

Brentuximab vedotin voor de behandeling van patiënten met hodgkinlymfoom

Aart Beeker^a en Sander Veltkamp^{b,*}

^a Hemato-oncoloog, Spaarne ziekenhuis, Hoofddorp.

^b Apotheeker-klinisch farmacoloog, Scientific Affairs, Takeda, Hoofddorp.

* Correspondentie: Sander.Veltkamp@takeda.com.

KERNPUNTEN

- Patiënten met gereciveerd of refractair hodgkinlymfoom (r/r-HL) hebben een slechte prognose.
- Brentuximab vedotin (Adcetris) is een antilichaam-geneesmiddel-conjugaat dat specifiek is gericht tegen het eiwit CD30, dat bij HL sterk tot expressie komt op het oppervlak van tumorcellen. Het levert de cytotoxische stof monomethylauristatine E (MMAE) gericht af in CD30-positieve tumorcellen.
- Brentuximab vedotin is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met r/r-HL en r/r systemisch anaplastisch grootcellig lyfom (sALCL).

Hodgkinlymfoom

Dit artikel geeft een overzicht van de behandeling van patiënten met hodgkinlymfoom (HL) en de klinische resultaten met het nieuwe antikankermiddel brentuximab vedotin (Adcetris). HL is een relatief zeldzame vorm van lymfeklierkanker. Ongeveer 11% van alle lymfomen zijn hodgkinlymfomen [1]. Een overzichts-artikel schatte de wereldwijde incidentie op 2 tot 4 nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar [2]. Een onderzoek in de vijf grootste EU-landen schatte in 2008 de incidentie op 1,6 tot 2,4 per 100.000 personen per jaar [3]. Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland bedroeg in 2011 de incidentie van HL in ons land 462 patiënten [1]. Er zijn twee leeftijdspieken, te weten tussen 20 en 35 jaar en boven 50 jaar.

Patiënten presenteren zich vaak met malaise, persisterende koorts, nachtzweeten en gewichtsverlies (zogenaamde B-symptomen). Risicofactoren zijn mannelijk geslacht, leeftijd en een infectie met het Epstein-Barrvirus (EBV). Bij lichamelijk onderzoek wordt meestal lymfadenopathie gevonden. Bij de diagnostiek wordt naast het lichamelijk onderzoek gebruikgemaakt van laboratoriumonderzoek, beeldvorming (positronemissietomografie [PET]/computertomografie) en beenmergonderzoek.

Behandeling

Voor de behandeling is van belang welk stadium (tabel 1) en welk subtype HL het betreft. Meer dan 95% van de patiënten hebben bij histologisch onderzoek het 'klassieke' HL, gekenmerkt door de aanwezigheid van reed-sterbergcellen. De overige 5% heeft 'niet-klassieke' HL; deze patiënten kunnen bij beperkte ziekte vaak

ABSTRACT

Brentuximab vedotin for the treatment of patients with Hodgkin lymphoma

Hodgkin lymphoma (HL) is a relatively rare disease. Each year, about 400-500 patients are diagnosed with the disease in the Netherlands. Although about 70-90% of the patients respond well to initial treatment and are cured, 10-30% of the patients will develop relapse or refractory disease after multiple lines of treatment with or without autologous stem cell transplantation (ASCT). These patients have a poor prognosis with a median survival of 1.5 years for those who relapse within six months and 0.7 years for those who relapse within three months after ASCT. Reed Sternberg cells in HL highly express the protein CD30 on their cell surface, while CD30 expression is limited on normal tissues. This makes CD30 an ideal pharmacologic target. Brentuximab vedotin (Adcetris) is an antibody-drug conjugate consisting of an anti-CD30 monoclonal antibody whereupon the potent microtubule inhibitor monomethyl auristatin E (MMAE) is attached via a protein cleavable linker. Once bound to CD30, brentuximab vedotin is internalized and MMAE is released after cleavage of the protein linker by lysosomal enzymes. In two pivotal phase II studies, brentuximab vedotin induced overall response rates of 75% and 86% in relapsed or refractory HL and systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL), respectively. The results of these trials led to the accelerated approval of the drug by the US Food and Drug Administration in 2011 and by the European Medicines Agency in October 2012.

Beeker A, Veltkamp S. Brentuximab vedotin voor de behandeling van patiënten met hodgkinlymfoom. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1335.

'Brentuximab vedotin' is de Nederlandse versie van de INN. In de G-Standaard wordt de werkzame stof aangeduid als 'brentuximab vedotine'.

alleen behandeld worden met lokale excisie en lokale radiotherapie.

De Nederlandse Vereniging voor Hematologie heeft een Nederlandse richtlijn voor de behandeling van HL opgesteld [4]. De keuze voor de behandeling hangt af van het stadium waarin de ziekte zich bevindt en van de lichamelijke conditie, de leeftijd en de medische voorgeschiedenis van de patiënt. Voor het klassieke HL is de behandeling afhankelijk van het stadium. Een verdere clas-

TABEL 1

Stadiumindeling volgens Ann Arbor

I	lokalisatie in 1 lymfeklierstation
IE	begrensde lokalisatie in 1 extralymfatisch orgaan
II	lokalisatie in 2 of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma
IIE	lokalisatie van 1 of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma met begrensde lokalisatie in 1 extralymfatisch orgaan
III	lokalisatie in lymfeklierstations aan beide zijden van het diafragma
IIIE	als III met begrensde lokalisatie in 1 extralymfatisch orgaan
IIIS	als III met lokalisatie in de milt
IV	diffuse lokalisaties in 1 of meer extralymfatische organen met/zonder lymfeklierlokalisaties (te beschouwen als generaliseerde ziekte)

Lymfatische organen: lymfeklier, milt, thymus, ring van Waldeyer, Peijerse plaques

sificatie van de stadia in tabel 1 is gebaseerd op afwezigheid van klachten, dan wel onverklaarde vermagering (meer dan 10% binnen zes maanden) en/of onverklaarde koorts (langer dan een week boven 38°C rectaal) en/of nachtzweeten.

De twee meest gebruikte chemotherapieschema's zijn het zogenaamde ABVD-schema bestaande uit doxorubicine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine op dag 1 en 15 van een 28-daagse cyclus, en het door de German Hodgkin Study Group ontwikkelde BEACOPP *escalated* schema, bestaande uit cyclofosfamide (dag 1), doxorubicine (dag 1), etoposide (dag 1-3), procarbazine (dag 1-7), vincristine (dag 8), bleomycine (dag 8) en prednison (dag 1-14) gegeven als 21-daagse cyclus. Met deze behandelingen is het genezingspercentage 80-90% voor patiënten met HL stadium I of II en > 70% voor patiënten met HL stadium III of IV [5, 6].

Gerecidiveerde of refractaire ziekte

Ondanks de initiële behandelingen bereikt 5-10% van de patiënten met stadium I-II en 20-30% van de patiënten met stadium III-IV geen complete remissie. Bovendien ontwikkelt 10-30% van degenen met een initiële respons uiteindelijk een recidief [6-8]. In Nederland betreft het ruim 40 patiënten per jaar met gerecidiveerd of refractair (r/r) HL. De mediane totale overleving voor patiënten met r/r-HL na een autologe stamceltransplantatie (SCT) is circa 1,5 jaar voor patiënten met een recidief binnen zes maanden en 0,7 maanden voor patiënten met een recidief binnen drie maanden [9].

Als tweedelijns behandeling van HL is er een keuze uit chemotherapie en *salvage* chemotherapie gevolgd door hoge doses chemotherapie (HDCT) en een autologe SCT. Voor jonge fitte patiënten (< 65 jaar) bestaat de behandeling in principe uit chemotherapie gevolgd door een autologe SCT. De inductiechemotherapie bestaat uit een behandeling met het zogenaamde DHAP-VIM-DHAP-schema, gevolgd door een BEAM-kuur met

stamcel-reïfusie. De DHAP-kuur bestaat uit dexamethason, cisplatine en cytarabine; de VIM-kuur uit ifosfamide (met mercapto-ethaansulfonzuur), etoposide en methotrexaat. De SCT vindt plaats na conditionering met BEAM, bestaande uit carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan. Deze behandeling geeft een langetermijn-remissiekans van rond 50% [10, 11].

Patiënten met refractaire ziekte, dat wil zeggen recidief binnen drie maanden na behandeling of progressie tijdens deze behandeling, hebben een bijzonder slechte prognose met een vijfjaarsoverleving rond 10-26% [12].

Voor niet-fitte patiënten of patiënten boven 65 jaar bestaan slechts palliatieve opties. In Nederland wordt ook het zogenaamde PECC-schema gebruikt, bestaande uit orale combinatietherapie in de vorm van lomustine, etoposide, chloorambucil en prednison. Er is nog geen consensus over de behandeling van r/r-HL-patiënten na eerdere chemotherapeutische regimes met of zonder autologe SCT. Een optie is een andere vorm van chemotherapie zoals IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine), die vaak gepaard gaat met toxiciteit. Een allogene SCT wordt wel uitgevoerd bij jonge, relatief fitte patiënten. Hierbij moet een geschikte donor beschikbaar zijn en er is een hoog risico op morbiditeit (*graft versus host disease*) en mortaliteit. Daarnaast is er de mogelijkheid van behandeling met brentuximab vedotin.

Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin (SGN-35; Adcetris) is een nieuw geneesmiddel, dat versneld werd goedgekeurd door de US Food and Drug Administration in augustus 2011 en door de European Medicines Agency in oktober 2012. Het is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair CD30-positief HL, hetzij na autologe SCT, hetzij na ten minste twee eerdere therapieën wanneer autologe SCT of combinatiechemotherapie geen behandeloptie is. Het is tevens geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom (sALCL).

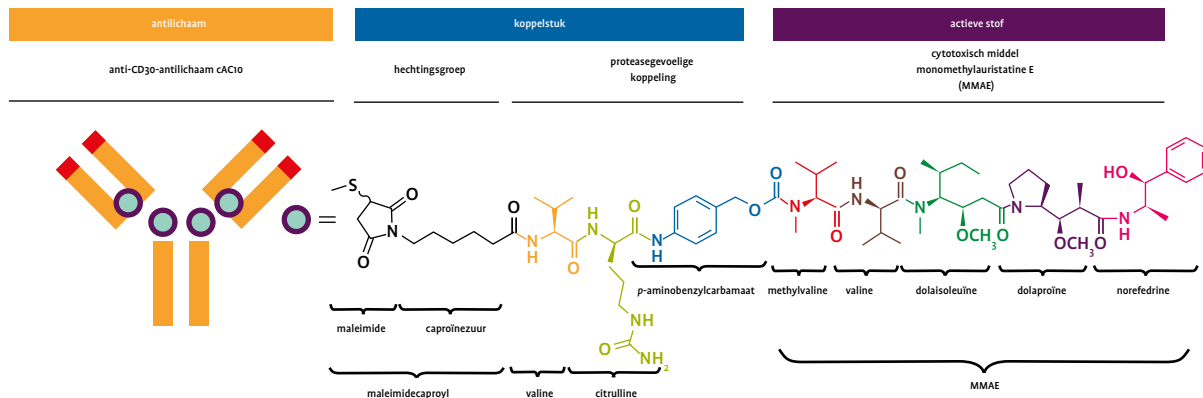
Werkingsmechanisme

Brentuximab vedotin is een zogenaamd antilichaam-geneesmiddelconjugaat (*antibody drug conjugate*, ADC). Aan de basis hiervan stonden de ontdekkingen met de *Dolabela auricularia*, een zeelak uit de Indische Oceaan. Hieruit werd de cytotoxische stof dolastatine 10 geïsoleerd, een zeer potente remmer van de mitose. Op basis hiervan werd monomethylauristatine E (MMAE) gesynthetiseerd, een synthetisch analoog met sterke antitumoractiviteit, goede wateroplosbaarheid en grote stabiliteit [13].

Brentuximab vedotin bestaat uit drie componenten: het antilichaam cAC10, een enzymatisch afsplitsbaar koppelstuk en de cytotoxische stof MMAE (figuur 1) [14]. Brentuximab vedotin is gericht tegen CD30, dat sterk tot expressie komt op het oppervlak van reed-sternbergcellen, die kenmerkend zijn bij HL. Alleen het ADC 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 de koppelstuk waardoor het MMAE vrijkomt. MMAE inhibeert de tubulinepolymerisatie met als gevolg inhibitie van de celdeling en apoptose van de tumorcel (figuur 2) [15].

FIGUUR 1

Schematische structuur van brentuximab vedotin



Effectiviteit en veiligheid

Werkzaamheid en veiligheid van brentuximab vedotin zijn onderzocht in twee fase-I- en twee fase-II-onderzoeken [14]. Het eerste fase-I-onderzoek (SG035-0001) betrof 45 patiënten met gerecidiveerde of refractaire CD30-positieve lymfomen, waarvan 42 met HL [16]. De maximaal verdraagbare dosering was 1,8 mg/kg per drie weken. Bij de meeste patiënten leek behandeling met brentuximab te leiden tot een objectieve respons en regressie van de tumor. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, koorts, diarree, misselijkheid, neutropenie en perifere neuropathie [16]. Het tweede fase-I-onderzoek (SG035-0002) betrof 44 patiënten met gerecidiveerde of refractaire CD30-positieve lymfomen, waarvan 38 met HL [17]. Een belangrijk verschil met het eerste fase-I-onderzoek was de wekelijkse toediening van brentuximab vedotin. Dit resulteerde in een vergelijkbare werkzaamheid, maar een geringere maximaal verdraagbare dosering (1,2 mg/kg).

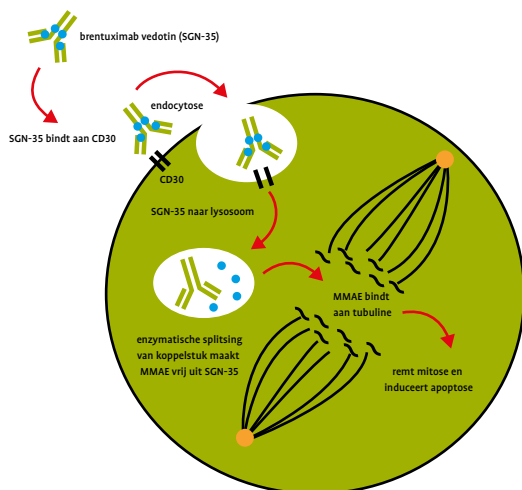
Hodgkinlymfoom na autologe stamceltransplantatie

In een open, eenarmig, multicentrisch fase-II-onderzoek (SG035-0003) is brentuximab vedotin gegeven in een dosering van 1,8 mg/kg elke drie weken aan 102 patiënten met r/r-HL. De patiënten hadden eerder een autologe SCT ondergaan en waren eerder behandeld met een mediaan aantal van 3,5 chemotherapeutische regimes. De tijd tot recidief na autologe SCT was slechts 6,7 maanden. Tabel 2 geeft een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie. 18 patiënten (18%) ontvingen 16 cycli brentuximab vedotin; het mediane aantal ontvangen cycli was 9 (spreiding 1-16). De respons op de behandeling met brentuximab vedotin werd beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingsinstantie (*independent review facility*, IRF) aan de hand van de responscriteria voor maligne lymfoom [19]. De responsbeoordelingen vonden plaats bij de cycli 2, 4, 7, 10, 13 en 16, waarbij PET-scans werden gemaakt bij cycli 4 en 7 [20].

Tabel 3 geeft de resultaten met betrekking tot de werkzaamheid weer. Het objectieve responspercentage (*objective response rate*, ORR) bedroeg 75% en bij 94% van de patiënten werd tumorreductie bereikt. Het aandeel complete remissie (CR) was 33%. De mediane totale overleving (*overall survival*, OS) bedroeg 27,0 maanden en was op het laatste moment van analyse nog niet bereikt, aangezien een groot aantal patiënten nog steeds in leven is [20]. Ten tijde van het congres van de American Society of Hematology in december 2012 was de mediane OS ten minste 28,7 maanden en ook nog niet bereikt; het aandeel patiënten dat na 24 maanden nog in leven was werd geschat op 65% voor de totale groep en 91% voor de patiënten met CR [21]. De geschatte mediane progressievrije overleving (PFS) bedroeg 5,6 maanden voor alle patiënten en 21,7 maanden voor de patiënten met CR. Er leek geen verschil in PFS tussen patiënten met CR na brentuximab vedotin die daarna een allogene SCT ondergingen ($n = 5$; PFS = 21,1 maanden) en patiënten met CR na brentuximab vedotin die daarna geen allogene SCT kregen ($n = 30$; PFS = 21,7 maanden). Er werd geen significant verschil gezien in 24-maands overleving tussen de patiënten die binnen een jaar na autologe SCT een

FIGUUR 2

Werkingsmechanisme van brentuximab vedotin



TABEL 2

Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van het fase-II-onderzoek bij gerecidiveerd of refractair hodgkinlymfoom [18]

Patiëntkenmerken	N = 102
Leeftijd (mediaan, spreiding)	31 jaar (15-77)
Geslacht	48 M (47%) / 54 V (53%)
ECOG-status	
• 0	42 (41%)
• 1	60 (59%)
Eerdere autologe SCT	102 (100%)
Eerdere chemotherapieregimes (mediaan, spreiding)	3,5 (1-13)
Tijd vanaf autologe SCT tot eerste recidief (mediaan, spreiding)	6,7 maanden (0-131)
Histologisch bevestigde CD30-positieve ziekte	102 (100%)
Ziektekenmerken	
Primair refractair voor eerstelijns therapie *	72 (71%)
Refractair voor de recentste therapie	43 (42%)
B-symptomen in uitgangssituatie	35 (33%)
Stadium III bij initiële diagnose	27 (26%)
Stadium IV bij initiële diagnose	20 (20%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SCT: stamceltransplantatie.

* Primair refractair hodgkinlymfoom wordt gedefinieerd als het niet bereiken van complete remissie met eerstelijns therapie of het optreden van ziekteprogressie binnen drie maanden na het voltooien van eerstelijns therapie.

TABEL 3

Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerd of refractair hodgkinlymfoom die eenmaal per drie weken werden behandeld met 1,8 mg/kg brentuximab vedotin [18]

Beste klinische respons (N = 102)	IRF N (%)	BI95
Objectief responspercentage (CR + PR)	76 (75)	64,9-82,6
• complete remissie (CR)	34 (33)	24,3-43,4
• partiële remissie (PR)	42 (41)	n.v.t.
Percentage ziektecontrole (CR + PR + stabiele ziekte)	98 (96)	90,3-98,9
Responsduur	IRF	BI95
Objectief responspercentage (CR + PR)*, mediaan	6,7 maanden	3,6-14,8
Totale overleving	IRF	BI95
Mediaan	27,0 maanden	23,9-NS†

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; IRF: *independent review facility*; NS: niet schatbaar.

* De responsduur had een spreiding van 1,2 maanden tot 26,1 maanden en de mediane *follow-up*-tijd vanaf de eerste dosis bedroeg 9,0 maanden voor patiënten die een objectieve respons bereikten.

† De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval is nog niet schatbaar.

recidief hadden en de patiënten die na een jaar na autologe SCT een recidief hadden (60% tegen 63%).

De meest voorkomende bijwerkingen in de fase-II-studies waren

perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, vermoeidheid, neutropenie en diarree. Bij 31% van de patiënten werden *serious adverse reactions* gerapporteerd, onafhankelijk van causaliteit,

waaronder perifere motorische neuropathie (4%) en abdominale pijn (3%). Bijwerkingen die bij meer dan 5% van de patiënten leidden tot dosisreducties waren neutropenie (14%) en perifere sensorische neuropathie (11%). De met MMAE geassocieerde perifere neuropathie is kenmerkend voor vinca-alkaloïden (zoals vincristine). De perifere sensorische neuropathie in de studies was mild (grotendeels graad 1-2) en reversibel (bij 50% van de patiënten verdween de perifere neuropathie).

Hodgkinlymfoom zonder autologe stamceltransplantatie

Er zijn gegevens beschikbaar van 59 patiënten met een gerecidiveerd CD30-positief HL of met een HL dat niet heeft gereageerd op ten minste twee eerdere therapieën, waarbij autologe SCT of combinatiechemotherapie geen optie is [14]. Van hen hadden 41 de geregistreerde dosering gekregen van 1,8 mg/kg elke drie weken. Deze gegevens zijn afkomstig van patiënten uit de eerder beschreven fase-I-studies SG035-0001 en SG035-0002 (n = 15) en van patiënten uit een *named patient programme* (n = 26). Uit de gegevens van deze 41 patiënten bleek dat 54% positief reageerde op de behandeling. Bij 22% van de patiënten werd een complete respons waargenomen.

Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom

Bij de patiënten met r/r-sALCL werd een ORR gezien van 86%, een CR van 59% en de mediane OS na 24 maanden werd geschat op 63% [22]. Bij 97% van de patiënten werd een tumorreductie waargenomen. 10 patiënten (17%) ontvingen 16 cycli brentuximab vedotin; het mediane aantal ontvangen cycli was 7 (spreiding 1-16).

Herbehandeling

Uit een fase-II-studie blijkt dat patiënten met CD30-positieve HL en sALCL (n = 24) die eerder remissie (CR of PR) vertoonden op brentuximab vedotin en later bij ziekteprogressie opnieuw werden behandeld met het middel, opnieuw een goede respons vertonen (ORR circa 70%, gemiddelde responsduur 8,8 maanden) [23]. Het veiligheidsprofiel bij herbehandeling met brentuximab vedotin was vergelijkbaar met dat in eerdere klinische studies.

Behandelduur

In de fase-II-studies bij r/r-HL en r/r-sALCL werd brentuximab vedotin toegediend elke drie weken met een maximum van 16 cycli, overeenkomend met circa een jaar behandeling, een arbitraire behandelduur. Een initiële respons trad over het algemeen op binnen de eerste 2-4 cycli [20]. 17 patiënten (12 met HL, 5 met sALCL) ontvingen meer dan 16 cycli (mediaan 19 cycli; spreiding 17-29) met een ORR van 88% (CR = 76%, PR = 12%) [24]. Het optimaal aantal cycli met brentuximab vedotin is nog niet vastgesteld, maar er lijkt een positieve correlatie te zijn tussen de kwaliteit van de respons en het mediaan aantal toegediende cycli (circa 2 cycli – progressieve ziekte; circa 8 cycli – stabiele ziekte; circa 9 cycli – PR; circa 12 cycli – CR) [21]. In de twee *pivotal* fase-II-studies werden patiënten die stabiele ziekte of beter bereikten, behandeld met 8-16 cycli. Voor patiënten die na meerdere kuren brentuximab vedotin een remissie bereiken, zijn er verschillende behandelopties [25] waaronder:

- een additioneel aantal cycli brentuximab vedotin (tot maximaal 16 cycli) na het bereiken van een PR of CR om zo de responsduur en overleving mogelijk te verbeteren;
- de behandeling stoppen en afwachten; herstarten met brentuximab vedotin indien er een recidief optreedt;
- na het bereiken van CR met brentuximab vedotin de patiënt prepareren voor een allogene SCT.

In de twee *pivotal* studies bij patiënten met r/r-HL en r/r-sALCL is brentuximab vedotin als monotherapie gegeven zonder een placebogroep. Hierdoor kregen alle patiënten in de studie brentuximab als potentieel effectieve therapie. Toekomstige studies en analyses zullen moeten uitwijzen hoe brentuximab vedotin zich qua effectiviteit en veiligheid verhoudt tot andere therapieën.

Toediening en dosering

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per drie weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Een flacon brentuximab bevat 50 mg poeder. De houdbaarheidstermijn is drie jaar. Het product dient te worden bewaard in de koelkast (2-8°C). Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie/verdunding gebruikt te worden. Anderzijds is chemische en fysische stabiliteit na bereiding aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C.

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik moet worden gereconstitueerd met 10,5 mL water voor injecties. Vervolgens dient de juiste hoeveelheid gereconstitueerd brentuximab vedotin vanuit de injectieflacon(s) te worden toegevoegd aan een infuuszak met natriumchloride 9 mg/mL (0,9%) oplossing voor injectie om tot een finale concentratie brentuximab vedotin van 0,4-1,2 mg/mL te komen. Het aanbevolen volume verdunningsmiddel is 150 mL. Het reeds gereconstitueerde brentuximab vedotin kan eveneens worden verdund in glucose 5% voor injectie of in ringerlactaat voor injectie [18].

Farmacokinetiek

De halfwaardetijd na intraveneuze toediening van brentuximab vedotin is circa 4 tot 6 dagen, consistent met *steady state*-farmacokinetiek na circa 21 dagen [26]. Er treedt vrijwel geen accumulatie van het ADC op na meerdere doseringen. Na toediening van 1,8 mg/kg aan patiënten werd ongeveer 24% van het totale MMAE dat als onderdeel van het ADC werd toegediend, binnen een week aangetroffen in zowel urine (circa 28%) als feces (circa 72%) [18, 27]. In-vivo gegevens bij mensen en dieren wijzen erop dat slechts een klein deel van het uit brentuximab vedotin vrijkomende MMAE wordt gemetaboliseerd. Klinische gegevens suggereren dat zowel brentuximab vedotin (1,8 mg/kg) als MMAE geen remmers of inductoren zijn van CYP3A en dat MMAE substraat is voor CYP3A [27]. De binding van MMAE aan humane serum/plasma-eiwitten varieerde in vitro van 68 tot 82%. Bij de mens bedroeg het gemiddelde *steady state*-distributievolume van het ADC ongeveer 6-10 L [18].

Onderzoek in cellijnen en in bipten van een ALCL-patiënt bevestigde het werkingsmechanisme met de sterke en snelle antitumorwerking van brentuximab vedotin [28].

Klinisch onderzoek

Brentuximab vedotin wordt onderzocht in andere patiëntenpopulaties (zoals kinderen en ouderen), in eerdere lijnen van behandeling, en bij andere CD30-positieve tumoren [29]. Enkele belangrijke studies zijn:

- AETHERA (fase III): onderhoudsbehandeling met brentuximab vedotin tot maximaal 16 cycli in vergelijking met placebo bij recidief-HL-patiënten na autologe SCT;
- ECHELON-1 (fase III): brentuximab vedotin plus AVD in vergelijking met ABVD als *frontline*-therapie bij HL-patiënten;
- ECHELON-2 (fase III): brentuximab vedotin plus CHP (cyclofosfamide, doxorubicine, prednison) in vergelijking met CHOP (CHP plus vincristine) als *frontline*-behandeling bij patiënten met CD30-positief rijp T-cellymfoom;
- ALCANZA (fase III): brentuximab vedotin in vergelijking met methotrexaat of bexaroteen bij patiënten met CD30-positief cutaan T-cellymfoom;
- een observationele studie (ARROVEN/PASS) naar de veiligheid van brentuximab vedotin bij patiënten met r/r-HL en sALCL;
- een fase-I/II-studie met brentuximab vedotin bij kinderen met r/r-sALCL of HL.

Binnenkort zal in Europa een multicentrische fase-I/II-studie (Transplant BRAVE) starten (*investigator-initiated sponsored research*, vanuit het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam) waaraan meerdere centra in Nederland deelnemen. In deze studie worden patiënten geïnccludeerd met een eerste recidief of patiënten die refractair zijn voor eerstelijns chemotherapie. Deze patiënten krijgen als tweedelijns behandeling DHAP in combinatie met brentuximab vedotin. Zo wordt beoogd de tumorlast te verkleinen en de kans op genezing na daaropvolgende autologe SCT te vergroten.

Besluit

Jaarlijks wordt in Nederland bij circa 400-500 patiënten de diagnose HL gesteld. Veelal wordt als eerstelijnsbehandeling ABVD of BEACOPP *escalated* gekozen, en als tweede lijn chemotherapie en *salvage* chemotherapie gevolgd door HDCT en autologe SCT. Circa 10% van deze HL-patiënten (in Nederland ongeveer 40-50 in getal) ontwikkelt een recidief of heeft refractaire ziekte na twee of meer lijnen chemotherapie en/of autologe SCT. Deze patiënten hebben een slechte prognose. Brentuximab vedotin is een *targeted therapy* gericht tegen CD30. Het levert de cytotoxische stof MMAE af in CD30-positieve tumoren en veroorzaakt inhibitie van de tubulinepolymerisatie, wat leidt tot inhibitie van mitose en apoptose van de tumorcel. De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per drie weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) heeft effectief per 1 april 2013 een *add on*-tarief toegekend. In juni 2013 werd aan brentuximab vedotin de Galenus Geneesmiddelenprijs toegekend [30]. Brentuximab vedotin heeft een hoge mate van effectiviteit (mediane OS ten minste 28,7 maanden met een geschatte PFS van 21,7 maanden bij patiënten met een CR) in combinatie met een acceptabel veiligheidsprofiel (milde en reversibele perifere sensorische neuropathie) bij patiënten met r/r-HL. Effectiviteit en veilig-

heid van brentuximab vedotin worden uitvoerig onderzocht in andere patiëntenpopulaties, in eerdere lijnen van behandeling en bij andere CD30-positieve tumoren.

Nagekomen gegevens

Na een mediane observatietijd van ongeveer drie jaar vanaf de eerste dosering brentuximab vedotin is 50% van de patiënten met r/r-HL in leven ten tijde van de laatste follow-up. De mediane OS was 40,5 maanden. 14 patiënten worden nog gevolgd zonder enig teken van lymfoomprogressie, wat suggereert dat een deel van de patiënten zou kunnen genezen [31].

Na een mediane observatietijd van 33,4 maanden vanaf de eerste dosering brentuximab vedotin is 64% van de patiënten met r/r-sALCL in leven ten tijde van laatste follow-up en is de mediane OS nog niet bereikt [32].

S. Veltkamp is werkzaam voor Takeda, de producent van Adcetris.

LITERATUUR

- 1 Incidentie Hodgkin lymfoom. In: Integraal Kankercentrum Nederland. Nederlandse Kankerregistratie. www.cijfersoverkanker.nl. Geraadpleegd 2013 jan 22.
- 2 Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol*. 2009 jan;144(1):24-40.
- 3 GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- 4 Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Hodgkin Lymfoom. www.hematologienederland.nl/hodgkin-lymfoom. Geraadpleegd 2013 feb 22.
- 5 Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 aug 12;363(7):653-62.
- 6 Rathore B, Kadin ME. Hodgkin's lymphoma therapy: past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 dec;11(17):2891-906.
- 7 Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 apr 21;117(16):4208-17.
- 8 Qudus F, Armitage JO. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009 mrt-apr;15(2):161-3.
- 9 Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009 jul;146(2):158-63.
- 10 Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002 jun 15;359(9323):2065-71.
- 11 Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993 apr 24;341(8852):1051-4.
- 12 Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2000 aug 15;96(4):1280-6.
- 13 Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol*. 2012 jul 10;30(7):631-7.
- 14 Summary of opinion (initial authorisation) Adcetris. London: European Medicines Agency; 1012 jul 19. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002455/WC500130143.pdf. Geraadpleegd 2013 okt 4.
- 15 Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res*. 2013 jan 1;19(1):22-7.

- 16 Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 nov 4;363(19):1812-21.
- 17 Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2012 jan 1;18(1):248-55.
- 18 Summary of product characteristics Adcetris. London: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd; 1012 okt 25. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf. Geraadpleegd 2013 okt 4.
- 19 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 feb 10;25(5):579-86.
- 20 Younes A, Gopal AK, Smith SE, 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):2183-9.
- 21 Chen RW, Gopal AK, Smith SE, et al. Long-term survival analyses of an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [abstract 3689]. In: 54th ASH Annual Meeting and Exposition. 2012 dec 8-11. Atlanta. <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49709.html>. Geraadpleegd 2013 okt 4.
- 22 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 jun 20;30(18):2190-6.
- 23 Bartlett N, Grove LE, Kennedy DA, Sievers EL, Forero-Torres A. Objective responses with brentuximab vedotin (SGN-35) retreatment in CD30-positive hematologic malignancies: a case series [abstract]. *J Clin Oncol*. 2010 mei 20;28(15 suppl):8062.
- 24 Forero-Torres A, Berryman RB, Advani RH, et al. Prolonged treatment with brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011 nov;118:3711.
- 25 Goyal SD, Bartlett NL. Where does brentuximab vedotin fit into the management of patients with Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 sep;7(3):179-85.
- 26 Furtado M, Rule S. Emerging pharmacotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: focus on brentuximab vedotin. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:31-9.
- 27 Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Clin Pharmacol*. 2013 aug;53(8):866-77.
- 28 Fromm JR, McEarchern JA, Kennedy D, Thomas A, Shustov AR, Gopal AK. Clinical binding properties, internalization kinetics, and clinicopathologic activity of brentuximab vedotin: an antibody-drug conjugate for CD30-positive lymphoid neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 aug;12(4):280-3.
- 29 ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=brentuximab&Search=Search>. Geraadpleegd 2013 okt 4.
- 30 Galenus Geneesmiddelenprijs 2013 voor Adcetris. www.galenusprijs.nl/galenusprijs/galenus-geneesmiddelenprijs/2013/artlijst_c1238. Geraadpleegd 2013 okt 4.
- 31 Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Three-year follow-up data and characterization of long-term remissions from an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [abstract]. In: 2013 ASH Annual Meeting and Exposition; 2013 dec 7-10; New Orleans, USA; abstract 4382. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper57589.html>. Geraadpleegd 2013 nov 14.
- 32 Pro B, Advani RH, Brice P, et al. Three-year survival results from an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma [abstract]. In: 2013 ASH Annual Meeting and Exposition; 2013 dec 7-10; New Orleans, USA; abstract 1809. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper57591.html>. Geraadpleegd 2013 nov 14.

Afwegingen en besluitvorming door toelatingsautoriteiten

Bob Wilffert

Het duurt ongeveer tien jaar en kost \$ 1,8 miljard om een geneesmiddel vanuit het stadium van ontdekking naar markttoelating te brengen. Er is veel discussie ontstaan met enerzijds het oordeel dat de markttoelating van nieuwe geneesmiddelen niet efficiënt en te traag verloopt, en anderzijds het standpunt dat onwerkzame of onveilige geneesmiddelen tot de markt worden toegelaten. Om inzicht te geven in deze balanceeract tussen bevordering van vernieuwing en bewaking van de veiligheid van de geneesmiddelgebruikers heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen dit *review* geschreven over het gebied van *regulatory science*. Er groeit een aanpak op maat voor de ontwikkeling en regulering van de markttoelating, waarbij niet alleen de regulators en de farmaceutische industrie betrokken zijn, maar ook patiënten, voorschrijvers en de samenleving. Dit geldt niet alleen voor de *biologicals*, maar ook voor de klassieker kleine moleculen. Indien geneesmiddelen op basis van een medische behoefte vervroegd tot de markt worden toegelaten, hoe bewaken we dan de veiligheidsaspecten bij het blootstellen van een grotere patiëntenpopu-

latie? Hoe wordt een goede risicocommunicatie tot stand gebracht? Zo is er veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van de *Direct Healthcare Professional Communication* (de vroegere *Dear Doctor Letters*).

Dit artikel geeft inzicht in onderzoek naar een evenwicht tussen het op de markt toelaten van nieuwe geneesmiddelen en het bewaken van de patiëntveiligheid. Voor apothekers is dit proces van belang, omdat het gaat om de geneesmiddelen waar uw patiënten mee behandeld worden en u hierdoor in staat bent goede voorlichting te geven en zo uw steentje bij te dragen aan de geneesmiddelveiligheid.

Gispén-de Wied CC, Leufkens HG. From molecule to market access: Drug regulatory science as an upcoming discipline. *Eur J Pharmacol*. 2013 jul 24. [online prepublicatie]

Wilffert B. *Afwegingen en besluitvorming door toelatingsautoriteiten*. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:e1335.