

Brentuximab vedotin v léčbě relabujících CD30+ kožních lymfomů – výsledky mezinárodní randomizované klinické studie fáze 3 – ALCANZA

David Belada

4. interní hematologická klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

Kožní T-lymfomy jsou vzácná, v pokročilých stádiích většinou nevléčitelná onemocnění, léčebné možnosti v pokročilých stádiích jsou omezené. V rámci randomizované, open-label, multicentrické klinické studie fáze 3 byl porovnáván efekt brentuximab vedotinu (BV) v dávce 1,8 mg/kg po 3 týdnech (maximum 16 cyklů) oproti volbě lékaře (investigator's choice – IC). Těmi byly buď methotrexát 5–50 mg 1x týdně p. os. (maximálně 48 týdnů) nebo bexarotene 300 mg/m² per os podávaný 1x denně také maximálně 48 týdnů. Primárním cílem studie bylo porovnání objektivní léčebné odpovědi trvající minimálně 4 měsíce (ORR4). V období mezi 8/2012–7/2015 bylo do studie zařazeno 131 nemocných, z toho 66 do ramene s BV a 67 do ramene IC. Při mediánu sledování 33,9 měsíců byla zaznamenána ORR4 u 60,9 % (BV) vs. 7,8 % (IC). Rozdíl mezi oběma rameny činil 53,1 % (95% CI 36,5–67,2), $p < 0,001$. Medián doby do progresu byl 15,8 měsíců vs. 3,6 měsíců ve prospěch BV (HR = 0,373, 95% CI: 0,245–0,569; $p < 0,001$). Toxicita stupně 3 + 4 byla pozorována u 27 pacientů léčených BV (41 %) a u 29 nemocných léčených IC (47 %). Periferní neuropatie byla pozorována u 44 (67 %) nemocných léčených BV, ale jen u 6 (10 %) z nich stupně 3. Ke zlepšení nebo vymizení neuropatie došlo u 38/44 z nich (86 %) – jedná se tedy o reverzibilní toxicitu. Tato data vedla FDA a EMEA ke schválení BV k léčbě nemocných s relabujícími CD30+ kožními lymfomy po minimálně jedné předchozí systémové léčbě.

Klíčová slova: kožní T-lymfom, relaps, brentuximab vedotin, CD30 exprese.

Brentuximab vedotin in the treatment of relapsed CD30 positive cutaneous lymphoma – results of an international, open label, randomised, phase 3, multicentre trial – ALCANZA

Cutaneous T-cell lymphoma are rare, in advance stage almost incurable disease, treatment options in advance stage of the disease are limited. In randomised, open – label, multicentric clinical phase 3 study (ALCANZA) it has been compared effect of brentuximab vedotin (BV) in dose 1.8 mg/kg once every 3 weeks and investigator's choice (IC) - oral methotrexate 5-50 mg once weekly or bexarotene 300 mg/m² once per day) – both drugs for up to 48 weeks. Primary endpoint of study was to assess objective response lasting at least 4 months (ORR4). Between AUG-2012 and JUL-2015, total of 131 patients (66 in BV arm and 67 in IC arm) has been enrolled. At a median follow-up of 33.9 months, 60.9% of patients in BV and 7.8% in IC arm achieved ORR4. The difference between arms was 53.1% (95% CI 36.5–67.2), $p < 0.001$. Median progression free survival was 15.8 months vs. 3.6 months favouring the BV arm (HR=0.373, 95% CI: 0.245–0.569; $p < 0.001$). Grade 3 and 4 toxicity was observed in 27 of patients in BV arm (41%) and in 29 of patients in IC arm (47%). Peripheral neuropathy was seen in 44 (67%) of patients treated with BV, only in 6 of them (10%) grade 3. Neuropathy resolved or improved in 38/44 (86%) of patients considering this adverse event as reversible. These data support the recent FDA and EMEA approval of BV for the treatment of relapsed CD30+ cutaneous T-cell lymphoma after minimum of one line of previous systemic treatment.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, relapse, brentuximab vedotin, CD30 expression.

Úvod

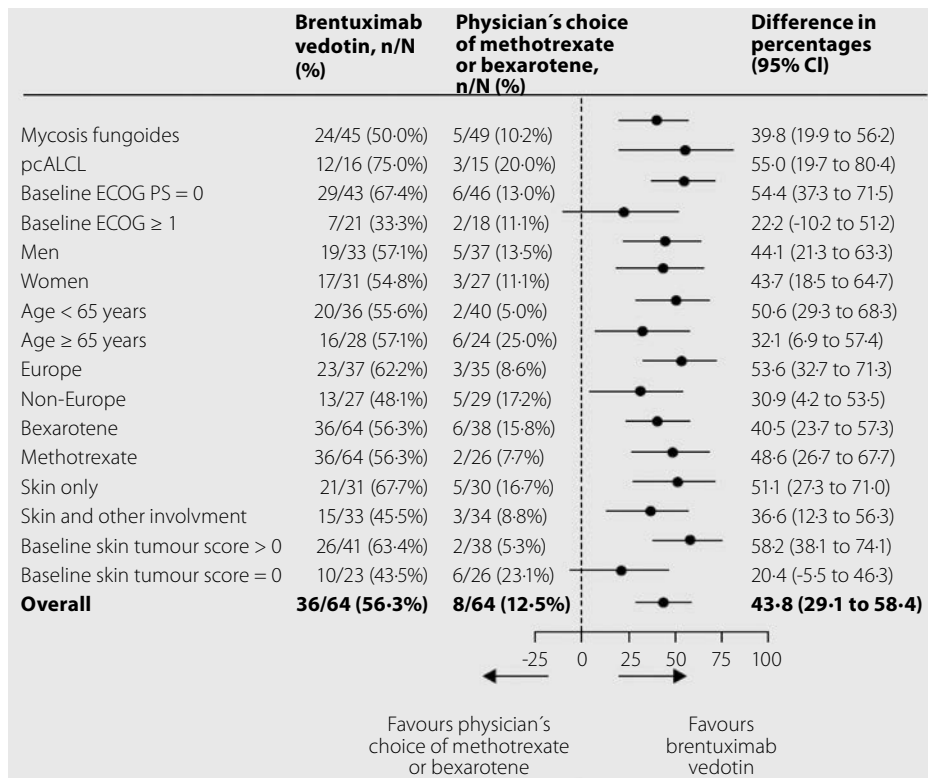
Kožní T-lymfomy představují raritní skupinu lymfomů. Klinicky nejčastějšími formami jsou mycosis fungoides (MF), resp. Sézaryho syndrom jako pokročilé stadium a primárně kožní anaplastický lymfom (pcALCL) (1, 2). Časná stadia těchto lymfomů patří do péče

dermatologů, péče je založena zejména na různých variantách externího ozařování kůže (např. PUVA). V pokročilých stadiích jsou kožní T-lymfomy považovány za nevyléčitelná onemocnění, onemocnění se manifestuje kožními tumory, erytrodermií a projevy nemoci v této fázi výrazně snižují kvalitu života nemocných

a zkracují jejich celkové přežití (3). Kurativní terapie (vyjma alogenní transplantace kostní dřeně, která může být zvažována u mladších nemocných s opakovaně relabujícím MF) pro pokročilá stadia neexistuje. Standardem léčby je podávání interferonu, methotrexátu (MTX) 1x týdně nebo bexarotenu (4). Nové léky jako například vorinostat, pralatrexate nebo romidepsin neprokazují výrazně vyšší efektivitu (maximálně kolem 30 % léčebných odpovědí trvajících 3–4 měsíce) a navíc nejsou v Evropě registrovány pro léčbu kožních lymfomů (5–7).

Brentuximab vedotin (BV) představuje konjugát monoklonální protilátky anti CD30 a neurotoxinu – monomethylauristatinu E a je v současné době registrován v Evropě pro léčbu nemocných s relapsem Hodgkinova a systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu (8–9). V rámci studie fáze 2 u nemocných s relabujícími kožními T-lymfomy prokázal BV slibnou efektivitu, když u 35/48 (73 %) nemocných byla zaznamenána léčebná odpověď a 17/48 (35 %) dosáhlo kompletní remise kožního lymfomu. Medián doby do progresu byl 12 měsíců. U podskupiny nemocných s MF byla nalezena objektivní odpověď u 15/28 (54 %), u pacientů s pcALCL pak dokonce u všech 12 nemocných (10). Tyto výsledky byly východiskem pro spuštění studie fáze 3 – ALCANZA.

Obr. 1. Zastoupení pacientů s dosažením léčebné odpovědi trvající minimálně 4 měsíce



Tab. 1. Základní vstupní charakteristiky souboru

	Brentuximab vedotin n = 64	Volba řešitele (n = 64)	Celkem (n = 128)
věk	62 (51–70)	59 (48–67)	60 (48–69)
muži	33 (52 %)	37 (58 %)	70 (55 %)
ECOG PS 0	43 (67 %)	46 (72 %)	89 (70 %)
ECOG PS 1	18 (28 %)	16 (25 %)	34 (27 %)
ECOG PS 2	3 (5 %)	2 (3 %)	5 (4 %)
Medián CD30 exprese	32,5 %	31,3 %	31,1 %
Doba od iniciační dg. (měsíce)	42,2	37,0	40,9
Počet předchozích linií léčby celkem	4,0	3,5	4,0
Z toho: systémová léčba	2,0	2,0	2,0
Z toho: jen kožní léčba	1,0	1,0	1,0
Diagnóza MF	48 (75 %)	49 (77 %)	98 (76 %)
Diagnóza pcALCL	16 (25 %)	15 (23 %)	31 (24 %)

Tab. 2. Výsledky léčby – ORR4, kompletní remise, celková léčebná odpověď dle řešitelů

	Brentuximab vedotin (n = 64)	Volba řešitele (n = 64)	Rozdíl (95 CI)	P-hodnota
ORR4	39 (60,9 %)	5 (7,8 %)	53,1 (36,5–67,2)	< 0,001
Nejllepší odpověď				
Kompletní remise	12 (18,8 %)	0	18,8 (0,7–35,9)	< 0,001
Celková léčebná odpověď dle řešitele	44 (68,8 %)	14 (21,9 %)	46,9 (31,7–62,1)	< 0,001

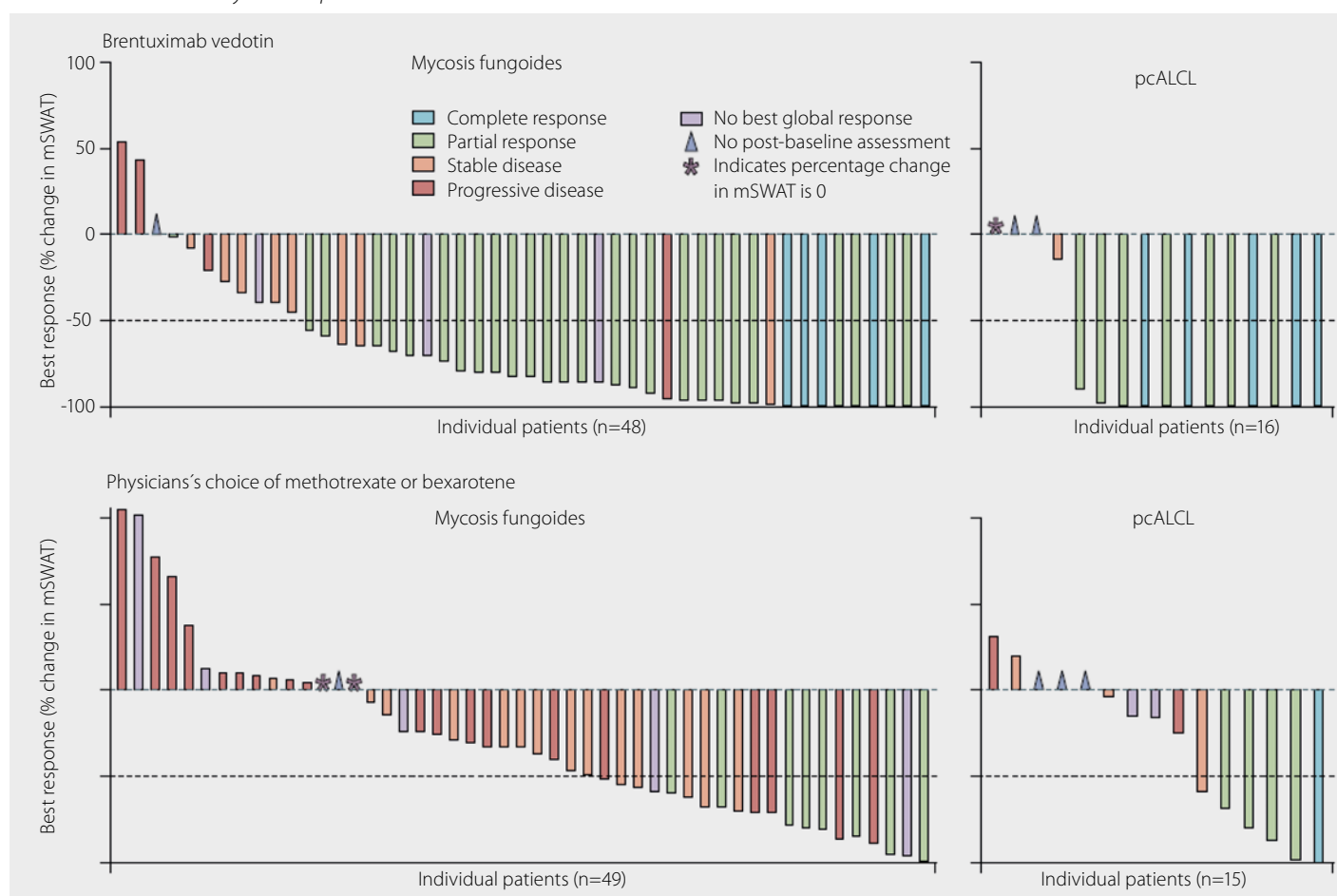
Design studie

Studie ALCANZA byla randomizovanou, open-label, multicentrickou klinickou studií fáze 3, která porovnávala účinnost a bezpečnost BV oproti volbě lékaře (investigator's choice – IC) u nemocných s relabujícími CD30+ kožními lymfomy. Studie probíhala na 52 centrech ve 13 zemích světa, dle standardních pravidel a zásad správné klinické praxe (GCP).

Do studie mohli být zařazeni nemocní > 18 let s MF nebo s pcALCL, kteří byli léčeni již minimálně 1 linií systémové léčby. Podmínkou účasti byla přítomnost minimálně 10 % CD30+ nádorových lymfocytů ve vzorku tkáně. Pacienti byli následně randomizováni 1 : 1 mezi BV ve standardním dávkování 1,8 mg/m² po 3 týdnech (max. 16 cyklů) a volbu řešitele, kde byla možnost podání MTX p. os. v dávce 5–50 mg jednou týdně maximálně po dobu 48 týdnů nebo bexarotenu 300 mg/m² jednou denně, opět maximálně po dobu 48 týdnů. Léčba v obou ramenech probíhala do maximálního počtu cyklů, event.

Tab. 3. Přehled vybraných ukazatelů toxicity

	BV toxická celkem	BV toxická gr. 3	BV toxická gr. 4	MTX toxická celkem	MTX toxická celkem	MTX toxická celkem	bexarotene toxická celkem	bexarotene toxická celkem	bexarotene toxická celkem
Senzorická neuropatie	30 (40 %)	3 (5 %)	0	1 (4 %)	0	0	0	0	0
Nauzea	24 (36 %)	1 (2 %)	0	4 (16 %)	0	0	4 (11 %)	0	0
Průjem	19 (29 %)	2 (3 %)	0	1 (4 %)	0	0	3 (8 %)	0	0
Únava	19 (29 %)	3 (5 %)	0	5 (20 %)	1 (4 %)	0	12 (32 %)	0	0
Zvracení	11 (17 %)	1 (2 %)	0	2 (8 %)	0	0	1 (3 %)	0	0
Alopecie	10 (15 %)	0	0	1 (4 %)	0	0	1 (3 %)	0	0
Pruritus	11 (17 %)	1 (2 %)	0	2 (8 %)	0	0	6 (16 %)	2 (5 %)	0
Astenie	7 (11 %)	1 (2 %)	0	3 (12 %)	0	0	2 (5 %)	0	1 (3 %)
Vyrážka	7 (11 %)	1 (2 %)	0	1 (4 %)	0	0	2 (5 %)	0	0
Anémie	3 (5 %)	0	0	0	0	0	6 (16 %)	3 (8 %)	0
Hypertriglyceridemie	1 (2 %)	0	0	0	0	0	11 (30 %)	5 (14 %)	3 (8 %)

Obr. 2. Maximální změny kožního postižení dle mSWAT skóre

do progresu nebo nepříjemné toxicity, pokud nastaly dříve.

Primárním cílem studie bylo dosažení léčebné odpovědi, která trvala minimálně 4 měsíce (ORR4). Volba tohoto primárního cíle byla zvolena záměrně, protože u některých nemocných s kožními lymfomy dojde při terapii k velmi krátkodobé odpovědi na léčbu, která pak ale nemá klinicky významný benefit pro nemocného

(11). Druhotným cílem pak bylo období trvání léčebné odpovědi a doba do progresu, které lépe charakterizuje efekt terapie u nemocných s kožními lymfomy než celkové přežití (které je ovlivněno další terapií lymfomu). Důležitým sledovaným faktorem byla i kvalita života.

Objektivnost hodnocení byla zajištěna nezávislým týmem radiologů (ke zhodnocení CT a PET snímků), dermatologů (hodnocení kožní-

ho postižení dle fotodokumentace) a patologů (CD30 exprese). Hodnocení efektu léčby u pacientů s kožními lymfomy je obtížnější – k posouzení kožního postižení byla zde použita metodika mSWAT (Severity Weighted Assessment Tool), která je založena na posouzení procentuálního postižení kůže dle tělesného povrchu (BSA). Všichni nemocní bez progresu po skončení léčby byli sledováni po 12 týdnech po dobu

24 měsíců, a poté po 6 měsících do progresu, úmrtí nebo ukončení studie. Hodnocení kvality života probíhalo pomocí dotazníku Skindex-29 a pomocí FACT-G dotazníku (12, 13).

Statistická analýza byla založena na předpokladu dosažení 40% ORR4 v kontrolním rameni a 70% ORR v experimentálním rameni s BV při statistické významnosti na hladině $p = 0,05$ a předpokladu 10 % nemocných, kteří nebudou z různých důvodů použitelní pro vyhodnocení studie. Při této hypotéze činil odhad počtu nemocných nezbytných pro studii cca 124. Ke srovnání vstupních charakteristik souborů byl použit Cochran-Mantel-Haenszelův χ_c test.

Výsledky studie

V období mezi srpnem 2012 a červencem 2015 bylo do studie zařazeno celkem 131 nemocných (66 z nich do ramene BV, 65 do ramene IC). Hodnotitelných pak bylo 128 z nich (3 nemocní byli vyřazeni z důvodu nedostatečné exprese CD30). Celkem 97 nemocných mělo MF, 31 pak mělo pcALCL. Vstupní charakteristika byla srovnatelná mezi oběma skupinami – viz tab. 1.

Při mediánu sledování 22,9 měsíců bylo dosaženo ORR4 u 56,3 % nemocných v rameni BV a u 12,5 % v rameni IC. Rozdíl mezi oběma skupinami tak činil 43,8 % (95% CI 29,1–58,4; p

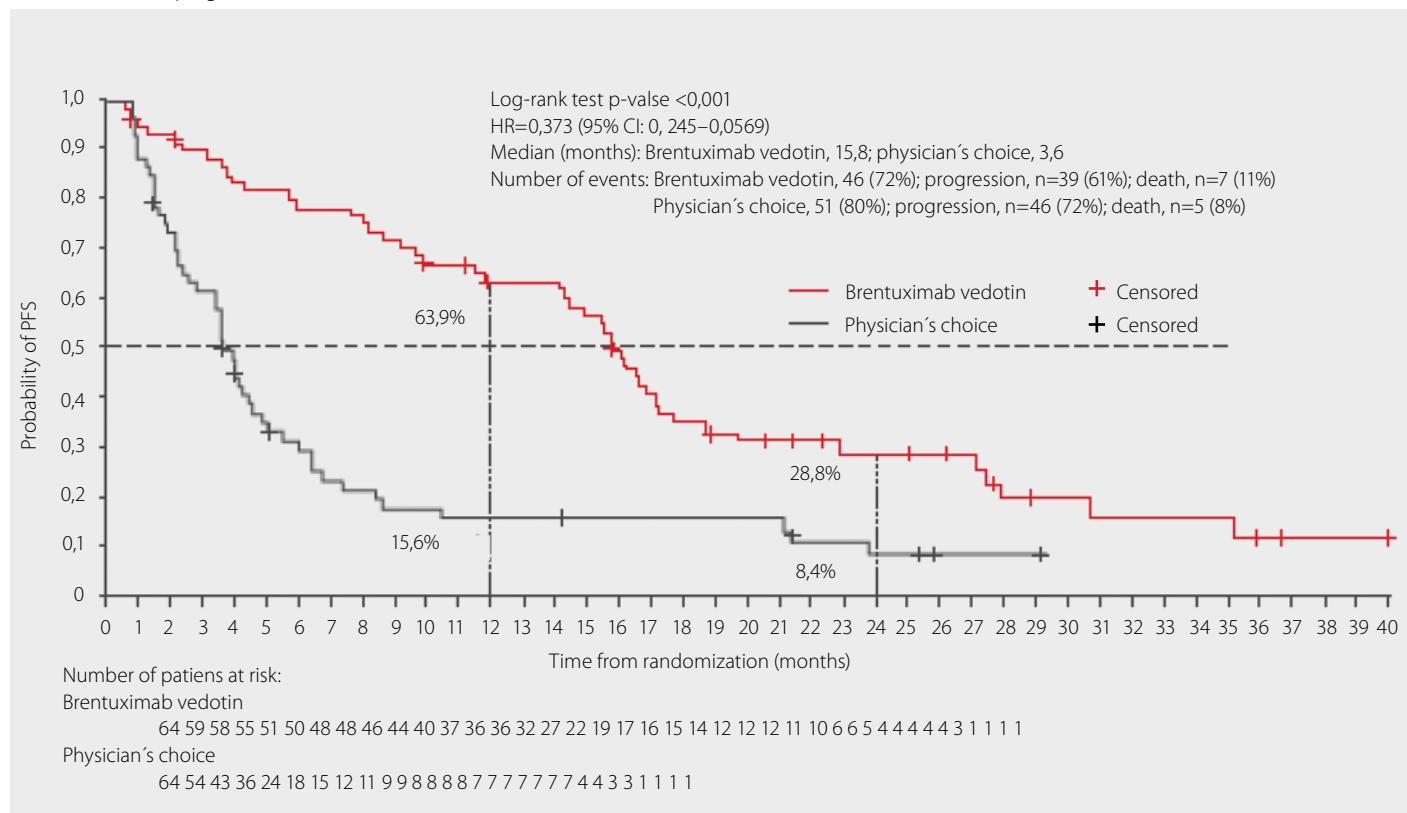
$< 0,0001$) (14). Při delším sledování (medián FU 33,9 měsíců) se prokázal setrvalý rozdíl stran ORR4 (60,9 % u BV vs. 7,8 % u IC $p < 0,001$) – rozdíl při delším sledování činil již 53,1 % (15). Z následně provedených subanalýz je patrné, že význam podání BV byl prokázán u všech základních podskupin (MF, pcALCL, předchozí léčba MTX i bexarotenem atd.) – viz obr. 1. Rozdíl byl zaznamenán i v procentu dosažených kompletních remisí (18,8 % u BV vs. 0 % u IC; $p < 0,001$). Celková léčebná odpověď dle hodnocení řešitelů byla dosažena (nezávisle na délce jejího trvání) u 44 nemocných léčených BV (68,8 %), ale jen u 14 pacientů léčených IC (21,9 %) – viz tab. 2. U 37/48 nemocných (77 %) v rameni BV došlo k minimálně 50% redukci kožního postižení dle mSWAT oproti 20/49 nemocných léčených IC (41 %) – viz obr. 2.

Podání BV pozitivně ovlivnilo i druhotné sledované ukazatele. Medián doby do progresu při FU 33,9 měsíců byl 15,8 měsíců (BV) oproti 3,6 měsíců (IC); HR = 0,373, 95% CI: 0,245–0,569; $p < 0,001$ (viz obr. 3). Rovněž doba do zahájení další terapie byla výrazně delší u BV (14,2 měsíců) oproti IC (6,1 měsíců) – viz obr. 4. Medián trvání léčebné odpovědi u 43 nemocných v rameni s BV byl 15,1 měsíců; u 13 nemocných, kteří odpověděli na léčbu v rameni IC, byl medián

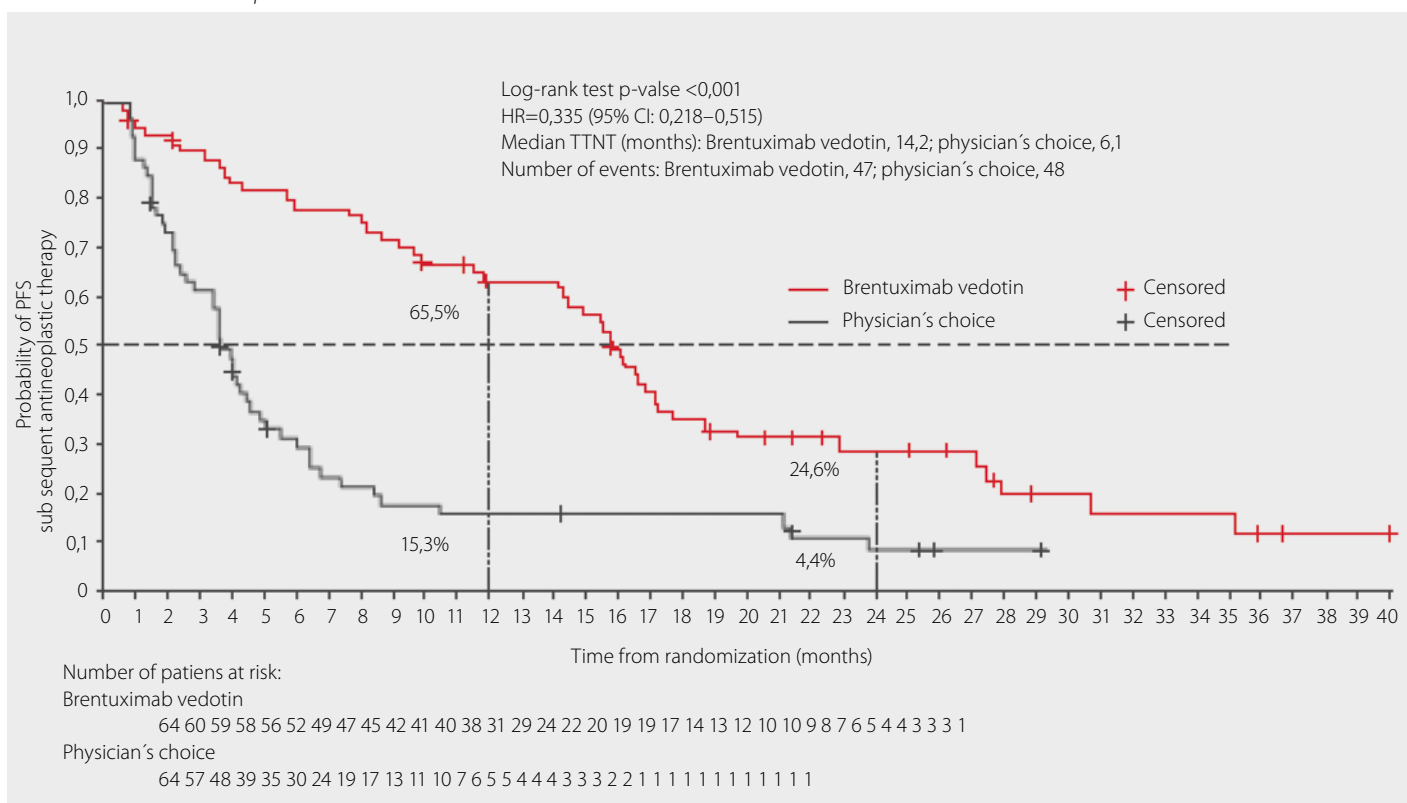
trvání léčebné odpovědi 18,3 měsíců. Z tohoto vyplývá, že pokud se v obou ramenech podařilo dosáhnout léčebné odpovědi, často byla relativně dlouhodobá v obou ramenech. Hodnocení kvality života podle dotazníku, Skindex-29, který vyplňovali nemocní, prokázalo statisticky signifikantní zlepšení příznaků nemoci v rameni BV oproti IC (redukce o 27,96 bodů u BV vs. redukce o 8,62 bodů u IC; $p < 0,0001$).

Toxicita byla hodnocena celkem u 12,8 nemocných. Medián délky trvání léčby v rameni BV byl 269 dní, u IC pak 114 dní u bexarotenu a 77 dní u MTX. Medián dávky MTX byl 21,7 mg za týden (16,7–30,6). Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány ve srovnatelném procentu (obě skupiny 29 %). Přerušení léčby z důvodu toxicity bylo o něco častější v rameni s BV (24 %) oproti IC (8 %). Počet úmrtí byl srovnatelný mezi oběma rameny (27,4 % u BV, 23 % u IC). Z nejčastějších nežádoucích účinků byla zaznamenána periferní senzorická neuropatie (u BV), a to u 44/66 (67 %). Ve většině případů se ale jednalo o toxicitu 1. a 2. stupně, jen u 6 nemocných pak stupně 3. Při delším sledování je ale patrné, že se jedná o reverzibilní toxicitu, protože u 38/44 nemocných (86 %) došlo při mediánu sledování souboru 33,9 měsíců ke zlepšení nebo vymizení těchto příznaků. Přehled toxicity je uveden v tab. 3.

Obr. 3. Doba do progresu (dle řešitelů)



Obr. 4. Doba do další terapie



Závěr

V rámci prezentované randomizované klinické studie fáze III – ALCANZA – bylo dosaženo primárního cíle studie, a to významného zlepšení ORR4 v rameni s BV oproti rameni IC u nemocných s relapsem kožního lymfomu typu MF nebo pcALCL. Podání BV vedlo k absolutnímu zlepšení léčebné odpovědi trvající minimálně 4 měsíce, a to o 53,1 %. Tento rozdíl se promítnul do výrazně delšího PFS (15,8 vs. 3,6 měsíců), delší doby do

další terapie i do zlepšení kvality života u nemocných léčených BV. Profil toxicity BV je přijatelný, nejčastějším nežádoucím účinkem je neuropatie, která je ale z velké části (86 %) reverzibilní.

Studie ALCANZA tak představuje jedinou randomizovanou studii fáze 3 porovnávající BV s dosud standardní terapií (MTX, bexarotene) u skupiny nemocných s relabujícím MF a pcAL-CL. Na základě těchto pozitivních výsledků byl brentuximab vedlejší registrován FDA (Food

and Drug Administration) pro relabující MF a pCALCL. V Evropě byl lék zaregistrován EMEA (European Medicines Agency) pro léčbu nemocných s relapsem CD30 pozitivních kožních lymfomů. V České republice je lék registrován na základě schválení EMEA, ale zatím nemá stanovenou úhradu a je nutné o něj žádat příslušnou pojišťovnu dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

*Tato práce byla podpořena grantem AZV
16-31092 A a projektem PROGRES Q40/08.*

LITERATURA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
2. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1295–1299.
3. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2009; 160 815–822.
4. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (suppl 6): vi149–154.
5. Dummer R, Quaglini P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4091–4097.
6. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;

- 28: 4485–4491.
7. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007; 109: 31–39.
8. 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; 30: 2183–2189.
9. 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: 2190–2196.
10. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous t-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3759–3765.
11. Kim YH, Horwitz SM, Talpur R, et al. Exploring new meaningful endpoints for CTCL clinical trials in two phase II studies of brentuximab vedotin (BV) in patients with mycosis

- fungoides (MF) and sézary syndrome (SS). 3rd World Congress of Cutaneous Lymphomas. New York, USA: Colombia University, 2016.
12. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, et al. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1433–1440.
13. Chren MM. Skindex-29/Skindex-16 scaling and scoring. Version 2.0. 2012.
14. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Aug 5; 390(10094): 555–566. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7. Epub 2017 Jun 7.
15. Horwitz SM, Scarisbrick J, et al. Updated analyses of the international, open-label, randomized, phase 3 ALCANZA study: Longer-term evidence for superiority of brentuximab vedotin versus methotrexate or bexarotene for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. ASH meeting 2017, abstract No 1509