

Sorafenib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Inleiding

Het gedifferentieerd schildkliercarcinoom is een tumor uitgaande van aberrante folliculaire cellen. Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer 600 nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom, waarvan circa 95 procent van het aberrant folliculaire type (papillaire, folliculaire – waaronder Hurtle – en slecht gedifferentieerde type). Chirurgie is de belangrijkste behandelingsoptie voor deze patiënten, in principe aangevuld met ablatieve behandeling met radioactief jodium. Bij gemetastaseerde ziekte is deze laatste behandeling eveneens bewezen effectief, maar na meerdere toedieningen ontstaat bij een aantal patiënten ongevoeligheid hiervoor.

Voor deze zogenaamde jodium-refractaire patiënten zijn er geen standaardbehandelopties. Diverse genetische afwijkingen zijn vastgesteld bij schildkliercarcinoom, zoals RET- en BRAF-mutaties bij papillaire carcinomen en RAS-mutaties bij folliculaire en slecht gedifferentieerde carcinomen. Verhoogde expressie van VEGF en de receptor VEGFR zou eveneens mogelijk een rol spelen bij schildkliercarcinoom.

Sorafenib is een orale tyrosinekinaseremmer van onder meer RET, BRAF, VEGFR1-3 en PDGFR en heeft activiteit in fase II-studies laten zien bij patiënten met een jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken fase III-studie betreft patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom van het papillaire, folliculaire (waaronder Hurtle) of slecht gedifferentieerde type.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Er is geen standaardbehandeling voor deze patiëntencategorie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Brose en collega's verrichtten een internationale multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde fase III-studie: DECISION.² De patiënten hadden een lokaal gevorderd of gemetastaseerd papillair, folliculair (waaronder Hurtle) of slecht gedifferentieerd jodium-refractair schildkliercarcinoom. Een onafhankelijk pathologenpanel bevestigde (retrospectief) de diagnose. Jodium-refractair waren patiënten waarbij ten minste een niet-jodiumopnemende targetlaesie aanwezig was.

In geval van jodiumopnemende laesies waren deze progressief na een voorafgaande behandeling met radioactief jodium in de voorgaande 16 maanden, dan wel na twee voorafgaande behandelingen met radioactief jodium die binnen 16 maanden van elkaar waren gegeven en waarbij de laatste behandeling méér dan 16 maanden voorafgaand aan studie-inclusie had plaatsgevonden. Patiënten die meer dan 22,3 Gbq radioactief jodium hadden ontvangen, werden ook beschouwd als jodium-refractair. Systemische antitumorbehandelingen anders dan radiosensitiserende behandelingen waren niet toegestaan. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen of intrekken van *informed consent*. Bij protocolgedefinieerde progressie werd de studiemedicatie gestopt, gedeblindeerd en konden patiënten doorgaan met open-label sorafenib; ook indien ze al eerder waren behandeld met sorafenib. Alle patiënten werden vervolgd voor overleving.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) op basis van onafhankelijke centrale review. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), tijd tot progressie, *response rate* (RR), ziektecontrole (complete of partiële respons, stabiele ziekte) na 4 weken en méér dan 6 maanden in een posthoc-analyse, en responsduur. Tumormetingen werden elke 8 weken verricht en beoordeeld volgens gemodificeerde RECIST-criteria. Exploratieve analyses aan de hand van tumormutatiegegevens werden verricht.

De studie had een power van 90 procent om een toename van 55,5 procent in PFS, met een eenzijdige α van 0,01 aan te tonen. Hiervoor waren 267 PFS-events noodzakelijk en moesten 420 patiënten worden gerandomiseerd. Gestratificeerd werd naar leeftijd (< 60 jaar en \geq 60 jaar) en geografische regio (Noord-Amerika, Europa en Azië).

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

Tussen november 2009 en augustus 2011 werden 419 patiënten uit 77 centra in 18 landen 1:1 gerandomiseerd voor sorafenib tweemaal daags 400 mg (n = 209) of placebo (n = 210). De patiëntkarakteristieken van beide groepen waren goed vergelijkbaar. In totaal 417 patiënten konden in de *intent-to-treat analyse* worden opgenomen. In beide groepen kon bij ongeveer 6 procent van de patiënten bij centrale pathologiereview geen (classificerende) diagnose worden bevestigd. Het overgrote →

deel van de patiënten had op afstand gemetastaseerde ziekte. Er was een significante verlenging van de PFS voor patiënten behandeld met sorafenib in vergelijking met placebo (HR: 0,59; 95% CI: 0,45-0,76; $P < 0,0001$). De mediane PFS was 10,8 maanden in de sorafenib-groep en 5,8 maanden in de placebogroep. Mediane PFS op basis van centrale review was 11,1 maanden (95% CI: 9,3-14,8) in de sorafenib-groep en 5,7 maanden (95% CI: 5,3-7,8) in de placebogroep (HR: 0,56; 95% CI: 0,43-0,72; $P < 0,0001$). De OS verschilde niet tussen de beide behandelgroepen (HR: 0,80; 95% CI: 0,54-1,19; $P = 0,14$), waarbij de mediane overleving in beide groepen nog niet was bereikt ten tijde van de primaire analyse. RR was 12,2 procent in de sorafenib-groep en 0,5 procent in de placebogroep ($P < 0,0001$). De mediane responsduur bij patiënten met een partiële respons in de sorafenib-groep bedroeg 10,2 maanden (95% CI: 7,4-16,6). Ziektecontrole langer dan 6 maanden (posthocanalyse) werd gezien bij 54,1 procent van de patiënten in de sorafenib-groep en bij 33,8 procent van de patiënten in de placebogroep. De mediane behandelduur was 10,6 maanden in de sorafenib-groep en 6,5 maanden in de placebogroep. In totaal 150 patiënten in de placebogroep die na progressie voor 'post-progressie' open-label behandeling met sorafenib in aanmerking kwamen, zijn hiermee gestart. Na aangetoonde ziekteprogressie hebben in de sorafenib-groep 42 van de 207 patiënten vervolgbehandelingen gekregen. In de placebogroep was dat bij 18 van de 210 patiënten. Bijwerkingen door de behandeling traden op in 98,6 procent van de patiënten in de sorafenib-groep en 87,6 procent van de patiënten in de placebogroep en waren vooral graad 1-2.

De belangrijkste bijwerkingen in de sorafenib-groep waren hand-voetsyndroom, diarree, haaruitval, huiduitslag, moeheid, gewichtsverlies en hypertensie. Een stijging van het TSH boven 0,5 mU/l werd gezien bij 33,3 procent van de patiënten. Onderbreking van de dosering, dosisreductie of vroegtijdig stoppen van de behandeling wegens bijwerkingen trad op bij respectievelijk 66,2, 64,3 en 18,8 procent van de patiënten in de sorafenib-groep en bij respectievelijk 25,8, 9,1 en 3,8 procent van de patiënten in de placebogroep. Hand-voetsyndroom was de belangrijkste aanleiding voor dosisaanpassingen in de sorafenib-groep. In de sorafenib-groep overleden 12 patiënten ten tijde van de behandeling en in de placebogroep overleden 6 patiënten ten tijde van de behandeling. In beide groepen werd 1 sterfgeval gerelateerd aan de behandeling.

De mediane PFS bij patiënten met een BRAF-mutatie – 27 procent (34 van de 126 patiënten) in de sorafenib-groep en 33 procent (43 van de 130 patiënten) in de placebogroep – was respectievelijk 20,5 en 9,4 maanden (HR: 0,46; 95% CI: 0,24-0,90; $P = 0,02$). Bij patiënten zonder BRAF-mutatie was de mediane PFS respectievelijk 8,9 en 3,8 maanden (HR: 0,55; 95% CI: 0,38-0,79; $P < 0,001$).

De mediane PFS bij patiënten met een RAS-mutatie – 19 procent (24 van de 126 patiënten) in de sorafenib-groep en 20 procent (26 van de 130 patiënten) in de placebogroep – was respectievelijk 5,5 en 3,5 maanden (HR: 0,49; 95% CI: 0,24-1,00; $P = 0,045$). Bij patiënten zonder RAS-mutatie was dit respectievelijk 10,8 en 5,8 maanden (HR: 0,60; 95% CI: 0,42-0,85; $P = 0,004$).

BRAF- en RAS-mutaties lijken in de onderzochte populatie van prognostische betekenis. Hun predictieve waarde op de uitkomst van behandeling met sorafenib kon echter niet worden vastgesteld.

Discussie

De resultaten van deze gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studie bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildklier carcinoom tonen een significante verlenging van de PFS voor patiënten behandeld met sorafenib in vergelijking met placebo (HR: 0,59; 95% CI: 0,45-0,76; $P < 0,0001$). De mediane PFS was 10,8 maanden in de sorafenib-groep en 5,8 maanden in de placebogroep. Vooralnog is de OS tussen de twee groepen vergelijkbaar. Tot op dit moment waren er geen effectieve behandelingen beschikbaar voor deze patiëntengroep. Gezien het vaak milde, soms indolente, beloop van deze ziekte dienen voor- en nadelen van een eventuele behandeling steeds goed te worden afgewogen. Immers: patiënten hebben ook zonder behandeling soms een redelijk lange PFS (in deze studie zelfs gemiddeld 5,7 maanden).

Dat ruim 18 procent van de patiënten in de sorafenib-groep de behandeling stopt in verband met (onacceptabele) bijwerkingen lijkt hierbij een relevant gegeven. Overall kwaliteit van leven is niet gerapporteerd. De vraag of de verlengde PFS in deze studie tot een verbetering in de kwaliteit van leven en/of vermindering van symptomen (indien aanwezig) leidt, kan daarom op grond van deze studie niet worden beantwoord. Er zijn op dit moment geen moleculaire markers die kunnen worden gebruikt om het effect van behandeling met sorafenib te kunnen voorspellen.

Palliatief, effectiviteit		
• winst progressievrije overleving	10,8 vs 5,8 maanden HR: 0,59; 95% CI: 0,45-0,76; P < 0,0001	+
• winst totale overleving	vooralsnog gelijk HR: 0,80; 95% CI: 0,54-1,19; P = 0,14	-
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%	< 1%	+
• acuut, ernstig < 25%	> 35% graad 3-4 toxiciteit	-
• chronisch beperkend	onbekend	?
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse	niet verricht	-
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		±
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	± € 3.900 voor 4 weken behandeling	

Tabel 1. Resultaten van de DECISION-studie² afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

5. Kosten

Sorafenib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildklier-carcinoom. De aanbevolen dosering is 2 maal daags 400 mg. De behandelkosten per maand bedragen 3.900 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 7 september 2014).

Conclusie

Bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildklier-carcinoom geeft behandeling met sorafenib een significante verlenging van de progressievrije overleving (circa 5 maanden; HR: 0,59; 95% CI: 0,45-0,76; P < 0,0001). De toxiciteit moet bij aanvang van de behandeling worden afgezet tegen de eventuele voordelen. Het Zorginstituut Nederland (ZiNL) heeft sorafenib goedgekeurd voor deze indicatie. ←

Referenties sorafenib

¹ Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2323-30.

² Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al; DECISION investigators. Sorafenib in radio-iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.