

ICML Lugano: Satellitensymposium von prIME Oncology

# Neue Chancen und Herausforderungen in der Therapie CD30+ hämatologischer Erkrankungen

**Ein beachtlicher Teil vorbehandelter Patienten mit CD30+ malignen hämatologischen Krankheiten zeigt trotz Hochdosistherapie und Transplantation von autologen Stammzellen eine geringe Ansprechrate. Für diese Patienten gibt es mit dem neuen Wirkstoff Brentuximab Vedotin eine Alternative zu den herkömmlichen Therapien, wie die Referenten des Satellitensymposiums von prIME Oncology am ICML in Lugano ausführten.\***

Die Erstlinientherapie des Hodgkin Lymphoms (HL) besteht entweder in einer Kombinationsbehandlung mit ABVD oder BEACOPP und falls notwendig einer Radiotherapie. Dies führt bei 70% der Patienten zu einem Langzeiterfolg, 30% zeigen jedoch eine Progression oder einen Rückfall. Die Standardtherapie in der Zweitlinie besteht aus einer Kombinationstherapie, häufig DHAP oder GVD, wobei 70% eine komplette oder eine partielle Remission zeigen. Diese Patienten erhalten anschließend wenn möglich eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT), was mit einer 50% Heilungsrate einhergeht. Für die 30%, die eine geringere Ansprechrate auf die Zweitlinie zeigen, und für die 50% der Patienten, die nach der ASCT eine Progression oder einen Rückfall erleiden, gibt es keine Standardtherapie. Neue therapeutische Ansätze sind auch für Patienten notwendig, die einen Rückfall nach der Zweitlinien- oder der Hochdosistherapie erleiden und nicht für eine ASCT in Frage kommen oder für ältere Patienten, die unter der Standardtherapie häufig so viele Nebenwirkungen aufweisen, dass die Dosis auf Kosten der Wirksamkeit reduziert werden muss.

## Brentuximab Vedotin hat grosses Potenzial

Brentuximab Vedotin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gegen CD30, stellt für den Einsatz in Therapielinien ohne Standardtherapie eine innovative neue Option dar und hat das Potenzial, die Prognose für Patienten mit HL und systemisch anaplastisch grosszelligem Lymphom (sALCL) zu verbessern, wie **Prof. Dr. med. Tim Illidge** vom Christie Hospital in Manchester UK in seiner Einleitung erklärte. Dafür spricht das Resul-

tat einer Phase II Studie, bei der 75% der HL-Patienten auf Brentuximab Vedotin angesprochen haben, obwohl sie mit durchschnittlich drei Therapien bereits stark vorbehandelt und 71% sogar primär refraktär waren (1). «Überraschend hoch ist mit 34% der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer kompletten Tumorremission kam», so Prof. Illidge. In der gleichen Studie wurde auch eine Gegenüberstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit der letzten systemischen Vortherapie und Brentuximab Vedotin gemacht, wobei ein signifikant besseres Resultat mit Brentuximab Vedotin erzielt wurde (1) (Abb. 1).

Im Langzeit Follow up wurde über eine mittlere Beobachtungszeit von 29.5 Monaten ein geschätztes Gesamtüberleben (OS) nach 24 Monaten von 65% beobachtet (2). Das mediane OS wurde nicht erreicht. Das neue Medikament wurde generell gut vertragen. Häufige Nebenwirkungen waren Neuropathie, Übelkeit, Müdigkeit und Neutropenie. Allgemein wurden überwiegend Arzneimittelnebenwirkungen von Grad 1/2 festgestellt, die meist gut behandelt werden können (1).

## Verbesserung der Zweitlinientherapie wird angestrebt

Die guten Resultate dieser Studie legen nahe, dass Hoffnungen in Brentuximab Vedotin auch in einer Reihe von weiteren Fällen berechtigt sein könnten. Die Experten diskutierten daher in der Folge anhand von Fallstudien, wo neue Studien nötig sind, um das Potenzial von Brentuximab Vedotin weiter zu untersuchen. Zunächst stellte **Prof. Dr. med. Andreas Engert** von der Universitätsklinik Köln das Beispiel eines 23-jährigen HL-Patienten vom nodulär-sklerosierenden Typ mit Krankheitsstadium IIB

und zusätzlichen Risikofaktoren (ESR, MMR 0.28, LDH) vor. Obwohl bei 70 bis 90% aller Patienten nach ABVD-Therapie von einem krankheitsfreien Überleben von über 10 Jahren ausgegangen wird, sieht die Realität für Patienten mit ungünstiger Prognose wie im Fallbeispiel doch häufig anders aus. Dieser Patient hatte nach der Erstlinientherapie mit 6x ABVD innerhalb eines Jahres ein Rezidiv, womit sich seine Prognose zusätzlich verschlechterte. Umso wichtiger ist es, in solchen Fällen mit der Zweitlinientherapie ein bestmögliches Ansprechen zu erreichen. Dadurch kann eine optimale Ausgangslage für eine Hochdosisschemo und ASCT erzielt werden, da das Risiko für ein Rezidiv nach der ASCT häufig vom Erfolg der Salvagetherapie abhängt. «Insofern bietet es sich an hochwirksame Substanzen, wie Brentuximab Vedotin, dafür zu nutzen und in die bestehenden Therapieregime zu integrieren», unterstrich Prof. Engert. Eine entsprechende Phase I/II Studie (BRaVE), mit der Kombination Brentuximab Vedotin und eskalierender Dosierung DHAP bei refraktären oder rezidivierenden HL-Patienten, die für eine Hochdosistherapie gefolgt von ASCT in Frage kommen, ist derzeit am Laufen.

Die Frage, ob Brentuximab Vedotin als Maintenance Therapie im Anschluss an eine ASCT die Rezidivrate verringern und/oder die Zeit bis zu einem Rezidiv verlängern kann, wird mit der laufenden AETHERA Studie, einer Phase III Studie, untersucht.

Die im Rahmen eines Named Patient Programms gemachte Erfahrungen aus Deutschland deuten laut Prof. Engert ferner daraufhin, dass Brentuximab Vedotin auch bei Patienten, die auf Grund ihres Alters oder wegen bestehender Komorbiditäten nicht für eine ASCT in Frage kommen, vielversprechende erste Resultate ergibt (3).

\* In diesem Symposium wurden Aussagen zu Indikationen gemacht, die in der Schweiz nicht zugelassen sind.

### Bringt die Intensivierung der Erstlinientherapie einen Vorteil?

Noch drastischer ist die Lage für Patienten mit fortgeschrittenem HL. Sie haben bereits bei der Erstlinientherapie ein deutlich reduziertes Gesamtüberleben, so **Prof. Dr. med. Anas Younes** vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Eine erste Interim Analyse einer Studie von Gallamini et al. (4) lässt vermuten, dass die Intensivierung der Erstlinientherapie bei schlechtem Ansprechen vorteilhaft ist. Die Studie untersucht den Wechsel von ABVD auf BEACOPPesc im Vergleich zur weiteren ABVD Behandlung bei Patienten, die nach 2 Zyklen ABVD immer noch einen positiven PET-Scan haben. Auch in der Erstlinientherapie wird untersucht, ob die bereits gut etablierten Therapiekombinationen mit der Zugabe von Brentuximab Vedotin verbessert werden können. Dass neue Substanzen aber nicht einfach nur zu bestehenden Therapieregimen hinzugefügt werden können, zeigt die Kontraindikation der kombinierten Anwendung von Bleomycin mit Brentuximab Vedotin wegen pulmonaler Toxizität. Eine entsprechende Phase III Studie (ECHOLON-1) für die Erstlinientherapie untersucht daher auch die Kombination von AVD +/- Brentuximab Vedotin.

### Brentuximab Vedotin verbessert auch die Prognose bei sALCL

sALCL (systemisches anaplastisches grosszelliges Lymphom) ist ein CD30+ aggressiver Subtyp des peripheren T-Zell-Lymphoms. Im Gegensatz zum HL können heute nur 35 bis 60% der Patienten mit einem sALCL in der Erstlinientherapie durch eine Kombinations-Chemotherapie geheilt werden. Eine Standardtherapie für die Behandlung in der zweiten Linie gibt es bereits nicht mehr. Zur Verbesserung des OS muss aber ein dauerhaftes Ansprechen erreicht werden. „Mit einer Gesamtansprechrquote von 86%, einer kompletten Remission von 59% (5) und einem geschätzten 2-Jahres-Gesamtüberleben von 63% (6) in einer Phase II Studie scheint Brentuximab Vedotin das Potenzial zu haben, auch die Prognose von sALCL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium deutlich zu verbessern“, erklärte Prof. Illidge.

### Integration in bestehende Therapien

Die Prognose beim sALCL wurde am Fall eines 58-jährigen Patienten mit einem nied-

rig bis intermediären Risiko (IPI Score 2) von **Prof. Dr. med. Christian Gisselbrecht** vom Hôpital Saint-Louis in Paris diskutiert. Neben dem IPI Score hat auch der Status des ALK-Gens einen sehr grossen Einfluss auf die Prognose. 77% aller ALK+ sALCL-Patienten reagierten in einer Studie von Sibon et al. (7) auf eine Erstlinien-Chemotherapie, ALK-Patienten hingegen nur mit 57%. In einer altersabhängigen Subgruppenanalyse hatten die über 40-Jährigen ALK+ Patienten eine bessere Prognose bezüglich PFS, OS und Gesamtansprechen als ALK- Patienten in dieser Altersgruppe. Hingegen konnten die Autoren zeigen, dass bei unter 40-Jährigen der ALK-Status keine Rolle für die Prognose spielte. In einem zweiten von Prof. Gisselbrecht vorgestellten Fall erhielt der Patient 8 Zyklen CHOEP, was zunächst zu einer kompletten Remission führte. An dieser Stelle verwies der Referent auf die Daten der ALCL99-Studie mit Vinblastine. Die Gabe der Substanz als Maintenance über ein Jahr verzögerte zwar die Zeit bis zum Rezidiv signifikant, konnte aber die Anzahl Rezidive nicht vermindern (8). Interessant auch in diesem Zusammenhang ist, ob neue Wirkstoffe, wie Brentuximab Vedotin diese Resultate noch verbessern und wie sie in die Therapie integriert werden können.

### Interesse an Kombinationstherapie in der Erstlinienbehandlung

Der Patient in diesem Fallbeispiel entwickelte 6 Monate nach Beendigung der Therapie eine Dyspnoe und hatte eine neue axilläre Lymphknotenschwellung sowie 10 bis 15 neue pulmonale Knoten. Für die Behandlung von Patienten im Rezidivstadium stehen derzeit als Therapieoptionen entweder eine konventionelle Therapie, eine ASCT oder eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) zur Verfügung. „Alle drei Optionen haben ihre Nachteile“, stellte Prof. Gisselbrecht fest. Eine ASCT geht mit einer hohen Rückfallquote einher und die allogene SCT ist häufig mit massiven Nebenwirkungen assoziiert (Graft-Versus-Host-Disease). Konventionelle Therapien ergeben eine Gesamtansprechrquote von <40% mit einer kurzen Überlebenszeit von <12 Monaten. Brentuximab Vedotin verbessert hier als neue Option dank der Kombination von hoher Wirksamkeit und generell guter Verträglichkeit die Perspektive der Patienten (5). Die Entwicklung von Brentuximab Vedotin für den Einsatz in der Kombinationstherapie der ersten Linie bei sALCL ist laut Prof. Gisselbrecht von grossem Interesse analog zu HL.

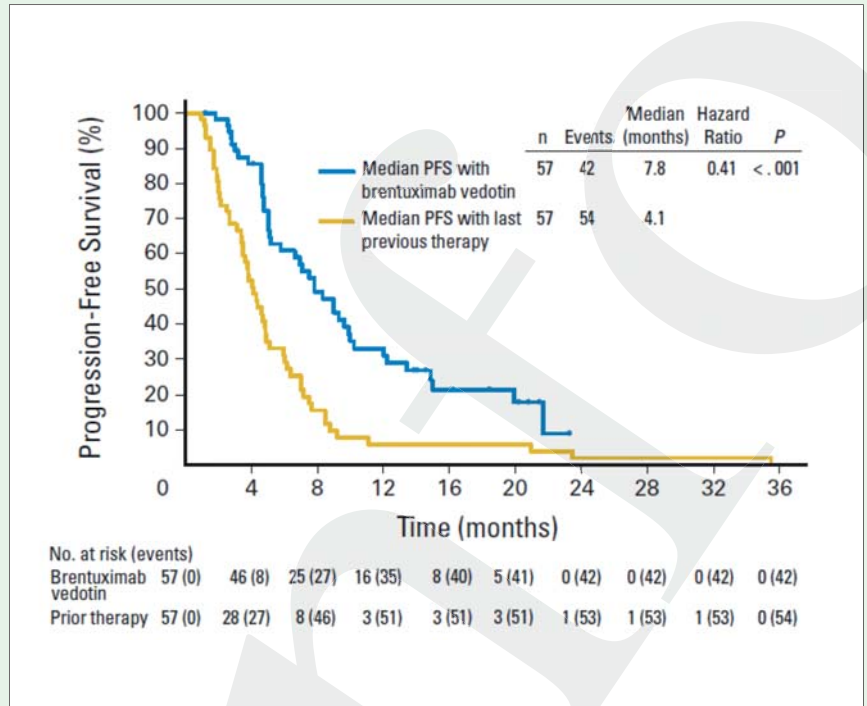


Abb. 1: PFS mit Brentuximab Vedotin vs. letzte vorhergehende systemische Therapie in einem Subset von 57 HL-Patienten

Interview with PD Dr. med. Christoph Renner and Dr. med. Anastasios Stathis

# Adcetris® offers a well-tolerated option for patients with HL or sALCL



**PD Dr. med. Christoph Renner, Zürich**

Hemato-oncologist at the Oncology Center Zurich & Hirslanden and senior scientist at the University Hospital Basel. He is heading a research lab on antibody development and is actively involved in clinical trials on lymphoma treatment.



**Dr. med. Anastasios Stathis, Bellinzona**

Senior staff medical oncologist of the Phase I and Lymphoma Unit of the Oncology Institute of Southern Switzerland. He is an active researcher involved in drug development in solid tumors and lymphomas.

**Brentuximab vedotin (Adcetris®) is an innovative new therapy for pretreated patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL). Experts like PD Dr. med Christoph Renner from the Onkozentrum Hirslanden Zurich and Dr. med. Anastasios Stathis of the Instituto Oncologico della Svizzera Italiana in Bellinzona see in this drug a hope for use in therapy lines without standard therapy or in patients who cannot be treated with standard therapy.**

**?** Since April 2013 Adcetris® is approved for the treatment of r/r HL\* patient and r/r sALCL patients in Switzerland. What is the difference between this substance and previously used therapies?

**PD Dr. Renner:** Adcetris® is a first in class molecule of an antigen-specific antibody linked to a very potent toxin (auristatin E). This concept of antibody drug conjugate (ADC) is new in the field of lymphoma treatment and relies on the strong expression of the CD30 antigen on Hodgkin-Reed-Sternberg cells or lymphoma cells of the sALCL subtype. In contrast to classical chemotherapy, only tumor cells will be targeted by the conjugate which leads to a very specific killing. As a consequence, we can observe high response rates with a reduced number of side-effects.

**?** Many HL & sALCL patients can be already cured with current first line treatment. How important is a new innovative substance for refractory and relapsed patients under this aspect?

**Dr. Stathis:** It is estimated that approximately 80% of patients with Hodgkin lymphoma can be cured with chemotherapy or a combination of chemotherapy and radiation therapy. On the other hand, two variants of sALCL are distinguished based on the expression of the ALK kinase (ALK-positive and ALK-negative sALCL); prognosis is different among the

two groups with 5-year survival of 70% and 49% in ALK-positive and ALK-negative sALCL respectively. A proportion of patients with HL and sALCL will still not be cured with available treatments and new treatment strategies are needed for these patients. Adcetris® has shown significant clinical activity both in patients with HL after failure of autologous stem cell transplant, as well as in patients with sALCL after failure of prior multi-agent chemotherapy. Results of the first studies have been very encouraging and give hope that the incorporation of Adcetris® into the standard of care will improve treatment outcomes and increase cure rates for patients with HL and sALCL.

**?** How do you assess the efficacy and tolerability profile of Adcetris® in relation to the previous treatment options?

**PD Dr. Renner:** Adcetris® seems to have a unique efficacy since almost all Hodgkin lymphoma patients (94%) with relapsed/refractory disease responded to treatment with 75% achieving either a complete or partial remission. In addition, the duration of remission was twice as long as the remission after the previous treatment which is quite remarkable. So far, we have no other drug being as effective in this situation. Treatment consists of a 30 min. infusion with a low rate of grade 3/4 events. The most common toxicities

observed are peripheral sensory neuropathy (8% grade 3/4) and neutropenia (20% grade 3/4) can be attributed to auristatin E. The treatment can be administered on outpatient basis and is repeated every 3 weeks which makes it an easy to perform treatment.

**?** In the presentation from Prof. Engert a case was presented, where an early relapsed HL patient could not get an ASCT. How do you evaluate the importance of Adcetris® for this patient group compared to transplant eligible patients?

**PD Dr. Renner:** Hodgkin lymphoma patients with either refractory disease or early relapse (less than 12 month after first-line treatment) have a poor outcome and should receive intensive chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. The remission status prior to the start of high-dose chemotherapy is a key prognostic factor. Therefore, any new drug such as Adcetris® with the potential to increase response rates is highly welcomed. Even for non-transplantable with chemorefractory disease Adcetris® might provide an option to achieve an even longer lasting remission.

**?** Prof. Gisselbrecht mentioned that ALK-sALCL patients have a worse prognosis than ALK+. Do you see differences concerning efficacy of Adcetris® between ALK+ and ALK- sALCL patients from a clinical perspective?

**Dr. Stathis:** Adcetris® was evaluated in a phase II study in 58 patients with systemic sALCL and recurrent disease after at least one prior systemic therapy. Interestingly, among patients with ALK-negative disease (n=42), the overall response rate (ORR) was 88%, and the complete remis-

sion (CR) rate was 52%. These response rates were comparable to those among patients with ALK-positive disease (n=16), who had an ORR of 81% and a CR rate of 69%. Median progression free survival (PFS) and duration of response were not different between patients with ALK-negative and patients with ALK-positive disease. These results are important because they show that the outcome of sALCL patients treated with Adcetris® may not be influenced by the ALK status. However the number of patients treated so far is small and the follow-up limited. A longer follow-up and results from a higher number of patients with sALCL will tell us if treatment with Adcetris® can overcome the different prognosis among patients with ALK-positive and ALK-negative sALCL.

**? In the studies peripheral neuropathy and hematologic toxicity have been described. How do you assess the frequency and how do you manage these events?**

**Dr. Stathis:** Treatment with Adcetris® as single agent is well tolerated with peripheral neuropathy and neutropenia among the most common adverse events. Peripheral neuropathy is cumulative and predominantly sensory while rare cases of peripheral motor neuropathy have also been reported. In the HL and sALCL clinical trials, 54% of patients experienced any grade of neuropathy. Of these patients, 49% had complete resolution, 31% had partial improvement, and 20% had no improvement. Of the patients who reported neuropathy, 51% had residual neuropathy at the time of their last evaluation. Patients on treatment with Adcetris® should be monitored for symptoms such as hypoesthesia, hyperesthesia, paresthesia, neuropathic pain or weak-

ness. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require a delay, change in dose, or discontinuation of treatment. Peripheral neuropathy should be managed using a combination of dose delay and reduction to 1.2mg/kg. For new or worsening Grade 2 or 3 neuropathy, dosing should be held until neuropathy improves to Grade 1 or baseline and then restarted at 1.2mg/kg. For Grade 4 peripheral neuropathy, treatment with Adcetris® should be discontinued.

Neutropenia should be managed by dose delays and reductions. The dose of Adcetris® should be held for Grade 3 or 4 neutropenia until resolution to baseline or Grade 2 or lower. Growth factor support should be considered for subsequent cycles in patients who experience Grade 3 or 4 neutropenia. In patients with recurrent Grade 4 neutropenia despite the use of growth factors, discontinuation or dose reduction of Adcetris® to 1.2mg/kg may be considered.

**? Profs Engert and Younes showed running trials of Adcetris® in maintenance (post ASCT) and frontline HL therapy. Do you see interest for other research development in specific HL patient groups?**

**PD Dr. Renner:** Front-line therapy is certainly the main focus of ongoing research since we hope to increase response rates and duration of response by sparing toxicity at the same time. As indicated above, Adcetris® could be an effective drug to overcome chemotherapy resistance and help young patients to achieve a remission that qualifies them for high-dose chemotherapy followed by ASCT or non-transplant eligible patients to achieve a long lasting

remission with good quality of life. This could be of great importance for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. We know that chemotherapy including ABVD is not as effective in elderly patients as it is in young ones and Adcetris® could help to improve results of first- or second-line treatment in this patient cohort.

**? Are there other malignancies, in which the substance could be tested in the future?**

**Dr. Stathis:** CD30 is a member of the TNF receptor (TNFR) superfamily, which is highly expressed in the malignant cells of HL and sALCL. It represents an excellent target for monoclonal antibody therapy since its expression on normal tissues is rare. Treatment results with Adcetris® in patients with HL and sALCL support the clinical investigation of this compound also in other malignancies where CD30 may be present. In particular, for non-Hodgkin lymphomas, it is estimated that in diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) there are up to 20-25% CD30-positive cases. Adcetris® has been evaluated in phase II study in patients with relapsed B-cell non Hodgkin lymphomas and has resulted in remission rates of 36% in all B-cell lymphomas and 47% in DLBCL patients. These first results are encouraging and further studies should assess the usefulness of treatment with Adcetris® in other malignancies.

\*Following autologous stem cell transplantation (ASCT) or following at least 2 prior therapies when ASCT is not a treatment option.

Die Expertenmeinungen sind ohne Einflussnahme von der Firma Takeda Pharma AG entstanden. Die Experten haben kein Honorar erhalten.

**Literatur:**

1. Younes A, 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 Jun 20;30(18):2183-2189
2. Chen R, et al.: Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Poster presentation at ASH 2012, Atlanta, USA (Abstract #3689)
3. Sasse S, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Mar 27. (Epub ahead of print)
4. Gallamini A, et al.: Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3746-3752
5. Pro B, 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 Jun 20;30(18):2190-2196
6. Pro B, et al.: Long-Term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Poster presentation at ASH 2012, Atlanta, USA (Abstract #2745)
7. Sibon D, et al.: Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3939-3946
8. Le Deley MC, et al.: Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3987-3993

**Indikationen von Adcetris®:** Brentuximab Vedotin ist in der Schweiz von Swissmedic zugelassen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) nach einer autologen Stammzell-Transplantation (SZT) oder nach mindestens zwei vorherigen Behandlungen, falls eine SZT keine Behandlungsmöglichkeit darstellt. Der Wirkstoff ist zudem zugelassen bei einem rezidiviertem oder refraktärem systemisch anaplastisch grosszelligen Lymphom (sALCL). ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Claudia Benetti  
**Redaktion:** Thomas Becker  
**Quelle:** Satellitensymposium von prIME Oncology: International Conference on Malignant Lymphoma ICML, 19.-22.6.2013, Lugano  
 Unterstützt von Takeda Pharma AG, Pfäffikon SZ  
 © Aertzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach