

**13<sup>th</sup> DHC 2019**

January 23-24-25  
Papendal, Arnhem

**HOVON • NVvH**

# **Dutch Hematology Congress**



# *Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van het Hodgkin Lymfoom*

*25 januari 2019*

Moderator

**Wouter Plattel/ Mels Hoogendoorn**

1st author / speaker

**Josée M. Zijlstra**

# Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

**Naam:** Josée M. Zijlstra

**Organisatie:** Amsterdam UMC

- Ik heb geen 'potentiële' belangenverstremgeling
- Ik heb de volgende mogelijke belangenverstremgelingen:

Type van verstremgeling / financieel belang	Naam van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:	Takeda
Ontvangst van honoraria of adviseursfee:	
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':	
Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties):	
Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):	
Wetenschappelijke adviesraad:	Takeda, BMS, MSD

# Nieuwe middelen bij R/R Hodgkin

Vervolg casus 2

➤ 34 jarige man met st IVB

R/ 2 kuren ABVD -> stabiele ziekte

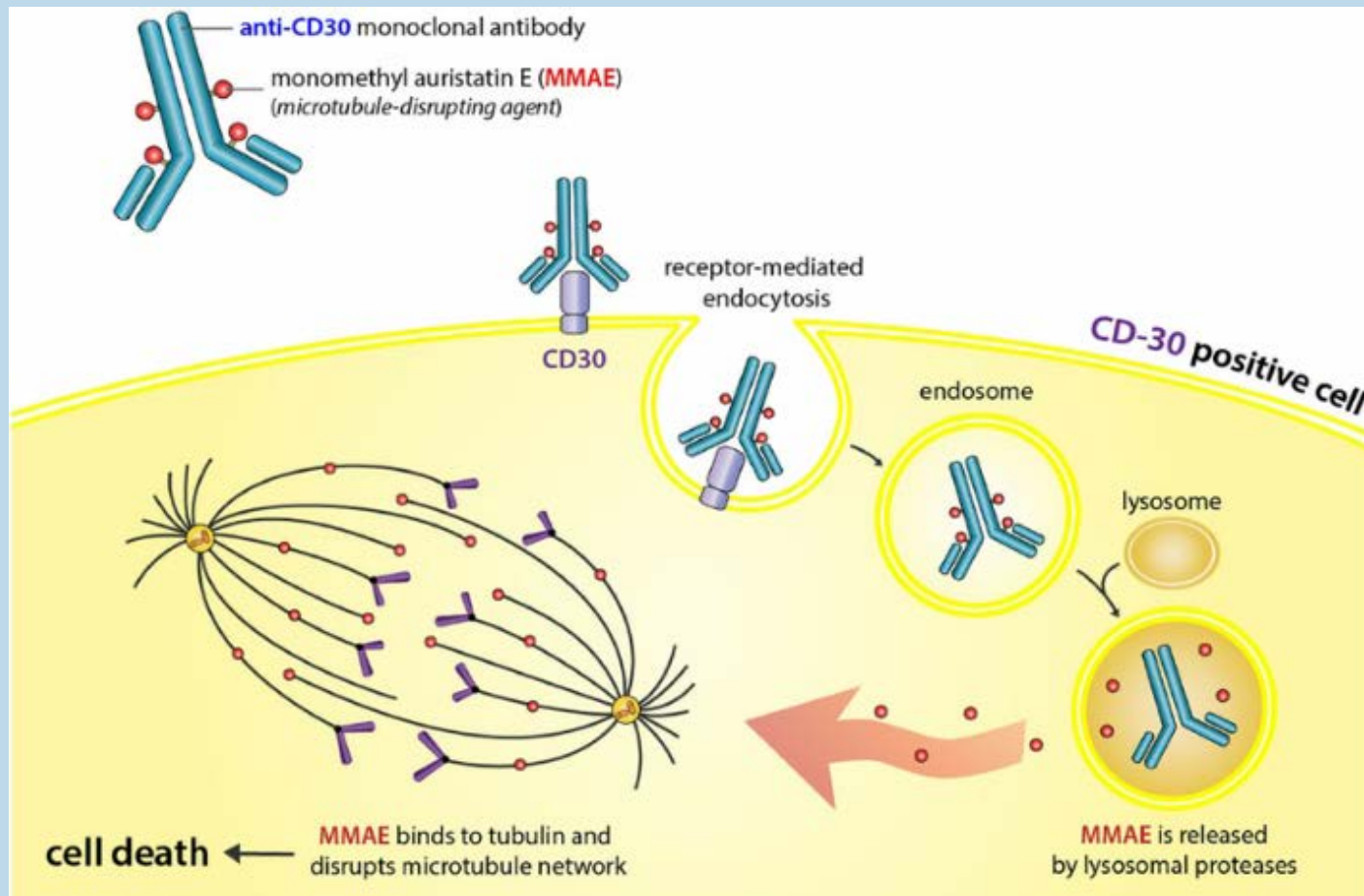
– Switch naar BEACOPPesc

- Na 2 kuren BEACOPPesc: goede PMR
- Na 4 kuren BEACOPPesc: geen verdere regressie...

# Second opinion R/R HL ?

1. DHAP 3 kuren -> BEAM en auto PBCT
2. Brentuximab -> BEAM en auto PBSCT
3. Brentuximab + DHAP -> BEAM
4. Brentuximab -> allogene stamcel Tx

# Brentuximab vedotin



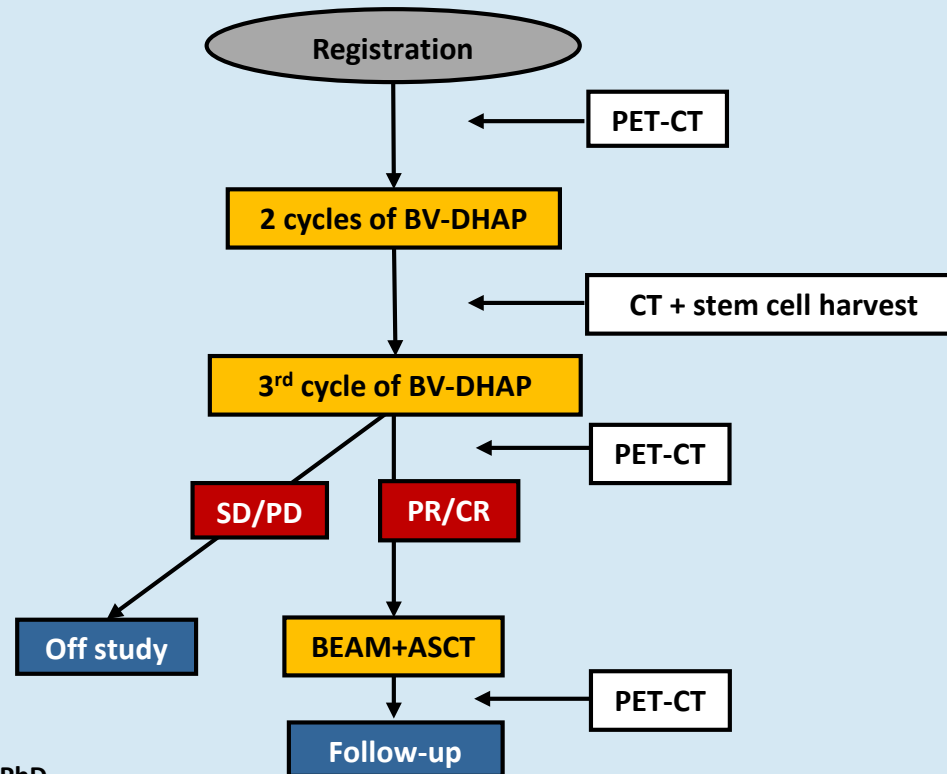
# Second opinion R/R HL ?

1. DHAP 3 kuren -> BEAM en auto PBCT
2. Brentuximab -> BEAM en auto PBSCT
3. Brentuximab + DHAP -> BEAM
4. Brentuximab -> allogene stamcel Tx



# Outline of the HOVON/LLPC Transplant BRaVE Study

Refractory to first-line chemotherapy or at first relapse



Courtesy of Anton Hagenbeek, MD, PhD.

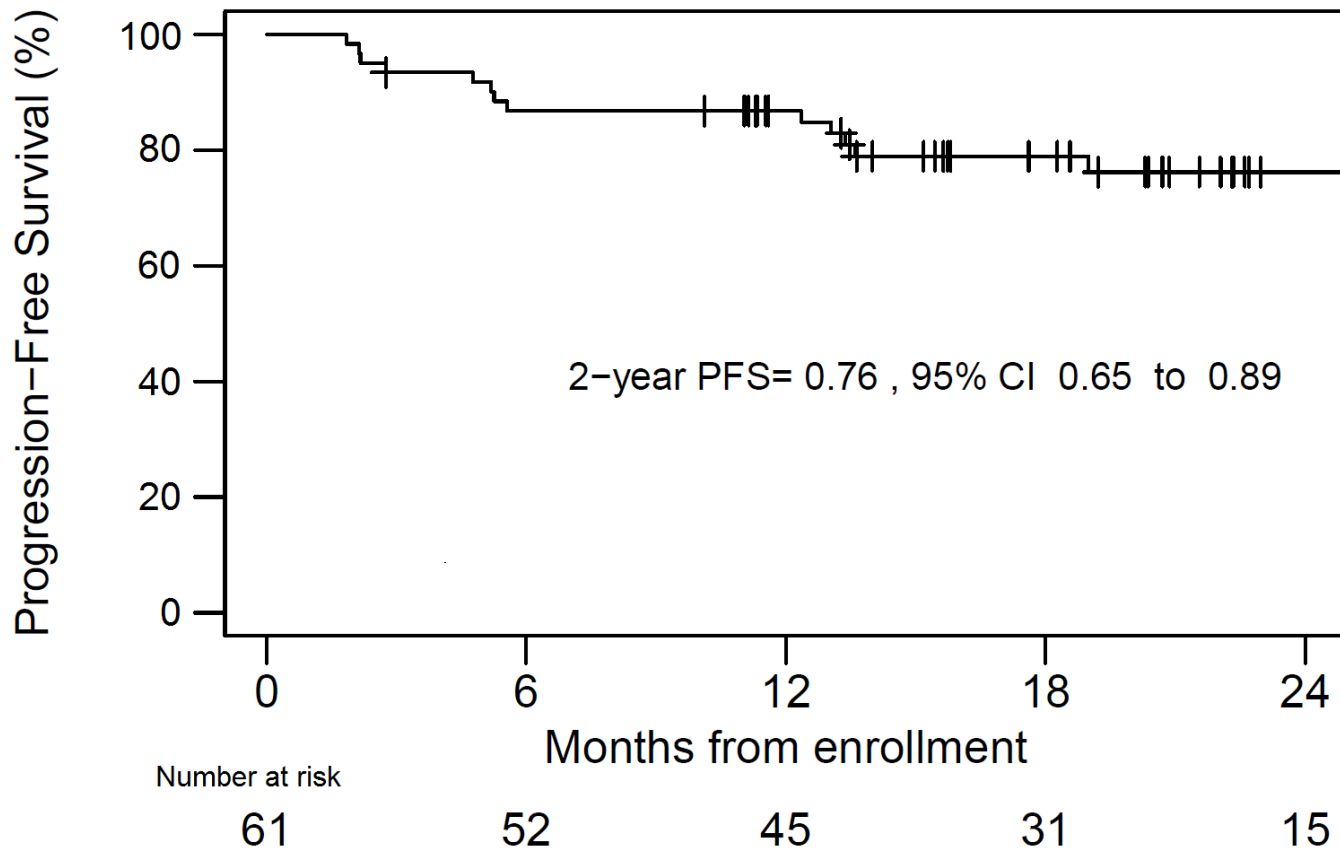
Brentuximab vedotin  
Dexamethasone  
Cisplatin  
Cytarabine





# Progression Free Survival

## 2-years PFS: 76%



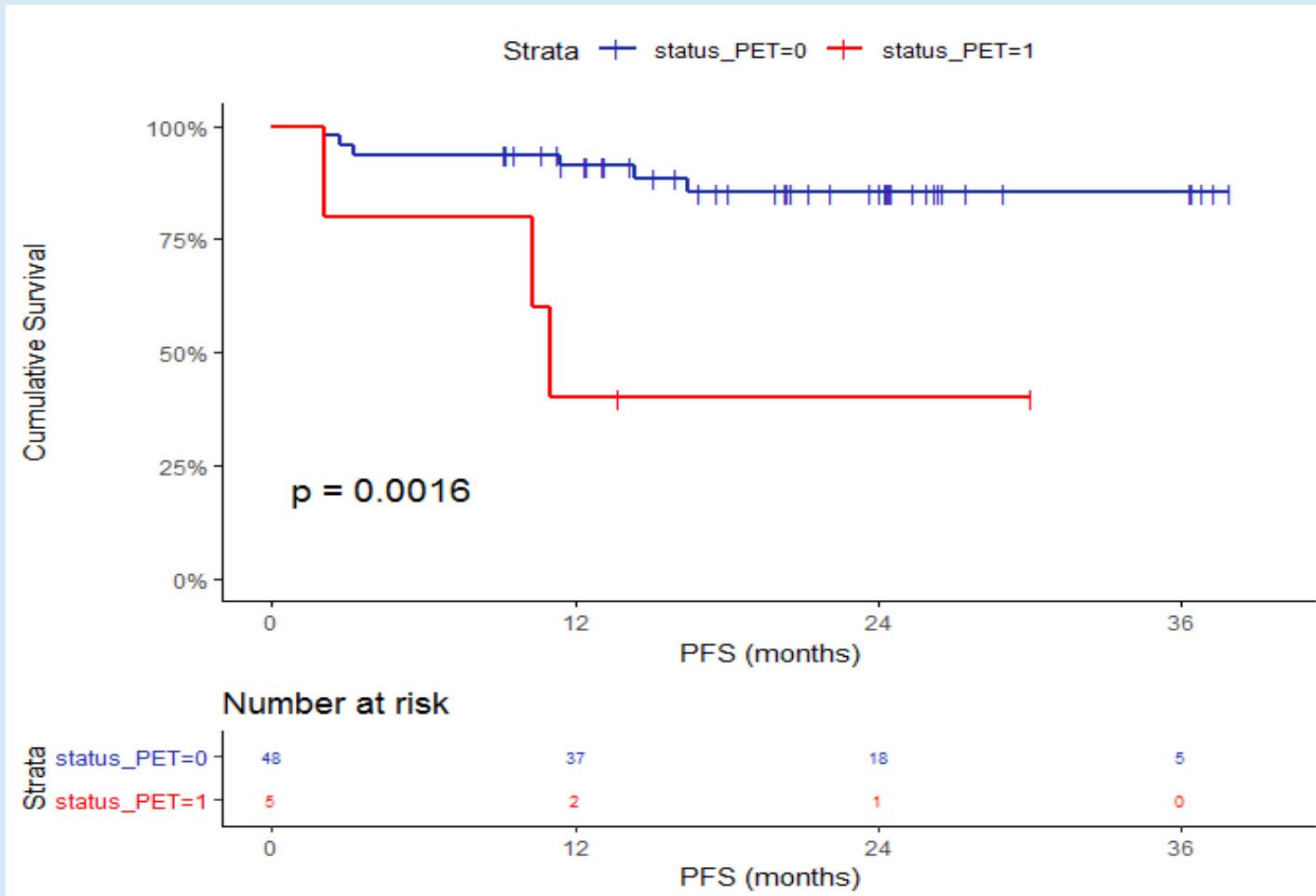
N=66

Median follow-up: 21 months  
Events: 13/61

Met dank aan Julia Driessen



## PFS measured from PET-scan after 3x BV-DHAP *mCR versus mPR*



	2-years PFS [95% CI]
<b>PET-negative (n=48)</b>	85,4% [75,1 – 97,2]
<b>PET-positive (n=5)</b>	40,0% [13,7 – 100]

Met dank aan Julia Driessen

# Indicaties voor Brentuximab

Behandeling van R/R CD30-positief Hodgkin lymfoom (HL):

1. na autologe stamceltransplantatie (ASCT)
2. na ten minste twee eerdere therapieën wanneer ASCT of combinatiechemotherapie geen behandeloptie is.

Behandeling van CD30-positief HL bij verhoogd risico op een recidief of progressie na ASCT

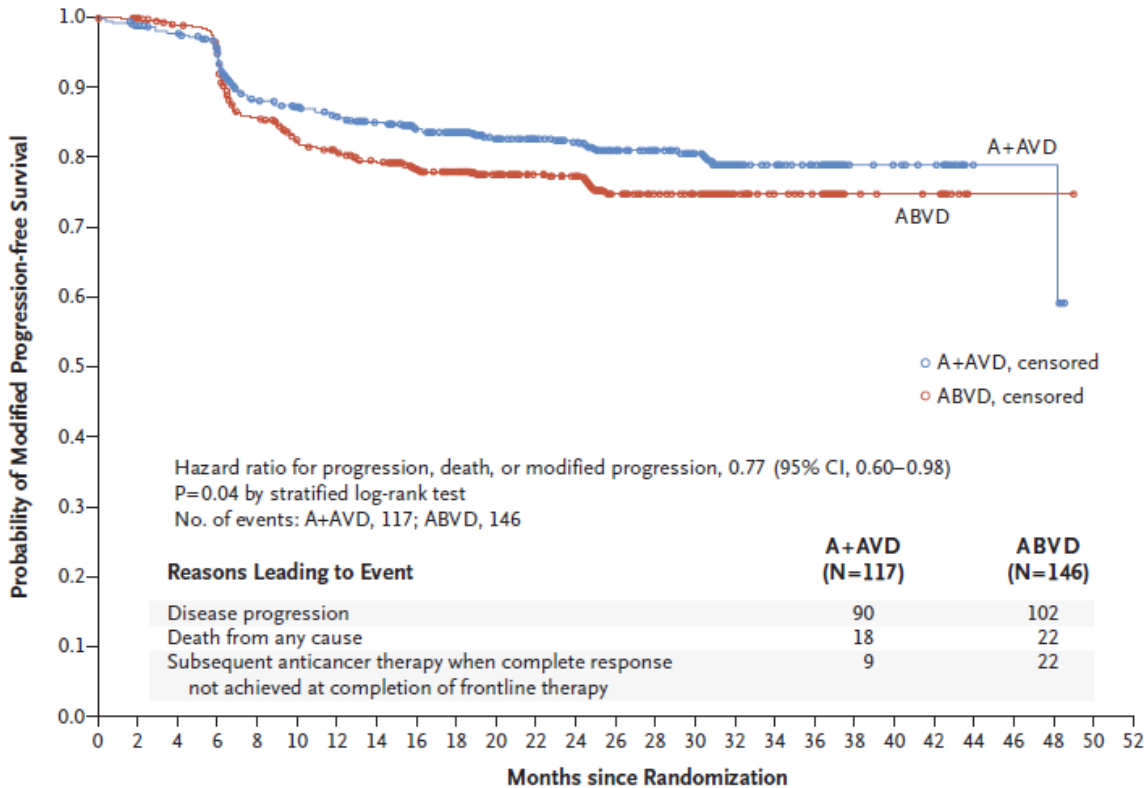
# Brentuximab + DHAP?

- Individual patient request bij Takeda

# Echelon-1 trial (1st line adv stage HL)

2-yrs mPFS:  
77% vs 82%

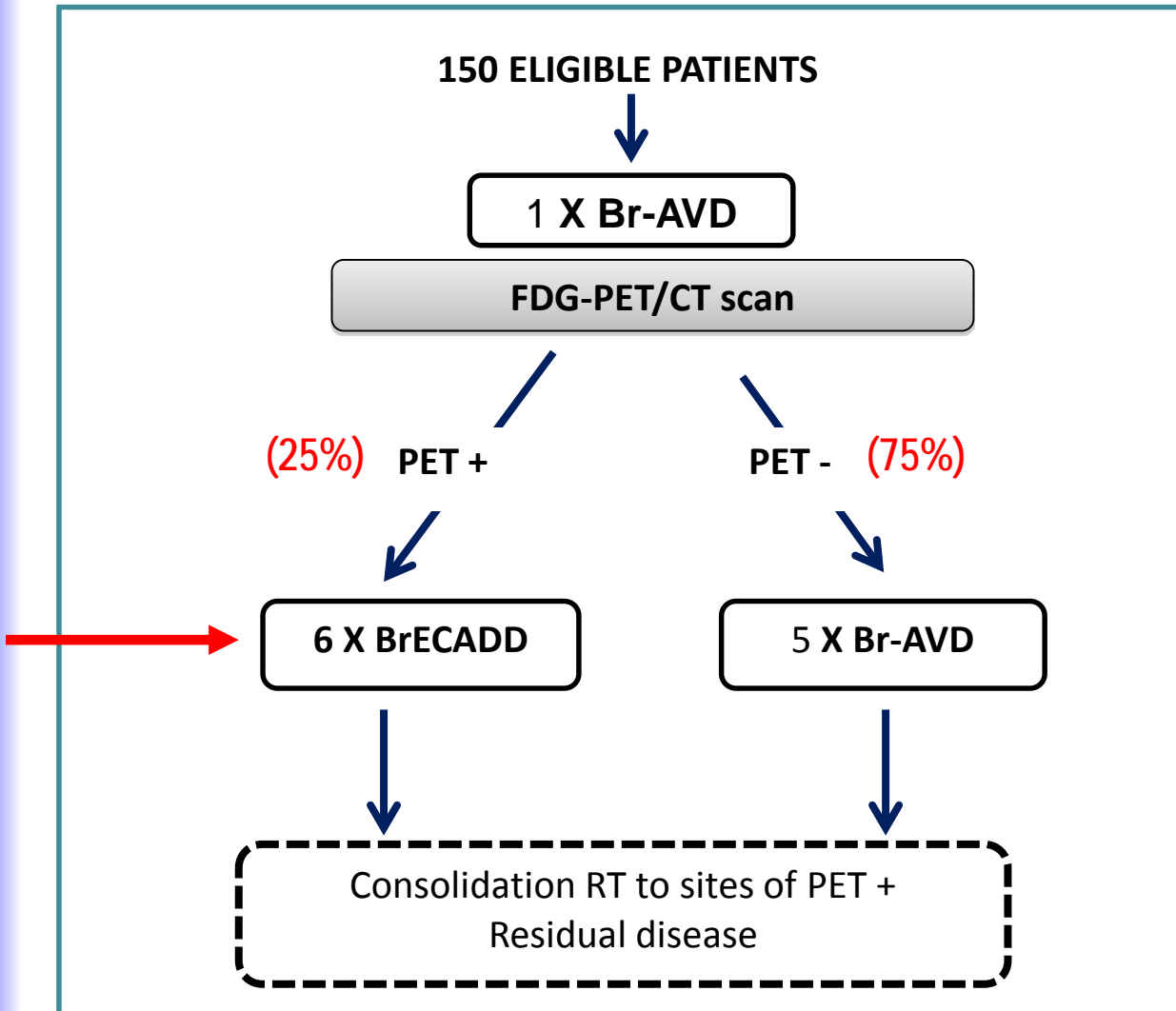
**A** Modified Progression-free Survival as Assessed by Independent Review Committee



**No. at Risk**

A+AVD	664	637	623	600	541	528	513	493	463	439	347	328	309	196	185	169	96	85	77	26	24	21	4	4	4	0	0
ABVD	670	636	626	593	521	490	474	459	432	413	326	306	292	177	164	153	76	66	62	16	13	12	1	1	1	0	0

# EORTC CoBrA trial



## Inclusie:

- cHL
- Stadium IIB + bulk of E
- Stadium III/IV

## Primaire eindpunt:

- 2 jaar mPFS

## Translationeel:

- TARC, sCD30
- CtDNA

## Nederland:

UMCG

AMC

Erasmus

Radboud UMC

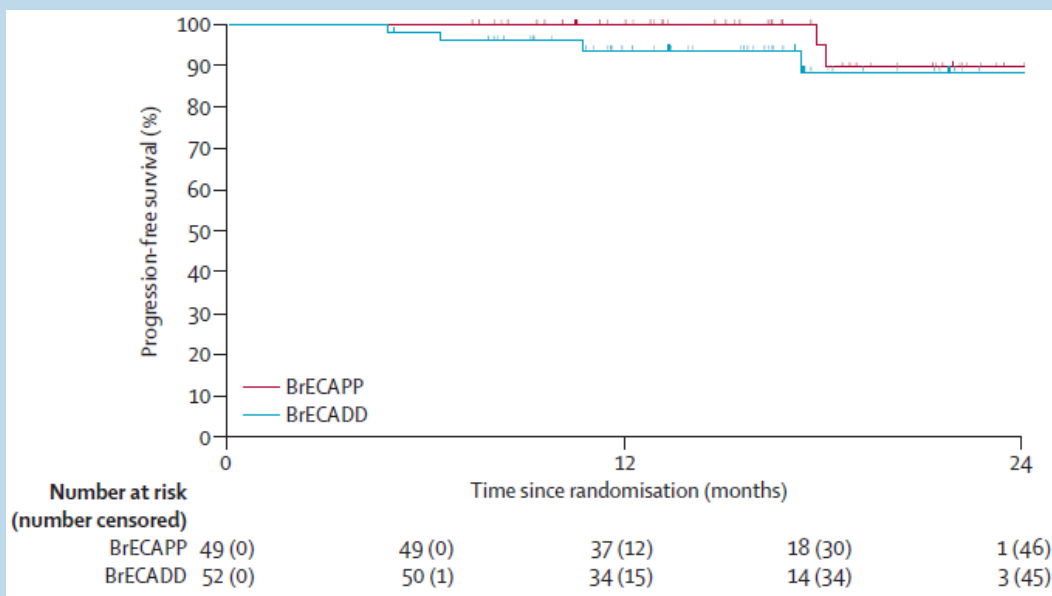
MCL Leeuwarden

Deventer ziekenhuis

Haaglanden MC

(MST)

# Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group

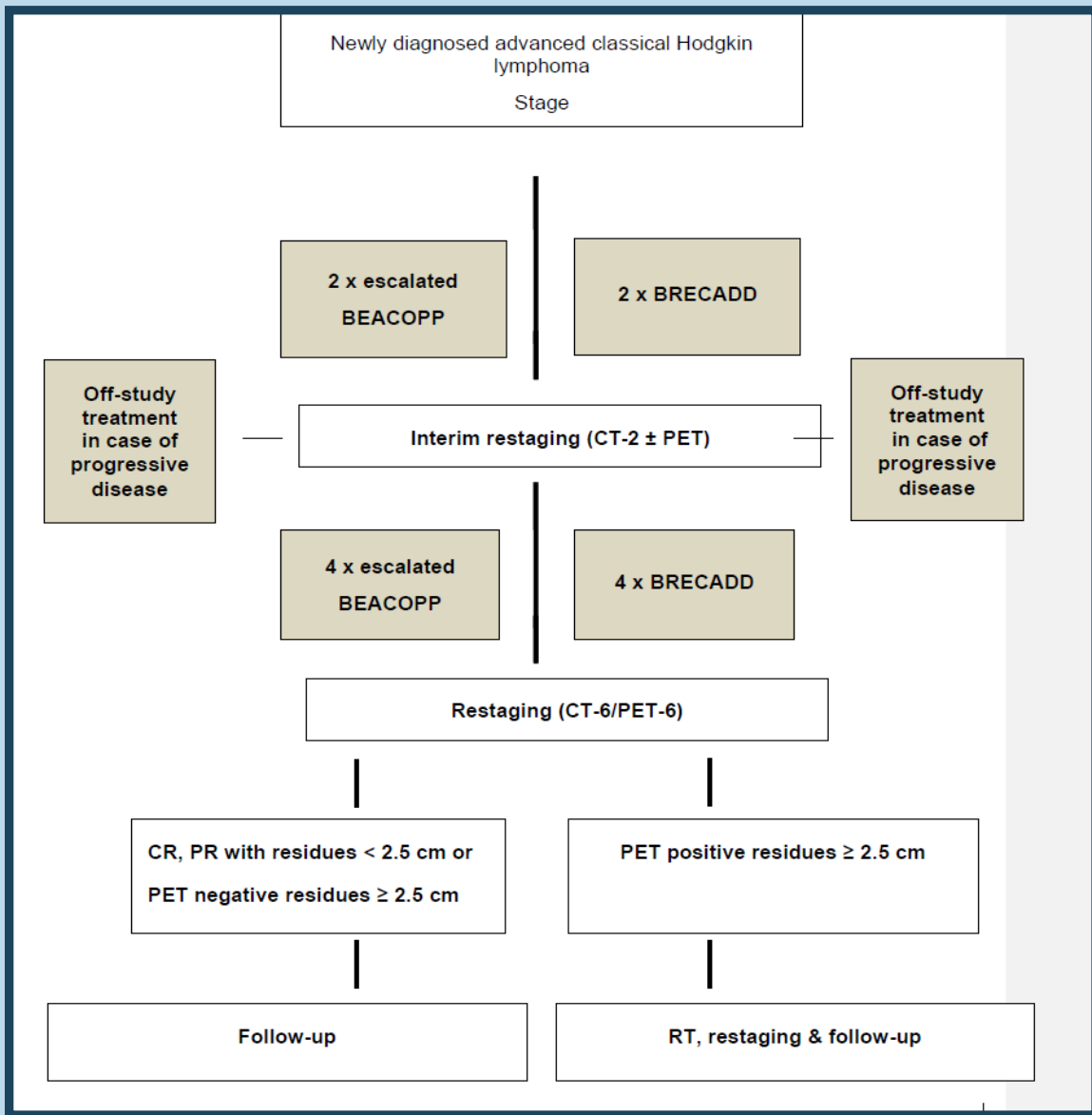


	BrECAPP	BrECADD
<b>Restaging after two cycles*</b>		
CR	2/50 (4%)	0/52
CRu	4/50 (8%)	6/52 (12%)
PR	40/50 (80%)	45/52 (87%)
NC	4/50 (8%)	1/52 (2%)
<b>PET after two cycles (Deauville score)</b>		
1	13/49 (27%)	9/52 (17%)
2	7/49 (14%)	14/52 (27%)
3	18/49 (37%)	18/52 (35%)
4-5	11/49 (22%)	11/52 (21%)
<b>Restaging after six cycles†</b>		
CR	4/48 (8%)	3/52 (6%)
CRu	3/48 (6%)	7/52 (13%)
PR	1/48 (2%)	2/52 (4%)
PR (residual ≥2.5 cm)	40/48 (83%)	39/52 (75%)
PD (residual ≥2.5cm)	0/48	1/52 (2%)
<b>PET after chemotherapy (Deauville score)‡</b>		
1	10/40 (25%)	13/40 (33%)
2	9/40 (23%)	13/40 (33%)
3	14/40 (35%)	8/40 (20%)
4-5	7/40 (18%)	6/40 (15%)

PET-2 CMR: 79%

PET-EoT CMR: 85%

# HD21 design (advanced stage)



Deelnemende centra:

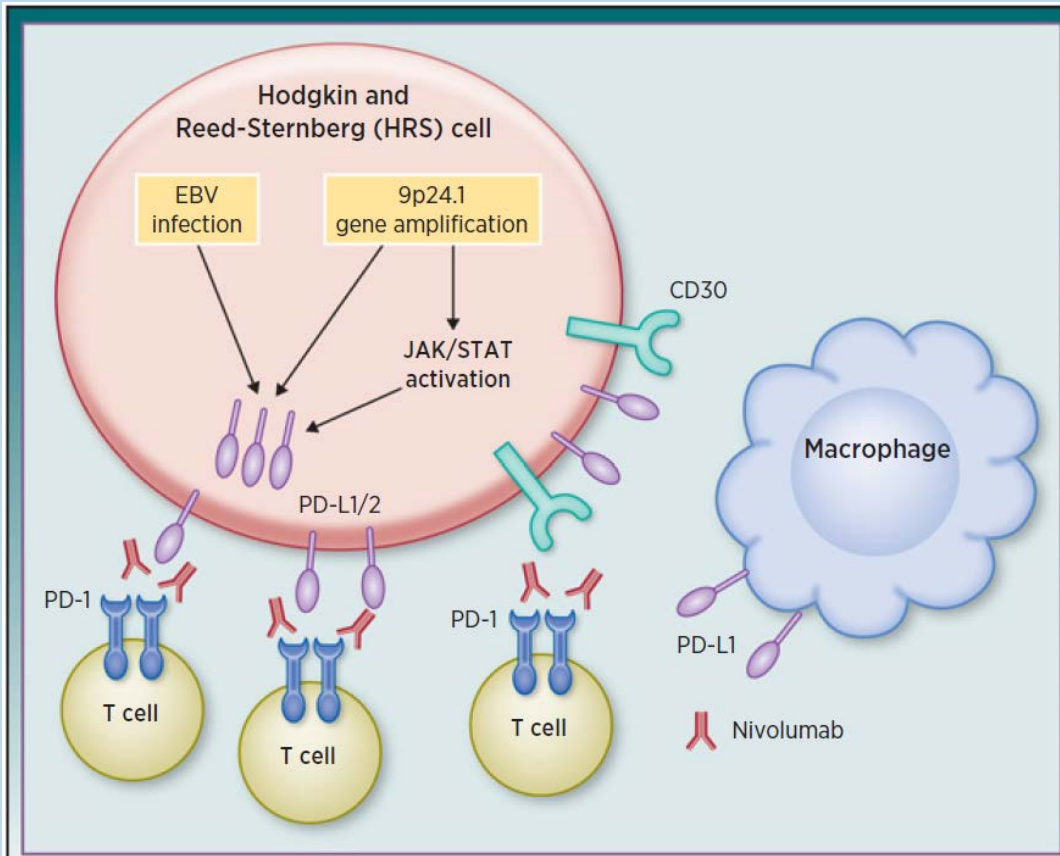
- VUmc
- MeanderMC
- Jeroen Bosch ZH
- OLVG
- Adrz Goes
- LUMC
- Haga ziekenhuis
- Westfries Gasthuis
- Antonius ziekenhuis



# HD21

<b>PHASE</b>	III
<b>TRIAL CENTERS</b>	Approx. 250 in Germany and other countries
<b>PRIMARY ENDPOINTS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Progression-free survival (PFS)</li><li>• Treatment-related morbidity (TRM)</li></ul>
<b>SECONDARY ENDPOINTS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tumor response (CR/CRr rate)</li><li>• Overall survival (OS)</li><li>• Infertility rate at 1 year</li><li>• Second malignancies</li><li>• Quality of life (QoL)</li><li>• Frequency of adverse events</li><li>• Therapy adherence</li></ul>

# Checkpoint remmers



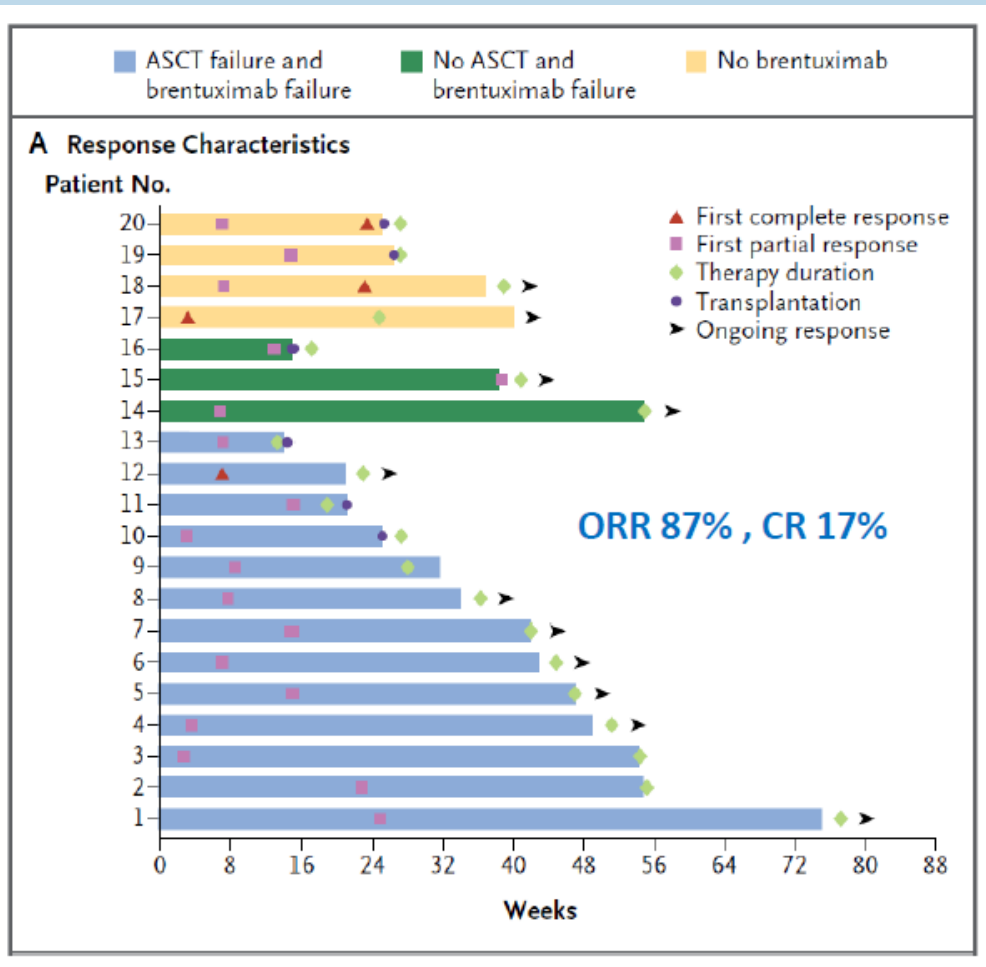
- Nivolumab
- Pembrolizumab

# Checkpoint remmers

- Monoklonaal antilichaam.
- Recombinant gehumaniseerd antilichaam
- Bindt aan de 'programmed death-1' (PD-1)-receptor blokkeert interactie van PD-L1 / PD-L2 ligands aan receptor.
- PD-1-receptor: negatieve regulator van T-celactiviteit  
Checkpoint inhibitie versterkt, door receptor te blokkeren, de T-celrespons, inclusief de antitumorrespons.

# Nivolumab

## CHECKMATE 205 – cohort B



N = 80

na autoSCT én brentuximab

ORR 66.3%

### Toxiciteit

vermoeidheid 25%

IRR 20%

rash 16%

PFS 12mo 57%,

med tijd tot response 2 mnd

*Ansell NEJM 2015*

# Nivolumab

Geregistreerd voor behandeling van patiënten met recidief klassiek Hodgkin ná autologe stamcel transplantatie én behandeling met Brentuximab vedotin.

Monotherapie: i.v. 240 mg om de 2 weken

NB Was 3 mg/kg i.v. om de 2 weken.

De behandeling voortzetten zolang er klinische verbetering is, of totdat de behandeling niet meer wordt verdragen, in welk geval uitstel of staken van het toedienen nodig kan zijn.

1. SmPC Nivolumab at [www.cbg.nl](http://www.cbg.nl)
2. Ansell SM et al. *N Engl J Med* 2015;372:311–92
3. Younes A et al, *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1283–1294.
4. Behandeladvies klassiek Hodgkin Lymfoom at [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)

# Pembrolizumab

KEYNOTE-087

N = 210, R/R HL

## Cohort 1

autoSCT + brentuximab

ORR 73.9%

## Cohort 2

brentuximab

ORR 64.2%

## Cohort 3

autoSCT

ORR 70%

# Pembrolizumab

Geregistreerd voor patiënten met recidief Hodgkin (cHL) en waarbij autologe stamceltransplantatie (ASCT) én brentuximab vedotine hebben gefaald óf

Waarbij ASCT niet in aanmerking komt en brentuximab vedotine heeft gefaald

Dosering: 200 mg via een i.v. infusie gedurende 30 min, elke 3 weken.

# Immuungerelateerde bijwerkingen

- Pneumonitis, Colitis, Hepatitis, Nefritis, Endocrinopathieën (o.a. Hypofysitis, Hypothyriodie, Hyperthyriodie, Bijnier insufficiëntie, DM), Huiduitslag
- Graft versus Host Disease (GvHD) als complicatie van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)



# Casus 3; Jonge vrouw 18 jaar

Vanaf 13<sup>e</sup> jaar ziekte van Crohn

14<sup>e</sup> jr Hodgkin lymfoom st IIB, mediastinale massa.

- Behandeling kinderschema OEPA x2, COPDAC x2, geen RTH: CR

16<sup>e</sup> jr Recidief Hodgkin lymfoom, oa mediastinaal. CD30 positief

- Kinderschema 2x IEP/ABVD: PR -> 2x DHAP, progressie..
- Brentuximab vedotin 3 giften: **CR !**
- BEAM en Autologe stamcel tx
- Consolidatie met mediastinale RTH (46 Gy)

## Casus 3; vervolg

**17<sup>e</sup> jr opnieuw recidief Hodgkin; nog steeds CD30 positief**

- 2<sup>e</sup> keer behandeling brentuximab vedotin (BV) 3 giften: **CR**
- Consolidatie met allogene Tx, broer is donor (UMCU)



- In 3 mnd tijd immuun suppressieve medicatie afgebouwd

# Casus 3; vervolg

Controle PET-CT scan 3 maanden  
na allo-TX : opnieuw recidief HL

# Casus 3; vervolg

Inmiddels 18 jaar; over naar volwassen hematologie

- Start opleiding verpleegkunde HvA
- 3<sup>e</sup> keer behandeling met Brentuximab Vedotin

**Progressie!**

## Casus 3; vervolg

### **Afweging: starten Nivolumab na allogene stamcel transplantatie?**

- Standaard dosering 3 mg/kg iv q 2 weken

Gezien kans op progressie Crohn...

Gezien kans op Graft versus Host...

Plan: gereduceerde dosering; 0.5 mg/kg iv q 2 weken

Op dag 1 en 2 prednison 60 mg/dag, daarna 5 mg/dag

- Response ?!

# Toekomst CI bij cHL

## 1<sup>e</sup> lijnbehandeling

- AVD + Nivolumab: NIVAHL; Checkmate 205 cohortD
- AVD+ Pembrolizumab

## Recidief cHL

- BV plus Nivo
- Chemo + CI
- Abscopal effect: RT plus Nivolumab

## Ouderen

- BV plus Nivo

# Conclusies

- Immunotherapie belangrijke toevoeging aan mogelijkheden voor ptn met HL
- Nieuwe middelen brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab, ... krijgen steeds prominentere plaats

## **Toekomst in combinatie behandeling**

- ?? Kosten, veiligheid, duur van response, duur van behandeling

**13<sup>th</sup> DHC 2019**

January 23-24-25  
Papendal, Arnhem

HOVON • NVvH

# Dutch Hematology Congress

