

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximabvedotin (ADCETRIS[®])

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	18
Tabelle 2-6: Suchbegriffe und Begriffskombinationen der bibliografischen Recherche nach Leitlinien.....	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin (Takeda Pharma, nur für den internen Gebrauch).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
HDCT	Hochdosismotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
ITT	Intent-to-Treat
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NPP	Named Patient Program
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	rezidiert oder refraktär
RIC	Reduced Intensity Conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
sALCL	Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
UE	Unerwünschtes Ereignis

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff	Brentuximabvedotin
Markenname	ADCETRIS®
ATC-Code	L01XC12

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9916870	EU/1/12/794/001	5 mg/ml nach Rekonstruktion	Eine Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Brentuximabvedotin ist ein neuer, innovativer Wirkstoffkomplex mit zielgerichteter antineoplastischer Wirkungsweise.

Der chimäre anti-CD30-Antikörper cAC10 ist über eine Aminosäurebrücke mit dem synthetischen, antimikrotubulären Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) gekoppelt und bildet ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC) bestehend aus drei Komponenten

- dem CD30-spezifischen chimären monoklonalen Antikörper cAC10 der Immunglobulinklasse G1 (IgG1)¹,
- einer durch Protease spaltbaren Aminosäurenbrücke (Linker), bestehend aus den Aminosäuren Valin und Citrullin, die den Antikörper cAC10 mit dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE kovalent bindet.
- dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE (International Nonproprietary Name: Vedotin), dem eigentlichen Zellgift (Zytotoxin), das den Zellzyklus unterbindet und dadurch zum Zelltod führt (Younes, 2011).

Jeder Antikörper ist mit etwa vier Molekülen MMAE verknüpft. Der Dipeptidlinker ist im Plasma stabil; das hoch potente Zellgift MMAE wird erst nach Aufnahme des Konjugats in die CD30-positiven Zellen des Hodgkin-Lymphoms (HL) oder des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma,

¹ Chimäre monoklonale Antikörper sind Antikörper, die mit Hilfe von rekombinanter DNA-Technologie künstlich aus tierischen Zellen produziert werden. Im Fall von Brentuximabvedotin wird der Antikörper aus den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert (SmPC/Fachinformation, 2012). Antikörper werden in verschiedene Immunglobulinklassen unterteilt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

sALCL) enzymatisch durch eine zelluläre Protease vom Antikörper abgespalten und freigesetzt (Pro et al., 2012). Erst in dieser freien Form kann MMAE seine zytotoxische Wirkung entfalten. Es konnte gezeigt werden, dass nach 10-tägiger Inkubation des Wirkstoffkomplexes im menschlichen Plasma nur 2% MMAE freigesetzt wird (Cheson et al., 2007).

Die biologische Aktivität des Wirkstoffkomplexes basiert auf einem mehrstufigen Mechanismus. Durch Bindung des ADC an CD30 auf der Zelloberfläche von CD30-exprimierenden Tumorzellen wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung MMAE als klar definierter aktiver Bestandteil freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod (Apoptose) der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird (Francisco et al., 2003; SmPC/Fachinformation, 2012). Laut Pro und Perini könnte sich durch die Membranpermeabilität von MMAE der zytotoxische Effekt von MMAE auf die Mikroumgebung des Tumors positiv auswirken (Pro und Perini, 2012).

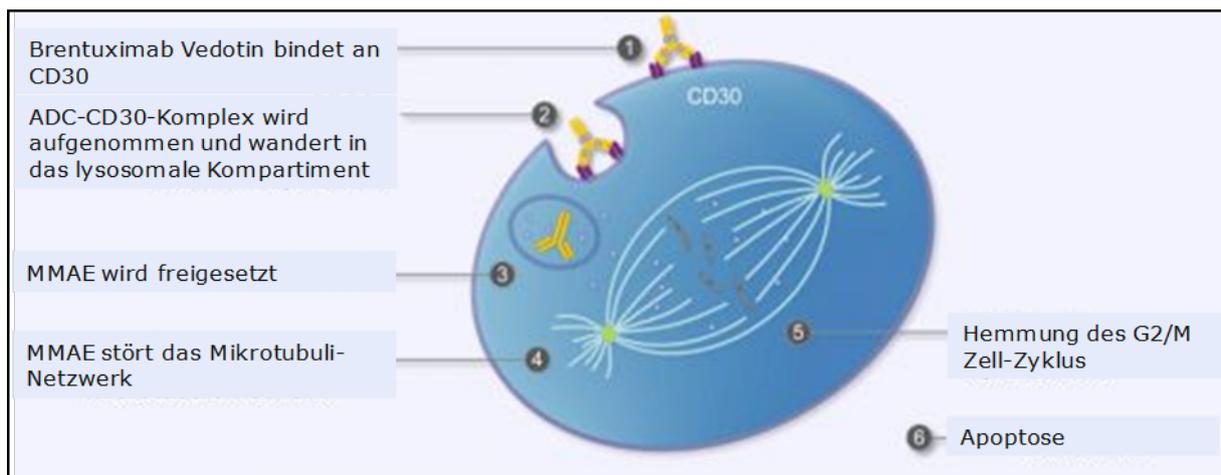


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin (Takeda Pharma, nur für den internen Gebrauch).

CD30-Rezeptoren sind ein geeignetes Ziel für eine spezifische und zielgerichtete Antitumorthherapie. Beim CD30-Rezeptor handelt es sich um ein transmembranöses Antigen, das zur Superfamilie der Tumornekrosefaktorrezeptoren gerechnet wird. Die Expression von CD30 im menschlichen Körper ist auf aktivierte B-Zellen, T-Zellen, sowie eosinophile Granulozyten beschränkt. Das klassische HL ist ein monoklonales B-Zell-Lymphom, während es sich beim sALCL um ein T-Zell Lymphom handelt. Für beide Indikationen ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Durch die gezielte Freisetzung des Zytotoxins in den CD30-positiven Hodgkin und Reed Sternberg-Zellen beim HL bzw. den CD30-positiven Hallmark-Zellen beim sALCL wird eine spezifische, zielgenaue und nebenwirkungsarme Therapie ermöglicht. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximabvedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, unabhängig davon, ob der Patient bereits eine Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation, SCT) erhalten hat.

Brentuximabvedotin wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Brentuximabvedotin wird weiterhin angewendet bei der Behandlung „von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien, sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit r/r klassischem HL und sALCL, mit und ohne vorausgegangener autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anwendungsgebiet A

Die für Brentuximabvedotin zugelassene Indikation r/r CD30+ HL (Anwendungsgebiet A) umfasst Patienten, bei denen nach einer ASCT wieder ein Rezidiv auftritt (Therapiesituation A1) und Patienten, bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist, die aber keine Kandidaten für eine ASCT sind (Therapiesituation A2). Eine ASCT kommt dann nicht in Frage, wenn das Alter oder der Allgemeinzustand des Patienten dagegenspricht oder mit der vorangegangenen Salvagetherapie kein Ansprechen des Tumors erreicht wird (Advani et al., 2011).

Abhängig vom klinischen Stadium der Erkrankung, verschiedenen Risikofaktoren und der eingesetzten Therapie, können ungefähr 70% der Patienten mit klassischem HL durch den

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Einsatz von Kombinationschemotherapie und effektiver Radiotherapie geheilt werden (Borchmann et al., 2012)

Etwa 30% der Patienten mit fortgeschrittenem HL sind jedoch refraktär gegenüber der Erstlinientherapie, sogenannte primär refraktäre Patienten, oder erleiden ein Rezidiv nach Erstlinientherapie.

Für r/r Patienten nach Erstlinientherapie wird eine Zweitlinien- oder Salvagetherapie angestrebt. Ziel einer sogenannten Salvagetherapie, einer weiteren Kombination von Chemotherapeutika bei Patienten mit r/r Erkrankung (r/r CD30+ HL), ist es eine Reduktion des Tumors sowie Remission zu erreichen und damit eine nachfolgende ASCT und eine langfristige Heilung zu ermöglichen. Die Prognose der Salvagetherapie wird von einigen prognostischen Faktoren wie Zeitdauer bis zum Rezidiv (time to relapse), dem Auftreten einer Anämie und dem Stadium zur Zeit des Rückfalls beeinflusst (Josting et al., 2002).

Ist der Patient ein Kandidat für eine ASCT, wird eine Induktionstherapie, auch Hochdosischemotherapie (HDCT) genannt, eingeleitet. Diese HDCT soll die Stammzellen mobilisieren, um sie dann für eine nachfolgende ASCT aus dem Blut gewinnen zu können.

Mit einer HDCT und ASCT kann bei 30- 40% der Patienten eine Langzeit-Remission erreicht werden (Benharroch et al., 1998; Majhail et al., 2006; Eichenauer et al., 2011), aber mehr als 50% der Patienten rezidivieren nach einer ASCT innerhalb von 10 Jahren erneut (Falini et al., 1999). In der Gruppe der Patienten mit Rezidiv nach ASCT kommt für jüngere Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten oft nur eine allogene SCT in Frage, die wegen des bekannten Graft-versus-Lymphom Effektes eine weitere Therapiemöglichkeit darstellt (Jones et al., 1991). Grundsätzlich kommen in dieser Situation (in Einzelfällen) eine erneute ASCT oder allogene SCT (Gobbi et al., 2012), sowie die palliative Therapie bzw. Best Supportive Care als Alternativen in Betracht.

Obwohl eine SCT derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit mit Heilungsaussicht darstellt, ist sie für viele Patienten ungeeignet (A2). Für die betroffenen Patienten stellt eine HDCT mit anschließender ASCT keine Behandlungsoption dar, entweder weil sie nicht genügend auf eine Chemotherapie angesprochen haben oder weil eine solche kontraindiziert ist aufgrund von Komorbiditäten, fortgeschrittenem Alter oder aus anderen Gründen. Für diese Patienten gibt es keine Therapieempfehlung, es existiert keine Standardtherapie.

Das Therapieziel bei Patienten mit r/r CD30+ HL ist eine möglichst dauerhafte Remission, um Patienten eine ASCT oder eine allogene SCT zu ermöglichen, oder, falls dies nicht möglich ist, die Patienten so lange wie möglich in Remission zu halten (Modul 3, Kapitel 3.2.2).

Im Anwendungsgebiet A existiert für r/r CD30+ HL-Patienten derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative.

Brentuximabvedotin ist das erste Arzneimittel mit einer Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT oder nach mindestens zwei

vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Behandlungsalternativen

In Therapiesituation A1 bestehen für Patienten mit Rezidiv nach einer ASCT, die für eine weitere SCT geeignet sind, die Möglichkeit einer erneuten ASCT oder einer allogenen SCT. Für Patienten, die für eine weitere SCT nicht geeignet sind, bestehen Alternativen in einer palliativen Behandlung (Polychemotherapie, Strahlentherapie) oder Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie) (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2012a).

In Therapiesituation A2 stehen keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Für diese Patienten bleiben nur die palliative Behandlung oder Best Supportive Care.

Autologe Stammzelltransplantation

Das Ziel einer autologen oder allogenen SCT besteht grundsätzlich darin, das hämatopoetische System nach erfolgter Chemotherapie zu ersetzen und wieder aus körpereigenen Stammzellen aufzubauen (Ljungman et al., 2010).

Bei der autologen SCT werden die zu transplantierenden Blutstammzellen vom Patienten selbst gewonnen. Initial erhält der Patient eine Induktions-Chemotherapie zur Tumorreduktion, die idealerweise nur eine kurze Myelosuppression unter Aussparung des Stammzellkompartiments erzeugt, um eine Mobilisierung und Sammlung von Blutstammzellen möglich zu machen. Für die Transplantation werden anschließend körpereigene Blutstammzellen entnommen. Danach erfolgt die sogenannte Konditionierung mittels einer myeloablativen Hochdosischemotherapie und gegebenenfalls einer Bestrahlung (Deutsche Krebsgesellschaft e V. et al., 2012). Ziel ist eine komplette Remission des Tumors. Im Anschluss erfolgt die Re-infusion, bzw. Transplantation der Stammzellen (Copelan, 2006).

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen SCT werden Stammzellen eines gesunden Fremdspenders aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut gewonnen. Vorteil der Stammzellgewinnung aus peripherem Blut ist das schnellere Ansiedeln des Spendertransplantats und die schnellere hämatopoetische Rekonstitution gegenüber Stammzellen aus Knochenmark (Copelan, 2006; Ljungman et al., 2010). Ein Nachteil ist das häufigere Auftreten von Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-Host-Disease) (Champlin et al., 2000; Cutler et al., 2001). Der eigentlichen Transplantation geht eine Konditionierungsphase voran, in der der Stammzellempfänger mit einer Chemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung behandelt wird. Hierbei wird zwischen der klassischen myeloablativen und der dosisreduzierten Konditionierung (reduced intensity conditioning, RIC) unterschieden (Copelan, 2006).

Die klassische myeloablativ Konditionierung hat zwei Ziele: Die Dezimierung der malignen Zellen, was mit einer Zerstörung des Knochenmarks einhergeht, und die Immunsuppression,

um die Ansiedlung der transplantierten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmarkraum des Empfängers zu gewährleisten (Copelan, 2006).

Bei der allogenen SCT mit RIC erhält der Patient im Vorfeld der Transplantation eine Konditionierungstherapie, die das Immunsystem supprimieren soll, aber nicht intensiv genug für eine Zerstörung des Knochenmarks (Myeloablation) ist. Dadurch soll eine Balance zwischen der transplantationsassoziierten Mortalität und dem Risiko eines neuen Rezidivs erreicht werden. Ziel dabei ist eine Immunsuppression, um das Ansiedeln des gesunden Spendertransplantats zu gewährleisten. Die komplette Remission der Tumorzellen soll dabei vor allem durch den Graft-versus-Lymphom-Effekt erzielt werden (Slavin, 2004; Copelan, 2006; Ljungman et al., 2010).

Leitlinienempfehlungen

In den aktuellen Leitlinien ist für erwachsene Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer autologen SCT kein Standard definiert (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2012a). Gemäß den Empfehlungen soll die Wahl der Therapie den individuellen Gesamtzustand des Patienten sowie die vorangegangenen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012). Die Empfehlungen lassen sich danach unterteilen, ob die Patienten für eine weitere SCT geeignet sind oder für eine weitere SCT nicht geeignet sind:

R/r Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation geeignet sind

Für Patienten mit einem Rezidiv nach einer autologen SCT kann eine weitere Hochdosischemotherapie [z.B. mit Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan (BEAM) oder Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin (DHAP)] gefolgt von einer autologen SCT zur Anwendung kommen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012; Deutsche Krebsgesellschaft e. V. et al., 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2012a).

Die allogene SCT mit klassischer sowie RIC-Konditionierung ist eine andere mögliche Therapieoption für Patienten mit einem Rezidiv nach autologer SCT. Eine allogene SCT kann wegen des bekannten Graft-versus-Lymphom Effektes die maligne Erkrankung möglicherweise dort besser behandeln, wo eine ASCT keinen Erfolg gezeigt hat (Jones 1991). Die allogene SCT mit RIC kann jedoch nur bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012).

R/r Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Für erwachsene Patienten, die für eine weitere SCT nicht geeignet sind, ist kein Behandlungsstandard definiert. Die Auswahl der Therapie sollte den individuellen Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegenden Begleiterkrankungen berücksichtigen. Die Leitlinien empfehlen in diesem Fall eine palliative Behandlung (Polychemotherapie, Strahlentherapie) sowie Best Supportive Care (z.B.

adäquate Schmerztherapie) (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012). Für Patienten, die für eine weitere SCT nicht geeignet sind, ist somit keine weitere tumorspezifische Therapie mit dem Ziel einer Remission möglich.

Zusammenfassung

Im Anwendungsgebiet A existiert für r/r CD30+ HL Patienten derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative.

Für Patienten, die für eine weitere SCT geeignet sind (Therapiesituation A1), kommen bisher lediglich die autologe und die RIC allogene SCT in Frage (European Group for Blood Marrow Transplantation, 2008; Eichenauer et al., 2011; Deutsche Krebsgesellschaft e V. et al., 2012). Diese beiden therapeutischen Alternativen sind im Rahmen der Drittlinientherapie meist mit einem für den Patienten unklaren Nutzen und hoher Toxizität sowie Mortalität verbunden (European Group for Blood Marrow Transplantation, 2008). Weitere Angaben zur Wirksamkeit der SCT finden sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie der Phase II mit 102 Patienten (ITT-Set) zeigten eine Gesamtansprechrate von 75% und eine komplette Remissionsrate von 33%. Das geschätzte 12-Monats-Gesamtüberleben lag bei 88% der Patienten (Therapiesituation A1). Von den häufigsten unerwünschten Ereignissen (UE; treatment emergent adverse events), die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftraten, war die periphere sensorische Neuropathie (47%) das häufigste UE. Das häufigste UE \geq Grad 3, das bei $\geq 5\%$ der Patienten auftrat, war die Neutropenie (20%) (Seattle Genetics Inc., 2011a).

Patienten, die für eine weitere SCT ungeeignet sind, können derzeit nur durch eine palliative Behandlung sowie Best Supportive Care versorgt werden (European Group for Blood Marrow Transplantation, 2008; Eichenauer et al., 2011). Diese palliativen Behandlungen dienen lediglich der Linderung und Verzögerung der Symptome, während Brentuximabvedotin spezifisch die CD30-exprimierenden Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS)-Zellen angreift und somit die gezielte Behandlung des klassischen HL mit dem Ziel einer kompletten Remission und einem verlängerten Gesamtüberleben ermöglicht.

Daten von 59 Patienten mit r/r HL ohne vorherige ASCT (Therapiesituation A2) wurden von Phase I Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien sowie aus einem Patientenprogramm (Named Patient Program, NPP) gewonnen. Diese Patienten waren vor der Behandlung nicht geeignet für eine ASCT und erhielten Brentuximabvedotin in unterschiedlichen Dosierungen, wobei 41 Patienten mit der Standarddosis von 1,8 mg/kg alle drei Wochen behandelt wurden. Eine Analyse der Patientenmerkmale ergab ein Versagen von mehreren vorangegangenen Chemotherapien vor der ersten Gabe von Brentuximabvedotin. 59% dieser Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Grad III oder IV). Die Ergebnisse dieser Phase I Studien und die Erfahrungen aus dem NPP zeigten, dass bei Patienten mit r/r HL ohne vorausgegangene ASCT ein klinisch relevantes Ansprechen erreicht werden kann. Dies wurde durch eine objektive Ansprechrate von 54% und einer kompletten Remission von 22% belegt (SmPC/Fachinformation, 2012). 19% dieser

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Patienten, die zuvor nicht für eine ASCT geeignet waren (n=8), erhielten im Anschluss eine SCT. Die Sicherheitsdaten, die in den Phase I Studien sowie im NPP bei Patienten mit r/r HL ohne vorausgegangene SCT erhoben wurden, entsprachen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien (SmPC/Fachinformation, 2012). Unter den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren periphere sensible Neuropathie und Neutropenie (Forero-Torres et al., 2012; Rothe et al., 2012).

Brentuximabvedotin ist das erste zugelassene zielgerichtete ADC und stellt im Anwendungsgebiet A das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel dar, das durch seinen zielgerichteten antineoplastischen Wirkmechanismus bei der Mehrzahl der Patienten mit einer bisher nicht erreichten Effektivität zu einer Tumorremission führt und gleichzeitig ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist. Behandlung mit Brentuximabvedotin kann eine weitere Therapieoption (allogene SCT) bei Rezidiv nach ASCT ermöglichen, die diesen Patienten wegen der fehlenden Remission bisher versperrt war. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bestätigt nach Sichtung der eingereichten Fallberichte, dass Brentuximabvedotin Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, eine Chance 1:5 für eine SCT bietet, was für den betroffenen Patienten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer potentiellen Heilungschance bedeutet (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

Anwendungsgebiet B

Anwendungsgebiet B wird laut Fachinformation wie folgt festgelegt (siehe auch Abschnitt 2.2.1):

Brentuximabvedotin wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen großzelligen anaplastischen Lymphom (sALCL) (SmPC/Fachinformation, 2012).

Brentuximabvedotin ist das erste Arzneimittel mit einer Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL. Es gibt in Anwendungsgebiet B derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative.

Behandlungsalternativen

In Anwendungsgebiet B bestehen für r/r sALCL Patienten, die für eine SCT geeignet sind, die Behandlungsalternativen in einer allogenen oder autologen SCT. Für Patienten, die für eine SCT nicht geeignet sind, bestehen Alternativen in einer palliativen Behandlung (Polychemotherapie, Strahlentherapie) oder Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie) (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012b).

Für Anwendungsgebiet B ergeben sich daher die gleichen Behandlungsalternativen wie für Anwendungsgebiet A:

- Autologe SCT
- Allogene SCT
- Palliative Behandlung oder Best Supportive Care

Leitlinienempfehlungen

In den aktuellen Leitlinien ist für erwachsene Patienten mit r/r sALCL kein Standard definiert. Gemäß den Empfehlungen soll die Wahl der Therapie den individuellen Gesamtzustand des Patienten sowie die vorangegangenen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen. Zudem sollen Patienten zur Behandlung des r/r sALCL möglichst in klinische Studien eingeschlossen werden (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012b).

Bei Patienten mit r/r sALCL kommen verschiedene weitere Therapien in Frage, vor allem abhängig davon, ob die Patienten für eine SCT geeignet sind oder für eine SCT nicht geeignet sind:

R/r Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind

Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand sind für eine SCT geeignet. Für diese Patienten kommt eine autologe oder eine allogene SCT in Frage (Jost et al., 2005; National Comprehensive Cancer Network, 2012b).

R/r Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Für erwachsene Patienten, die für eine SCT nicht geeignet sind, ist ebenfalls kein Behandlungsstandard definiert. Die Auswahl der Therapie sollte den individuellen Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegenden Begleiterkrankungen berücksichtigen. Die Leitlinien empfehlen in diesem Fall eine palliative Behandlung (Chemotherapie, Strahlentherapie) sowie Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie) (Jost et al., 2005; National Comprehensive Cancer Network, 2012b).

Zusammenfassung

Im Anwendungsgebiet B existiert derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative.

Für Patienten, die nach Versagen einer Erstlinientherapie für eine SCT in Frage kommen, wird eine SCT empfohlen. Die Studiendaten weisen allerdings auf ein kritisches Risiko-Nutzen-Verhältnis hin (Reimer, 2010).

Für Patienten, die nach Versagen einer Erstlinientherapie nicht für eine SCT in Frage kommen, stehen derzeit nur die (palliative) Chemotherapie gegebenenfalls in Kombination mit Radiotherapie, sowie Best Supportive Care zur Behandlung zur Verfügung (Jost et al., 2005; National Comprehensive Cancer Network, 2012b).

Zu den vorhandenen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten liegt wenig Evidenz vor; die Therapien sind für Patienten mit hohem Risiko (Toxizität, Mortalität) und oft unklarem Nutzen verbunden (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011). Häufig kommt nur die palliative Behandlung und Best Supportive Care in Betracht. Weitere Angaben zur SCT finden sich in Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2.

Brentuximabvedotin ist die erste zugelassene zielgerichtete antineoplastische Therapie im Anwendungsgebiet B. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie der Phase II mit 58 Patienten (ITT-Set) zeigen eine Gesamtansprechrates von 86% und eine komplette Remissionsrate von 59%. Das geschätzte mediane 12-Monats-Gesamtüberleben lag bei 70% der Patienten. Von den UE, die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftraten, war mit 41% die periphere sensorische Neuropathie das häufigste Ereignis. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 43% der Patienten auf. Hiervon wurden 19% in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht. UE, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 28% der Patienten auf, hierbei war das häufigste Ereignis die periphere sensorische Neuropathie (6 Patienten) (Seattle Genetics Inc., 2011b).

Bei einem Vergleich der Sicherheitsprofile von Brentuximabvedotin in beiden Anwendungsgebieten A und B zeigt sich, dass die Häufigkeit der UE sehr ähnlich ist. Diese Tatsache ist auf den spezifischen Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin zurückzuführen. Von den häufigsten UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten im Anwendungsgebiet A und B auftraten, waren 47% und 38% periphere sensorische Neuropathien, 46% und 34% Fatigue, sowie 22% und 21% Neutropenien (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012).

Brentuximabvedotin stellt im Anwendungsgebiet B das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel dar, das durch seine gezielte antineoplastische Wirkweise bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Tumorremission führen kann und gleichzeitig ein günstiges Nebenwirkungsprofil zeigt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. 	25.10.2012	A
ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen großzelligen anaplastischen Lymphom (sALCL).	25.10.2012	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); sALCL: Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom); HL: Hodgkin-Lymphom; r/r: rezidivierend oder refraktär

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben aus Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Brentuximabvedotin zugrunde (SmPC/Fachinformation, 2012).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Vereinigte Staaten von Amerika	<p>ADCETRIS ist ein CD30 gerichtetes ADC zugelassen zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach dem Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach dem Versagen von mindestens zwei vorangegangenen Chemotherapieregimen auf Basis mehrerer Wirkstoffe, wenn eine ASCT keine Behandlungsalternative ist. • Behandlung von Patienten mit systemisch anaplastischen großzelligen Lymphomen nach mindestens einer vorangegangenen Chemotherapie auf Basis mehrerer Wirkstoffe. 	19.08.2011	A, B
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p>			

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Den Angaben in Tabelle 2-5 liegt die Fachinformation für Brentuximabvedotin aus den Vereinigten Staaten von Amerika zugrunde (Seattle Genetics Inc., 2012).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1.1

Die Informationen wurden der deutschen Fachinformation für Brentuximabvedotin entnommen.

Die Fachinformation liegt Takeda Pharma vor.

Für Abschnitt 2.1.2

Der Wirkmechanismus wurde anhand der deutschen und der amerikanischen Fachinformation für Brentuximabvedotin sowie anhand öffentlich verfügbarer wissenschaftlicher Publikationen beschrieben.

Die Fachinformationen liegen Takeda Pharma vor.

Die wissenschaftlichen Publikationen wurden durch eine freie Suche in der Datenbank Medline unter Verwendung relevanter Schlagworte identifiziert.

Den identifizierten Leitlinienempfehlungen zu den Behandlungsalternativen liegen eine orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet und eine bibliografische Recherche nach Leitlinien zu Grunde.

Orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet

Die Recherche nach Leitlinien wurde in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) durchgeführt. Zudem wurden die Internetseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen nationalen und internationalen Leitlinienanbietern sowie klinischer Studienregister durchsucht.

Fachübergreifende Leitlinienanbieter:

- Bundesärztekammer (BÄK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL)
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Fachspezifische nationale Leitlinienanbieter:

- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Kompetenznetz Maligne Lymphome

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)

Fachspezifische internationale Leitlinienanbieter:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- International Society for Hematology and Stem Cells (ISEH)
- The Leukemia & Lymphoma Society (LLS)
- American Society of Hematology (ASH)
- American Society of Oncology (ASCO)
- British Society for Hematology (BSH)
- European Hematology Association (EHA)
- Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Onkologie (OEGHO)
- Hematology Society of Australia & New Zealand (HSANZ)
- Japanese Society of Hematology (JSH)
- Turkish Society of Hematology (THD)
- Nordic Lymphoma Group (NLG)
- Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)
- European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Klinische Studienregister:

- Klinische Krebsregister, die auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) gelistet sind
- Deutsche Register für Stammzelltransplantationen e.V. (DRST)
- Pädiatrische Register für Stammzelltransplantationen (PRST)
- Studienregister Kompetenznetz Maligne Lymphome

Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten. In den meisten Fällen erfolgte ein erster Rechschritt unter Verwendung des Wortes „Hodgkin“ oder „Lymphom“ und eine anschließende Handsuche.

Bibliografische Recherche nach Leitlinien

Die bibliografische Recherche nach Leitlinien wurde am 18.11.2011 in der Literaturdatenbank Medline unter Verwendung der in Tabelle 2-6 dargestellten Suchbegriffe und Kombinationen durchgeführt.

Tabelle 2-6: Suchbegriffe und Begriffskombinationen der bibliografischen Recherche nach Leitlinien

Suche	Suchbegriff(e)
#1	Hodgkin disease OR Non-Hodgkin disease OR malignant Lymphoma OR non-Hodgkin lymphoma
#2	Search Guideline[TI] OR guidelines[TI]
#3	Search Recommendation[TI] OR recommendations[TI]
#4	Search consensus[TI]
#5	Search "position paper"[TI]
#6	Search "good clinical practice"[TI] OR "clinical practice guideline"[TI]
#7	Search Standard[TI] OR standards[TI]
#8	Search #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	Search #1 AND #8

Für Abschnitt 2.2

Die Anwendungsgebiete von Brentuximabvedotin in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Brentuximabvedotin entnommen.

Die Fachinformation liegt Takeda Pharma vor.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Advani, R., Fanale, M., Price, B., et al. 2011. Resolution of Malignant Cutaneous Lesions With Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Haematologica*, 96, 154.
- [2] Benharroch, D., Meguerian-Bedoyan, Z., Lamant, L., et al. 1998. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood*, 91, 2076-84.
- [3] Borchmann, P., Eichenauer, D. A. & Engert, A. 2012. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nature reviews. Clinical oncology*, 9, 450-9.
- [4] Champlin, R. E., Schmitz, N., Horowitz, M. M., et al. 2000. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, 95, 3702-3709.
- [5] Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., et al. 2007. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 579-586.
- [6] Copelan, E. A. 2006. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N.Engl.J.Med.*, 354, 1813-1826.
- [7] Cutler, C., Giri, S., Jeyapalan, S., et al. 2001. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J.Clin.Oncol.*, 19, 3685-3691.
- [8] Dearden, C. E., Johnson, R., Pettengell, R., et al. 2011. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br.J.Haematol.*, 153, 451-485.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2012. Hodgkin-Lymphome. Leitlinie (Stand Juli 2012). Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome/hodgkin-lymphome.pdf> [Aufgerufen am 19.09.2012].
- [10] Deutsche Krebsgesellschaft e V., Deutschen Krebshilfe e V. & AWMF. 2012. Langversion Interdisziplinäre S-3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 1.0 (Entwurf, Stand: März 2012).
- [11] Eichenauer, D. A., Engert, A., Dreyling, M., et al. 2011. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22, 55-58.
- [12] European Group for Blood Marrow Transplantation. 2008. CHAPTER 30 - HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. Verfügbar: http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_Cap30.pdf [Aufgerufen am 19.09.2012].
- [13] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris (Data on file).
- [14] Falini, B., Pileri, S., Zinzani, P. L., et al. 1999. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*, 93, 2697-706.

- [15] Forero-Torres, A., Fanale, M., Advani, R., et al. 2012. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *The oncologist*, 17, 1073-80.
- [16] Francisco, J. A., Cervený, C. G., Meyer, D. L., et al. 2003. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* [Online], 102. Verfügbar: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/102/4/1458.full.pdf+html> [Aufgerufen am 14.09.2012].
- [17] Gobbi, P. G., Ferreri, A. J., Ponzoni, M., et al. 2012. Hodgkin lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*.
- [18] Jones, R. J., Ambinder, R. F., Piantadosi, S., et al. 1991. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 77, 649-53.
- [19] Jost, L. M., Stahel, R. A. & Esmo Guidelines Task Force 2005. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 16, i60-i61.
- [20] Josting, A., Franklin, J., May, M., et al. 2002. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol*, 20, 221-30.
- [21] Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., et al. 2010. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.*, 45, 219-234.
- [22] Majhail, N. S., Weisdorf, D. J., Defor, T. E., et al. 2006. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12, 1065-72.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. 2012a. Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma. Version 2. Verfügbar: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf [Aufgerufen am 12.06.2012].
- [24] National Comprehensive Cancer Network. 2012b. Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2. Verfügbar: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nonhodgkins.pdf [Aufgerufen am 12.06.2012].
- [25] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. 2012. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *J.Clin.Oncol.*, 30, 2190-2196.
- [26] Pro, B. & Perini, G. F. 2012. Brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma. *Expert opinion on biological therapy*, 12, 1415-21.
- [27] Reimer, P. 2010. Impact of autologous and allogeneic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas. *Adv.Hematol.*, 2010, 320624.
- [28] Rothe, A., Sasse, S., Goergen, H., et al. 2012. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood*, 120, 1470-2.
- [29] Seattle Genetics Inc. 2011a. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Addendum 1. Clinical Study Report (Data on file).

- [30] Seattle Genetics Inc. 2011b. A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Clinical Study Report (Data on file).
- [31] Seattle Genetics Inc. 2012. US Prescribing information ADCETRIS®. Verfügbar: http://www.adcetris.com/pdf/Final_Adcetris_USPI_Jan12_2012 [Aufgerufen am 19.09.2012].
- [32] Slavin, S. 2004. Reduced intensity versus truly nonmyeloablative conditioning for stem-cell transplant recipients. *Transplantation*, 78, 964-965.
- [33] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [34] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to 2nd Day 180 Questions, Clinical: Major Objections and Other Concerns (Data on file).
- [35] Younes, A. 2011. CD30-targeted antibody therapy. *Curr.Opin.Oncol.*, 23, 587-593.