

# Brentuximab vedotin, een nieuwe therapeutische optie voor patiënten met een CD30-positief lymfoom

Brentuximab vedotin, a new therapeutic option for patients with a CD30 positive lymphoma

drs. M.J.A.G. Claessen<sup>1</sup>, prof. dr. A. Hagenbeek<sup>2</sup> en dr. P.J. Lugtenburg<sup>3</sup>

## Samenvatting

Brentuximab vedotin is een fraai voorbeeld van 'targeted therapy'. Brentuximab vedotin is een antilichaam-geneesmiddel-conjugaat ('antibody-drug conjugate') dat specifiek en selectief wordt gekoppeld aan CD30-positieve cellen en vervolgens geïnternaliseerd. Door proteolyse in de tumorcel wordt het werkzame antikankermiddel monomethyl auristatine E vervolgens losgekoppeld van het antilichaam en verstoort het de celdeling. Naast de bekende CD30-positieve lymfomen als het hodgkinlymfoom en het anaplastisch grootcellig T-cellymfoom, komt CD30 ook deels tot expressie op andere lymfomen, zoals het diffuus grootcellig B-cellymfoom. Brentuximab vedotin is werkzaam gebleken als monotherapie bij sterk voorbehandelde hodgkinlymfoompatiënten bij wie zelfs complete remissies zijn bereikt en de algehele overleving werd verlengd. Toekomstige studies zijn er mede op gericht om brentuximab vedotin in eerdere behandelingslijnen te combineren met andere therapieën bij CD30-positieve lymfomen ter verbetering van de uitkomst. Brentuximab vedotin kan ook als monotherapie bij CD30-positieve lymfomen worden toegepast, daar waar geen standaardtherapie meer voor handen is of waar standaardtherapie te toxisch wordt bevonden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:138-47)

## Summary

Brentuximab vedotin is an exquisite example of targeted therapy. Brentuximab vedotin is an antibody-drug conjugate specifically and selectively coupled to CD30 positive cells and subsequently internalized. By proteolysis the drug monomethyl auristatin E is disjoint from the antibody and disrupts cell division. In addition to the well-known CD30 positive Hodgkin and anaplastic large T cell lymphoma, CD30 is also partly expressed on other lymphomas such as diffuse large B-cell lymphoma. Brentuximab vedotin has proven its effectiveness as monotherapy in heavily pretreated Hodgkin lymphoma patients and even achieving complete remissions and improving overall survival. Future studies are aimed at adding brentuximab vedotin to standard chemotherapy regimens for CD30 positive lymphomas in order to improve the effectiveness of standard therapy. Brentuximab vedotin can be used as monotherapy in CD30 positive lymphomas where no standard therapy is available, or when standard therapy is considered too toxic.

## Inleiding

In 1982 is het antilichaam (Ki-1) ontdekt dat specifiek het antigeen CD30 herkent op reed-sternberg-cellen in

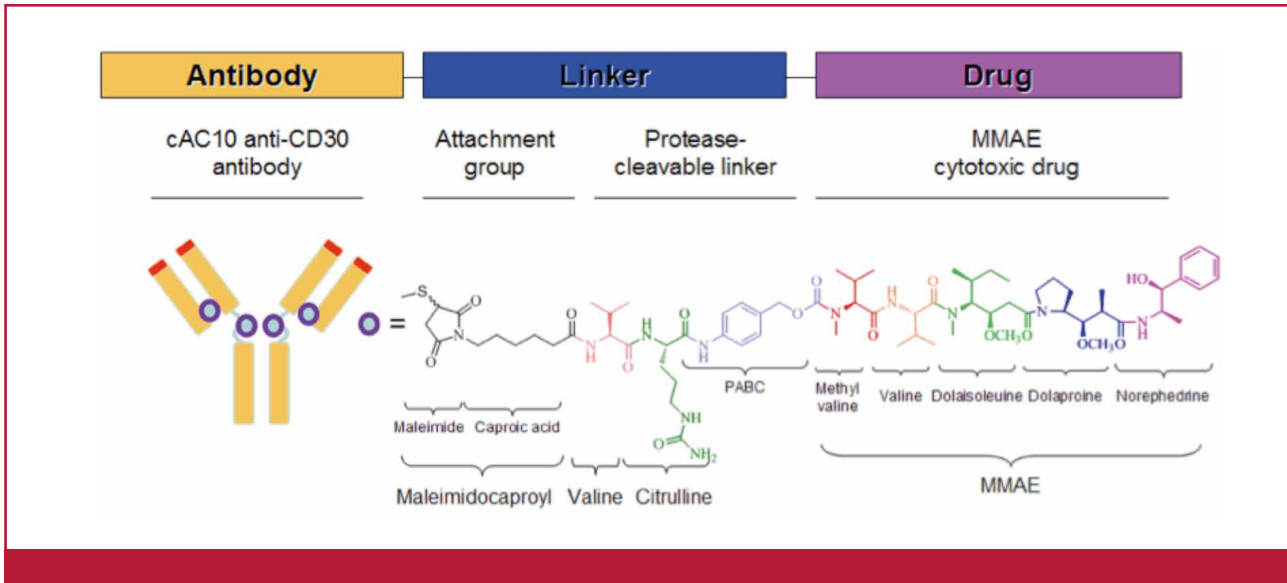
hodgkinlymfoom.<sup>1,2</sup> Dit antigeen is ook aanwezig bij anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL) en in wisselende mate bij andere subtypen van non-hodgkinlymfoom.<sup>3-5</sup>

<sup>1</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kankerinstituut, <sup>2</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, <sup>3</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kankerinstituut. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.J.A.G. Claessen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Rotterdam Kankerinstituut, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: m.claessen@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** anaplastisch grootcellig lymfoom, brentuximab vedotin, CD30-positief non-hodgkinlymfoom, hodgkinlymfoom

**Keywords:** anaplastic large cell lymphoma, brentuximab vedotin, CD30-positive non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin's lymphoma



**Figuur 1.** Schematische structuur van brentuximab vedotin.<sup>17</sup>

CD30 komt gewoonlijk tot expressie in de medulla van de thymus en een subset van geactiveerde T-cellen (zowel CD4<sup>+</sup> en CD8<sup>+</sup>) en B-cellen, en speelt een rol in de regulatie van memory-T-cellen.<sup>6</sup>

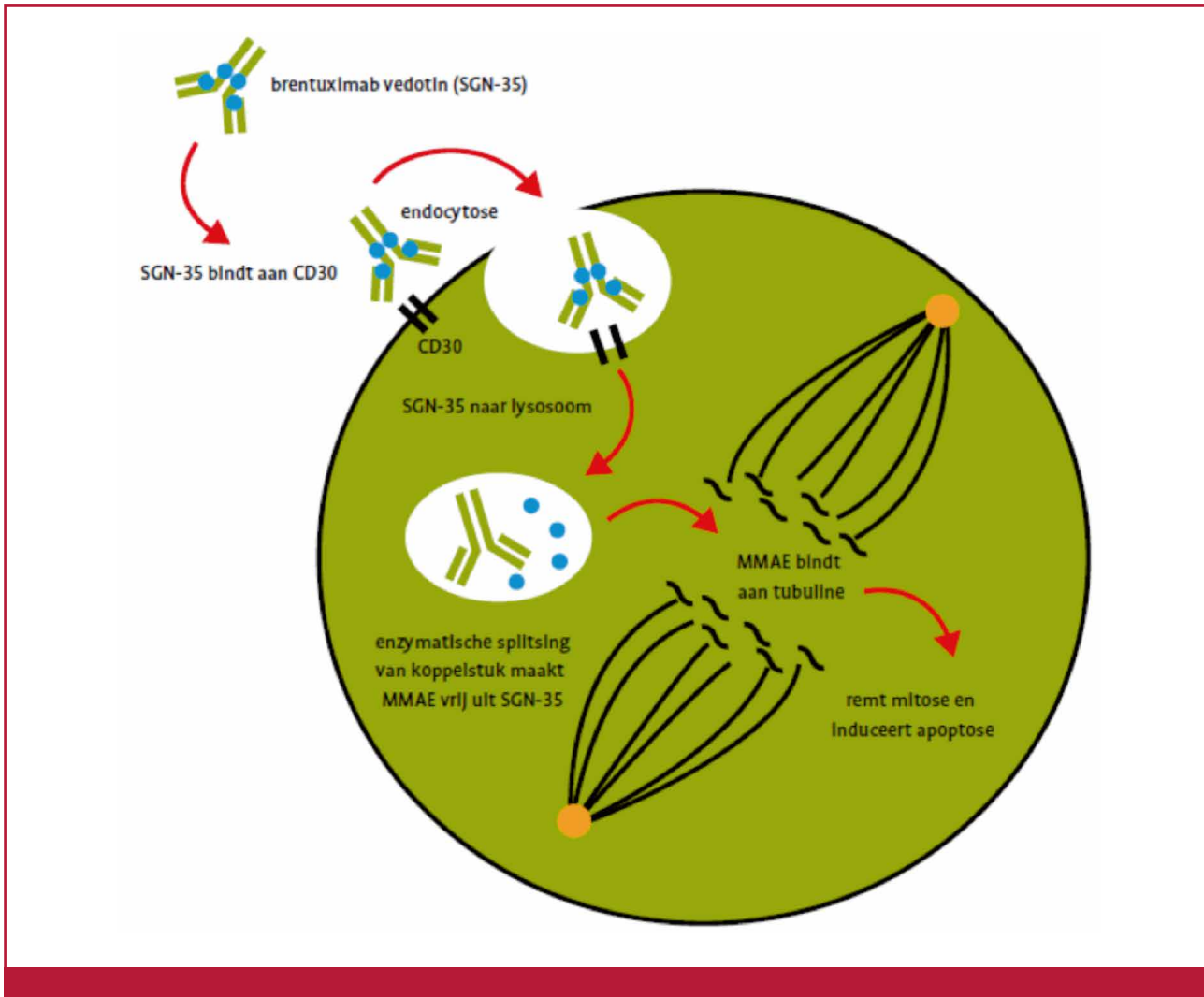
CD30 is een transmembraan glycoproteïne met een molecuulgewicht van 120 kDa en behoort tot de tumornecrosefactor (TNF)-receptor (TNFR) superfamilie.<sup>7-9</sup> Deze is essentieel voor het reguleren van de proliferatie en differentiatie van lymfocyten.<sup>10</sup> CD30 kan proteolytisch worden gekleefd, waardoor het oplosbare ('soluble') sCD30 van 85 kDa ontstaat. sCD30 kan in het serum van patiënten met CD30-positieve lymfomen worden gedetecteerd. Een hoge concentratie sCD30 in het serum is een onafhankelijke voorspeller van ziekteprogressie en een slechte prognose voor patiënten met CD30-positieve lymfomen.<sup>11,12</sup>

Het ligand voor CD30 is CD30L (CD153), dit type 2 membraaneiwit is een 239-aminozuur lang en heeft een belangrijke structurele homologie met TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , CD40-ligand en Fas-ligand (FasL). CD30L vertoont klassieke pleiotrope cytokineactiviteiten. CD30 kan de proliferatie van T-cellen induceren in de aanwezigheid van een anti-CD3-costimulus. CD30L verbetert de proliferatie van de neoplastische hodgkin-reed-sternberg-cellijnen, maar is cytotoxisch voor de andere CD30<sup>+</sup> niet-hodgkin-lymfocelcellijnen.

In tegenstelling tot de significante expressieniveaus van CD30 in specifieke maligniteiten, is de expressie van CD30 in gezonde weefsels beperkt. Hierdoor is CD30 een aantrekkelijk doelwit voor selectief doelgerichte op antilichaam gebaseerde therapie.

### Brentuximab vedotin

Anti-CD30-therapie met het naakte antilichaam resulteerde niet in klinische effectiviteit.<sup>13</sup> Anti-CD30 werd verder ontwikkeld tot brentuximab vedotin (SGN-35). Brentuximab vedotin bestaat uit een specifiek tegen CD30 gericht monoklonaal antilichaam, gekoppeld via een enzymatisch afsplitsbare verbinding, aan het antitubulinemiddel monomethyl auristatine E (MMAE) in de verhouding 1:4.<sup>14</sup> Het anti-CD30 monoklonaal antilichaam is een chimeer waarvan het variabele deel afkomstig is van muizen en het constante gebied bestaat uit humaan gamma 1 zware keten en kappa lichte keten.<sup>15</sup> Het antitubulinemiddel is gebaseerd op het cytotoxische dolastatine 10, een potente remmer van de mitose, geïsoleerd uit een zeeslak uit de Indische Oceaan (*Dolabella auricularia*). Op basis hiervan werd MMAE gesynthetiseerd, een analoog met sterke anti-tumoractiviteit en goede wateroplosbaarheid en stabiliteit.<sup>16</sup> Brentuximab vedotin bestaat uit 3 componenten: het antilichaam cAC10, een enzymatisch afsplitsbaar koppelstuk en de cytotoxische stof MMAE (zie *Figuur 1*). Alleen het cAC10 (chimeer antilichaam; SNG-30) bindt aan CD30 op het tumorceloppervlak. Daarna wordt het complex geïnternaliseerd in de tumorcel en getransporteerd naar het lysosoom waar een lagere pH zorgt voor enzymatische splitsing van het koppelstuk waardoor het MMAE vrijkomt. Monomethyl auristatine E inhibeert de tubulinepolymerisatie met als gevolg inhibitie van de celdeling en apoptose van de tumorcel (zie *Figuur 2*).<sup>18</sup> Een klein deel van MMAE diffundeert buiten de tumorcel en kan een 'bystander cytotoxic



**Figuur 2.** Werkingsmechanisme van brentuximab vedotin.<sup>17</sup>

effect' geven op de omringende cellen in de micro-omgeving. Preklinische studies suggereren dat zowel de naakte anti-CD30 als brentuximab vedotin tumorcellen gevoelig maken voor chemotherapie door effecten op CD30-signalering.<sup>19</sup>

### CD30-expressie in lymfomen

Onder pathologische omstandigheden komt CD30 in verschillende mate tot expressie in zowel verschillende B- en T-cellymfomen als in reactieve omstandigheden, zie ook *Tabel 1*, pagina 141.<sup>20</sup> CD30-expressie wordt vastgesteld via immunohistochemische kleuring, flowcytometrie of in het geval van oplosbaar sCD30 door een 'enzyme-linked immuno sorbent assay' (ELISA). Het sterkst en homogeen komt CD30 tot expressie in het klassieke hodgkinlymfoom, systemische ALCL en primair cutaan CD30-positief T-cellymfoom.<sup>3,21,22</sup> Daarnaast wordt CD30 bij ongeveer 14-21% van de diffus

grootcellige B-cellymfomen (DLBCL) tot expressie gebracht. Bij DLBCL lijkt CD30-expressie een gunstige prognostische factor te zijn met een vijfjaarsoverleving van 79% voor CD30-positief DLBCL versus 59% bij CD30-negatief DLBCL.<sup>23,34</sup> Tevens komt CD30 tot expressie bij lymfoïde cellen geïnfecteerd met humaan T-leukemievirus (HTLV-1 en HTLV-2) of epstein-barrvirus, en verder in het primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), primair effusielymfoom (PEL), primair cutaan ALCL-lymfoom, in subsets van perifere T-cellymfomen, primair cutaan T-cellymfoom en in kiemceltumoren.<sup>1,19,23-26</sup>

### Effectiviteit van brentuximab vedotin

#### Effectiviteit bij hodgkinlymfoom

Hodgkinlymfoom is verantwoordelijk voor ongeveer 11% van de maligne lymfomen en is verder onderverdeeld in 2 subtypen: het klassiek hodgkinlymfoom en het

**Tabel 1.** Lymfoproliferatieve ziekten met CD30-expressie.<sup>20</sup>

Primair systemisch
Klassiek hodgkinlymfoom*
ALCL, anaplastisch lymfoom kinasepositief*
ALCL, anaplastisch lymfoom kinasenegatief
Subgroep diffuus grootcellig B-cellymfoom <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaplastische variant</li> <li>• Primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom</li> <li>• Primair effusielymfoom</li> </ul>
Subgroep perifere T-cellymfoomentiteiten
Epstein-barr-virus-positieve B-cel lymfoproliferatieve ziekten
Reactieve lymfoïde hyperplasie
Primair cutaan
Primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primair cutaan ALCL*</li> <li>• Lymfomatoïde papulose*</li> </ul>
Mycosis fungoïdes, grootcellige (getransformeerde) variant
Subgroepen van non-epidermotrope cutane T-cellymfomen
Reactieve cutane lymfoproliferatieve ziekten
* Entiteiten gekenmerkt door een sterke en homogene CD30-expressie.

nodulair lymfocytenpredominant hodgkinlymfoom.<sup>27</sup> Met de huidige combinatie van chemo- en radiotherapie kunnen de meeste patiënten met klassiek hodgkinlymfoom worden genezen. Echter 10-30% van de patiënten krijgt progressie of recidiefziekte, afhankelijk van de risicofactoren en behandeling.<sup>28</sup> Tot 50% van deze patiënten kan alsnog genezen met hogedosischemotherapie en autologe stamceltransplantatie (auto-SCT). De prognose van patiënten met primair refractaire ziekte of recidief na auto-SCT is slecht met een mediane totale overleving van ongeveer 2 jaar.<sup>29</sup>

In een fase 1-studie werden 45 patiënten (mediane leeftijd 36 jaar) met recidief of refractair CD30-positief lymfoom (42 hodgkinlymfomen; 2 sALCL, 1 angio-immuunblastair T-cellymfoom) behandeld met brentuximab vedotin. Zij waren eerder behandeld met mediaan 3 lijnen therapie. De maximaal tolereerbare dosis werd gedefinieerd als 1,8 mg/kg, 1 x per 3 weken. Objectieve

responsen werd waargenomen bij 17 patiënten, waaronder 11 complete remissies (CR) en 6 partiële remissies (PR). Patiënten met een objectieve respons werden bijna allen behandeld met brentuximab vedotin in een dosering van 1,2 mg/kg of hoger.

Hierna werd een fase 2-studie verricht bij 102 patiënten (mediane leeftijd 31 jaar (15-77 jaar)) met recidief of refractair hodgkinlymfoom na auto-SCT. Van de patiënten had 71% primair-refractaire ziekte. Zij waren voor de start van brentuximab vedotin behandeld met mediaan 3,5 lijnen therapie (exclusief auto-SCT). Brentuximab vedotin werd toegediend in een dosis van 1,8 mg/kg 1 x per 3 weken.<sup>30</sup> Patiënten ontvingen gemiddeld 10 cycli (mediaan 9 cycli) en maximaal 16 cycli, tenzij er progressie of limiterende toxiciteit optrad. De mediane tijd tot recidief na auto-SCT bedroeg 6,7 maanden. Het objectieve responspercentage bedroeg 72% met CR bij 33% van de patiënten en PR bij 38% van de patiënten. Respons werd geëvalueerd met CT bij toediening van kuur 2, 4, 7, 10, 13 en 16 en met PET bij kuur 4 en 7. Na 2 giften brentuximab vedotin kon reeds een objectieve respons worden waargenomen. De mediane duur tot CR was 4 giften. Na completeren van brentuximab vedotin ondergingen 8 patiënten ter consolidatie een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT; 6 patiënten in CR en 2 patiënten met PR). Na een mediane observatietijd van 33 maanden bleek de mediane duur van respons bij alle (102) patiënten 9,3 maanden (bereik 7,1-12,2), bij 73 patiënten met ten minste PR van 11,2 maanden (bereik 7,7-18,7) en bij 34 patiënten met CR werd de mediane duur van respons niet bereikt. Na een mediane observatieduur van 53 maanden waren 18 patiënten (16 CR, 2 PR) met een objectieve respons nog in remissie zonder start van een nieuwe therapie-lijn anders dan een allo-SCT ter consolidatie (6 patiënten). De driejaars- progressievrije overleving word geschat op 58% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 41-76%) voor alle patiënten (n=34) die CR hebben bereikt. Voor de kleine groep patiënten in CR die een consolidatie met allo-SCT hebben ondergaan (n=6) ligt dit percentage hoger dan de patiënten in CR zonder allo-SCT (n=28), respectievelijk 80% (95%-BI 45-100%) versus 53% (95%-BI 34-73%). Na een mediane follow-up van 3 jaar was 47% van de patiënten in leven. De geschatte mediane totale overleving is 40,5 maanden (28,7 - niet bereikt). De totale overleving bij patiënten in CR werd vooralsnog niet bereikt (48,4 - niet bereikt); bij patiënten met PR was de algemene overleving 39,4 maanden (22,9 - niet bereikt) en bij patiënten met stabiele ziekte was dit 18,3 maanden (12,6-36,8). De geschatte driejaars-

**Tabel 2.** Effectiviteit van brentuximab vedotin bij andere lymfomen.

Type lymfoom	Aantal patiënten	Leeftijd patiënt	Aantal eerdere lijnen therapie	CD30-expressie	Respons	Referentie
Recidief/refractair CD30-positief perifeer T-cellymfoom (AITL (n=13); PTCL NOS (n=22))	35	Mediaan 64 jaar	2	0-95% (centrale review)	Objectieve respons 41% 8 CR, 6 PR	44
DLBCL	43	Mediaan 67 jaar	2	0-100%	ORR 40% CR 16% PR 23%	42
DLBCL	49	Mediaan 62	3		ORR 44% CR 17% PR 27%	43
NHL diverse typen	19	Mediaan 36			ORR 26% CR 16% PR 11%	43

overleving voor alle patiënten in CR (n=34) was 73% (95%-BI 57-88%). Voor de patiënten in CR die een consolidatie met allo-SCT hebben ondergaan (n=6), ligt dit percentage hoger dan de patiënten in CR zonder allo-SCT (n=28), respectievelijk 80% (95%-BI 45-100%) versus 71% (95%-BI 54-88%).<sup>31</sup>

De mediane overleving van patiënten met een recidief na auto-SCT is slechts 2,4 jaar.<sup>32</sup> allo-SCT is de enige behandeling met de mogelijkheid van langdurige remissie. Helaas wordt deze behandeling beperkt door leeftijd, 'performance status' en comorbiditeit van de patiënten die eerder zijn blootgesteld aan meerdere combinatie-chemotherapieën. De tweejaars- progressievrije overleving na allo-SCT ligt tussen 23-32%.<sup>33,35</sup> Deze lage progressievrije overleving kan enerzijds het gevolg zijn van een gebrek aan ziektebestrijding voor allo-SCT, de meerderheid van de patiënten was niet in CR of had chemoresistente ziekte. Anderzijds kan het ontbreken van een graft-versus-hodgkinactiviteit na allo-SCT ook een rol spelen. Eerder werd succesvol gebruikgemaakt van brentuximab vedotin als een brug naar allogene HCT.<sup>36</sup> Wanneer vergeleken met een historische controlegroep (chemotherapeutische behandeling), had de groep die werd behandeld met brentuximab vedotin een lagere 'Seattle HCT-Comorbidity Index', lagere peri-transplantatietoxiciteit en gunstigere ziektestatus (meer patiënten in CR) voor allo-SCT. Zij hadden ook een verbeterde tweejaars- progressievrije overleving (59,3% versus 26%), terwijl de tweejaarsoverleving niet significant verschilde (71% versus 56%).<sup>37</sup>

Om te onderzoeken of vroege behandeling met brentuximab vedotin na auto-SCT progressie van ziekte kan voorkomen bij patiënten met hodgkinlymfoom werd de 'AETHERA trial', een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd multicentrum fase 3-onderzoek, opgezet. Hierin werden patiënten onderverdeeld in 3 categorieën: refractair op eerstelijns therapie (196 patiënten (60%)), recidief binnen 12 maanden na eerstelijns therapie (107 patiënten (33%)) en recidief na 12 maanden na eerstelijns therapie met extranodale ziekte (26 patiënten (8%)). De mediane leeftijd was 32 (18-76) jaar, het mediaan aantal voorgaande systemische therapieën was 2 (2-8). Behaalde respons op therapie vóór auto-SCT was CR bij 123 patiënten (37%), PR bij 113 patiënten (34%) en stabiele ziekte bij 93 patiënten (28%). Patiënten kregen mediaan 15 cycli en 159 patiënten kregen 16 cycli. De mediane tijd van follow-up na randomisatie was 24,4 (0-43) maanden. De mediane progressievrije overleving in de brentuximab vedotin-groep was 42,9 maanden (95%-BI 30,4-42,9) versus 24 maanden (11,5 - niet schatbaar) in de placebogroep. De tweejaars- progressievrije overleving in de brentuximab vedotin-groep was 63% (95%-BI 55-70) en 51% (95%-BI 43-59) in de placebogroep. Het voordeel in progressievrije overleving werd gezien in alle 3 van de subgroepen. Er kon geen verschil in algemene overleving worden aangetoond tussen beide studiegroepen, deels wordt dit verklaard door de mogelijkheid van patiënten in de placebogroep om na progressie over te gaan naar de brentuximab vedotin-groep.<sup>38</sup>

## Effectiviteit bij ALCL

Systemisch ALCL is een agressief T-cellymfoom dat verantwoordelijk is voor ongeveer 2-3% van alle maligne lymfomen. ALCL kan verder worden ingedeeld op basis van expressie van het anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-eiwit. Patiënten met ALK-positieve ALCL zonder risicofactoren hebben responsen die vergelijkbaar of beter zijn dan bij patiënten met B-cellymfomen wanneer behandeld met conventionele anthracycline gebaseerde chemotherapie. Patiënten met ALK-negatief ALCL hebben echter een lage respons en tot 60% krijgt een recidief na eerstelijnsbehandeling.<sup>4</sup> Hogedosischemotherapie en auto-SCT kan leiden tot langdurige remissie bij slechts 30-40% van de patiënten met chemosensitieve ziekte.<sup>39</sup>

In een fase 2-onderzoek werden 58 patiënten met een recidief of refractair systemisch ALCL behandeld met brentuximab vedotin in een dosering van 1,8 mg/kg 1 x per 3 weken met een maximum van 16 cycli.<sup>40</sup> De mediane leeftijd bedroeg 52 jaar (bereik 14-76 jaar), 72% van de patiënten had ALK-negatieve ziekte, 62% was primair refractair op eerstelijnsbehandeling. Het mediane aantal voorafgaande therapierégimes bedroeg 2 (1-6), 26% van de patiënten had gefaald op eerdere auto-SCT. Tumorreductie werd waargenomen bij 97% van de patiënten met een algemene respons van 86% met 57% CR en 29% PR. Deze respons werd relatief snel bereikt met een mediane tijd tot objectieve respons van 5,7 weken en tijd tot CR van 11,9 weken. De mediane duur van de respons voor alle patiënten was 12,6 maanden, in vergelijking met 13,2 maanden voor de patiënten die CR bereikten. De ALK-positieve en ALK-negatieve patiënten met ALCL bereikten vergelijkbare responsen. Een update van deze gegevens met een mediane observatietijd van ongeveer 4 jaar werd gepresenteerd op de ASH van 2014. De algemene overleving bedroeg 64% (95%-BI 51-76%). Van de 34 patiënten die CR hadden bereikt, waren nog 19 (50%) in remissie. Na bereiken van CR onderging een aantal patiënten een auto-SCT, allo-SCT of herbehandeling met brentuximab vedotin.<sup>41</sup>

## Herbehandeling met brentuximab vedotin na eerdere respons op brentuximab vedotin

In een fase 2-studie werd onderzocht of patiënten die PR of CR hadden bereikt na eerdere behandeling met brentuximab vedotin, succesvol konden worden herbehandeld bij recidief ziekte. Er werden 21 patiënten met hodgkinlymfoom en 8 patiënten met systemisch

ALCL geïncludeerd. De dosis van brentuximab vedotin bedroeg 1,8 mg/kg intraveneus 1 x per 3 weken. Er werd een objectieve respons bereikt bij 60% (30% CR) van de hodgkinlymfoompatiënten en 88% (63% CR) bij patiënten met systemische ALCL. De geschatte mediane duur van respons bij patiënten met een objectieve respons was 9,5 maanden (bereik 0-28 maanden) op het moment van sluiting van de studie. Van de 19 patiënten met objectieve respons hadden 7 patiënten geen ziekteprogressie of dood ten tijde van studiesluiting. De duur van de respons voor deze patiënten varieert van 3,5 tot 28 maanden. Van de 11 patiënten met CR had 45% een responsduur van meer dan 1 jaar.<sup>42</sup>

## Effectiviteit bij andere lymfomen

Effectiviteit van brentuximab vedotin bij andere lymfomen met CD30-expressie is beschreven in 'case reports' van patiënten met sezarylymfoom, 'enteropathy associated' T-cellymfoom, plasmablastair lymfoom, mycosis fungoides en T-cellymfomen. In een fase 2-studie werd de effectiviteit van brentuximab vedotin onderzocht bij patiënten met recidief of refractair CD30-positief non-hodgkinlymfoom. Er werden 49 patiënten met DLBCL en 19 met andere B-cel-non-hodgkinlymfomen geïncludeerd. De objectieve respons was 44% voor patiënten met DLBCL waarvan 8 CR (17%) en 13 PR (27%) bereikten. De mediane duur van respons bedroeg 16,6 maanden (bereik 2,7-22,7). Er was geen statistische correlatie tussen respons en niveau van CD30-expressie. Patiënten met andere B-cellymfomen hadden eveneens een respons op brentuximab vedotin-monotherapie waaronder 6 gray-zonelymfomen met 1 CR en 2 PR; 6 primair mediastinaal B-cellymfomen met 1 CR en 3 post-transplantatielymfomen met 1 CR. Om de veiligheid van de combinatie brentuximab vedotin en rituximab te onderzoeken, werd een cohort van 16 patiënten met recidief of refractair CD30-positief DLBCL behandeld met voornoemde combinatie. Bijwerkingen traden op bij 25% van de patiënten en waren vergelijkbaar met de patiënten die brentuximab vedotin-monotherapie ontvingen. De respons kon worden bepaald bij 13 patiënten, bij wie een objectieve respons werd bereikt bij 46% (2 CR en 4 PR) bij een mediane follow-up van 2,8 maanden (zie Tabel 2).<sup>43</sup>

## Toxiciteit en bijwerkingen

Brentuximab vedotin wordt over het algemeen goed verdragen; de meest voorkomende bijwerkingen zijn moeheid, koorts, neutropenie, misselijkheid, braken, diarree, perifere neuropathie (42%), artralgie, pruritus,

myalgie, alopecia (10%), obstipatie (22%), hoofdpijn (19%), hoest (17%), verminderde eetlust, slapeloosheid en gewichtsverlies. Graad 3 of hogere toxiciteit waren voornamelijk hematologisch inclusief neutropenie (20%), trombopenie (8%) en anemie (6%). Graad 3 of hogere niet-hematologische toxiciteit betrof met name sensore neuropathie (8%). Dit was reden voor dosisreductie of staken van de therapie. De perifere neuropathie was deels reversibel met volledig verdwijnen van perifere neuropathie bij de helft van de patiënten, bij wie de symptomen verbeterden na mediaan 13,2 weken.<sup>30,40</sup> Tevens zijn vermeld progressieve multifocale leukencefalopathie (totaal 3 patiënten) en pulmonale toxiciteit, met name bij toevoeging van brentuximab vedotin aan bleomycine-bevattende chemotherapie.<sup>45</sup> Ongeveer 7% van de patiënten had een tijdelijke 'flare' met palpabele en pijnlijke vergrote lymfeklieren na de eerste toediening van brentuximab vedotin. Bij radiologisch onderzoek bleek er regressie van het lymfoom te zijn. Deze 'flare' bleek te berusten op een ontstekingsproces en niet op ziekteprogressie.<sup>40</sup>

### Dosering en toediening

Brentuximab vedotin wordt toegediend in de dosering van 1,8 mg/kg met een maximum van 180 mg per dosis, in de frequentie 1 x per 3 weken. Het kan via een perifeer intraveneus infuus worden toegediend. De behandelduur is tot aan progressie of niet-accepteerbare toxiciteit, met een maximum aantal van 16 cycli.

### Dosisaanpassing

De dosering wordt aangepast bij significante perifere (sensore) neuropathie en bij neutropenie. Bij graad 2/3-polyneuropathie wordt brentuximab vedotin gestaakt tot verbetering naar graad 1-polyneuropathie, bij herstart wordt vervolgens een dosering van 1,2 mg/kg aangehouden.<sup>46</sup>

Bij graad 3/4-neutropenie wordt de volgende dosis ingesteld tot de neutropenie verdwijnt (graad 2-neutropenie of lager). G-CSF kan worden overwogen in volgende cycli. Indien er ondanks G-CSF graad 4-neutropenie optreedt, dan dient de G-CSF-toediening te worden gecontinueerd en moet een dosisreductie tot 1,2 mg/kg worden overwogen.<sup>46</sup>

### Infusioreacties

Ongeveer 11% van de patiënten ervoer een infusioreactie. Deze reactie was meestal licht tot matig in ernst en trad op tijdens de eerste 2 behandelingscycli. Infusioreacties werden gekenmerkt door koude rillingen (4%), misselijk-

heid, dyspneu (3%), pruritus (3%) en hoesten (2%). In totaal kregen 2 patiënten een anafylactische reactie, waarbij 1 gebeurtenis leidde tot het staken van de behandeling en de andere patiënt de behandeling continueerde met profylaxe.<sup>47</sup>

### Huidige plaatsbepaling brentuximab vedotin

#### *Hodgkinlymfoom en sALCL*

Op dit moment is brentuximab vedotin in Nederland geregistreerd voor de indicaties gerediveerd of refractair CD30-positief hodgkinlymfoom na auto-SCT of na ten minste 2 andere behandelingen wanneer auto-SCT of combinatiechemotherapie niet mogelijk is en bij gerediveerd of refractair systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom (sALCL). Brentuximab vedotin valt onder de 'add-on' weesgeneesmiddelen voor bovenstaande indicaties.<sup>48,49</sup>

### Nieuwe studies

In Nederland zijn op dit moment 3 studies met brentuximab vedotin gaande: de Transplant BRaVE Hodgkinstudie en de ARROVEN/PASS-studie voor volwassenen en voor kinderen met recidief of refractair hodgkinlymfoom of systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom een fase 1/2-studie.

#### *Transplant BRaVE Hodgkin*

Een fase 1/2-onderzoek, waarbij brentuximab vedotin in combinatie met tweedelijnschemotherapie (DHAP) wordt onderzocht bij patiënten met hodgkinlymfoom die niet op de eerstelijnschemotherapie hebben gereageerd of patiënten met een eerste recidief en fit genoeg om hogedosischemotherapie te ondergaan gevolgd door een auto-SCT. Deze studie, gecoördineerd door het AMC, vindt momenteel plaats in 17 Europese ziekenhuizen, waaronder in 4 Nederlandse centra: Academisch Medisch Centrum (AMC), Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc).<sup>50</sup>

#### *ARROVEN/PASS*

De 'Post-Authorization Safety Study (PASS) MA25101' is een observationele studie naar de veiligheid van brentuximab vedotin bij de behandeling van recidief of refractair CD30-positief hodgkinlymfoom of systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom.

#### *Fase 1/2-studie bij kinderen*

Bij kinderen van 2 tot 18 jaar is de C25002-studie

**Tabel 3.** Overzicht internationale studies die de toevoeging van brentuximab vedotin onderzoeken.

Studie	
ECHELON-1 (C25003)	A randomized open-label, phase 3 trial of A+AVD ( <i>zonder bleomycine</i> ) versus ABVD as frontline therapy in patients with advanced classical Hodgkin lymphoma
ECHELON-2 (C25001)	Phase 3 trial of brentuximab vedotin and CHP versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphoma
ALCANZA (C25001)	A randomized, open label, phase 3 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) versus physician's choice (methotrexate or bexarotene) in patients with CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma

geopend, een fase 1/2-onderzoek bij kinderen met recidief of refractair systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom of hodgkinlymfoom. Aan deze internationale studie wordt in Nederland deelgenomen door het Sophia Kinderziekenhuis.<sup>51</sup>

### Internationaal

Internationaal is er een aantal studies die de toevoeging van brentuximab vedotin aan de standaardtherapie onderzoeken (zie Tabel 3).

### Brentuximab vedotin bij CD30-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom

In Nederland is een fase 1/2-onderzoek in ontwikkeling, waarbij brentuximab vedotin in combinatie met tweedelijnschemotherapie (rituximab-DHAP) wordt onderzocht bij patiënten met een CD30-positief DLBCL die niet op eerstelijnschemotherapie hebben gereageerd of patiënten met een eerste recidief die fit genoeg zijn om hogedosischemotherapie te ondergaan gevolgd door een auto-SCT.

### Conclusie

Brentuximab vedotin is een fraai voorbeeld van 'targeted therapy'. Naast de bekende CD30-positieve lymfomen als het hodgkinlymfoom en het anaplastisch grootcellig lymfoom, komt CD30 ook deels tot expressie op andere lymfomen, zoals onder andere het DLBCL en T-cellymfoomen. Brentuximab vedotin lijkt ook werkzaam bij deze tumoren. Toekomstige studies worden er mede op gericht om brentuximab vedotin toe te voegen aan de standaardtherapie bij CD30-positieve lymfomen ter verbetering van de uitkomst. Brentuximab vedotin kan ook als monotherapie worden toegepast bij CD30-positieve lymfomen als er geen standaardtherapie meer voor handen is of wanneer standaardtherapie te toxisch wordt bevonden.

### Referenties

- Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982;299:65-7.
- Stein H, Gerdes J, Schwab U, et al. Identification of Hodgkin and Sternberg-Reed cells as a unique cell type derived from a newly-detected small-cell population. *Int J Cancer* 1982;30:445-59.
- Stein H, Mason D, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-58.
- Stein H, Foss H, Durkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic genetic and clinical features. *Blood* 2000;96:3681-95.
- Chiarle R, Podda A, Prolla G, et al. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin Immunol* 1999;90:157-64.
- Romagnani P, Annunziato F, Manetti R, et al. High CD30 ligand expression by epithelial cells and Hassal's corpuscles in the medulla of human thymus. *Blood* 1998;91:3323-32.
- Durkop H, Latza U, Hummel M, et al. Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease. *Cell* 1992;68:421-7.
- Gruss HJ, Duyster J, Hermann F. Structural and biological features of the TNF receptor and TNF ligand superfamilies: interactive signals in the pathobiology of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1996;7(suppl 4):19-26.
- Clodi K, Younes A. Reed-Sternberg cells and the TNF family of receptors/ligands. *Leuk Lymphoma* 1997;27:195-205.
- De Bruin P, Gruss HJ, Van der Valk P, et al. CD30 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue: biological aspects and clinical implications. *Leukemia* 1995;9:1620-7.
- Gerber HP. Emerging immunotherapies targeting CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Biochem Pharmacol* 2010;79:1544-52.
- Diehl V, Bohlen H, Wolf J. CD30: cytokine-receptor, differentiation marker or a target molecule for specific immune response? *Ann Oncol* 1994;5:300-2.
- Forero-Torres A, Leonard J, Younes A, et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;146:171-9.



**Aanwijzingen voor de praktijk**

- 1. Brentuximab vedotin is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat specifiek gericht tegen CD30-positieve lymfoomcellen met als gevolg verstoring van de celdeling.**
- 2. Brentuximab vedotin is werkzaam gebleken als monotherapie bij sterk voorbehandelde hodgkinlymfoompatiënten.**
- 3. Naast bekende CD30-positieve lymfomen zoals het hodgkinlymfoom en het anaplastisch grootcellig T-cellymfoom, komt CD30 ook deels tot expressie op andere lymfomen, zoals het diffuus grootcellig B-cellymfoom.**
- 4. Brentuximab vedotin is momenteel geregistreerd als 'add-on' weesgeneesmiddel voor recidief/refractair CD30-positief hodgkinlymfoom na allogene stamceltransplantatie of na ten minste 2 eerdere lijnen therapie en voor recidief/refractair systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom.**

14. Doronina S, Toki B, Torgov M, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2003;21:778-84.
15. Borchmann P, Tremel J, Hansen H, et al. The human anti-CD30 antibody 5F11 shows in vitro and in vivo. *Blood* 2003;102:3737-42.
16. Senter P, Sievers E. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):631-7.
17. Beeker A, Veltkamp S. Brentuximab vedotin voor de behandeling van patiënten met hodgkinlymfoom. *Wetenschappelijk Platform* 2013;148-54.
18. Deng C, Pan B, O'Connor O. Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res* 2013;19:27-7.
19. Deutsch Y, Tadmor T, Podack E, et al. CD30: an important new target in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1641-54.
20. Leval Ld, Gaulard P. CD30+ lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2010;95:1627-30.
21. Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* 1995;85:1-14.
22. Granados S, Hwang S. Roles for CD30 in the biology and treatment of CD30 lymphoproliferative diseases. *J Invest Dermatol* 2004;122:1345-7.
23. Hu S, Xu-Monette Z, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 2013;121:2715-24.
24. Campuzano-Zuluaga G, Cioffi-Lavina M, Lossos I, et al. Frequency and extent of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma and its relation to clinical and biologic factors: a retrospective study of 167 cases. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2405-11.
25. Valent P, Sotlar K, Horny H. Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2011;52:740-4.
26. Podack E, Strbo N, Sotosec V, et al. CD30-governor of memory T cells? *Nat NY Acad Sci* 2002;975:101-13.
27. Swerdlow S, Campo E, Harris N. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
28. Advani R. Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:310-6.
29. Sureda A, Constans M, Iriando A. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005;16:625-33.
30. Younes A, Gopal A, Smith S, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9.
31. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125:1236-43.
32. Arai S, Fanale M, De Vos S. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2531-3.
33. Chen R, Palmer J, Popplewell L. Reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation can induce durable remission in heavily pretreated relapsed Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2011;90:803-8.
34. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008;93:257-64.
35. Burroughs L, O'Donnell P, Sandmaier B. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1279-87.
36. Chen R, Palmer J, Thomas S. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119:6379-81.
37. Chen R, Palmer J, Tsai N, et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1864-8.

38. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015 March 18 [Epub ahead of print].
39. Kewalramani T, Zelenetz A, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006;134:2002-7.
40. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-6.
41. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Four-year survival data from an ongoing pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. San Francisco: 56th ASH Annual Meeting, 2014, abstract #3095.
42. Bartlett N, Chen R, Fanale M, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in CD30-positive hematologic malignancies: a phase II study. *J Hematol Oncol* 2014;7:24.
43. Jacobsen E, Sharman J, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015;125:1394-402.
44. Horwitz S, Advani R, Bartlett N, et al. Objective responses in relapsed T cell lymphoma with single agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014;125:3095-100.
45. Younes A, Connors J, Park S, et al. Frontline therapy with brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma. Proceedings of the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011 Dec 10-13; San Diego, CA. Washington, DC, abstract nr. 955.
46. Deutsch Y, Lossos I, Rosenblatt J. Brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: a review of clinical experience and future directions. *Int J Hematol Oncol* 2013;2:455-65.
47. [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262598.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262598.pdf).
48. Nederlandse Zorgautoriteit. Te raadplegen via [www.nza.nl/137706/145406/922253/BR-CU2111\\_Beleidsregel\\_prestaties\\_en\\_tarieven\\_medisch\\_specialistische\\_z.pdf](http://www.nza.nl/137706/145406/922253/BR-CU2111_Beleidsregel_prestaties_en_tarieven_medisch_specialistische_z.pdf). (bekeken op 19 april 2015).
49. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Te raadplegen via [www.farmanco.knmp.nl/tekortweesgeneesmiddel/bijlage-5\\_beleidsregel-br-cu\\_2011.pdf](http://www.farmanco.knmp.nl/tekortweesgeneesmiddel/bijlage-5_beleidsregel-br-cu_2011.pdf) (bekeken op 19 april 2015).
50. ClinicalTrials.gov. Te raadplegen via [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02280993?term=brentuximab&cntry1=EU%3ANL&rank=2](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02280993?term=brentuximab&cntry1=EU%3ANL&rank=2).
51. ClinicalTrials.gov. Te raadplegen via [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492088?term=brentuximab&cntry1=EU%3ANL&rank=3](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492088?term=brentuximab&cntry1=EU%3ANL&rank=3).

*Ontvangen 17 maart 2015, geaccepteerd 21 april 2015.*

# 1/2 BS Dacogen