) gegenüber 10,3 Monaten (95% CI 8,6–12,2 Monate) im Placebo/Docetaxel-Arm (n=336) mit einer Signifikanz von $p=0,0359$. Die Ein- bzw. Zwei-Jahres-Überlebensrate im Nintedanib/Docetaxel-Arm betrug 52,7 bzw. 25,7% verglichen mit 44,7 bzw. 19,1% im Placebo/Docetaxel-Arm.

In der Überlebensanalyse der Studiengesamtpopulation ergibt sich lediglich ein Trend mit einem Unterschied von einem Monat zugunsten der Nintedanib/Docetaxel-Behandlungsgruppe (10,1 vs. 9,1 Monate, HR=0,94; $p=0,272$; Reck et al. 2014). Die Unterschiede bezüglich der Krankheitskontrollrate in den Behandlungsarmen sowohl für das Adenokarzinom ($p < 0,0001$) als auch das squamöse (epidermoide) Karzinom ($p < 0,0009$) sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Novello et al. (2015) werteten die von Patienten berichteten Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Fragebögen aus. Dafür füllten die Patienten am Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus, bei Therapieende und beim ersten Folgebesuch die EORTC-Fragebögen C30 mit dem Lungenkarzinombeiblatt 13 sowie die krankheitsspezifischen EuroQoL-Fragebögen EQ-5D und EQ-VAS aus. Zwischen den beiden Studienarmen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität, weder für die Gesamtpopulation noch für die Adenokarzinom-Subgruppe. Die Zeit bis zur Verschlechterung von gastrointestinalen Symptomen war mit Nintedanib kürzer als mit Placebo. Die longitudinale Auswertung der Adenokarzinom-Subgruppe ergab eine ähnliche Verschlechterung der Lungenkrebs-spezifischen Symptomatik (Husten, Dyspnoe und Schmerzen) in beiden Armen. Dabei erreichte

Nintedanib numerisch bessere Werte für Husten und Dyspnoe und in einigen Schmerz-Sub-Scores eine signifikant bessere Reduktion von Schmerzen. In Summe bewirkt Nintedanib eine signifikante Lebensverlängerung ohne Beeinträchtigung der vom Patienten selbst berichteten Lebensqualität.

Tabelle 3. Häufigkeit der Nebenwirkungen in der LUME-Lung-1-Studie (in %)
(Quelle: Reck et al. 2014*)

	Nintedanib + Docetaxel (n=652)		Placebo + Docetaxel (n=655)	
	Grad 1/2	Grad 3/4	Grad 1/2	Grad 3/4
Häufigkeit aller NW	22,2	54,9	28,7	52,5
Diarrhö	35,7	6,5	19,2	2,6
Neutropenie	5,1	32,0	6,0	29,9
Erhöhte ALT	20,7	7,8	7,5	0,9
Übelkeit	23,5	0,8	17,1	0,9
Erhöhte AST	19,2	3,4	6,1	0,5
Appetitverlust	20,9	1,4	14,4	1,1
Atembeschwerden	14,1	2,6	16,8	14,7
Erbrechen (Emesis)	16,1	0,8	8,9	0,5
Alopezie	16,3	0,2	18,0	0
Husten	14,3	0,8	16,2	0,6
Fieber (Pyrexie)	12,0	0,8	14,7	0,3
Konstipation	5,4	0	11,1	0,5

*Aufgelistet sind Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von >10% in zumindest einer Behandlungsgruppe
ALT=Alanin-Aminotransferase; AST=Aspartat-Aminotransferase; NW=Nebenwirkung

Tabelle 4. Empfohlene Dosisanpassungen für Nintedanib bei den häufigsten Nebenwirkungen
(Fachinformation 2015)

Gastrointestinale Nebenwirkungen	Dosisanpassung
Diarrhö \geq Grad 2 (>7 Tage trotz Behandlung)	Nach Therapieunterbrechung und Rückgang auf Grad 1 oder das Ausgangsniveau: Dosisreduktion von 2 x 200 mg täglich auf 2 x 150 mg täglich und falls eine zweite Dosisreduktion als notwendig erachtet wird auf 2 x 100 mg täglich
Erbrechen \geq Grad 2 UND/ODER Übelkeit \geq Grad 3 trotz antiemetischer Behandlung	
Eine andere nicht hämatologische oder hämatologische Nebenwirkung von \geq Grad 3	
Anstieg der Leberenzymwerte/Hyperbilirubinämie	Dosisanpassung
Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf $> 2,5 \times$ ULN in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $\geq 1,5 \times$ ULN ODER Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf $> 5 \times$ ULN	Nach Therapieunterbrechung und Rückgang der Transaminase-Werte auf $\leq 2,5 \times$ ULN in Verbindung mit Bilirubin auf Normalwerte: Dosisreduktion von 2 x 200 mg täglich auf 2 x 150 mg täglich und falls eine zweite Dosisreduktion als notwendig erachtet wird von 2 x 150 mg täglich auf 2 x 100 mg täglich.
Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf $> 3 \times$ ULN in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $\geq 2 \times$ ULN und AP $< 2 \times$ ULN	Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.

AP=Alkalische Phosphatase; ULN=Oberer Normgrenzwert

5.3. Metaanalyse

Die Kombination Nintedanib plus Docetaxel wurde in einer Network-Metaanalyse mit anderen Zweitlinientherapien indirekt verglichen (Popat et al. 2015). Neun Studien wurden identifiziert und bezüglich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben ausgewertet. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass Nintedanib plus Docetaxel die beste Therapie bezüglich Überleben ist, wurde mit 70% berechnet (versus 16% für Pemetrexed, 10% für Docetaxel und 3% für Erlotinib). Ähnliches wurde für das progressionsfreie Überleben berechnet.

6. Verträglichkeit

In der Phase-II-Studie mit Nintedanib als Monotherapie in der Zweitlinie (150 und 250 mg zweimal täglich) dominierten folgende Nebenwirkungen der CTCAE-Grade 1 und 2: Übelkeit und Erbrechen mit 57,5 bzw. 42,5%, Durchfall und Abdominalschmerzen mit 47,9 bzw. 13,7% und Anorexie (28,8%). Nebenwirkungen der Grade 3 und 4, die eine Dosisreduktion oder einen Abbruch erforderten, traten überwiegend bei der höheren Dosierung auf, wobei neben den zuvor genannten Beschwerden (5–11% der Patienten) auch sieben bzw. drei von 36 Patienten der zweimal 250 mg-täglichen-Gruppe eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. der γ -Glutamyl-Transferase (GGT) zeigten (Reck et al. 2011). Ein Ansteigen der Leberenzymwerte wurde auch in Phase-I-Studien bei höherer Dosierung beobachtet (Ellis et al. 2010, Doebele et al. 2012), war jedoch durch Dosisreduktion oder nach Therapieabbruch innerhalb von zwei Wochen voll reversibel.

Die häufigsten Nebenwirkungen in LUME-Lung 1 waren reversible Erhöhung der Leberenzyme und gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen; siehe Tabelle 3). Diese waren jedoch in der Regel durch

Supportivmaßnahmen oder Dosisreduktionen gut beherrschbar. Typische klassenspezifische Nebenwirkungen antiangiogener Therapien wie Hypertonie, Blutungen oder Thromboembolien traten nicht auf. Im Docetaxel-Arm standen Neutropenien als häufigste Nebenwirkung im Vordergrund, auch bei den \geq Grad-3-Nebenwirkungen. Neutropenien waren im Kombinationsarm jedoch nur gering erhöht. Auch die Infektionsrate war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

7. Dosierung und Verabreichung

Aufgrund der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nintedanib sollte eine Dosis von zweimal täglich 200 mg für einen Therapiezyklus von 21 Tagen beginnend mit dem Tag nach der Gabe des Kombinationstherapeutikums (in der Regel Docetaxel) verabreicht werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden.

Dosisanpassungen

Als erste Maßnahme bei klinisch relevanten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 4) kann die Behandlung mit Nintedanib vorübergehend unterbrochen werden, bis sich eine weitgehende Normalisierung der Parameter bzw. Symptomatik eingestellt hat. Danach kann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden, wobei, wie in Tabelle 4 beschrieben, eine Dosisanpassung von zweimal 50 mg täglich empfohlen wird.

8. Zulassungsstatus

Nintedanib ist seit dem 27. November 2014 in der Europäischen Union unter dem Markennamen Vargatef[®] in Kombination mit Docetaxel zugelassen zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidi-

viertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Adenokarzinom-Histologie nach dem Versagen einer Erstlinien-Chemotherapie.

9. Bewertung und Aussichten

In der Zweitlinientherapie des NSCLC sind Docetaxel bei allen Histologien (TAX-317-Studie, *Shephard et al. 2000*), Pemetrexed bei nicht squamöser Histologie (*Hanna et al. 2004*; *Scagliotti et al. 2008*) und Erlotinib (*Shephard et al. 2005*) als Standard etabliert.

Nintedanib ist ein neuer Angiokinase-Inhibitor, der auf die an der Tumorangiose beteiligten Tyrosinkinasefamilien wirkt.

Nintedanib/Docetaxel bewirkte in der LUME-Lung-1-Studie gegenüber Docetaxel bei Adenokarzinompatienten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens auf über ein Jahr. Dies ist angesichts der limitierten Therapieoptionen als großer Fortschritt zu werten. Patienten, die in weniger als neun Monaten seit Beginn der Erstlinientherapie Rezidive und Tumorprogression zeigten, profitierten besonders.

Theoretisch spielt die Angiogenese bei allen soliden Tumoren eine zentrale Rolle, weshalb der Triple-Angiogenesehemmer Nintedanib derzeit in einem breit angelegten Studienprogramm auch z.B. beim Ovarial- oder Kolorektalkarzinom untersucht wird.

Literatur

- American Cancer Society: Small cell lung cancer survival rates by stage; <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-smallcell/detailedguide/small-cell-lung-cancer-survival-rates> Date Last Medical Review: Sept 2014; Date last accessed: Nov 2014
- Crinò L & Metro G: Therapeutic options targeting angiogenesis in nonsmall cell lung cancer; *Eur Respir Rev* 2014; 23(131): 79–91
- Doebele RC, Conkling P, Traynor AM, et al.: A phase I, open-label dose-escalation study of continuous treatment with BIBF 1120 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer; *Ann Oncol* 2012; 23(8): 2094–2102
- Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, et al.: Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients; *Clin Cancer Res* 2010; 16(10): 2881–2889
- Ellis PM & Vandermeer R: Delays in the diagnosis of lung cancer; *J Thorac Dis* 2011; 3(3): 183–188
- Fachinformation Nintedanib (Vargatef®), Stand März 2015; <http://www.ema.europa.eu>
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy; *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589–97
- Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al.: Lume-lung 2: A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy; *J Clin Oncol* 2013; ASCO Annual Meeting Abstracts; 31 (15S): 8034
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al.: BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy; *Cancer Res* 2008; 68(12): 4774–82
- Kalluri R & Zeisberg M: Fibroblasts in cancer; *Nat Rev Cancer* 2006; 6(5): 392–401
- Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al.: Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors; *Clin Cancer Res* 2010; 16(1): 311–319
- Novello S, Kaiser R, Mellemaard 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
- Okamoto I, Kaneda H, Satoh T, et al.: Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumor; *Mol Cancer Ther* 2010; 9(10): 2825–2833
- Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, et al.: Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis; *Future Oncol* 2015; 11(3): 409–20
- Reck M, Kaiser R, Eschbach C, et al.: A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer; *Ann Oncol* 2011; 22: 1374–1381
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al.: Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after one prior chemotherapy regimen: Results of Lume-Lung 1, a randomized, double-blind, phase III trial; *J Clin Oncol* 2013; ASCO Annual Meeting Abstracts; 31(15S): LBA8011
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard 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
- Rolfo C, Ruez LE, Bronte G et al.: BIBF 1120/nintedanib: a new triple angiokinase inhibitor-directed therapy in patients with non-small cell lung cancer; *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(8): 1081–1088
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer; *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543–51
- Sculier JP & Moro-Sibilot D: First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer; *Eur Respir J* 2009; 33(4): 915–30
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy; *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–103
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer; *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–32
- Stopfer P, Rathgen K, Bischoff D, et al.: Pharmacokinetics and metabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy male volunteers; *Xenobiotica* 2011; 41(4): 297–311
- Weiss JM & Stinchcombe TE: Second-Line Therapy for Advanced NSCLC; *The Oncologist* 2013; 18: 947–953

Abkürzungen

AUC	Area under the curve
CI	Konfidenzintervall
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
HR	Hazard Ratio
OS	Overall survival; Gesamtüberleben
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression free survival; progressionsfreies Überleben
NSCLC	non-small cell lung cancer; nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
RECIST	Response Criteria in Solid Tumors
SCC	Squamous Cell Carcinoma; squamöses Karzinom, Plattenepithelkarzinom
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Die Autoren

Assoc. Prof. Mag. Dr. Martin Filipits
Institut für Krebsforschung,
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
Borschkegasse 8a, 1090 Wien
E-Mail: martin.filipits@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
E-Mail: robert.pirker@meduniwien.ac.at

© Copyright Reprint
no commercial use (CC BY-NC)