

# Brentuximab Vedotin in der Behandlung maligner Lymphome

G. Gastl, U. Jäger, E. Willenbacher, W. Willenbacher

Mit Kommentar von Prof. Dr. Dr. A. Engert

Universitätsklinikum Köln

## ZUSAMMENFASSUNG

Brentuximab Vedotin (BV) ist ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC). Es setzt sich aus dem monoklonalen Anti-CD30-Antikörper cAC10 und dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE, Vedotin), einem Inhibitor der Tubulinpolymerisation, zusammen, wobei der Anti-CD30-Antikörper mittels eines Linkermoleküls mit dem Zytostatikum verbunden ist. Die Substanz zeichnet sich durch eine hohe Spezifität des Antikörpers sowie eine hohe Stabilität der Toxinbindung am Linkermolekül aus. Erst nach Internalisierung des Konjugats in die Tumorzelle wird MMAE enzymatisch vom Antikörper abgespalten und freigesetzt. Dadurch wird eine zielgerichtete („targeted“) Therapie CD30-positiver hämatologischer Neoplasien mit hohem Wirkungsgrad und günstigem Nebenwirkungsprofil ermöglicht.

BV erwies sich in zwei Phase-II-Studien bei den CD30-positiven Tumorentitäten Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin, MH) und anaplastisches großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom (ALCL) in rezidivierten bzw. refraktären Patientenpopulationen als wirksam und gut verträglich. In der Studie SG035-0003 bei 102 MH-Patienten nach autologer Stammzelltransplantation betrug die objektive Ansprechrate 75 %, darunter 34 % vollständige Remissionen. Das Ein-Jahres-Überleben wurde mit 89 % angegeben, das geschätzte 3-Jahres-Überleben betrug 54 %. In der Studie SG035-0004 bei 58 ALCL-Patienten wurde eine Ansprechrate von 86 %, darunter 57 % vollständige Remissionen, berichtet. In dieser Studie betrug das Ein-Jahres-Überleben 70 %, das geschätzte 3-Jahres-Überleben 63 %.

Auf Basis dieser beiden Studien wurde BV sowohl in den USA als auch der EU (EMA-Zulassung Oktober 2012) für die Behandlung des rezidivierten und refraktären CD30-positiven MH und ALCL zugelassen. Die Substanz wird derzeit auch in früheren Stadien dieser Erkrankungen in Kombination mit Standardchemotherapien und in Form einer Monotherapie sowie bei weiteren CD30-positiven Lymphom-Entitäten untersucht.

## 1. Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin, MH) ist eine häufige lymphatische Neoplasie und betrifft überwiegend junge Erwachsene (jährliche Inzidenz laut SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results] Datenbank des National Cancer Institute: Männer 3,2/100.000; Frauen 2,5/100.000; mittleres Diagnosealter 38 Jahre; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>).

Das österreichische Krebsregister gibt für das Jahr 2010 eine altersstandardisierte jährliche Neuerkrankungsrate von 2/100.000 für Männer und 1,9/100.000 für Frauen an (152 – 214 neue Fälle pro Jahr in Österreich in den Jahren 1983 – 2010). Die jährliche Mortalitätsrate beträgt für Männer und Frauen gleichermaßen 0,2/100.000 (Statistik

## Eigenschaften von Brentuximab Vedotin

### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg Körpergewicht, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen verabreicht wird.

### Aufnahme und Verteilung

$C_{max}$  .....31,98  $\mu\text{g/ml}$  für das Konjugat  
 $AUC(0 - \infty)$  .....79,41  $\mu\text{g/ml} \cdot \text{Tag}$  für das Konjugat  
 $t_{1/2}$  .....4 – 6 Tage  
 Serumproteinbindung ..68 – 82 % für MMAE  
 Verteilungsvolumen ....6 – 10 l für das Konjugat

### Metabolisierung und Elimination

Nur ein Bruchteil des aus dem Konjugat freigesetzten Monomethyl-Auristatin E (MMAE) wird metabolisiert, hauptsächlich durch Oxidation durch Cytochrom P450 3A4/5. Freigesetztes MMAE (ca. 24 % der zugeführten Menge) wird zu 72 % über die Faeces und zu 28 % renal ausgeschieden.

Austria; Stand September 2012; [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/kreberkrankungen/hodgkin/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/kreberkrankungen/hodgkin/index.html)). Für Deutschland wird vom Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (RKI) für das Jahr 2010 über alle Altersgruppen hinweg eine gemäß Europastandard altersstandardisierte MH-Inzidenz von 2,2/100.000 (Männer) bzw. 2,9/100.000 (Frauen) und entsprechende Mortalitätsraten von 0,3/100.000 (Männer) bzw. 0,2/100.000 angegeben ([http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html)).

Für Non-Hodgkin-Lymphome gibt die Statistik Austria eine jährliche Inzidenz von 8,4/100.000 an, wobei die Inzidenz bei Männern mit 10,1/100.000 höher liegt als bei Frauen 7,0/100.000. Ähnliche Inzidenzunterschiede zwischen den Geschlechtern weisen die Krebsregisterdaten in Deutschland aus (Männer 15,5/100.000, Frauen 11,2/100.000). Nach Skarbnik & Smith (2012) kann bei Non-Hodgkin-Lymphomen von einem Anteil von ca. drei Prozent an anaplastischen großzelligen Lymphomen (ALCL) ausgegangen werden.

Die Standardtherapie des MH erfolgt stadien- und risikoadaptiert meist in Form einer sequenziellen Radiochemotherapie oder als Polychemotherapie, wobei ca. 80% der Patienten langfristig geheilt werden (Townsend & Linch 2012). Es besteht ein erhebliches Risiko für therapieinduzierte Folgeerkrankungen, inklusive des Auftretens von Sekundärmalignomen (Hodgson 2011). Unbefriedigender sind die Therapieergebnisse bei rezidierten, refraktären und älteren Patienten (Copeland & Younes 2011, Halbsguth et al. 2011). Vor allem Patienten mit einem kurzen rezidivfreien Intervall (< 12 Monate) nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) haben eine ungünstige Überlebensprognose; sie stellen deshalb eine wichtige Zielpopulation für neue Therapieansätze dar (Arai et al. 2013).

Das seltenere ALCL hat, trotz des Einsatzes intensiver Therapieansätze, eine vergleichsweise schlechte Prognose, vor allem der ALK-negative Subtyp (Dearden et al. 2011).

Beiden Erkrankungen gemeinsam ist die häufige Expression des Oberflächenmarkers CD30. CD30 wird physiologisch fast ausschließlich von aktivierten Lymphozyten exprimiert und stellt damit ein potenzielles Ziel für Therapieansätze dar (Deutsch et al. 2011).

Während der Einsatz unkonjugierter Antikörper bei beiden Entitäten keine klinisch relevanten Ansprechraten zeigte (Forero-Torres et al. 2009), gelang mit Brentuximab Vedotin (BV) die Einführung eines neuen Therapieprinzips für schwierig zu behandelnde Patienten in den klinischen Alltag (Younes et al. 2010).

## 2. Wirkmechanismus

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC) BV (SGN-35) besteht aus einem CD30-spezifischen monoklonalen Antikörper (rekombinantes chimäres IgG1), der in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO)

mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert wird. An den Antikörperanteil sind im Mittel vier (drei bis fünf) Moleküle des hochtoxischen Anti-Mikrotubulin-Wirkstoffs Monomethylauristatin E (MMAE, Vedotin; Francisco et al. 2003) mittels kovalenter Bindung über einen Valin-Citrullin-Dipeptid-Linker gekoppelt (Okeley et al. 2010; siehe Abbildung 1). Die Stabilität des Linkers und damit letztendlich die Vermeidung von „Off-target“-Effekten durch vorzeitige Lösung des Zytostatikums vom Antikörper wird durch eine patentierte Linker-Technologie des Herstellers gewährleistet (Doronina et al. 2006, Senter & Sievers 2012).

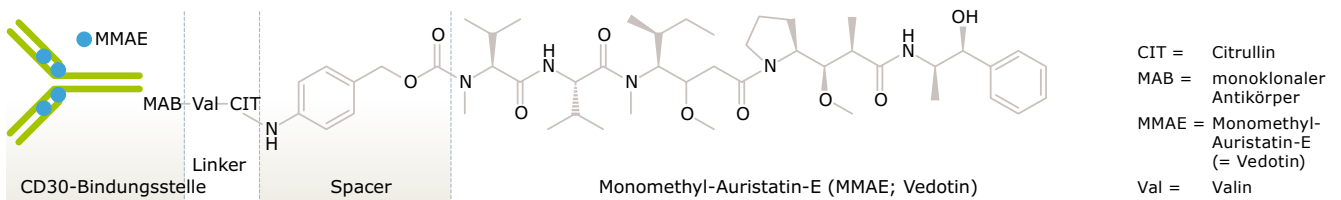
Das Zielantigen von BV ist der Transmembran-Zytokinrezeptor CD30 aus der Familie der Tumornekrosefaktoren, der auf Sternberg-Reed-Zellen und auf ALCL-Zellen hochexprimiert vorzufinden ist. Auch andere hämatologische Neoplasien wie z.B. diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), kutane T-Zell-Lymphome (CTCL), periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) und angioimmunoblastische Lymphome exprimieren CD30 (Slack et al. 2012, Campuzano-Zuluaga et al. 2012, Hopfinger et al. 2012, Younes et al. 2010). In normalem menschlichem Gewebe kommt er physiologisch jedoch kaum vor (Senter & Sievers 2012).

Nach der Bindung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats an die Zielstruktur auf der Zelloberfläche wird der entstandene Komplex internalisiert und der zytostatische Anteil durch Proteolyse des Dipeptid-Linkers freigesetzt (siehe Abbildung 2). Im Detail wird hierbei der Proteolyse-sensitive Citrullin-Valin-Dipeptid-Linker durch einen Clathrin-medierte Zellaufnahmemechanismus in sogenannten „Clathrin-coated vesicles“ durch das Zytoplasma zu den Lysosomen transferiert, wo letztendlich die Spaltung durch Cathepsin B stattfindet (Katz et al. 2011).

In der Zelle wirkt MMAE zerstörend auf den mitotischen Spindelapparat, indem es die Polymerisation von Tubulin verhindert und damit über die Herbeiführung eines G2/M-Zellzyklusarrests zum apoptotischen Zelluntergang führt (Francisco et al. 2003).

Als additiver Wirkungsmechanismus des ADC wird ein Effekt auf das Tumormikromilieu im Sinne eines „bystander effect“ diskutiert, indem per Diffusion in die Umgebung freigesetztes MMAE aus den Tumorzellen seine zytotoxische Wirkung im Tumormikromilieu entfalten soll (siehe Abbildung 2), woraus eine Elimination immunsuppressiver T-Zellen resultieren könnte (Katz et al. 2011). Außerdem könnte die Elimination von regulatorischen T-Zellen (sog. Tregs) dazu führen, dass zytotoxische Effektorzellen ihre Funktionen gegen die MH-Zellen ausüben.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC) BV (SGN-35) besteht aus einem CD30-spezifischen monoklonalen Antikörper (rekombinantes chimäres IgG1), der in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert wird. An den Antikörperanteil sind im Mittel vier (drei bis fünf) Moleküle des hochtoxischen Anti-Mikrotubulin-Wirkstoffs Monomethylauristatin E (MMAE, Vedotin; Francisco et al. 2003)



**Abbildung 1.** Das Anti-CD30-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin; nach Katz et al. 2011

mittels kovalenter Bindung über einen Valin-Citrullin-Dipeptid-Linker gekoppelt (Okeley et al. 2010; siehe Abbildung 1). Die Stabilität des Linkers und damit letztendlich die Vermeidung von „Off-target“-Effekten durch vorzeitige Lösung des Zytostatikums vom Antikörper wird durch eine patentierte Linker-Technologie des Herstellers gewährleistet (Doronina et al. 2006, Senter & Sievers 2012).

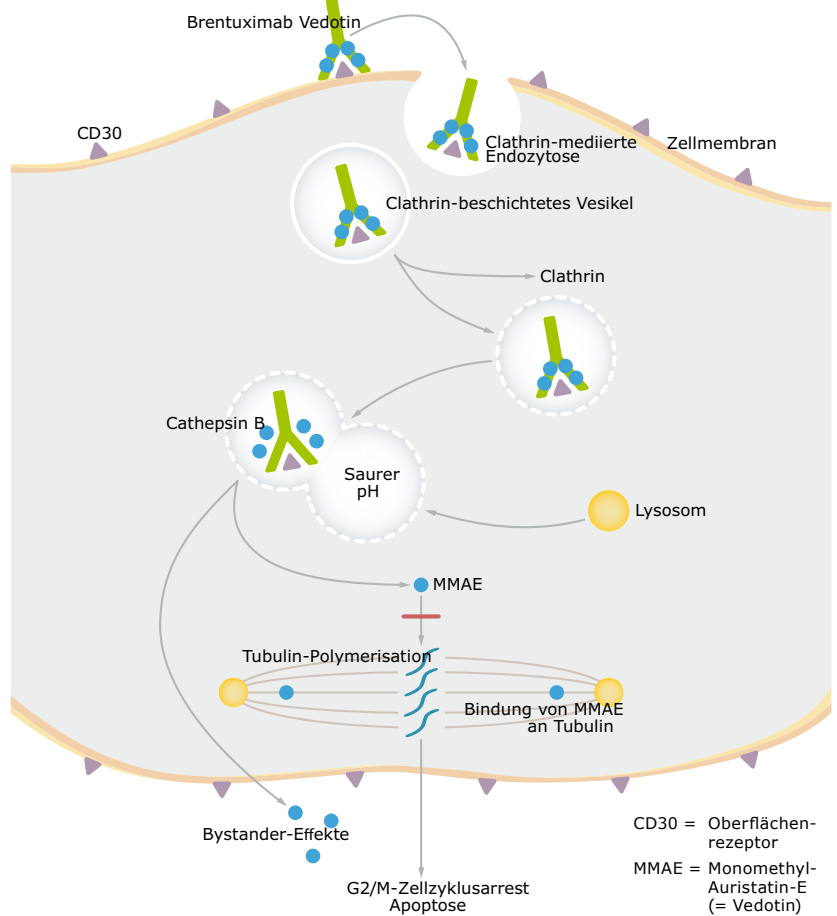
Das Zielantigen von BV ist der Transmembran-Zytokinrezeptor CD30 aus der Familie der Tumornekrosefaktoren, der auf Sternberg-Reed-Zellen und auf ALCL-Zellen hochexprimiert vorzufinden ist. Auch andere hämatologische Neoplasien wie z.B. diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), kutane T-Zell-Lymphome (CTCL), periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) und angioimmunoblastische Lymphome exprimieren CD30 (Slack et al. 2012, Campuzano-Zuluaga et al. 2012, Hopfinger et al. 2012, Younes et al. 2010). In normalem menschlichem Gewebe kommt er physiologisch jedoch kaum vor (Senter & Sievers 2012).

Nach der Bindung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats an die Zielstruktur auf der Zelloberfläche wird der entstandene Komplex internalisiert und der zytostatische Anteil durch Proteolyse des Dipeptid-Linkers freigesetzt (siehe Abbildung 2). Im Detail wird hierbei der Proteolyse-sensitiven Citrullin-Valin-Dipeptid-Linker durch einen Clathrin-medierten Zellaufnahmemechanismus in sogenannten „Clathrin-coated vesicles“ durch das Zytoplasma zu den Lysosomen transferiert, wo letztendlich die Spaltung durch Cathepsin B stattfindet (Katz et al. 2011).

In der Zelle wirkt MMAE zerstörend auf den mitotischen Spindelapparat, indem es die Polymerisation von Tubulin verhindert und damit über die Herbeiführung eines G2/M-Zellzyklusarrests zum apoptotischen Zelluntergang führt (Francisco et al. 2003).

Als additiver Wirkungsmechanismus des

ADC wird ein Effekt auf das Tumormikromilieu im Sinne eines „bystander effect“ diskutiert, indem per Diffusion in die Umgebung freigesetztes MMAE aus den Tumorzellen seine zytotoxische Wirkung im Tumormikromilieu entfalten soll (siehe Abbildung 2), woraus eine Elimination immunsuppressiver T-Zellen resultieren könnte (Katz et al. 2011). Außerdem könnte die Elimination von regulatorischen T-Zellen (sog. Tregs) dazu führen, dass zytotoxische Effektorzellen ihre Funktionen gegen die MH-Zellen ausüben.



**Abbildung 2.** Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin; nach Katz et al. 2011

### 3. Pharmakokinetik

Die bekannten pharmakokinetischen Charakteristika von BV wurden im Rahmen des klinischen Phase-I-Programmes evaluiert (Younes *et al.* 2010). Aus präklinischen Modellen war eine Eliminationshalbwertszeit von einigen Tagen und eine „maximum tolerated dose“ (MTD) von  $> 30$  mg/kg in der Maus bekannt gewesen (Francisco *et al.* 2003).

Im Rahmen der Phase-I-Studie (Younes *et al.* 2010) wurden 45 Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären MH oder ALCL mit BV (alle drei Wochen, Q3W) in Dosen von 0,1–3,6 mg/kg Körpergewicht (KG) behandelt.

Die im Folgenden angeführten pharmakokinetischen Daten wurden, sofern nicht anders angegeben, der aktuellen Fassung der Fachinformation entnommen (Stand März 2014).

**Aufnahme und Verteilung.** Die Serumkonzentrationen bzw. die Wirkstoffexposition (area under the curve, AUC) sowohl von BV als auch des freien MMAE erwiesen sich im untersuchten Dosisbereich als proportional dosisabhängig, die maximalen Konzentrationen wurden jeweils zum Infusionsende erreicht. Im untersuchten Therapieschema konnten keine relevanten Kumulationseffekte für BV oder freies MMAE festgestellt werden. Die gemessene Konzentration an freiem MMAE nahm mit der Behandlungszeit auf 50–80% derjenigen nach dem ersten Zyklus ab. Die klinische MTD beim Menschen, die im weiteren Verlauf der Medikamentenentwicklung als Phase-II-Dosis herangezogen und später auch zugelassen wurde, betrug 1,8 mg/kg KG Q3W (Younes *et al.* 2010, Younes *et al.* 2012).

Die  $C_{\max}$ - bzw. AUC-Werte ( $0-\infty$ ) für BV wurden zu 31,98  $\mu\text{g/ml}$  bzw. 79,41  $\mu\text{g/ml} \cdot \text{Tag}$  bestimmt, die für freies MMAE werden mit 4,97 ng/ml bzw. 37,03 ng/ml  $\cdot \text{Tag}$  angegeben.

Im Steady-State lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen von BV beim Menschen bei etwa 6–10 l. Das typische zentrale bzw. periphere Verteilungsvolumen von MMAE wird auf 7,37 bzw. 36,4 l geschätzt. Die stabile Bindung von MMAE an Plasmaproteine beträgt 68–82%.

**Metabolisierung und Elimination.** In-vivo-Daten aus Tiermodellen und klinischen Studien zeigen nur eine geringe Metabolisierung von MMAE, die überwiegend über oxidativen Stoffwechsel durch CYP3A4/5 und möglicherweise auch über CYP2D6 erfolgt.

Die Elimination von MMAE wird von der Freisetzungsrate aus dem intakten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat BV limitiert und folgt einer Metabolitenkinetik. Innerhalb einer Woche nach Applikation kann die Ausscheidung von ca. 24% der gesamten MMAE-Dosis in Urin und Faeces nachgewiesen werden. Zirka drei Viertel (72%) davon werden über den Stuhl ausgeschieden und sind chemisch unverändert. Die Clearance von BV wird mit 1,457 l/Tag angegeben, die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt vier bis sechs Tage (Fachinformation, Stand März 2014).

### Spezielle Patientenpopulationen

**Ältere Patienten.** Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei über 65-Jährigen liegen nicht genügend Daten vor.

**Pädiatrische Patienten.** Sicherheit und Wirksamkeit von BV sind bei Patienten unter 18 Jahren nicht ausreichend untersucht. Es wurde bis dato nicht untersucht, ob das pharmakokinetische Profil von BV bei Patienten  $< 18$  Jahren dem von Erwachsenen gleicht.

**Nieren- und Leberfunktionsstörungen.** Der Einfluss von hepatischer oder renaler Insuffizienz auf die Pharmakokinetik von MMAE ist derzeit nicht ausreichend untersucht. Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden (Fachinformation, Stand März 2014).

**Schwangerschaft und Fertilität.** Im Tierversuch hatte MMAE aneugenische Eigenschaften, entsprechend der pharmakologischen Wirkung auf den mitotischen Spindelapparat. In präklinischen Studien verursachte es testikuläre Atrophien und verminderte Fertilität. Männern, die mit BV behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zu zeugen. Die Kryokonservierung von Spermia vor Therapiebeginn wird angeraten (Fachinformation, Stand März 2014).

Bei trächtigen Ratten verursachte BV embryo-fetale Letalität. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Therapie zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (Fachinformation, Stand März 2014).

### Arzneimittelinteraktionen

In In-vitro-Systemen inhibiert MMAE Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5, nicht jedoch andere CYP-Isoformen. Bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, war die MMAE-Exposition um rund 73% erhöht, aber die BV-Exposition nicht. Die gleichzeitige Gabe von BV zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren kann zu einem erhöhten Risiko einer Neutropenie führen.

Für die Induktion von CYP-Enzymen durch BV besteht kein Anhalt (Fachinformation, Stand März 2014).

### Kontraindikationen

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und BV verursacht pulmonale Toxizität und ist kontraindiziert.

### 4. Pharmakodynamik

**Präklinische Studien.** In In-vitro-Systemen wird die Di-peptidbrücke des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats nach Bindung desselben an die Zielstruktur und Internalisierung in die Zelle schnell und effizient mit resultierender Freisetzung des aktiven Wirkstoffs MMAE lysosomal gespalten. Die zytotoxisch inhi-

bitorische Konzentration, die 50% der untersuchten Zellen abtötet (IC<sub>50</sub>), liegt unter 10 ng/ml in CD30-positiven Zellen, ist jedoch über 300-mal höher in CD30-negativen Zellen. Dies kann als Argument für die „Target-Sicherheit“ des therapeutischen Prinzips dienen (Francisco et al. 2003).

Tiermodelle zeigen die Anreicherung der Substanz in den Zielgeweben (Lymphom-Manifestationen) und eine hohe therapeutische Effizienz als Monotherapie oder in Kombination mit diversen Chemotherapeutika. Die in tierischen Lymphommodellen gemessenen Konzentrationen von MMAE lagen über 1.000-mal höher als die mit der Gabe konventioneller Zytostatika erzielbaren Werte. So wurden in CD30-positiven MH- bzw. ALCL-Zelllinien intrazelluläre [<sup>14</sup>C]-MMAE-Konzentrationen > 400 nmol/l gemessen (Okeley et al. 2010). Diese Experimente belegen die Eleganz und theoretische Überlegenheit einer Immuntoxin-basierten Lymphomtherapie.

## 5. Wirksamkeit

Die erste klinische Evidenz für die therapeutische Nutzung des Targets CD30 lag bereits 1992 vor (Falini et al. 1992 a und b). Studien mit dem unkonjugierten Antikörper SGN-30 wurden ebenfalls bereits durchgeführt (Forero-Torres et al. 2009). Allerdings war die Wirksamkeit mit zwei kompletten Remissionen (CR) und fünf partiellen Remissionen (PR) bei systemischem ALCL (sALCL) und dem Erzielen einer Krankheitsstabilisierung bei lediglich 29% der MH-Patienten nicht ausreichend, was zur klinischen Entwicklung von BV als Konjugat führte. Schon hier konnte bereits beobachtet werden, dass sALCL auf Anti-CD30-Antikörpertherapie besser ansprechen als MH, vermutlich bedingt durch die stärkere CD30-Expression und die unterschiedliche Biologie der Erkrankungen (Foyil and Bartlett 2011, Katz et al. 2011, Deng et al. 2012, Gauberto 2012, Minich 2012, Skarbnik & Smith 2012).

### 5.1. MH und sALCL

**Phase-I-Studien.** Es wurden zwei Phase-I-Dosisfindungsstudien durchgeführt, eine mit einem wöchentlichen Dosierungsschema (Fanale et al. 2012a) und eine mit dreiwöchentlicher Dosierung (Younes et al. 2010). Letztere, die bei 45 Patienten mit rezidierten oder refraktären (R/R) CD30-positiven hämatologischen Neoplasien (MH, sALCL, angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom [AITL]; 73% nach vorheriger autologer Stammzelltransplantation, ASCT) durchgeführt wurde, untersuchte BV-Dosierungen von 0,1 bis 3,6 mg/kg und führte zur Etablierung der nunmehr allgemein verwendeten Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen i.v. über 30 Minuten. Eine Tumorregres-

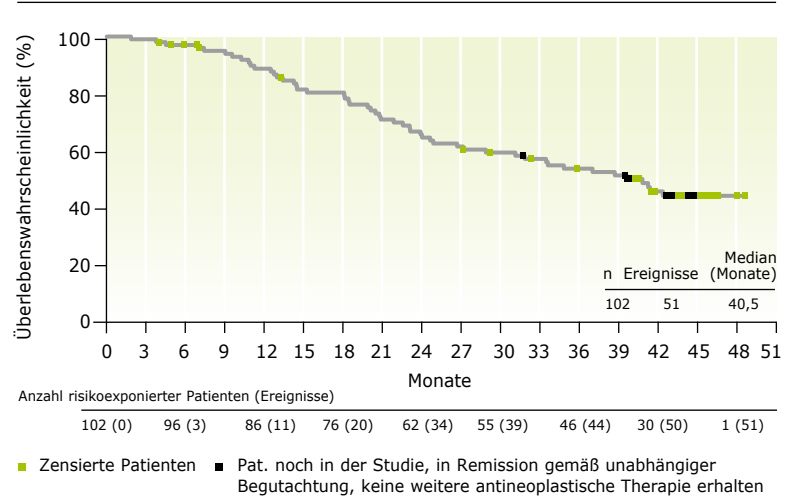


Abbildung 3. Gesamtüberleben; nach Gopal et al. 2013

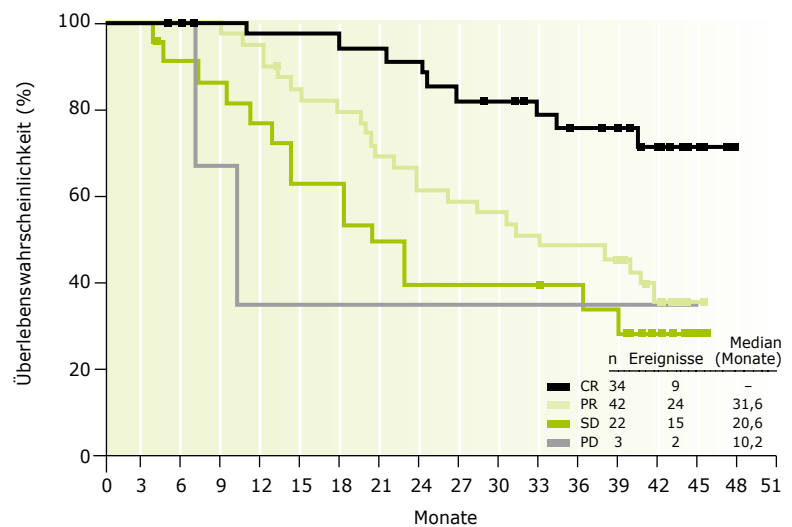


Abbildung 4. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom besten klinischen Ansprechen; nach Gopal et al. 2013

sion wurde bei 36 von 42 auswertbaren Patienten (86%) beobachtet. Die objektive Ansprechrates (overall response rate, ORR) betrug 17/45 Patienten, die CR-Rate 11/45. Bemerkenswert war die ORR von 50% bei Patienten in der 1,8 mg/kg-Kohorte. Patienten mit sALCL zeigten die höchsten Remissionsraten. Von den 17 Patienten mit Gesamtansprechen zeigten 88% ein Ansprechen bereits innerhalb der ersten vier Zyklen (Younes et al. 2010).

### 5.2. Phase-II-Monotherapie-Studien (Zulassungsstudien)

**Hodgkin-Lymphom.** Die zulassungsrelevante offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie SG035-0003 (NCT00848926) untersuchte die Wirksamkeit von BV bei

**Tabelle 1: Ansprechen auf Brentuximab Vedotin-Monotherapie nach Lymphom-Entität**

Referenz	Phase	N	Therapie (Dosis, Zyklen)	Ansprechen (%) ORR/CR	PFS (Mo)	OS
<b>R/R MH und sALCL</b>						
Younes et al. 2010	I Dosisfindung	45	0,1 – 3,6 mg/kg Q3W	50/35 (1,8 mg-Dosis-Kohorte)	5,9	k.A.
Forero-Torres et al. 2012	II Wiederbehandlung nach erstem Ansprechen auf BV	MH 14 sALCL 8	1,2 – 1,8 mg/kg, Q3W unbegrenzte Zyklenzahl	MH 57,1/21,4 sALCL 62,5/62,5	10,8 Mo (nach CR medianes PFS nicht erreicht)	k.A.
Illidge et al. 2011	II vor allo-SCT	MH 7 ALCL 8	1,8mg/kg, Q3W	MH 100/71 ALCL 100/87	Medianes PFS nach 20 Mo nicht erreicht	medianes OS nach 20 Mo nicht erreicht
<b>R/R MH</b>						
Younes et al. 2012 <sup>1</sup> , Smith et al. 2012 <sup>2</sup> , Gopal et al. 2013 <sup>3</sup>	II nach ASCT	102	1,8mg/kg, Q3W < 16 Zyklen (median 9 Zyklen)	75/34 <sup>1</sup> 75/33 <sup>2,3</sup>	5,6 (nach CR 20,5) <sup>1</sup> 5,6 (nach CR 29,0) <sup>2</sup>	medianes OS 40,5 Mo (nach CR nicht erreicht <sup>3</sup> ); 3-Jahres-OS 54% <sup>3</sup>
Rothe et al. 2012	NPP	45	1,8 mg/kg, Q3W 1 – 12 Zyklen (median 7 Zyklen)	60/20	8	medianes OS nicht erreicht 12-Monats-OS 83 %
Sasse et al. 2013	transplantations-naive	14	1,8 mg/kg; Q3W	71/36	9	medianes OS nicht erreicht; 5 Pat. anschl. transplantiert
Gopal et al. 2012	Rezidiv nach allo-SCT	25	1,2 o.1,8 mg/kg; Q3W median 8 Zyklen	50/38	7,8	k.A.
Chen et al. 2012a	II vor allo-SCT	18	1,8 mg/kg, Q3W, median 7 Zyklen	83/39	1-Jahres-PFS nach allo-SCT 92,3 %	1-Jahres-OS 100%
<b>R/R ALCL</b>						
Pro et al. 2012 und 2013 <sup>4</sup>	II	58	1,8 mg/kg, Q3W, median 7 Zyklen	86/57	13,3 14,6 <sup>4</sup> (nach CR und SCT nicht erreicht <sup>4</sup> , nach CR ohne SCT 18,4 <sup>4</sup> )	medianes OS nicht erreicht <sup>4</sup> ; 1-Jahres-OS 70 % 3-Jahres-OS 63% <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Auswertung März 2011, Nachbeobachtung > 1,5 Jahre<sup>2</sup> Auswertung Januar 2012, Nachbeobachtung median 26,5 Monate<sup>3</sup> Auswertung Mai 2013, Nachbeobachtung median 32,7 Monate<sup>4</sup> Auswertung Juni 2013, Nachbeobachtung median 33,4 Monate

(s)ALCL = (systemisches) anaplastisches großzelliges Lymphom

allo-SCT = allogene Stammzelltransplantation

ASCT = autologe Stammzelltransplantation

CR = komplette Remission

MH = Morbus Hodgkin

Mo = Monate

NPP = Named Patient Program

ORR = objektive Ansprechrates

OS = Gesamtüberleben

PFS = progressionsfreies Überleben

Q3W = alle drei Wochen

R/R = rezidiert/refraktär

SCT = Stammzelltransplantation

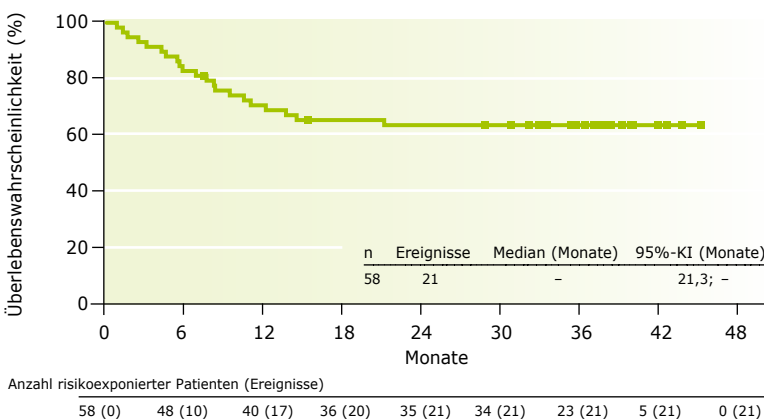
Patienten mit rezidiertem/refraktärem MH nach ASCT (Younes et al. 2012). Die Zahl der Zyklen bei den 102 Patienten war auf maximal 16 begrenzt, im Median wurden 9 Zyklen verabreicht (siehe Tabelle 1). Mittlerweile liegen aktualisierte Ergebnisse nach einem medianen Follow-up von 32,7 Monaten vor (Gopal et al. 2013). Die ORR betrug den neuesten Daten zufolge 75 % bei einer CR-Rate von 33 % und einem medianen rezidivfreien Intervall von 6,7 Monaten. 51 Patienten (50 %) waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben, davon 18 (gemäß Prüfarzturteil) bzw. 14 (gemäß unabhängiger Begutachtung) noch in Remission. Fünf der 14 verifizierten Responder erhielten im Anschluss an BV eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT). Nach einem medianen Follow-up von 32,7 Monaten

betrug das mediane Gesamtüberleben 40,5 Monate (3,4 Jahre) und die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate 54 % (95 %-Konfidenzintervall 44 %; 64 %). Das mediane Überleben war nach dem Follow-up bei den 34 Patienten mit CR noch nicht erreicht, während es bei den 42 Patienten mit einer partiellen Remission (PR) 31,6 Monate, bei den 22 Patienten mit Tumorstabilisierung 20,6 Monate und bei den 3 Patienten mit Tumorprogress 10,2 Monate betrug (Gopal et al. 2013).

**Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.** In der offenen, einarmigen, multizentrischen Studie SG035-0004 (NCT00866047) wurde BV bei 58 Patienten mit rezidiertem bzw. zu 62 % primärrefraktärem sALCL untersucht. Auch in dieser Phase-II-Studie wurden max. 16 Zyklen BV ver-

abreicht (median 7 Zyklen). Die Ansprechraten waren mit einer ORR von 86 % und einer CR-Rate von 57 % wiederum sehr hoch (Pro et al. 2012). Die bislang letzte Auswertung erfolgte nach einem medianen Follow-up von 33,4 Monaten (Pro et al. 2013). Zu diesem Zeitpunkt wurde die mediane objektive Gesamtremissionsdauer mit 13,2 Monaten und die mediane CR-Dauer mit 26,3 Monaten ermittelt; 16 (47%) der 34 CR-Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch in Remission, insges. 37 (64%) der 58 Patienten waren noch am Leben. Das mediane PFS betrug 14,6 Monate (18,4 Monate für CR-Patienten ohne anschließende SCT, Median noch nicht erreicht bei CR-Patienten mit nachfolgender SCT). Auch das mediane Gesamtüberleben wurde während des bisherigen Follow-ups in der Gesamtpopulation noch nicht erreicht (7,7 Monate für Patienten, die nicht in eine CR gelangten), das 3-Jahres-Überleben wird auf 63 % geschätzt (siehe Abb. 5). Anzumerken ist, dass 72 % der Patienten ein ALK-negatives sALCL aufwiesen. Bei 26 % war vor Therapie eine ASCT durchgeführt worden. Beide Faktoren beeinflussten das gute Ansprechen jedoch nicht.

In einer retrospektiven Analyse auf der Basis der beiden genannten Phase-II-Zulassungsstudien (zusammen 160 Patienten) wurde nach einem Zusammenhang zwischen dem PFS unter Therapie mit BV und dem PFS unter der letzten systemischen Therapie vor BV gefahndet (Radford et al. 2013). Dabei stellte sich heraus, dass das PFS unter der vorausgegangenen Therapie keinen Prädiktor für das progressionsfreie Überleben unter BV-Therapie darstellte. Dies deutet auf eine fehlende Kreuzresistenz CD30-positiver Tumoren für BV und andere systemische MH- bzw. sALCL-Therapien hin. Bei mehr als 60 % dieser massiv vorbehandelten Patienten aus beiden Studien (62 % mit MH bzw. 67 % mit sALCL) führte BV sogar zu einem längeren PFS als die vorausgegangene Therapie; entsprechend war auch das mediane PFS mit BV länger.



**Abbildung 5.** Überleben von Patienten mit sALCL in der Phase-II-Zulassungsstudie mit Brentuximab Vedotin (Intention-to-treat-Population). Nach Pro et al., 2013

### 5.3. Weitere Monotherapie-Studien bei MH bzw. ALCL

**Named Patient Program (NPP).** Eine Zusammenfassung der Daten aus dem NPP bei MH aus Deutschland, Österreich und der Schweiz wurde kürzlich publiziert (NCT01026233; Rothe et al. 2012). Das Gesamtansprechen bei dieser massiv vorbehandelten Population (62% hatten eine primär refraktäre oder früh rezidierte Erkrankung) betrug 60% (22% CR). Bei 17 Hochstrisikopatienten wurde immerhin in drei Fällen eine CR beobachtet.

**Patienten mit transplantationsnaiver Erkrankung.** Die meisten in den Studien mit BV behandelten Patienten hatten eine Vorbehandlung mit ASCT. Insgesamt 14 Patienten mit rezidiertem/refraktärem MH, die noch keine vorhergehende Transplantation erhalten hatten (davon neun, die wegen Chemotherapie-Refraktärität und vier, die aufgrund von Komorbiditäten nicht transplantierbar waren) wurden von Sasse et al. (2013) im Rahmen des NPP retrospektiv untersucht. Insgesamt 71 % der Patienten sprachen an (CR 36%), was andeutet, dass transplantationsnaive Patienten möglicherweise besser auf BV ansprechen. Bei fünf Patienten konnte anschließend noch eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Diese Überlegungen haben auch Eingang in die Zulassung der EMA gefunden.

**Wiederbehandlung.** Aufgrund der guten Ansprechraten und geringen (Langzeit)Toxizität war es naheliegend zu untersuchen, ob es zu einem neuerlichen guten Ansprechen auf BV im Fall eines Rezidivs kommt. In einer Phase-II-Studie wurden insgesamt 22 Patienten mit Rezidiv eines MH (n = 14) oder sALCL (n = 8) nach primär erfolgreichem Ansprechen auf BV untersucht. Die Patienten erhielten 1,2 bis 1,8 mg/kg BV ohne Begrenzung der Zyklenzahl (Forero-Torres et al. 2012). Das Gesamtansprechen betrug 65% mit einer medianen Ansprechdauer von 10,8 Monaten (bei CR wurde der Medianwert nicht erreicht) bei akzeptabler Toxizität und einigen Dosisanpassungen. Besonders bei sALCL erscheint die Wiederbehandlung mit BV eine sehr gute Therapiemöglichkeit darzustellen.

**Langzeitbehandlung.** Ebenso wichtig ist die Frage nach einer Langzeitbehandlung über 16 Zyklen hinaus bei Patienten mit einem initialen Ansprechen. Hierzu liegen Daten zu einer Subgruppe von 17 MH- oder sALCL-Patienten vor (Forero-Torres et al. 2011, Foyil et al. 2012). Bei einer Ansprechrate von 88% über die Zeit wurde bei 76% der Patienten eine CR verzeichnet. Die Behandlung war bis auf das Auftreten von Grad-1/2-Polyneuropathien (gemäß den Common Toxicity Criteria [CTC]) gut verträglich; letztere wurden bei 47% der Patienten nach dem 16. Zyklus manifest.

**BV nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SCT).** Bei Patienten mit Lymphomrezidiven nach allo-SCT ist die Verfügbarkeit von Therapien, die mit einer geringen Toxizität einhergehen, besonders wichtig. *Gopal et al. (2012)* haben bei 25 Patienten mit MH (medianes Alter: 32 Jahre) BV eingesetzt. In diesem massiv vorbehandelten Kollektiv wurde ein Gesamtansprechen von 50% beobachtet, wobei die CR-Rate bei 38% lag. Die Ansprechdauer der Patienten mit vollständiger Remission lag im Bereich von 5,3 bis 37,1 Wochen. Trotz einiger Nebenwirkungen (CMV-Reaktivierung, Polyneuropathie, Neutropenie) stellt BV hier demnach eine gute Option dar.

**BV mit anschließender allo-SCT.** Bei jungen Patienten mit einem Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie oder ASCT, die ein Ansprechen auf BV aufweisen, muss die Möglichkeit einer allo-SCT in Betracht gezogen werden. Bei 15 Patienten (sieben mit MH, acht mit sALCL) wurde diese Therapiesequenz retrospektiv untersucht (*Illidge et al. 2011*). Alle 15 Patienten sprachen auf BV an, darunter zwölf mit CR (5 Patienten mit MH, 7 Patienten mit sALCL) und erhielten nach median 1,4 Monaten ein Konditionierungsregime für die allo-SCT. Zehn der 15 transplantierten Patienten waren zum Analysezeitpunkt progressionsfrei (2 Todesfälle, 3 Progressionen, Remissionsrate 67%, medianes PFS 21,1 Monate).

Eine retrospektive monozentrische Studie an zwei Serien konsekutiver MH-Patienten zeigte, dass bei Anwendung von BV vor intensitätsreduzierter Konditionierung (RIC) mit anschließender allo-SCT ( $n = 21$ ) häufiger eine CR erreicht wurde als in einer historischen Kontrollgruppe ( $n = 23$ ) ohne BV (29% vs. 4%;  $p = 0,04$ ) (*Chen et al. 2013*). Dieser Therapieeffekt ging einher mit einer Verbesserung des Komorbiditätsindex, einer Verringerung der transplantationsbedingten Toxizität und einer tendenziell günstigeren Prognose nach 2 Jahren (PFS 51,8% vs. 26,1%; OS 66,6% vs. 56,5%). Ähnliche prognostische Vorteile mit BV vor RIC/allo-SCT wurden in einer retrospektiven Studie am MD Anderson Cancer Center beobachtet (*Anderlini et al. 2013*).

Chen et al. (2012a) untersuchten ebenfalls retrospektiv 18 Patienten (davon 17 nach ASCT) mit rezidiviertem/refraktärem MH, die nach einer Reinduktionstherapie mit BV (median sieben Zyklen) erhielten. Das Gesamtansprechen lag bei 83% (39% CR, 44% PR). Nach einem dosisreduzierten Konditionierungsregime erhielten alle Patienten eine Allo-SCT. Die Post-Transplantation-Ergebnisse sind mit einem Ein-Jahres-Überleben von 100% und einem Ein-Jahres-PFS von 92,3% sehr überzeugend. Die Konsolidierung eines Ansprechens auf BV bei MH oder ALCL mit allo-SCT stellt also eine wichtige Therapieoption dar.

#### 5.4. Phase-I-Kombinationstherapien bei MH und ALCL

Die exzellenten Ergebnisse der BV-Monotherapie rechtfertigen natürlich auch eine Exploration des Medikaments in der Erstli-

nientherapie und dort vor allem in Kombination mit einer Standardchemotherapie. Daten einer entsprechenden Phase-I-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem MH in Kombination mit ABVD (Adriamycin – Bleomycin – Vinblastin – Dacarbazin) oder ABV (ohne Dacarbazin) liegen bereits vor (*Younes et al. 2011*). Alle 15 bisher auswertbaren Patienten erreichten eine CR. Allerdings musste diese Studie wegen verstärkter pulmonaler Toxizität modifiziert werden (siehe Kapitel 6.).

Bei sALCL wird die sequenzielle oder simultane Administration von BV in der Erstlinientherapie in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid/Hydroxydaunorubicin [= Doxorubicin]/Vincristin (= Oncovin®)/Predniso(lo)n) oder CH-P (ohne Vincristin) getestet (*Fanale et al. 2012b*). Die ersten Ergebnisse deuten auf eine besonders gute Wirksamkeit bei simultaner Gabe von BV mit CH-P hin (alle fünf Patienten im Arm 2 – BV gleichzeitig mit CH-P – erreichten eine CR).

#### 5.5. Phase-II-Daten bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen

BV wurde auch bei Patienten mit anderen CD30-positiven Lymphomen untersucht (18 Patienten mit B-Zell-Lymphom; 10 Patienten mit T-Zell-Lymphom) untersucht (*Advani et al. 2012*). Die Ansprechraten betragen bei B-NHL 44% (davon 22% CR) und bei T-NHL 20% (CR 20%). Das Ansprechen schien dabei nicht linear mit der Expressionsstärke von CD30 zu korrelieren.

#### 5.6. Pädiatrische Patienten

Viele Patienten mit MH und ALCL sind Kinder. Neun Patienten mit MH oder sALCL erhielten zwischen drei und 16 Zyklen BV (*Fanale et al. 2011*). Sechs von neun Patienten erreichten eine CR bei akzeptablen Nebenwirkungen (Polyneuropathie).

#### 5.7. Metaanalysen für die Wirksamkeit im historischen Vergleich zur Chemotherapie

Für die allgemeine Verwendung eines neuen Medikaments ist ein Vergleich im Sinne von Metaanalysen auch ökonomisch hilfreich. Eine erste diesbezügliche Analyse liegt bereits vor (*Huebner et al. 2012*). Interessant ist dabei die bessere Wirksamkeit von BV gegenüber der Chemotherapie bei Patienten mit MH nach vorangegangener ASCT (CR 33 vs. 15%;  $p < 0,005$ ). Die CR-Raten bei nicht transplantierten Patienten waren hingegen vergleichbar (33 vs. 35%). Bei sALCL zeigte sich eine insgesamt stark überlegene CR-Rate unter BV (59 vs. 18%;  $p < 0,0001$ ).

#### 5.8. Wirkungsverlauf

Was den Eintritt der Wirkung nach Gabe von BV betrifft, so lässt sich aus den gesammelten Studiendaten wie auch aus eigener Erfahrung sagen, dass dieser schnell eintritt. Ein Rückgang der Lymphome ist meistens schon im ersten, aber zumindest bis zum vierten Zyklus erkennbar (*Younes et al. 2010*). Parallel kommt es zu einem raschen Rückgang der Entzündungszeichen (Serum-CRP [C-reaktives Protein], TARC [thymus and activation-regu-



**Tabelle 2: Häufigkeit therapieassoziierter Nebenwirkungen (in Prozent)**

Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Grad 3/4 (%)
Periphere sensorische Neuropathie	43	8/0
Nausea	35	0
Fatigue	34	2/0
Neutropenie	19	14/6
Diarrhoe	18	1/0
Fieber	14	2/0
Erbrechen	13	0
Arthralgie	12	0
Pruritus	12	0
Myalgie	11	0
Periphere motorische Neuropathie	11	1/0
Alopezie	10	0

Nach Younes et al. 2012

lated chemokine], IL-6 [Interleukin 6], TNF- $\alpha$  [tumor necrosis factor  $\alpha$ ]; (Younes et al. 2010) und zu einer dramatischen Besserung von B-Symptomen und Allgemeinzustand, vermutlich bedingt durch einen Rückgang der Zytokinproduktion, die ja sowohl bei MH als auch bei ALCL sehr stark sein kann.

Nach neuesten Erkenntnissen ist es durch Messung der Serumkonzentration löslicher CD30-Rezeptoren (sCD30) mittels ELISA eventuell schon während der Behandlung mit BV möglich, den Therapieerfolg vorauszusagen (Porpacz et al. 2013). Die Untersuchungen an 10 therapieresistenten Patienten mit MH (n = 8) bzw. ALCL (n = 2) ergaben, dass jene Patienten, bei denen der sCD30-Spiegel nach der ersten Infusion von BV sinkt und danach unter 40 ng/ml bleibt, eine dauerhafte klinische Remission erreichen. Steigen dagegen die sCD30-Konzentrationen unter der Behandlung stetig an, weist dies auf ein bevorstehendes Rezidiv hin.

Die Expression von CD30 im Tumor bleibt übrigens im Rezidiv nach Therapie mit BV unverändert (Chen et al. 2012b, Nathwani et al. 2012, Porpacz et al. 2013).

## 6. Verträglichkeit und Komplikationen

Brentuximab-Vedotin weist eine äußerst gute Wirkungs-Nebenwirkungsrelation auf. Die infusionsassoziierte Toxizität ist gering – die Therapie wird bei der 30-minütigen Infusion ausgezeichnet vertragen. Bei der Beurteilung der weiteren Nebenwirkungen sollte man bedenken, dass sowohl eine Antikörper-assoziierte Toxizität als auch eine MMAE-assoziierte Toxizität auftreten könnten, wobei Letztere wahrscheinlich überwiegt. Beachtet werden muss außerdem, dass das Medikament bisher fast nur bei massiv vorbehandelten Patienten eingesetzt wurde, sodass vorbestehende Toxizitäten (z.B. Neurotoxizität)

prädisponierend wirken können. Bei einem früheren Einsatz von BV im Krankheitsverlauf könnte demnach ein anderes (günstigeres) Nebenwirkungsprofil resultieren.

In der Phase-II-Studie bei Patienten mit R/R MH nach ASCT mussten nur bei acht Prozent der Patienten Infusionen aufgrund von Nebenwirkungen verschoben werden (Younes et al. 2012, Deng et al. 2012). Letztlich führten Nebenwirkungen bei 20% der Patienten zum Therapieabbruch. Die wesentlichsten Nebenwirkungen in dieser Studie, die bereits die nunmehr zugelassene Dosis von BV mit 1,8 mg/kg alle drei Wochen testete, sind exemplarisch für alle anderen Studien in Tabelle 2 aufgelistet.

**Periphere Neuropathie.** Die Nebenwirkung, die in allen Studien neben der Neutropenie am häufigsten auftrat, ist die Entwicklung oder Verstärkung einer peripheren Neuropathie (PN). Da, wie erwähnt, die Patienten durchwegs mit neurotoxischen Therapien vorbehandelt waren, ist der Stellenwert dieser Nebenwirkung noch nicht ganz klar. Bei den meisten MH-Patienten war die PN mild ausgeprägt (Grad 1/2), und bei etwa 50% der Patienten erwies sie sich als reversibel. Die mediane Zeit bis zur Besserung der PN betrug 13,2 Wochen (Younes et al. 2012). Bei sALCL trat eine PN bei 41% der Patienten auf, konnte durch Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg oder Therapieverschiebung aber häufig verbessert werden (Pro et al. 2012).

**Andere nicht hämatologische Toxizitäten.** Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation werden ebenfalls häufig berichtet (Younes et al. 2012, Pro et al. 2012). Diese konnten wir auch bei unseren Patienten beobachten, wobei wir bei zwei Patienten Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung sahen, die sich wieder auflösten (Jäger, unpubliziert). Arthralgie, Pruritus und Myalgien sind ebenfalls häufig und könnten sowohl mit dem Antikörper als auch der Anti-CD30-Wirkung assoziiert sein. Des Weiteren wurde über erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) berichtet, sodass die Leberfunktion der Patienten unter Behandlung mit BV regelmäßig kontrolliert werden sollte (Fachinformation, Stand März 2014).

**Pulmonale Toxizität.** Lungentoxizität ist bei MH natürlich häufig, da fast alle Patienten Bleomycin in der Vorbehandlung erhalten haben. Besonders schwerwiegend waren pulmonale Symptome in der First-line-Kombination von BV mit ABVD (40%, Younes et al. 2011). Diese Toxizität trat im AVD-Arm nicht auf, weshalb die gleichzeitige Verabreichung von BV und Bleomycin nun als kontraindiziert gilt. Bei sALCL wurden auch häufig Dyspnoe und Infekte des oberen Respirationstrakts beobachtet (Pro et al. 2012).

**Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).** Das Auftreten einer PML ist bei Antikörpertherapien

**Tabelle 3: Neue Einsatzmöglichkeiten von Brentuximab Vedotin****(Auswahl laufender oder geplanter Studien mit Mono- oder Kombinationstherapie)** Quelle: <http://clinicaltrials.gov/>

Therapie	Studie	Phase	Erkrankung
<b>BV-Monotherapie</b>			
	AETHERA NCT01100502	II	Hohes Risiko für residualen MH nach ASCT
	C25001 NCT01578499		CD30-positives kutanes T-Zell-Lymphom
	SGN35-006 NCT00947856	III	Patienten mit BV-Vorbehandlung in früheren Studien (MH, ALCL, NHL)
	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center NCT01508312		Transplantierbare Patienten mit R/R MH
	MD Anderson Cancer Center NCT01352520		CD30-positive lymphoproliferative Erkrankung (ALCL), Mycosis fungoides (MF), Extensive lymphomatoide Papulosis (LyP)
	City of Hope Medical Center NCT01393717		Vorangegangene ASCT bei MH
	Stanford University NCT01396070		Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom mit variabler CD30-Expression
	SGN35-012 NCT01421667		CD30-positive NHL
	C25002 NCT01492088		I/II
	SGN35-013 NCT01461538	II	CD30-positive nicht lymphatische Malignitäten
<b>Kombinationen von BV mit Chemotherapie</b>			
BV + AVD	Northwestern University NCT01476410	II	Ältere Patienten mit unbehandeltem MH, Stadium II-IV
	Massachusetts General Hospital NCT01534078		Unbehandelter, Non-Bulky-MH (IA, IB, IIA o. IIB), limited stage MH
BV + BEACOPP-Varianten (ECAPP vs. ECADD)	Universität Köln (GHSG) NCT01569204		Neu diagnostizierter, unbehandelter klassischer fortgeschrittener MH
BV + ABVD	SGN35-009 NCT01060904	I	MH
BV + CHOP	SGN35-011 NCT01309789		Sequenziell und kombiniert mit „Multi-agent“-Chemotherapie für CD30-positive, reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
ABVD-Induktion gefolgt von BV	LCCC 1115 NCT01578967	k.A.	Unbehandelter, Non-Bulky-Stadium I oder II MH

AVD = Doxorubicin – Vinblastin – Dacarbazin  
 ALCL = Anaplastic Large Cell Lymphoma  
 ALL = akute lymphoblastische Leukämie  
 AML = akute myeloische Leukämie  
 ASCT = autologe Stammzelltransplantation  
 BV = Brentuximab-Vedotin

**BEACOPP-Varianten:**

ECAPP = Etoposid – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Prednison – Procarbazin  
 ECADD = Etoposid – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Dexamethason – Dacarbazin  
 CLL = chronische lymphatische Leukämie  
 CHOP = Cyclophosphamid – Doxorubicin – Vincristin – Prednison  
 MH = Morbus Hodgkin  
 MM = Multiples Myelom  
 NHL = Non-Hodgkin-Lymphom  
 R/R = rezidiert/refraktär

gegen Lymphome seit langem bekannt. Bei mit BV behandelten Patienten wurden bisher drei Fälle (zwei davon verifiziert) in der Datenbasis gesammelt (*Wagner-Johnston et al. 2012*). Bei multipler Vorbehandlung einschließlich ASCT ist die direkte Zuordnung zu BV schwierig. Vorsicht in der Anwendung von BV bei Verdacht auf eine JC-Virusinfektion ist jedenfalls geboten.

**Hämatologische Toxizität.** Auffällig ist, dass bei den schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) die hämatologische Toxizität überwiegt. Diese ist aber beherrschbar und führt selten zum Abbruch der Therapie. Neutropenien und febrile Neutropenien sind natürlich bei Kombination mit Chemotherapie sehr häufig (*Fachinformation, Stand März 2014*). Das

Nebenwirkungsspektrum bei Wiederbehandlung oder verlängerter Therapie über 16 Zyklen hinaus unterscheidet sich nicht von dem hier beschriebenen (Forero-Torres et al. 2011 und 2012, Foyil et al. 2012).

Welche Langzeittoxizität BV besonders auch durch die Wirkung auf CD30-positive normale hämatopoetische Zellen (z.B. aktivierte Lymphozyten) aufweist, ist noch abzuwarten.

## 7. Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg Körpergewicht, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen verabreicht wird. Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden.

Wenn sich während der Behandlung eine höhergradige Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Dosisanpassungen können entsprechend den Angaben der Fachinformation erfolgen.

**Kontraindikationen.** Die gleichzeitige Anwendung von Bleomycin verursacht pulmonale Toxizität und ist daher kontraindiziert.

## 8. Zulassungsstatus

In der EU ist Brentuximab-Vedotin seit Oktober 2012 zugelassen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist angezeigt für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom (MH) nach einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn ASCT oder Kombinationschemotherapie nicht infrage kommen. Ferner ist BV indiziert bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL).

## 9. Bewertung und Aussichten

**Paradigmenwechsel in der Therapie CD30-exprimierender Lymphome.** Die Einführung einer zielgerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Therapie bei CD30-positiven Lymphomen, speziell beim MH, stellt aus mehreren Gründen einen dramatischen Paradigmenwechsel dar: (1) In der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien ist die Chemotherapie mit BEACOPP (Bleomycin/Etoposid/Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (= Oncovin®)/Procarbazin/Prednison) und dessen hoher Toxizität bereits maximal ausgeschöpft; (2) das MH-Rezidiv ist mit konventioneller Therapie und ASCT nicht optimal behandelbar; (3) mit BV ist nun eine zusätzliche Option nach ASCT oder für Patienten, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten für eine Transplantation nicht geeignet sind, verfügbar. Besonders bemerkenswert sind der rasche Wirkungseintritt und der günstige therapeutische Index mit wenigen Kontraindikationen und einer großen Adhärenz der Patienten, besonders bei Langzeittherapien. Darüber hinaus bietet sich die Therapie mit

BV auch für pädiatrische Patienten an. Wie auch in der Fachinformation angeführt (Stand März 2014), kann BV nicht nur nach Transplantation, sondern auch zur Vorbereitung auf diese eingesetzt werden (Sasse et al. 2013).

Aus den bisherigen Studienresultaten und der ersten Metaanalyse ergibt sich auch ein besseres Ansprechen von sALCL im Vergleich zu MH (Huebner et al. 2012; Tabelle 1). Diese Wirkung ist sowohl bei ALK-positiven als auch bei ALK-negativen sALCL zu beobachten. Für die Monotherapie, besonders bei einem MH-Rezidiv, muss auch festgestellt werden, dass trotz rascher und guter initialer Wirksamkeit die meisten Patienten eine Progression der Erkrankung entwickeln, die zwischen dem vierten und achten Zyklus eintritt (medianes PFS 5,6–13 Monate, siehe Tabelle 1). Auch bei der Mehrzahl der sALCL-Rezidiv-Patienten kommt es trotz guten Ansprechens auf die Therapie mit BV in der Regel zu einem erneuten Rezidiv.

**Prädiktive Marker.** Zum gezielteren Einsatz von BV ergibt sich daraus die Notwendigkeit einer Etablierung von prädiktiven Markern. Einerseits steht natürlich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Verfügung, wobei in den meisten Studien eine Evaluation nach drei bis vier Zyklen erfolgte. Andererseits stehen beim MH einige Serum-Biomarker wie TARC, CRP oder IL-6 zur Verfügung. Besonders logisch erscheint aber die Evaluierung von sCD30 (soluble CD30) als Surrogatmarker für den Oberflächenmarker CD30, das direkte Target von BV (Zinzani et al. 1998). Damit könnte die Wirksamkeit der Therapie initial als auch im Verlauf überwacht bzw. eine Progression vorhergesagt werden (Porpaczy et al. 2013). Entsprechende Studien sind auch in Österreich initiiert (Jäger; unpubliziert). Unklar ist auch noch, ob es einen Schwellenwert für die CD30-Expression im Tumor gemäß PET gibt, ab dem ein gutes Ansprechen zu erwarten ist. Aufgrund der Biologie von CD30 könnte BV auch bei geringer Expression wirksam sein, was das Spektrum der zu behandelnden Entitäten und Patienten wesentlich erweitern würde.

**Einsatz von BV in der Erstlinientherapie, Kombinationen mit Chemotherapie.** Sowohl bei MH als auch bei sALCL sind die Therapieerfolge mit konventioneller Therapie im Rezidiv begrenzt. Es muss daher das Ziel sein, ein neues Wirkprinzip bereits in der Erstlinientherapie zu nützen. Aufgrund der bisherigen Effizienzdaten sollte die Behandlung wohl nicht in Form einer Monotherapie, sondern vielmehr durch Kombination mit Chemotherapien erfolgen. Die ersten Daten sind vielversprechend, sofern bei der Wahl der Kombinationspartner die verstärkte Toxizität berücksichtigt wird (Younes et al. 2011, Fanale et al. 2012b). Eine neu geplante Studie der German Hodgkin Study Group (GHSg) untersucht die Integration von BV in das BEACOPP-Regime-Skelett quasi als „targeted BEACOPP-Variante“ (ECAPP-BV vs. ECADD-BV; NCT01569204). Eine Auswahl laufender Studien ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Neue Kombinationen.** Neben der konventionellen Chemotherapie sind besonders beim sALCL mit Inhibitoren des „platelet-derived growth factor receptor“ (PDGFR; Imatinib) oder der „anaplastic lymphoma kinase“ (ALK; z.B. Crizotinib) neue Therapiemöglichkeiten am Horizont (*Laimer et al. 2012*). Chemotherapiefreie Kombinationen mit diesen Substanzen bieten sich daher an.

**Einsatz bei anderen CD30-positiven Erkrankungen.** Prinzipiell sollte BV bei allen malignen CD30-positiven Erkrankungen geprüft werden. Dies gilt sowohl für T- als auch für B-Zell-Erkrankungen (kutanes bzw. peripheres T-Zell-Lymphom [CTCL, PTCL], akute lymphoblastische Leukämie [ALL], Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL] inklusive primär mediastinales B-Zell-Lymphom) als auch für nicht

## Expertenkommentar

von Prof. Dr. Dr. Andreas Engert, Universitätsklinikum Köln

Das Hodgkin Lymphom (HL) hat sich in den letzten 40 Jahren von einer unheilbaren Erkrankung zu derjenigen Neoplasie mit den besten Heilungschancen bei erwachsenen Patienten entwickelt. Hierzu haben Fortschritte im Bereich der Strahlentherapie und die Einführung der Polychemotherapie entscheidend beigetragen. Mit den aktuellen Therapiestrategien lassen sich langfristig über 90 % aller behandelten Patienten von ihrer Lymphomerkkrankung heilen. Allerdings besteht bei diesem Patientenkollektiv auch Jahrzehnte nach der Initialtherapie ein nicht unerhebliches Risiko für die Entwicklung von Spätschäden wie Sekundärneoplasien, schwere Organschäden, Infertilität oder Fatigue. Die Prognose von Patienten über 60 Jahren oder denjenigen, die nicht auf die initiale Therapie ansprechen oder rezidivieren, ist dagegen nach wie vor schlecht.

Der wichtigste Marker für das HL ist das CD30-Antigen, das in großen Mengen auf den malignen Tumorzellen dieser Erkrankung exprimiert wird und nur vereinzelt auf aktivierten Lymphozyten nachzuweisen ist. Das CD30-Antigen stellt daher eines der wichtigsten Kriterien für die Diagnose eines klassischen HLs dar. Dieses Antigen konnte auch bei anderen Lymphomerkkrankungen nachgewiesen werden und wird insbesondere auf den Tumorzellen des anaplastischen großzelligen Lymphoms (ALCL) kräftig überexprimiert.

Bereits Ende der 80er Jahre wurde nach der Entwicklung spezifischer monoklonaler Antikörper gegen das CD30-Antigen damit begonnen, diese Antikörper mit Toxinen oder Radionukliden zu koppeln, um Antigen-tragende Tumorzellen selektiv zu zerstören. Obwohl die Machbarkeit dieser gezielten Tumortherapie prinzipiell gezeigt werden konnte, waren die Immunkonstrukte der ersten und zweiten Generation für eine weitergehende klinische Entwicklung zu wenig effektiv.

Seit geraumer Zeit steht nun endlich mit Brentuximab Vedotin ein Antikörperkonstrukt zur Verfügung, das sich in der Tat durch eine selektive Zerstörung CD30-positiver Tumoren auszeichnet. Bereits in der initialen Phase-I-Studie bei fast ausschließlich rezidivierten/refraktären Hodgkin-Patienten konnte eine überraschend hohe Wirksamkeit und ausgezeichnete Verträglichkeit berichtet werden. Die sich anschließenden Zulassungsstudien für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem HL und ALCL dokumentierten eindrucksvoll die Effektivität dieser neuen Substanz. Beim HL wurden insgesamt 75 % Remissionen erreicht, von denen 34 % komplette Remissionen waren. Beim ALCL betrug das Ansprechen 86 %; 59 % der Patienten erreichten hier eine komplette Remission. An relevanten Nebenwirkungen wurde bei 20 % der behandelten Patienten eine Neutropenie (WHO-Grad III/IV) dokumentiert. Darüber hinaus entwickelten 9 % der betroffenen Patienten eine periphere Neuropathie (WHO-Grad III), die durch Dosisreduktion oder Verlängerung der Zyklusdauer in der Regel gut beherrscht werden konnte. Aufgrund der ausgezeichneten Wirksamkeit und guten Verträglichkeit wurde Brentuximab Vedotin zunächst in den USA und 2012 in Europa als Adcetris® für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL nach mindestens zwei vorhergehenden Chemotherapien und für das ALCL nach einer Vortherapie zugelassen.

Aufgrund dieser eindrucksvollen Wirksamkeit und dem akzeptablen Toxizitätsprofil hat sich Brentuximab Vedotin sehr schnell als Standardtherapie für Hodgkin-Patienten im Rezidiv nach Hochdosischemotherapie entwickelt; gleiches gilt für das rezidivierte ALCL. Natürlich wird gegenwärtig der Stellenwert dieser neuen Substanz in früheren Therapielinien oder auch bei anderen CD30-positiven malignen Erkrankungen mit Hochdruck untersucht. Darüber hinaus liegt der Focus der weiteren Entwicklung insbesondere in der Kombination mit anderen Zytostatika in der Erstlinientherapie. So werden beispielsweise derzeit beim HL Patienten in einer prospektiven Phase-III-Studie zwischen ABVD und einer mit Brentuximab Vedotin kombinierten ABVD-Variante behandelt. Sehr vielversprechend scheint auch bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien eine dosisreduzierte BEACOPP-Variante mit Brentuximab Vedotin zu sein.

Die Einführung von Brentuximab Vedotin für die Behandlung von CD30-positiven malignen Erkrankungen ist eindeutig ein weiterer Schritt hin zu einer gezielteren und nebenwirkungsärmeren Therapie dieser Neoplasien. Freuen wir uns auf die nächsten Studienergebnisse!

lymphatische Erkrankungen (Mastzellerkrankungen, akute myeloische Leukämie [AML], solide Tumoren; siehe Tabelle 3). Auch nicht maligne Erkrankungen wie die akute Graft-versus-Host-Disease stellen potenzielle Indikationen dar (*Chen et al. 2012c*).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Einführung der zielgerichteten Therapie mit BV unser therapeutisches Spektrum wesentlich erweitert hat und einen festen Platz im Management einer großen Zahl von Erkrankungen und Patienten einnehmen wird.

### Fazit für die Praxis

- Brentuximab Vedotin (BV) ist ein Anti-CD30-Antikörper, gekoppelt an den zytotoxischen Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE).
- Die empfohlene therapeutische Dosis beträgt 1,8 mg/kg, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen.
- Mit BV werden beim rezidierten oder refraktären Morbus Hodgkin – mit oder ohne vorausgegangene ASCT – und beim rezidierten oder refraktären anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom (ALCL) hohe Gesamtansprechraten und CR-Raten sowie vielversprechende Überlebensraten erzielt.
- Möglicherweise profitieren massiv vorbehandelte Patienten nach Ansprechen auf BV von einer Konsolidierung mittels allogener Stammzelltransplantation.
- Die Wirkung von BV setzt meist innerhalb weniger Zyklen ein. Aus dem Verlauf der Serumkonzentration des löslichen CD30-Rezeptors ergeben sich offenbar frühzeitig Hinweise auf eine Remission bzw. ein bevorstehendes Rezidiv.
- BV hat eine günstige Wirkungs-Nebenwirkungsrelation. In den Phase-II-Studien trat eine Grad-3/4-Toxizität eher selten auf, im Vordergrund standen Neutropenie (20 %) und periphere sensorische Neuropathien (8 % Grad 3).

### Literatur

- Advani R, Oki Y, Shustov A et al.: Brentuximab Vedotin for relapsed or refractory non-Hodgkin Lymphoma: Preliminary Results from a Phase II Study; ASCO 2012, Abstract 8070
- Anderlini P, Saliba RM, Ledesma C et al.: Reduced-intensity conditioning (RIC) and allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) in the brentuximab vedotin era: Favorable overall and progression-free survival (OS/PFS) with low transplant-related mortality (TRM); ASH 2013, Abstract 410
- Arai S, Fanale M, DeVos S et al.: Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant; *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11): 2531-3
- Campuzano-Zuluaga G, Cioffi-Lavina M, Lossos IS et al.: CD30 expression in Diffuse Large B-cell lymphoma and its relation to important clinical and biological disease features; ASH 2012, Abstract 1592
- Chen R, Palmer JM, Thomas SH et al.: Brentuximab Vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012a; 119(26): 6379-81
- Chen RW, Nathwani N, Kim Y et al.: Persistence of CD30 expression in CD30-positive lymphomas following treatment with Brentuximab Vedotin (SGN-35); EHA 2012b, Abstract 203
- Chen R, Palmer J, Tsai NC et al.: Brentuximab vedotin improves HCT-CI, CR status, and peri-transplant toxicity in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma heading to RIC allo-HCT; ASH 2013, Abstract 3374
- Chen YB, McDonough S, Hasserjian R et al.: Expression of CD30 in patients with acute graft-versus-host disease; *Blood* 2012c; 120(3): 691-96
- Copeland A, Younes A: Current treatment strategies in Hodgkin's lymphoma; *Curr Opin Oncol* 2012; 24(5): 466-74
- Dearden CE, Johnson R, Pettengell R et al.: for the British Committee for standards in haematology: Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma); *Br J Haematol* 2011; 153(4): 451-85
- Deng C, Pan B, O'Connor OA: Brentuximab Vedotin; *Clin Cancer Res* 2013; 19(1): 22-7
- Deutsch YE, Tadmor T, Podack ER et al.: CD30: an important new target in hematologic malignancies; *Leuk Lymphoma* 2011; 52(9): 1641-54
- Doronina SO, Mendelsohn BA, Bovee TD et al.: Enhanced activity of monomethylauristatin F through monoclonal antibody delivery: effects of linker technology on efficacy and toxicity; *Bioconjug Chem* 2006; 17(1): 114-24
- Fachinformation Adcetris®; Stand März 2014
- Falini B, Flenghi L, Aversa F et al. (1992a): Response of refractory Hodgkin's disease to monoclonal anti-CD30 immunotoxin; *Lancet* 1992; 339(8803): 1195-7
- Falini B, Flenghi L, Fedeli L, et al. (1992b): In vivo targeting of Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with monoclonal antibody Ber-H2 (CD30). Immunohistological evidence; *Br J Haematol* 1992; 82(1): 38-45
- Fanale M, Franklin A, Ramchandren R et al.: Complete remissions observed in a subset of pediatric patients with CD30-expressing malignant lymphomas treated in clinical studies of brentuximab vedotin (SGN-35); *ESMO* 2011, Abstract 9201
- Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD et al. (2012a): A phase 1 weekly dosing study of Brentuximab Vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies; *Clin*

- Cancer Res* 2012; 18(1): 248-55
- Fanale M, Shustov A, Forero-Torres A et al. (2012b): Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30-positive mature T cell and NK cell lymphomas; *ASH* 2012; Abstract 60
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A et al.: A phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma; *Br J Haematol* 2009; 146(2): 171-9
- Forero-Torres A 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); *ASH* 2011, Abstract 3711
- Forero-Torres A et al.: Phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30+ haematologic malignancies with a prior response; *EHA* 2012, Abstract 1166
- Foyil KV, Bartlett NL: Brentuximab vedotin for the treatment of CD30+ lymphomas; *Immunotherapy* 2011; 3(4): 475-85
- Foyil KV, Kennedy DA, Grove LE et al.: Extended retreatment with brentuximab vedotin (SGN-35) maintains complete remission in patient with recurrent systemic anaplastic large-cell lymphoma; *Leuk Lymphoma* 2012; 53(3): 506-7
- Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL et al.: cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity; *Blood* 2003; 102(4): 1458-65
- Gaulberto A.: Brentuximab vedotin (SGN-35), an antibody-drug conjugate for the treatment of CD30-positive malignancies; *Exp Opin Invest Drugs* 2012; 21: 205-16
- Gopal A, Ramchandren R, O'Connor O et al.: Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogenic stem cell transplantation; *Blood* 2012; 120(3): 560-8
- 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; *ASH* 2013, Abstract 4382
- Halbsguth TV, Böll B, Borchmann P et al.: The unique characteristics and management of patients over 60 years of age with classical Hodgkin lymphoma; *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6(3): 164-71
- Hodgson DC: Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma; *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011 (ASH educational 2011): 323-9
- Hopfinger G, Griesl R, Siffert E et al.: Novel treatment avenues for peripheral T-cell lymphomas; *Exp Opin Drug Discov* 2012; 7(12): 1149-63
- Huebner D, Xuedong Chi A, Liu Y: Activity of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: Comparisons with meta-analyses of historical chemotherapy data; *EHA* 2012, Abstract 205
- Illidge T, Bouabdallah R, Chen RW et al.: Allogenic transplant following brentuximab vedotin treatment in patients with relapsed or refractory CD30+ lymphomas; *ASH* 2011, Abstract 3091
- Katz J, Janik JE, Younes A: Brentuximab vedotin (SGN-35); *Clin Cancer Res* 2011; 17(20): 6428-36
- Laimer D, Dolznig H, Kollmann K et al.: PDGFR blockade is a rational and effective therapy for NPM-ALK-driven lymphomas; *Nat Med* 2012; 18(11): 1699-704
- Minich SS: Brentuximab vedotin: A new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma; *Ann Pharmacother* 2012, 46(3): 377-83
- Nathwani N, Krishnan AY, Huang Q et al.: Persistence of CD30 expression in Hodgkin lymphoma following brentuximab vedotin (SGN-35) treatment failure; *Leuk Lymphoma* 2012; 53(10): 2051-3
- Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X et al.: Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody drug conjugate; *Clin Cancer Res* 2010; 16(3): 888-97
- Porpaczy E, Schiefer AI, Olah N et al.: Soluble CD30 levels under brentuximab vedotin therapy; *EHA* 2013, Poster EHA18AB-SSUB-4557
- 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(18): 1-10
- 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; *ASH* 2013, Abstract 1809
- Radford J, Younes A, Pro B et al.: Progression-free survival analysis of two pivotal phase 2 studies of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma; *JCLM* 2013, Abstract 303 und Poster
- Rothe A, Sasse S, Goergen H et al.: Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience; *Blood* 2012; 120(7): 1470-2
- Sasse S, Rothe A, Goergen H et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(10): 2144-8
- 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; 30(7): 631-7
- Skarbnik AP, Smith MR: Brentuximab vedotin in anaplastic large cell lymphoma; *Exp Opin Biol Ther* 2012; 12(5): 633-9
- Slack GW, Steidl C, Sehn LH et al.: CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma; *ASH* 2012, Abstract 1558
- Smith S, Chen R, Gopal A et al.: Long-term follow-up results of an ongoing pivotal study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma; *EHA* 2012, Abstract 1109
- Townsend W, Linch D: Hodgkin's lymphoma in adults; *Lancet* 2012; 380: 836-47
- Wagner-Johnston ND, Bartlett NL, Cashen A et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin; *Leuk Lymphoma* 2012; 53(11): 2283-6
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas; *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1812-21
- Younes A, Connors JM, Park SI et al. Frontline therapy with brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma; *ASH* 2011, Abstract 955
- 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(18): 2183-9
- Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M et al.: Clinical implications of serum levels of soluble CD30 in 70 adult anaplastic large-cell lymphoma patients; *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1532-7

### Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl  
Klinik für Innere Medizin V  
Abteilung Hämatologie & Onkologie  
Medizinische Universitätsklinik Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Comprehensive Cancer Center Vienna  
Medizinische Universität Wien

Dr. Ella Willenbacher  
Klinik für Innere Medizin V  
Abteilung Hämatologie & Onkologie  
Medizinische Universitätsklinik Innsbruck

Dr. Wolfgang Willenbacher  
Klinik für Innere Medizin V  
Abteilung Hämatologie & Onkologie  
Medizinische Universitätsklinik Innsbruck

### Abkürzungen

allo-SCT allogene Stammzelltransplantation  
ABVD Adriamycin – Bleomycin –  
Vinblastin – Dacarbazin  
ADC Antibody Drug Conjugate  
ALCL anaplastic large cell lymphoma  
AUC area under the curve  
ASCT autologe Stammzelltransplantation  
AVD Adriamycin – Vinblastin – Dacarbazin  
BV Brentuximab Vedotin  
C<sub>max</sub> maximale Konzentration  
CHO Chinese Hamster Ovary (Zelllinie)  
CYP Cytochrom P450  
DLBCL diffuse large B-cell lymphoma  
EMA European Medicines Agency  
FDA Federal Drug Agency  
MH Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin)  
IgG Immunglobulin G  
MMAE Monomethyl-Auristatin E (Vedotin)  
MTD maximum tolerated dose  
SCT Stammzelltransplantation  
Treg regulatorische T-Zellen  
t<sub>½</sub> Halbwertszeit