

HOVON 136-studie voor patiënten met een primair refractair of recidief CD30-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom: de Transplant BRaVE NHL-studie

HOVON 136 study for patients with refractory or relapse CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma: the Transplant BRaVE NHL study

dr. P.J. Lugtenburg¹, dr. M.C. Minnema²

SAMENVATTING

De HOVON 136 Transplant BRaVE-studie is een fase 1/2-onderzoek voor patiënten met een refractair/recidief CD30-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom, die geschikt zijn voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). De behandeling bestaat uit drie kuren standaard R-DHAP-chemotherapie in combinatie met brentuximab vedotin, gevolgd door BEAM en ASCT. Het primaire doel van het onderzoek is het verhogen van het aantal metabole complete remissies voor BEAM/ASCT. Een verbeterde respons voor de ASCT kan de overleving van deze patiënten verbeteren.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:135-8)

SUMMARY

The HOVON 136 Transplant BRaVE study is a phase 1/2 study for patients with refractory/relapse CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma, who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). The treatment consists of three cycles of standard R-DHAP chemotherapy in combination with brentuximab vedotin, followed by BEAM and ASCT. The primary goal is to increase the number of metabolic complete remissions before BEAM/ASCT. A better response before ASCT might improve the outcome of these patients.

ACHTERGROND

Patiënten met een primair refractair of recidief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) hebben een slechte prognose. Slechts 25% van de jongere patiënten overleeft langdurig na tweedelijnsbehandeling met rituximab (R)-DHAP gevolgd door een hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie (ASCT).¹ De PET-scan voor ASCT is voorspellend

voor de overleving na tweedelijnsbehandeling. Patiënten met een positieve PET-scan na R-DHAP hebben een tweejaars- progressievrije overleving ('progression-free survival'; PFS) van 32% en een tweejaars- algehele overleving ('overall survival'; OS) van 43%, in vergelijking met een tweejaars-PFS van 70% en een tweejaars-OS van 78% bij patiënten met een negatieve PET-scan.¹ CD30-expressie wordt gezien bij

¹internist-hematoloog, Erasmus MC Kanker Instituut, ²internist-hematoloog, UMC Utrecht Kanker Centrum.

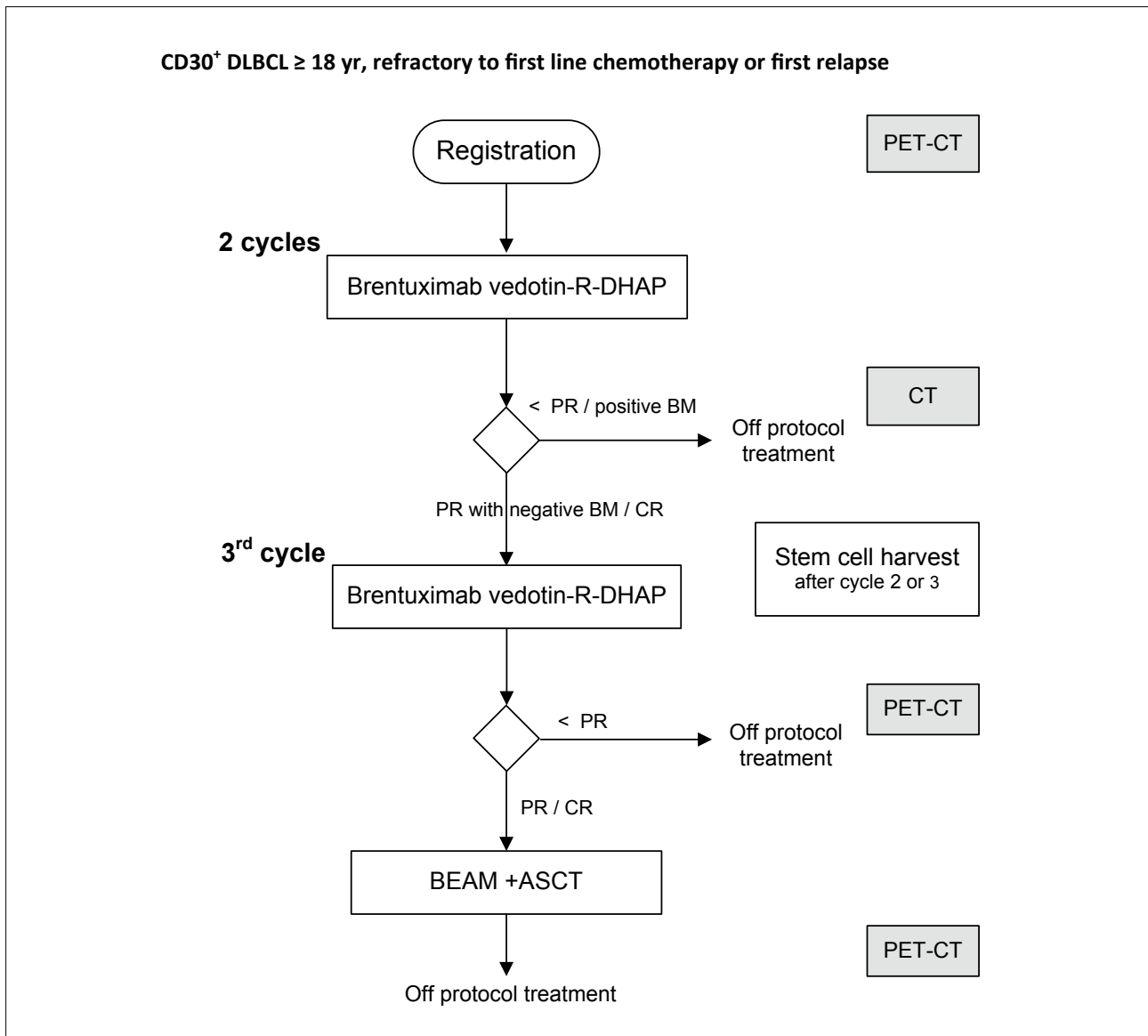
Correspondentie graag richten aan mw. dr. P.J. Lugtenburg, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: p.lugtenburg@erasmusmc.nl

Belangenconflict: **Lugtenburg:** deelname aan adviesraden van Takeda, Servier, Roche, Sandoz, Bristol-Myers Squibb, Celgene en Genmab. Onderzoeksondersteuning van Takeda en Servier. **Minnema:** deelname aan adviesraden van Takeda, Servier, Bristol-Myers Squibb, Celgene en Janssen-Cilag. Onderzoeksondersteuning van Celgene. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: autologe stamceltransplantatie, brentuximab vedotin, CD30, diffuus grootcellig B-cellymfoom, recidief/refractair

Keywords: autologous stem cell transplantation, brentuximab vedotin, CD30, diffuse large B-cell lymphoma, relapse/refractory

ONTVANGEN 3 JANUARI 2019, GEACCEPTEERD 21 FEBRUARI 2019.



FIGUUR 1. Opzet HOVON 136 Transplant BRaVE-studie voor patiënten met een primair refractair of eerste recidief van een CD30-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom.

30% van de recidief/refractaire DLBCL. Brentuximab vedotin is een antistof geneesmiddelconjugaat (anti-CD30 monomethyl auristatin E). Monotherapie met brentuximab vedotin werd goed verdragen en bleek effectief in een fase 2-onderzoek bij sterk voorbehandelde patiënten met recidief CD30-positief DLBCL.² Meer dan 80% van de patiënten was refractair op de laatst gegeven therapie. De totale respons bedroeg 44%, waarvan 17% complete remissies. Er was geen verband tussen de mate van CD30-expressie en de geobserveerde respons. De combinatie van rituximab met brentuximab vedotin werd eveneens goed verdragen.² De Transplant BRaVE Hodgkinlymfoomstudie bij recidief hodgkinlymfoom laat zien dat de combinatie van brentuximab vedotin met DHAP haalbaar is indien de middelen in standaarddoseringen wor-

den geven in combinatie met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF).³ Door toevoeging van brentuximab vedotin aan R-DHAP kan de prognose van refractaire/recidief DLBCL-patiënten verbeteren. De hypothese van dit onderzoek is dat door de gecombineerde behandeling met brentuximab vedotin en R-DHAP meer patiënten een complete metabole respons zullen bereiken. De verwachting is dat hierdoor meer patiënten een ASCT kunnen ondergaan en dat daardoor de uitkomst van de patiënten zal verbeteren.

STUDIEOPZET HOVON 136

Het betreft een fase 1/2-onderzoek, waarbij brentuximab vedotin in combinatie met tweedelijnschemotherapie (R-DHAP) wordt onderzocht bij patiënten met een CD30-positief DLBCL

die niet op de eerstelijnschemotherapie hebben gereageerd of die een eerste recidief hebben ontwikkeld en die fit genoeg zijn om hoge dosis chemotherapie te ondergaan gevolgd door een ASCT. Brentuximab vedotin wordt op dag 1 toegevoegd aan de R-DHAP-kuur, die om de drie weken zal worden gegeven (zie *Figuur 1*). Patiënten die minimaal een partiële respons vertonen op de eerste twee kuren, zullen een derde kuur krijgen gevolgd door BEAM en ASCT. Stamcelmobilisatie kan plaatsvinden na de tweede of de derde kuur. Aangezien de combinatie van brentuximab vedotin met R-DHAP niet eerder is onderzocht, zal in het fase 1-deel van het onderzoek de dosis van de verschillende middelen worden bepaald die in het fase 2-deel zal worden gegeven. Respons-evaluaties vinden plaats na de tweede kuur (CT-scan); vijf weken na start van de derde kuur, dus vlak voor de BEAM (PET-CT-scan) en zeven weken na de ASCT (PET-CT-scan).

ONDERSTEUNENDE MAATREGELEN

Het geven van primaire profylaxe met een langwerkende G-CSF is verplicht bij alle kuren en ook na de ASCT ter voorkoming van langdurige diepe neutropenie. Indien de kuur wordt gebruikt om stamcellen te mobiliseren, kan dit worden vervangen door kortwerkend G-CSF. Bij het ontstaan van neutropenie <500 x 10⁹/l wordt infectieproylaxe aanbevolen met ciprofloxacine en fluconazol, of naar lokaal gebruik.

INCLUSIE- EN EXCLUSIECRITERIA

De voornaamste inclusiecriteria zijn:

- Leeftijd ≥18 jaar (de bovenste leeftijdsgrens voor ASCT wordt door het deelnemende centrum bepaald).
- CD30-positief DLBCL, gedefinieerd als >1% CD30-positieve DLBCL-cellen op basis van de lokale pathologiebeoordeling:
 - inclusief CD30-positief primair mediastinaal B-cellymfoom
 - inclusief CD30-positief, EBV-positief DLBCL
- Primair refractair DLBCL (histologisch bewijs aanbevolen, echter niet verplicht), of eerste recidief DLBCL na eerstelijnsbehandeling met R-CHOP of R-CHOP-like-therapie (histologisch bewijs verplicht).
- Meetbare ziekte op de diagnostische PET-CT-scan.
- Geschikt voor het ondergaan van hoge dosis chemotherapie en ASCT.

De voornaamste exclusiecriteria zijn:

- Perifere sensore of motorische polyneuropathie ≥graad 2.
- Bekende cerebrale of meningeale ziekte (non-hodgkinlymfoom of andere oorzaak).
- Getransformeerd lymfoom.
- DLBCL na orgaantransplantatie.

TABEL 1. Deelnemende centra aan de HOVON 136-studie in Nederland en België.

	Ziekenhuis	Plaats
1	Amsterdam UMC, locatie AMC	Amsterdam
2	Amsterdam UMC, locatie VUmc	Amsterdam
3	HagaZiekenhuis	Den Haag
4	UMCG	Groningen
5	Maastricht UMC	Maastricht
6	St Antonius Ziekenhuis	Nieuwegein
7	Radboudumc	Nijmegen
8	Erasmus MC	Rotterdam
9	UMC Utrecht	Utrecht
10	Isala	Zwolle
11	ZNA Stuivenberg	Antwerpen

- Immuundeficiëntie-geassocieerde B-cel-proliferatieve ziekte.
- HIV-positiviteit.
- Actieve hepatitis B- of C-infectie.
- Ernstige orgaanfunctie of infecties.

ONDERZOEKSVRAGEN EN EINDPUNTEN

De belangrijkste vragen van het fase 1-deel van de studie zijn of de combinatie van brentuximab vedotin met R-DHAP haalbaar is en wat de aanbevolen dosis is voor het fase 2-deel. Hiervoor zijn minimaal zes en maximaal 24 patiënten nodig. In het fase 2-deel zullen de toxiciteit en effectiviteit worden geëvalueerd van de combinatie brentuximab vedotin met R-DHAP. Het primaire eindpunt van het onderzoek is het metabole complete remissiepercentage na drie kuren, bepaald door centrale beoordeling van de PET-CT-scans. Met de huidige standaardbehandeling bereikt ongeveer 20% een complete remissie na R-DHAP. De studie wordt als een succes beschouwd wanneer dit percentage stijgt tot 40% of hoger. Hiervoor zijn in totaal 37 patiënten nodig.

NEVENSTUDIES

Translationeel onderzoek zal plaatsvinden op het weefsel, met speciale aandacht voor CD30-expressie (IHC, nanostring-expressie, RT-PCR, dd-PCR). Tevens zal het mutatie- en

translokatielandschap worden geanalyseerd. Ook zal onderzoek plaatsvinden op de PET-scans. In UMCG en Amsterdam UMC, locatie VUmc, kunnen patiënten deelnemen aan een moleculair beeldvormingsonderzoek (aparte onderzoek met apart 'informed consent', M. Nijland en J. Zijlstra).

DEELNAME AAN DE STUDIE

De studie is goedgekeurd door de METC van het Erasmus MC. In totaal zullen 11 centra deelnemen uit Nederland en België (zie *Tabel 1*, pagina 137), hiervan zijn er reeds zeven open voor inclusie (zie www.hovon.nl). De Spaanse lymfoomgroep GELTAMO zal met vijf centra deelnemen. Indien u informatie wilt of wenst deel te nemen aan het onderzoek, kunt u contact opnemen met de trial manager Anne Elsinghorst

(a.elsinghorst@erasmusmc.nl) of met de hoofdonderzoeker Elly Lugtenburg (p.lugtenburg@erasmusmc.nl).

REFERENTIES

1. Van Imhoff GW, et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD study. *J Clin Oncol* 2017;35:544-51.
2. Jacobsen ED, 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.
3. Hagenbeek A, et al. Phase 1 dose-escalation study of brentuximab-vedotin combined with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin, as salvage treatment in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: the Transplant BRaVE study. *Haematologica* 2018 Oct 31 [Epub ahead of print].