

# Sorafenib bij gevorderd of refractair desmoïd

## Inleiding

Een desmoïd, ook wel agressieve fibromatose genoemd, is een zeldzame agressieve tumor die ontstaat vanuit bindweefsel.<sup>1</sup> De jaarlijkse incidentie in Nederland wordt geschat op 1 per 500.000 personen. Het is een tumor die met name voorkomt bij jongvolwassenen. De meeste tumoren zijn sporadisch (> 90 procent) en hebben een CTNBB1-mutatie. Bij patiënten met een APC-mutatie en een Gardner-syndroom (geassocieerd met familiale adenomateuze polyposis) komen desmoïden vaker voor. De lokalisatie van een desmoïd is vaak in de buikwand, het mesenterium of de neurovasculaire bundel van de ledematen. Een desmoïd geeft geen afstandsmetastasen. De symptomen van desmoïden wisselen: van asymptomatisch tot pijn, zwelling, deformatie, bewegingsbeperking, darm-obstructie of -perforatie, of compromitteren van vitale organen.<sup>2-4</sup>

Vooralsnog is er geen standaardbehandeling voor desmoïden. Het natuurlijk beloop is grillig, er kan snelle groei optreden met perioden van langdurige stabilisatie, en ook treedt in ongeveer 20 procent van de gevallen spontane regressie op. De huidige behandeling bestaat vaak uit een afwachtend beleid. Resectie wordt vaak (40 procent) gevolgd door een lokaal recidief. Bij patiënten met ernstige klachten of snelle progressie kan radiotherapie worden ingezet, of systemische therapie met hormoontherapie (tamoxifen) en NSAID's als monotherapie of combinatietherapie worden gegeven. Ook wordt wel chemotherapie of een behandeling met tyrosinekinaseremmers gegeven. De anekdotische responskans ligt tussen 0 en 40 procent.<sup>5</sup>

In een retrospectieve analyse had de tyrosinekinaseremmer sorafenib bij een startdosis van 1 d.d. 400 mg oraal per dag acceptabele bijwerkingen en een responskans van 25 procent volgens *RECIST 1.1*. In deze studie werd de respons ook geëvalueerd middels T2-gewogen MRI. Hierbij werd geobserveerd dat er naast regressie volgens *RECIST* ook vaak een transformatie optrad van een cellulaire tumor naar een collageenestlaesie.<sup>6</sup> Vervolgens werd een fase III-studie opgezet. Sorafenib is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom, niercelcarcinoom en gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Er is geen EMA-registratie voor de behandeling met sorafenib van een desmoïd.<sup>7</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de hier te bespreken fase III-studie is behandeling met placebo vergeleken met sorafenib bij patiënten met een desmoïd.<sup>8</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de hier te bespreken studie wordt palliatieve behandeling met sorafenib vergeleken met placebo. Er is in Nederland geen standaardbehandeling voor een desmoïd. In de dagelijkse praktijk is een behandeling met tamoxifen of een NSAID gebruikelijk. Placebo is een goede controlegroep in deze studie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

Het betreft een dubbelblind gerandomiseerde fase III-multi-centerstudie voor patiënten met een desmoïd. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0-2 te hebben. Er diende meetbare ziekte te zijn volgens *RECIST*. Voor de desmoïden geldt dat er sprake diende te zijn van een van volgende drie criteria.

1. Irresectabele ziekte of resectie die zou leiden tot onacceptabele morbiditeit in verband met multifocale ziekte, grootte, doorgroei in meerdere compartimenten van het lichaam of ingroei in neurovasculaire bundel, bot, huid of organen.
2. Minimaal 10 procent *RECIST*-progressie binnen 6 maanden voorafgaand aan registratie.
3. Bij symptomatische patiënten diende er sprake te zijn van een pijnscore 3 of hoger én een van de volgende criteria: onvoldoende pijnstilling met alleen NSAID's, meer dan 30 procent dosisverhoging van pijnstillers of start van een opioïd.

Het wel of niet hebben ondergaan van eerdere behandelingen was geen inclusie- of exclusie criterium.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met sorafenib 1 d.d. 400 mg oraal en placebo. Eén dosisaanpassing (naar 200 mg) was toegestaan. De behandeling werd gestaakt indien er een behandelonderbreking nodig was van meer dan 28 dagen vanwege bijwerkingen. Behandeling met sorafenib of placebo werd gegeven tot aan progressie, onacceptabele →

bijwerkingen of intrekken van toestemming van de patiënt. Bij optreden van progressie werd de behandeling gedeblind en in geval van eerdere behandeling met placebo was cross-over naar sorafenib toegestaan als een patiënt op dat moment nog steeds aan de inclusiecriteria van de studie voldeed.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bepaald volgens *RECIST 1.1* door de behandelend arts. Secundaire eindpunten waren bijwerkingen geëvalueerd volgens *CTCAE v4.03*, responskans en overleving (OS).

Exploratieve eindpunten waren pijnscores middels de BPI-vragenlijst (*Brief Pain Inventory*) en evaluatie van 11 bijwerkingen gescoord middels de *Patiënt-reported Outcome CTC*-vragenlijst (*PRO-CTCAE v1.0*) voorafgaand aan eventuele cross-over.

Een CT- of MRI-scan werd iedere 8 weken gemaakt tot aan progressie. Bijwerkingen van de behandeling werden gerapporteerd voor alle patiënten die minimaal 1 behandeling met studiemedicatie gebruikt hadden. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld en gerapporteerd in deze studie.

In het ontwerp van de studie waren er 75 patiënten met minimale follow-up van 12 maanden en 52 events nodig om met 90 procent power en een eenzijdige alfa van 2,5 procent (gebruikmakend van de gestratificeerde logranktest) een mediane PFS-verlenging van 9 maanden (bij een verwachte PFS van 6 maanden in de placebogroep) en een *hazard ratio* (HR) van 0,4 voor progressie of overlijden vast te kunnen stellen voor sorafenib ten opzichte van placebo. Er werd rekening gehouden met een inclusieperiode van 21 maanden met 4 patiënten per maand. In een niet-bindende futiliteitsanalyse werd voorzien na het optreden van 24 (45 procent) van de 52 events. De *Kaplan-Meier Method* en het *Cox Proportional-Hazards Model* werden gebruikt voor de verschillende uitkomsten van de studie. Voor de *PRO-CTCAE*-evaluatie werden de patiënten met een score van 1 of hoger en patiënten met een score van 3 of hoger vergeleken tussen de beide behandelgroepen en werd een 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) berekend.

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

Tussen maart 2014 en januari 2016 werden 87 patiënten geïncludeerd door 24 centra in de Verenigde Staten en Canada: 50 patiënten in de sorafenib-groep en 37 patiënten in de placebogroep. De opzet van de studie was een randomisatie van 2:1, maar een systeemfout in het computeralgoritme, dat na 70 patiënten werd ontdekt, leidde uiteindelijk tot een verhouding van 1,6:1 tot 1,7:1 (sorafenib:placebo) in randomisatie. Van de gerandomiseerde patiënten werden 84 patiënten

meegenomen in de analyse voor de primaire en secundaire eindpunten, 2 patiënten trokken voor start van de behandeling hun toestemming in, en 1 patiënt bleek niet de juiste histologische diagnose te hebben. De mediane follow-up bedroeg 27,2 maanden (interkwartielrange [IKR]: 22,0-31,7). De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 37 jaar (zoals te verwachten bij dit tumortype) en twee derde van de patiënten was vrouw. De mediane tumor grootte was 8,4 cm (range: 1,2-19,3) in de sorafenib-groep versus 7,6 cm (range: 2,6-26,5) in de placebogroep. De meeste patiënten kregen eerder een behandeling. In de sorafenib-groep kreeg 12 procent eerder radiotherapie, 36 procent eerder systeemtherapie en had 46 procent een resectie ondergaan. In de placebogroep was dit respectievelijk 8, 41 en 49 procent. Bij meer dan driekwart van de patiënten was het desmoïd irresectabel. Bij ongeveer 40 procent van de patiënten was radiologische progressie binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie aangetoond. Toename van pijn was bij 32 procent in de sorafenib-groep en bij 30 procent in de placebogroep reden van inclusie. De som van de percentages overschrijdt de 100 procent omdat patiënten aan meerdere criteria tegelijk konden voldoen.

Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant langer in de sorafenib-groep dan in de placebogroep (HR: 0,13 [95%-BI: 0,05-0,31];  $P < 0,001$ ). De mediane PFS is nog niet bereikt in beide groepen. De geschatte 1-jaars-PFS bedroeg 89 procent (95%-BI: 80-99) in de sorafenib-groep en 46 procent (95%-BI: 32-67) in de placebogroep. De geschatte 2-jaars-PFS bedroeg 81 procent (95%-BI: 69-96) in de sorafenib-groep en 36 procent (95%-BI: 22-57) in de placebogroep. Ziekteprogressie trad op bij 33 procent (28/84) van alle patiënten; bij 12 procent van de patiënten (6/49) in de sorafenib-groep en bij 63 procent van de patiënten (22/35) in de placebogroep. Klinische achteruitgang zonder radiologische progressie trad op bij 11 van deze 28 patiënten (39 procent; 2 patiënten in de sorafenib-groep en 9 in de placebogroep).

Evaluatie van de secundaire eindpunten toonde een responskans van 33 procent (95%-BI: 20-48) in de sorafenib-groep (1 complete respons en 15 partiële responsen [PR]) en een responskans van 20 procent [95%-BI: 8-37] in de placebogroep (7 PR). De mediane tijd tot respons volgens *RECIST* was 9,6 maanden (IKR: 6,6-16,7) voor sorafenib en 13,3 maanden (IKR: 11,2-31,1) voor placebo.

Alle 49 patiënten in de interventiegroep ontvingen behandeling met sorafenib. De mediane dosis was 400 mg per dag. Dosisuitstel vond plaats bij 65 procent van de patiënten in de sorafenib-groep en bij 34 procent van de patiënten in de

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving • winst progressievrije overleving	progressievrije overleving niet gerapporteerd mediaan niet bereikt HR: 0,13 (95%-BI: 0,05-0,31); P < 0,001		- ? +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend		?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Sorafenib</i> -  31% 20%	<i>Placebo</i> -  11% 0%	+ + ?  
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	onbekend		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 1.976,47 per 28 dagen € 58.368		

Resultaten sorafenib bij desmoïden afgezet tegen PASKWIL-criteria.

placebogroep. In de sorafenib-groep staakte 20 procent van de patiënten de behandeling voortijdig vanwege bijwerkingen. Dosisreductie vond plaats bij 31 procent van de patiënten in de sorafenib-groep, meestal in verband met huidafwijkingen, en bij 11 procent van de patiënten in de placebogroep. In totaal 23 patiënten (47 procent) van de met sorafenib behandelde patiënten hadden ten minste één bijwerking van graad 3-4; daarvan werd ongeveer de helft toegeschreven aan de behandeling met sorafenib (graad 3 bij 29 procent en graad 4 bij 4 procent van het totaal met sorafenib behandelde patiënten). In de sorafenib-groep is 1 patiënt overleden tijdens de behandeling aan een ziektegerelateerde darmperforatie. In de placebogroep hadden 9 patiënten (25 procent) ten minste één bijwerking van graad 3-4; daarvan werd ruim de helft toegeschreven aan de placebobehandeling (graad 3 bij 14 procent van het totaal met placebo behandelde patiënten). De meest voorkomende milde bijwerkingen (graad 1-2) die vaker dan 40 procent

optraden tijdens gebruik van sorafenib versus placebo waren rash of huidafwijking (73 versus 42 procent), handvoetsyndroom (69 versus 22 procent), vermoeidheid (67 versus 61 procent), hypertensie (55 versus 39 procent), diarree (51 versus 33 procent), misselijkheid (49 versus 39 procent) en papulopustuleuze rash (49 versus 17 procent). Ernstige bijwerkingen (graad 3-4) die vaker dan 5 procent optraden in de sorafenib-groep waren rash of huidafwijking (14 procent), papulopustulaire rash (12 procent), hypertensie (8 procent) en vermoeidheid (6 procent). Ook in de analyses van de *PRO-CTCAE* worden er meer bijwerkingen gerapporteerd in de sorafenib-groep dan in de placebogroep.

Op het moment van *data cut-off* werden nog 19 patiënten (39 procent) in de sorafenib-groep actief behandeld. Op het moment van interim-analyse verzocht de *data and safety monitoring board* (DSMB) een effectiviteitsanalyse en vond deblinding plaats. →

In de placebogroep werden 27 patiënten (van de 37 patiënten) na cross-over behandeld met sorafenib, waarvan 20 patiënten ziekteprogressie hadden en 7 patiënten startten na deblindering van de studie door de DSMB. Van deze groep patiënten kregen op het moment van de publicatie nog 12 patiënten actieve behandeling met sorafenib.

## Discussie

Er wordt in deze populatie patiënten met een desmoïd een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van palliatieve behandeling met sorafenib ten opzichte van placebo (HR: 0,13 [95%-BI: 0,05-0,31];  $P < 0,001$ ). Met een mediane follow-up van 27,2 maanden is er een 2-jaars-PFS van 81 procent met sorafenib versus 36 procent met placebo. De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

In deze goed gecoördineerde Noord-Amerikaanse *investigator-initiated* studie werd in korte tijd een populatie patiënten behandeld met een (zeer) zeldzame aandoening. Door de placebogecontroleerde opzet van de studie kon een behandel-effect van sorafenib worden aangetoond, ondanks het feit dat er (in de placebogroep) sprake was van 20 procent spontane regressie. Ook werden er na langere tijd nog responsen gezien van behandeling met sorafenib in deze studie, die zelfs tot meer dan 1 jaar na het starten van de behandeling konden optreden. Deze studie illustreert ook dat (spontane) responsen meerdere jaren kunnen aanhouden; in de studie gerapporteerd tot meer dan 36 maanden.

De criteria voor inclusie in de studie passen bij het klinisch beeld van een desmoïd, maar maken de interpretatie voor indicatiestelling voor start van systemische behandeling lastig. Inclusiecriteria van deze studie waren radiologische progressie, (alleen) een hogere behoefte aan pijnstillers of de aanwezigheid van een irresectabel desmoïd. Dit kon aanleiding zijn tot start van een actieve, maar ook langdurige en toxische behandeling in een populatie waarin ook spontane responsen kunnen optreden.

Meer dan twee derde van de patiënten in de placebogroep kreeg na progressie of het einde van de studie alsnog een behandeling met sorafenib. Er zijn geen OS-verschillen; die zijn in deze studie ook niet te verwachten. De dosering van sorafenib is relatief laag (1 d.d. 400 mg). De geregistreerde dosis voor andere indicaties is 2 d.d. 400 mg, hetgeen significant meer bijwerkingen geeft.<sup>7</sup> De geanticipeerde langdurige behandeling maakt dat er gekozen is voor een lagere dosis. Dat toch nog ongeveer 20 procent van de patiënten de behandeling staakt in verband met bijwerkingen, is mogelijk het gevolg van een te strikt aangehouden regime ten aanzien van binnen de studie toegestane dosisuitstel en -reductie.

Daar het desmoïd (zeer) zeldzaam is, lijkt het logisch om (de indicatiestelling van) de behandeling te verrichten binnen een multidisciplinair team van specialisten ervaren met alle facetten van behandeling en begeleiding van patiënten met een desmoïd.

## 5. Kosten

De behandeling met sorafenib kost bij een dagdosis van 400 mg 1.976,47 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 9 december 2019). Bij een mediane behandelduur van 27,2 maanden zijn de totale medicijnkosten 58.368 euro.

## Conclusie

In de hier besproken fase III-studie wordt bij patiënten met desmoïd na een follow-up van mediaan 27,2 maanden een statistisch significant langere PFS gezien na palliatieve behandeling met sorafenib dan met placebo (HR: 0,13 [95%-BI: 0,05-0,31];  $P < 0,001$ ). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

## Referenties

- 1 Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2013.
- 2 Brennan MF, Antonescu CR, Alektiar K, Maki RG. Management of soft tissue sarcoma. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer, 2016.
- 3 Salas S, Chibon F, Noguchi T, et al. Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(6):560-8.
- 4 Alman BA, Li C, Pajerski ME, et al. Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Am J Pathol* 1997;151(2):329-34.
- 5 Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al; Desmoid Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017;28(10):2399-408.
- 6 Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor / deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4082-90.
- 7 Summary of the European Public Assessment Report for Nexavar. European Medicines Agency, 18 november 2019.
- 8 Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 2018;379(25):2417-28.