

Chance auf Heilung durch ADCETRIS®

Langzeitdaten zeigten robusten und dauerhaften Vorteil durch ADCETRIS® –
jetzt auch für Ihre Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom im Stadium III

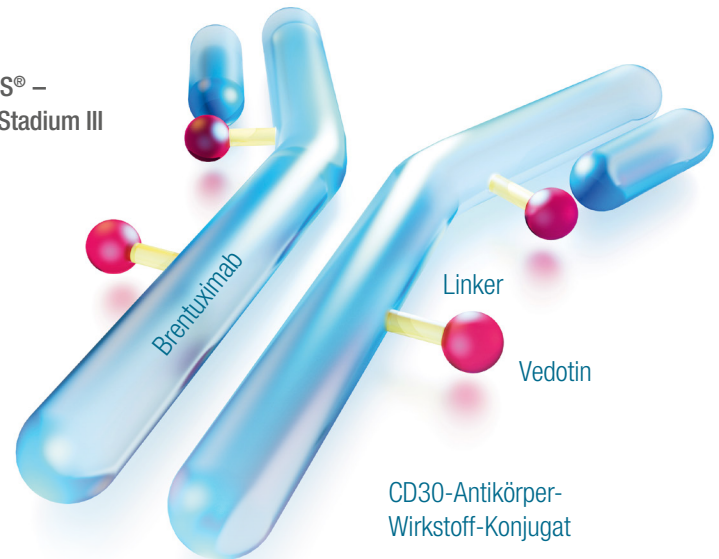
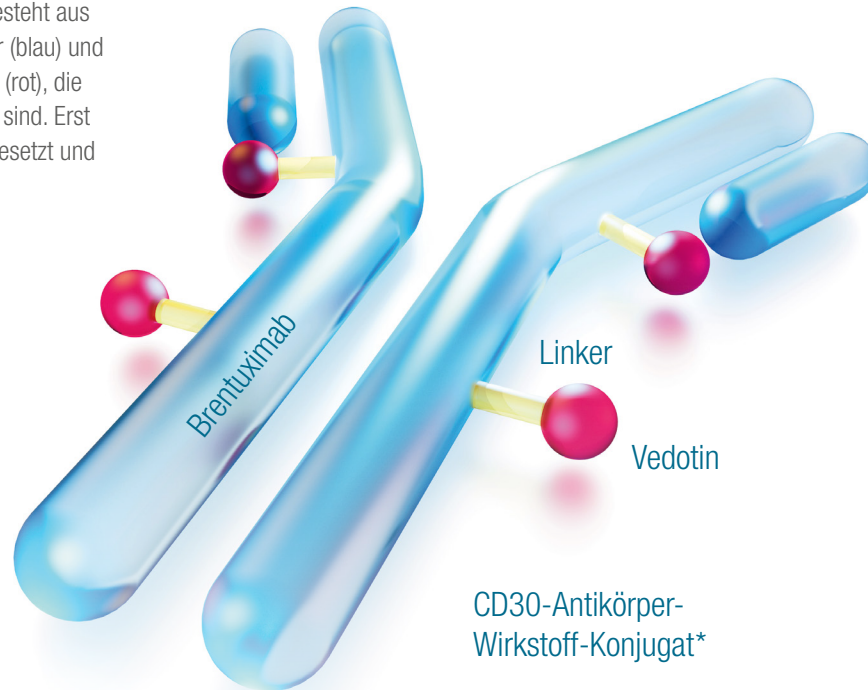


Abbildung: Brentuximab vedotin besteht aus dem CD30-spezifischen Antikörper (blau) und der zytotoxischen Substanz MMAE (rot), die mit einem Linker (gelb) verbunden sind. Erst in der Tumorzelle wird MMAE freigesetzt und unterbricht dort den Zellzyklus.^{1,2}



* Brentuximab vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es kombiniert den monoklonalen Antikörper Brentuximab, der sich gegen CD30 als Antigen richtet, über einen speziellen Linker mit dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE, Vedotin).

Anwendungsgebiete¹

HL

Hodgkin Lymphom

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang **unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im Stadium III oder Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)**.

ADCETRIS® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit **rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL)**

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

ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit **CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT)**

sALCL

Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

ADCETRIS® wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit **bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)** angewendet.

ADCETRIS® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit **rezidiertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)**.

CTCL

Kutanes T-Zell Lymphom

ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit **CD30+ kutanem T-Zell Lymphom (CTCL)** nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung.

ADCETRIS® richtet sich gezielt gegen CD30-exprimierende Tumorzellen¹⁻³

ADCETRIS® (Brentuximab vedotin) ist ein **Antikörper-Wirkstoff-Konjugat**.

Es kombiniert den monoklonalen Antikörper Brentuximab, der sich spezifisch gegen das CD30-Tumorantigen richtet, mit der zytotoxischen Substanz Monomethyl-Auristatin E (MMAE, Vedotin).

Antikörper und MMAE sind mit einem speziellen Linker aus protease-sensitiven Dipeptiden verbunden, der in der Blutbahn stabil bleibt.

Erst nach Aufnahme in die maligne Zelle werden der Linker durch eine Protease gespalten und das Zytostatikum (MMAE, Vedotin) freigesetzt.

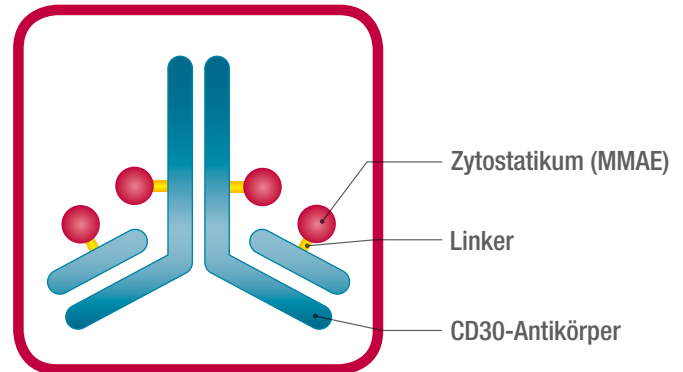


Abbildung: Molekülstruktur ADCETRIS®

Gezielter Wirkmechanismus führt zu Apoptose der Tumorzelle¹⁻³

- 1** CD30 wird auf verschiedenen malignen Lymphomzellen exprimiert (z. B. Hodgkin Lymphom und systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom, CD30+ kutanes T-Zell Lymphom).
- 2** Bindung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats an das CD30-Antigen, Aufnahme in die Zelle und Spaltung des Linkers; Freisetzung des MMAE-Zytostatikums.
- 3** MMAE hemmt Zellteilung durch Zerstörung der Mikrotubuli des Spindelapparats und führt zum Zelltod durch Apoptose.

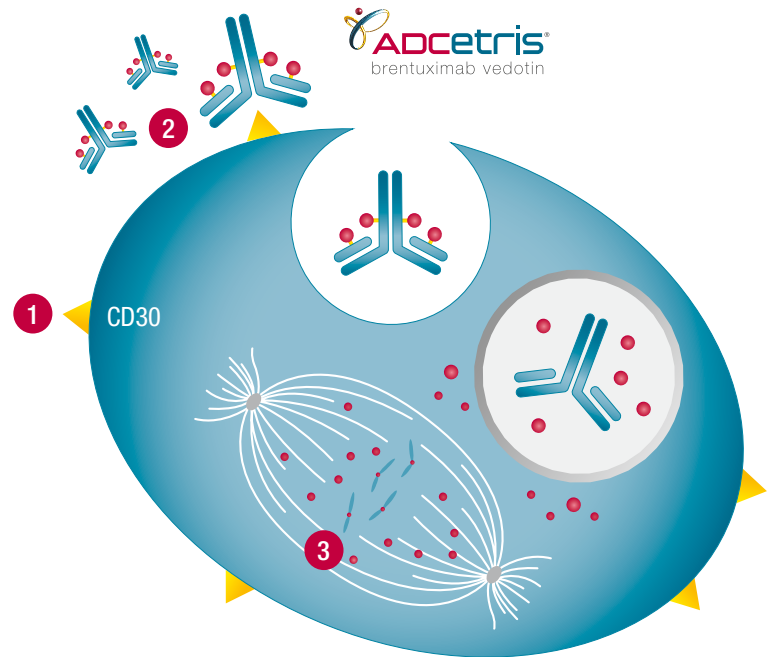
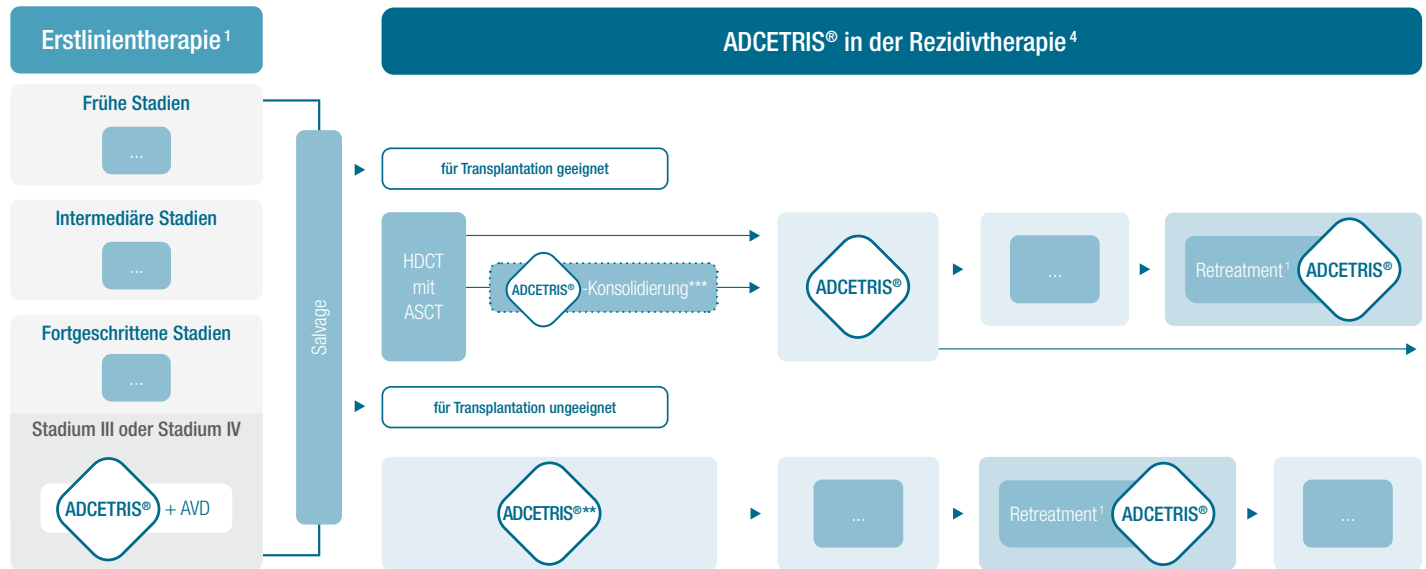


Abbildung: Wirkmechanismus ADCETRIS®

Chance auf Heilung durch ADCETRIS® 1*

Breites Zulassungsspektrum von ADCETRIS® beim Hodgkin Lymphom mit Langzeitdaten



* European Medicines Agency (EMA) (Brentuximab vedotin) overview. Updated April 2020, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adcetris-epar-medicine-overview_en.pdf (abgerufen am 27.09.2023)

** nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht infrage kommen;

*** bei erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT

Erstlinientherapie

ECHELON-1: Einschlusskriterien und Studienendpunkte⁵

Studiendesign ECHELON-1-Studie⁵

Offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

Einschlusskriterien:

- Alter: ≥ 18 Jahre
- Stadium III oder IV
- Klassisches Hodgkin Lymphom
- ECOG-Status 0; 1 oder 2

Primärer Endpunkt:

- mPFS
- Das mPFS ist ein Maß für das Therapieversagen der Erstlinienchemotherapie.

Das mPFS umfasst die folgenden Ereignisse:

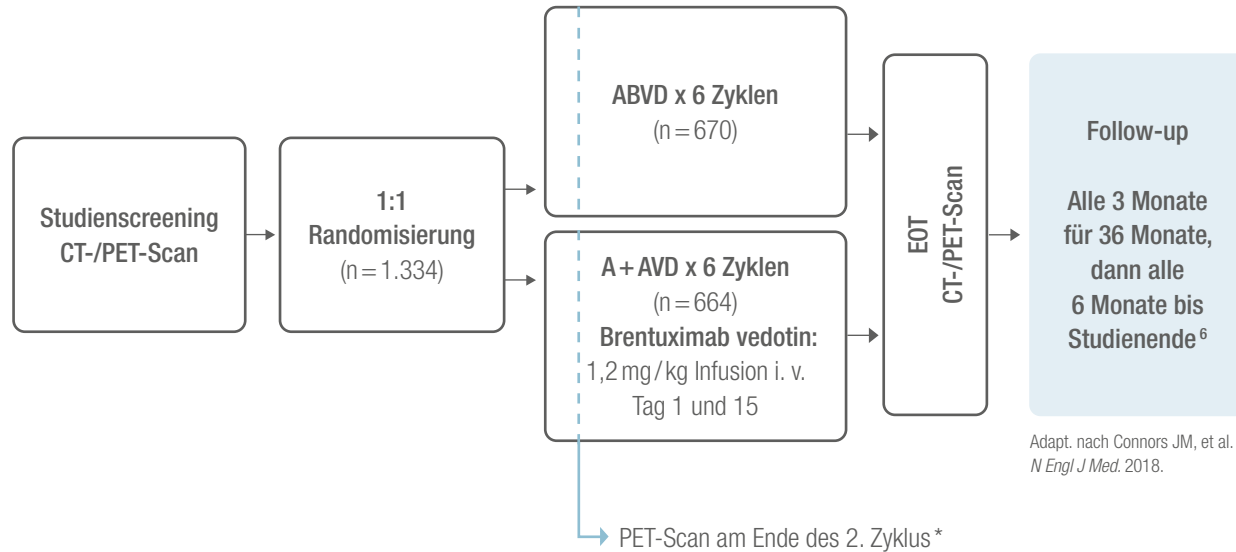
- Krankheitsprogression
- Verabreichung einer Folge-Krebstherapie, wenn die Erstlinientherapie mit einer Nicht-CR (Deauville ≥ 3) abgeschlossen wurde*
- Tod jeglicher Ursache

Sekundäre Endpunkte
(u. a.):⁶

- Gesamtüberleben (OS)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)
- Unerwünschte Ereignisse
- Komplette Remission (CR)
- Dauer des (kompletten) Ansprechens
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Krankheitsfreies Überleben (DFS)
- PET-Negativität nach Zyklus 2
- Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)
- Gesamtansprechen (ORR)

* Radiotherapie oder Chemotherapie

Studiendesign ECHELON-1-Studie⁵



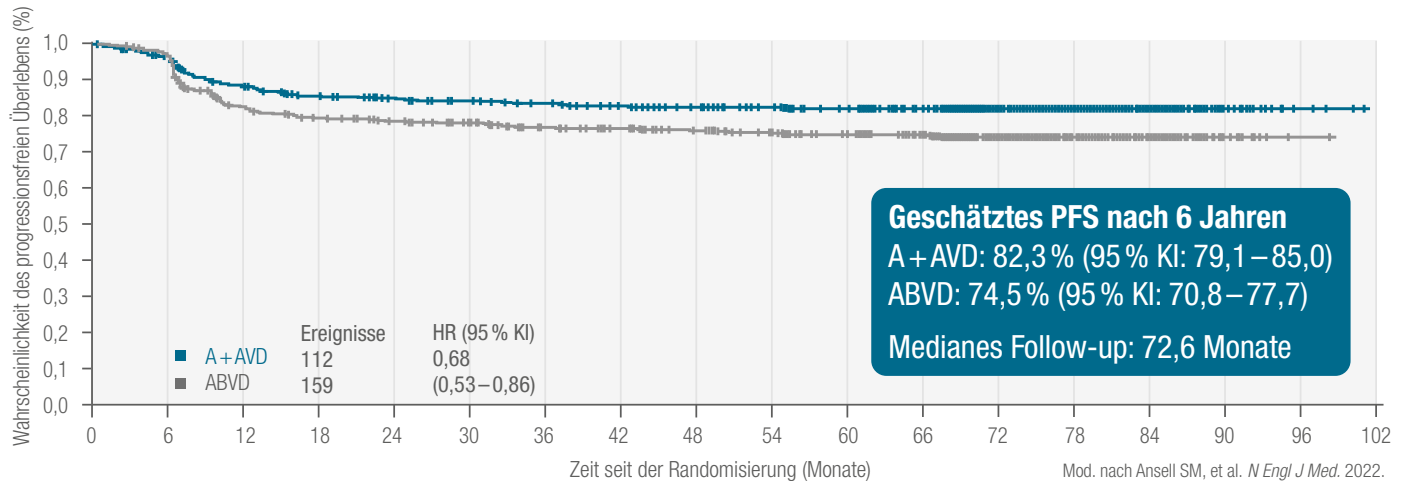
Adapt. nach Connors JM, et al.
N Engl J Med. 2018.

* Patienten mit Deauville 5 gem. IRF nach PET-2 konnten eine alternative Erstlinientherapie erhalten.

Erstlinientherapie

Im 6-Jahres-Follow-up konnte unter A+AVD eine Risikoreduktion für eine Krankheitsprogression von 32 % beobachtet werden⁷

Progressionsfreies Überleben der ITT-Population*



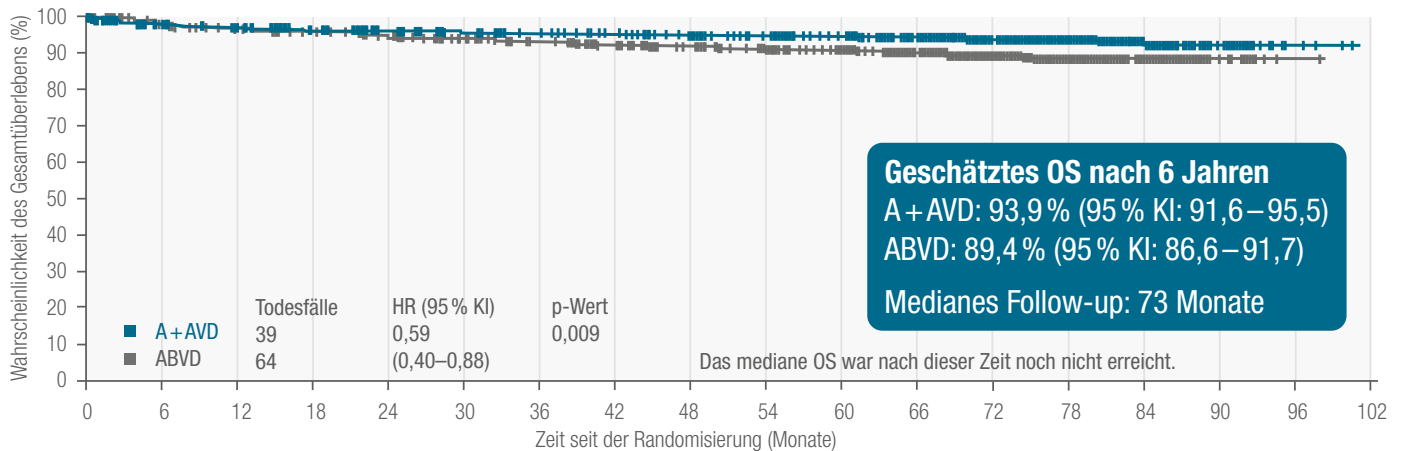
Patienten unter Risiko (Ereignisse)

■ A+AVD	664	619	563	537	520	508	496	480	463	448	428	400	305	179	86	24	4	0
■ ABVD	670	612	520	501	485	465	442	432	414	391	371	338	245	154	67	9	1	0

* ITT-Population = Stadium III und IV Patienten

Im 6-Jahres-Follow-up zeigt A + AVD überlegenen Überlebensvorteil gegenüber ABVD⁷

Gesamtüberleben der ITT-Population *



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

■ A + AVD	664	638	626	612	598	584	572	557	538	517	494	461	350	209	97	27	4	0
■ ABVD	670	634	614	604	587	567	545	527	505	479	454	411	308	191	84	11	1	0

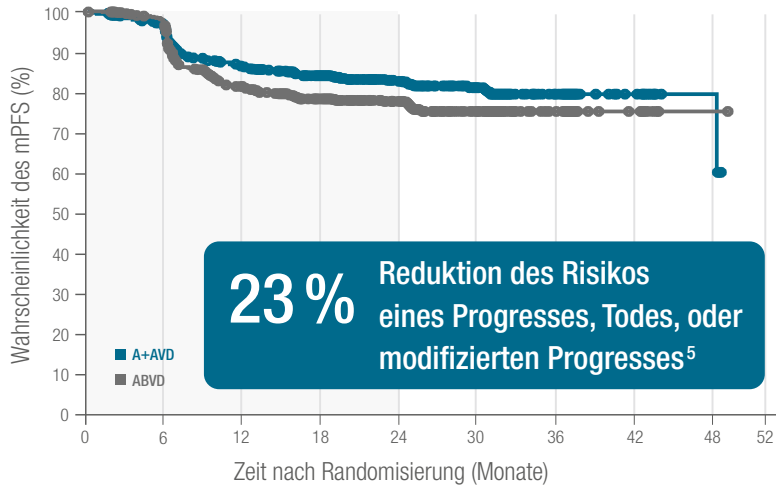
* ITT-Population = Stadium III und IV Patienten

Mod. nach Ansell SM, et al. *N Engl J Med.* 2022.

Erstlinientherapie

A+AVD vs. ABVD: Überlegene Wirksamkeit in mPFS bei der ITT⁵

mPFS gem. IRF



Mod. nach Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018.

Primäre Analyse mit einem medianen Follow-up von 24,6 Monaten		
HR = 0,77 (95 % CI: 0,60 – 0,98)		
p-Wert: 0,04		
	A + AVD (n = 664)	ABVD (n = 670)
Ereignisse	117	146
Gründe für das Eintreten der Ereignisse		
Progress	90	102
Tod	18	22
Anschließende Therapie, wenn nach Abschluss der Erstlinientherapie kein vollständiges Ansprechen erreicht wurde	9	22

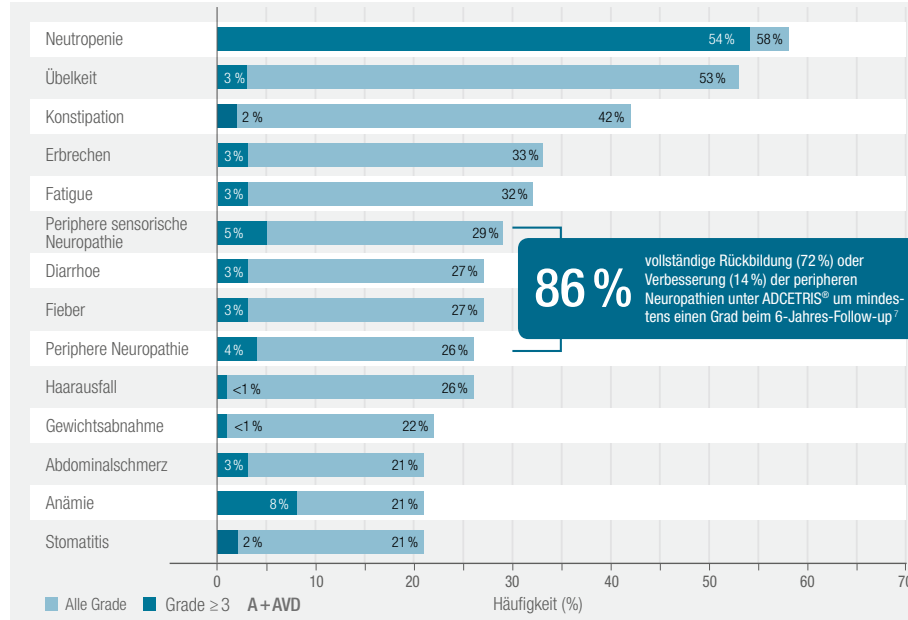
Mod. nach Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018.

Patienten unter Risiko (Ereignisse)

■ A+AVD	664	637	623	600	541	528	513	49	301	286	227	215	205	131	124	113	65	57	53	16	15	13	2	2	2	0	0
■ ABVD	670	402	396	376	325	302	293	285	269	256	207	195	186	107	99	93	48	41	38	11	8	7	0	0	0	0	0

Handhabbare Verträglichkeit mit ADCETRIS® in Kombination mit AVD beim HL 8*

Therapiebedingte, unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$

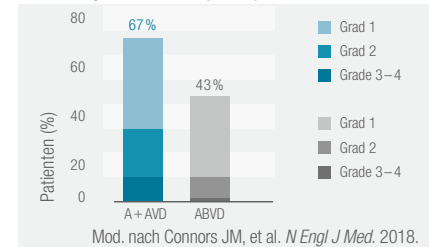


* in der Erstlinientherapie Stadium III und Stadium IV

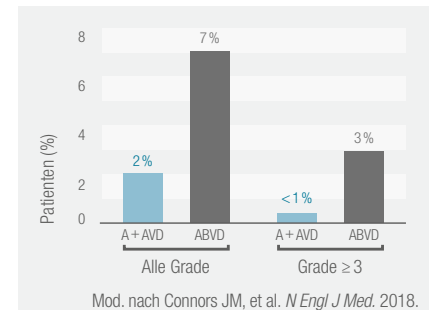
Mod. nach Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018. Supplementary appendix.

Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen

Behandlungsassoziierte Polyneuropathie⁵

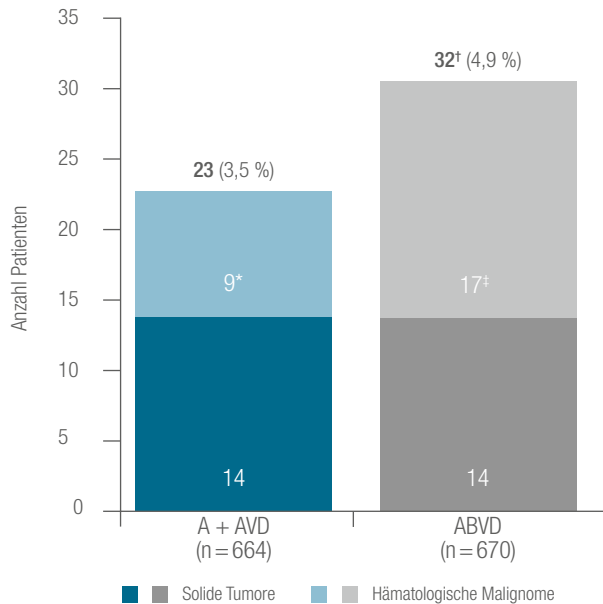


Behandlungsassoziierte interstitielle Lungentoxizität⁵



Erstlinientherapie

Weniger Sekundärmalignome im A + AVD vs. ABVD Arm⁷



* Umfasst 2 Fälle mit akuter myeloischer Leukämie und 6 Fälle mit B- oder T-Zell-Lymphomen;

† Beinhaltet 1 unbekanntes Malignom; ‡ Umfasst je 1 Fall mit akuter myeloischer Leukämie, akutem Promyelozytensyndrom und 13 Fälle mit B- oder T-Zell-Lymphomen.

Konsistente Daten zur Fertilität⁷

Schwangerschaften

- Die Fertilität der Patienten wurde zwar nicht gesondert untersucht. Jedoch wurden insgesamt 195 Schwangerschaften von Patienten und deren Partnern gemeldet (A + AVD: 114; ABVD: 81)
 - Patientinnen mit A + AVD und ABVD:
 - Schwangerschaften: 49 und 28
 - Lebendgeburten: 56 und 23
 - Partnerinnen von männlichen Patienten mit A + AVD und ABVD:
 - Schwangerschaften: 33 und 33
 - Lebendgeburten: 40 und 36
- In beiden Armen wurden keine Totgeburten gemeldet.
- Somit ist davon auszugehen, dass die Therapie mit A + AVD sehr wahrscheinlich nicht mit einer verminderten Fertilität assoziiert ist.⁷

Weniger Todesfälle unter A + AVD vs. ABVD⁷

Zusammenfassung der Todesursachen (Safety Population)*

	A + AVD	ABVD
Todesursache (Anzahl)	n = 662	n = 659
Jegliche Ursache	39 (5,9%)	64 (9,7%)
Hodgkin Lymphom oder damit assoziierte Komplikationen	32	45
Sekundäre Malignome	1	11
Andere Todesursache	47	58
Unbekannte Todesursache	1	5 [†]
Unfall oder Suizid	3	0
Covid-19	0	1
Herzversagen	1	1
Intrakranielle Blutung	1	0
Infektionen der unteren Atemwege	0	1

- Im A + AVD verstarben weniger Patienten an einem HL und krankheits- oder behandlungsassoziierten Komplikationen.

Mod. nach Ansell SM, et al. *N Engl J Med.* 2022.

* Die Safety Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

[†] Bei 2 Patienten im ABVD wurde unbestimmbare Todesursache angegeben, jedoch verstarben sie nach einem Progress der Erkrankung (dokumentiert durch Prüfarzt).

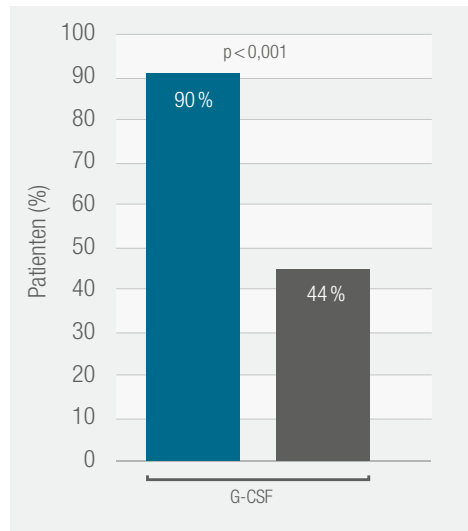
Anwendungshinweise

Empfehlung zur prophylaktischen Gabe von G-CSF in der Kombinationstherapie:¹

- Die primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) verbesserte die Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab vedotin plus AVD deutlich.¹
- In der ECHELON-1-Studie erhielten 83 von 662 Patienten im A + AVD-Arm eine Prophylaxe mit G-CSF. Diese Patientengruppe hatte im Vergleich zur Gesamtpopulation⁹
 - **weniger** Neutropenien und weniger febrile Neutropenien (35 % vs. 73 %),
 - **weniger** Neutropenien \geq Grad 3 (29 % vs. 70 %),
 - **keine** neutropenieassoziierten Todesfälle,
 - **weniger** Dosisverzögerungen und weniger Dosisreduktion (20 % vs. 26 %).
- Primäre Prophylaxe mit G-CSF wurde in der ECHELON-1-Studie definiert als G-CSF-Gabe bis Tag 5 der Behandlung, wobei Tag 1 den Start der Behandlung darstellt.⁹
- Von den 83 Patienten, die in der ECHELON-1-Studie primäre Prophylaxe mit G-CSF erhielten, wurden 34 % der Patienten mit pegyliertem G-CSF und 73 % mit nicht-pegyliertem G-CSF behandelt.
Die erste prophylaktische Behandlung mit G-CSF erfolgte im Median an Tag 2 (Range: 1–7).⁹

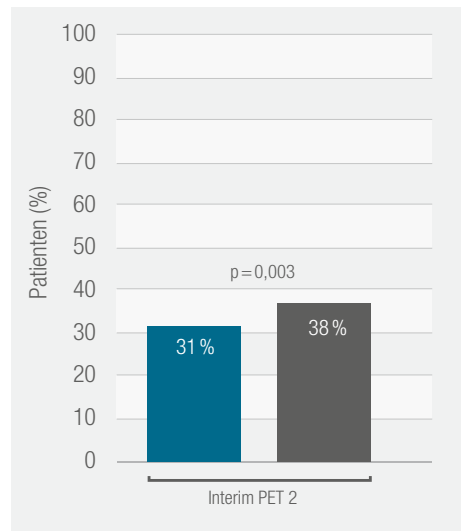
A + AVD in der Praxis: Patienten-Charakteristika und Learnings¹⁰

Den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) erhielten mehr A + AVD-Patienten als ABVD-Patienten.



Erstellt nach Phillips T et al. ASH 2020; Poster #2499.

Eine Interim-PET2 wird bei weniger als 50 % der Patienten angewendet – unabhängig von einer A + AVD- oder ABVD-Therapie.



Erstellt nach Phillips T et al. ASH 2020; Poster #2499.

- Retrospektive Kohortenstudie (Einschluss: März 2018 bis Januar 2020) mit insgesamt 4.259 erwachsenen HL-Patienten
- 1.002 Patienten, die A + AVD erhielten, waren im Durchschnitt älter und hatten mehr Komorbiditäten als die Patienten in der ECHELON-1-Studie.
- Von den Patienten mit einer Folge-therapie erhielten 43 % der ABVD-Patienten und 19 % der A + AVD-Patienten Brentuximab vedotin.

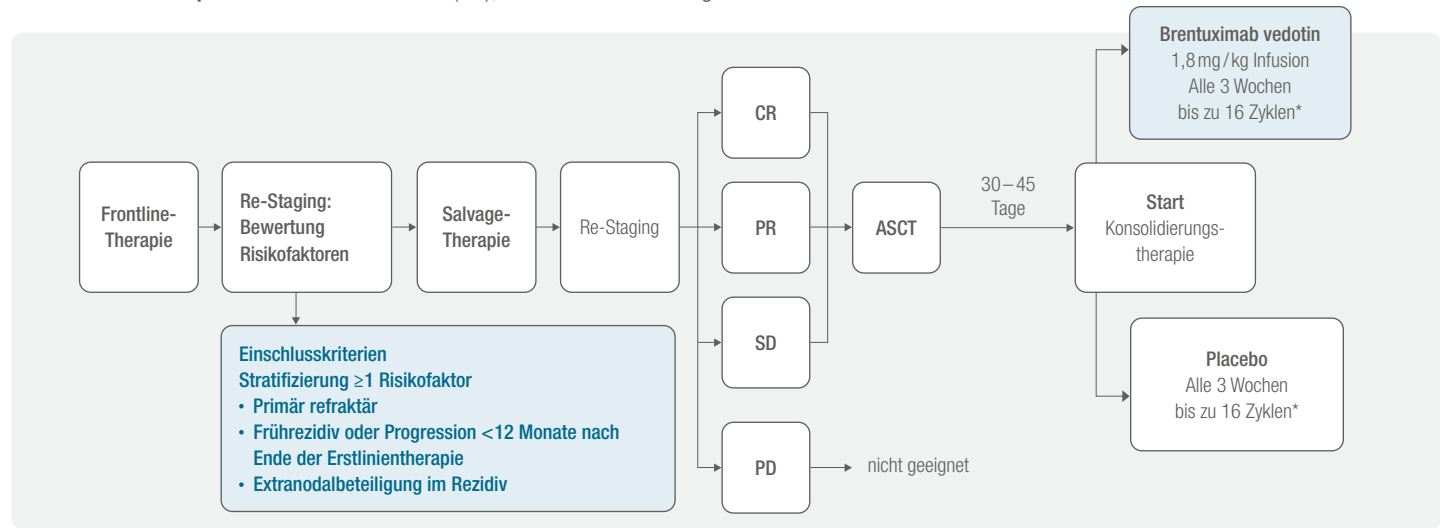
■ A+AVD (n=1.002) ■ ABVD (n=1.002)

Konsolidierungstherapie

Zulassung für Hochrisikopatienten mit HL nach ASCT^{1,11}

ADCETRIS® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT.¹

- Internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte **Phase-III-Studie:** ADCETRIS® (n = 165) vs. Placebo (n = 164)^{1,11}
- **Primärer Endpunkt:** progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Independent Review Facility (IRF)¹¹
- **Sekundäre Endpunkte:** Gesamtüberleben (OS); Sicherheit und Verträglichkeit¹¹

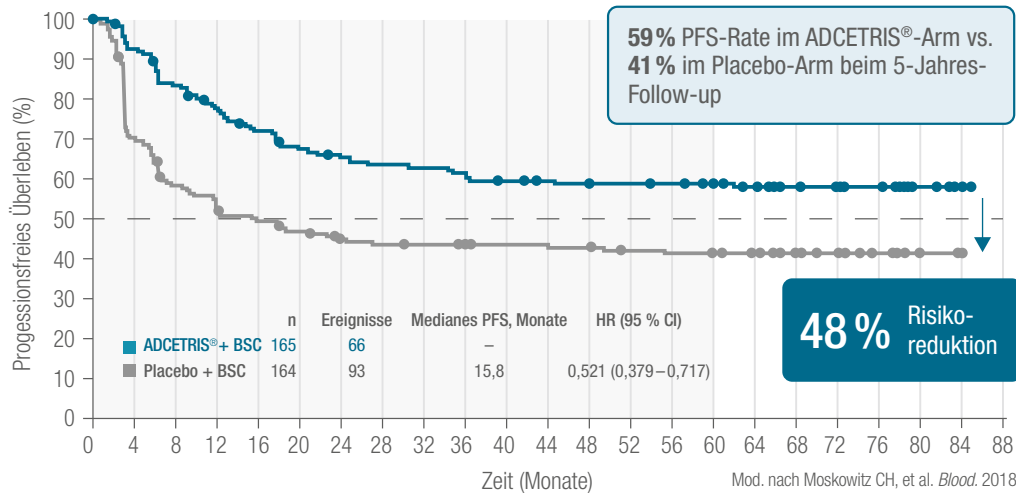


Mod. nach Moskowitz CH, et al. *Lancet*. 2015.

* Bis zu Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit

48 % Reduktion des Rezidiv- oder Progressrisikos beim 5-Jahres-Follow-up¹²

Progressionsfreies Überleben gemäß Prüferzt^{1,12}



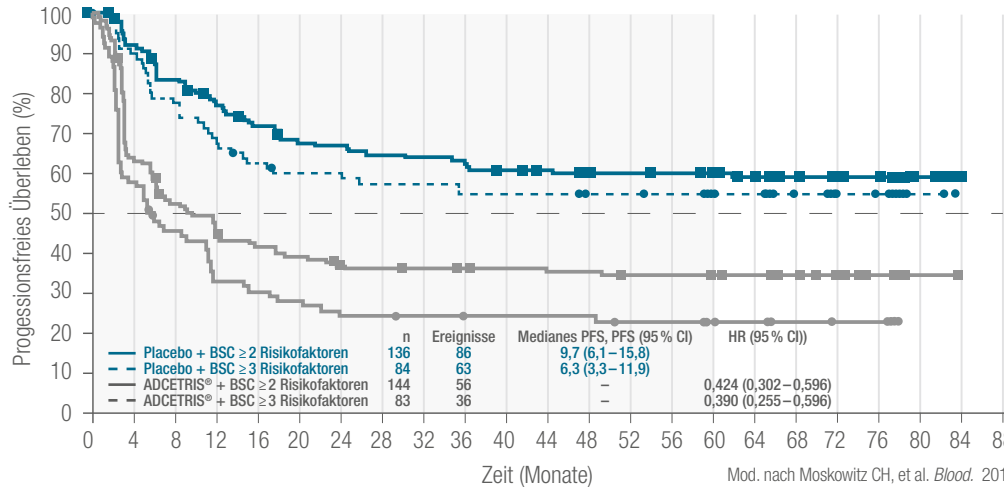
Medianes PFS	5-Jahres-Daten: PFS-Rate
ADCETRIS®: Noch nicht erreicht (HR: 0,52)	59 %
Placebo: 15,8 Monate	41 %

Patienten unter Risiko (Ereignisse)

ADCETRIS® + BSC	165 (0)	149 (12)	133 (27)	122 (36)	112 (45)	104 (52)	100 (55)	97 (58)	96 (59)	94 (61)	90 (64)	87 (64)	84 (65)	83 (65)	82 (65)	78 (65)	66 (66)	47 (66)	43 (66)	26 (66)	7 (66)	3 (66)	0 (66)
Placebo + BSC	164 (0)	113 (48)	92 (67)	83 (76)	77 (81)	72 (85)	66 (88)	64 (90)	62 (90)	61 (90)	59 (90)	58 (91)	58 (91)	55 (92)	54 (93)	52 (93)	44 (93)	32 (93)	27 (93)	17 (93)	2 (93)	1 (93)	0 (93)

Konsolidierungstherapie

Die deutschen Onkopedia Leitlinien empfehlen bei Patienten mit einem Risikofaktor eine Konsolidierungstherapie mit ADCETRIS®¹³



Patienten unter Risiko (Ereignisse ≥ 2 Risikofaktoren)

■ Placebo + BSC	136 (0)	85 (48)	68 (63)	59 (72)	53 (77)	50 (80)	45 (83)	44 (84)	43 (84)	42 (84)	41 (84)	40 (85)	40 (85)	38 (86)	38 (86)	36 (86)	30 (86)	23 (86)	20 (86)	11 (86)	1 (86)	0 (86)	0 (86)
■ ADCETRIS + BSC	140 (0)	130 (11)	117 (23)	107 (31)	98 (39)	91 (45)	90 (46)	87 (49)	86 (50)	85 (51)	81 (54)	78 (54)	75 (55)	74 (55)	73 (55)	70 (55)	59 (56)	42 (56)	38 (56)	23 (56)	6 (56)	2 (56)	0 (56)

Patienten unter Risiko (Ereignisse ≥ 3 Risikofaktoren)

● Placebo + BSC	84 (0)	49 (34)	36 (45)	29 (52)	24 (57)	22 (59)	20 (61)	19 (62)	18 (62)	18 (62)	17 (62)	17 (62)	17 (62)	15 (63)	15 (63)	14 (63)	11 (63)	9 (63)	9 (63)	6 (63)	0 (63)	0 (63)	0 (63)
● ADCETRIS + BSC	82 (0)	73 (7)	63 (17)	56 (24)	49 (30)	46 (32)	46 (32)	44 (34)	44 (34)	44 (34)	42 (36)	42 (36)	41 (36)	40 (36)	39 (36)	38 (36)	31 (36)	26 (36)	24 (36)	15 (36)	3 (36)	1 (36)	0 (36)

Welche Risikofaktoren sprechen für eine Konsolidierungstherapie?

Einschlusskriterien AETHERA¹¹

- Primär refraktär
- Frührezidiv oder Progression <12 Monate nach Ende der Erstlinientherapie
- Extranodalbeteiligung im Rezidiv

Zusätzliche Risikofaktoren basierend auf post-hoc-Risikofaktoranalysen AETHERA^{1*}

- Partielles Ansprechen (PR) oder Krankheitsstabilisierung (SD) als bestes Ansprechen auf die letzte Salvage-Therapie laut CT- und/oder PET-Scan
- B-Symptomatik bei Rezidiv vor der ASCT
- Zwei oder mehr vorausgehende Salvage-Therapien

Weitere Risikofaktoren gemäß Leitlinie⁴

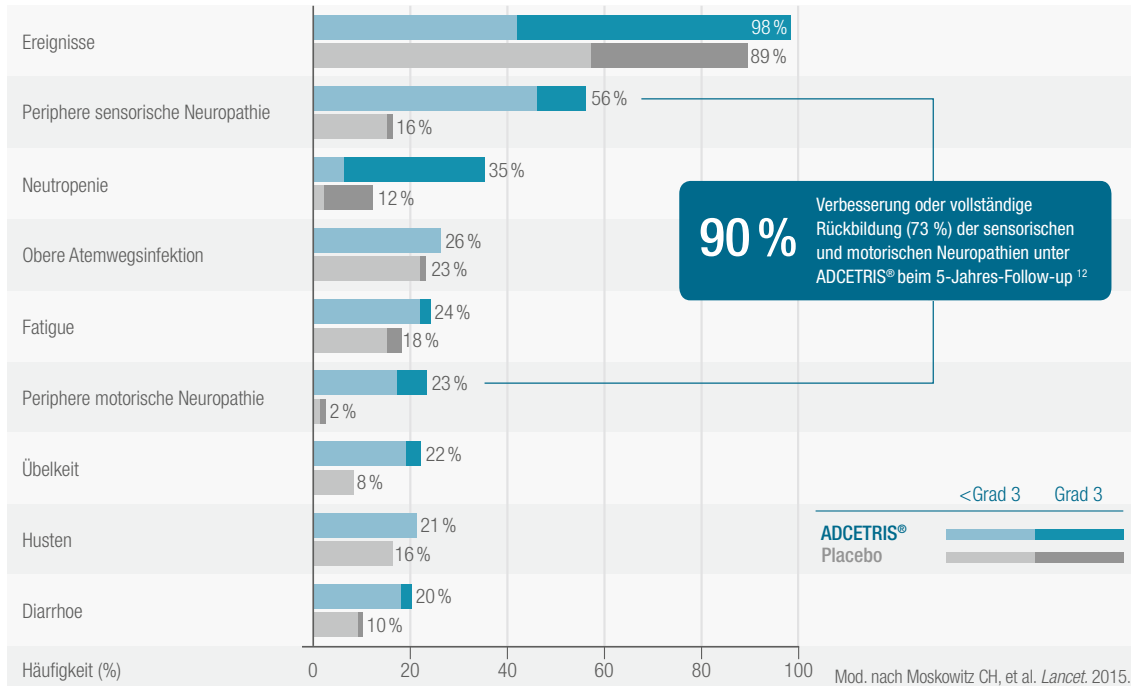
- Stadium IV bei Rezidiv
- Primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate)
- ECOG Status ≥ 1
- Bulk ≥ 5cm
- Schlechtes Ansprechen auf die Salvage-Therapie

* Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen deuten auf einen größeren klinischen Nutzen bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren hin, wobei zwischen den einzelnen Risikofaktoren keine Unterschiede bestehen.

Konsolidierungstherapie

Gute Verträglichkeit von ADCETRIS® in der Konsolidierungstherapie¹¹

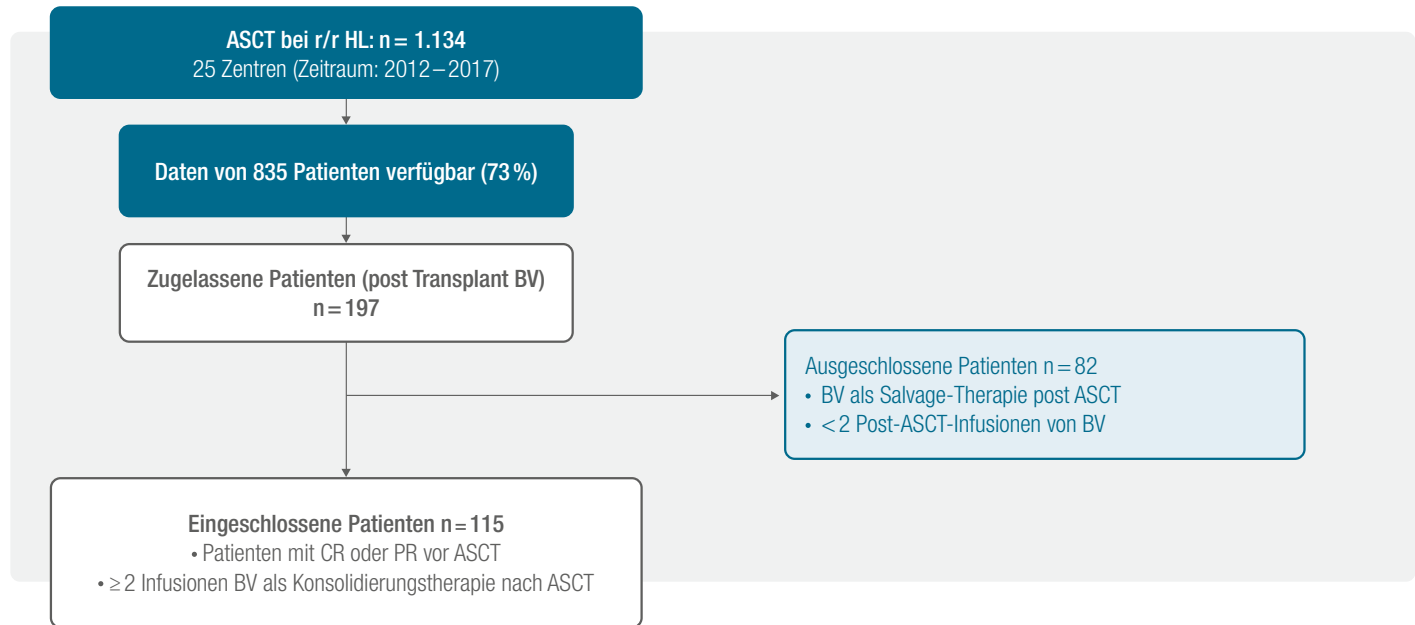
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$



Keine unerwünschten Ereignisse Grad 4¹¹

Gute Ergebnisse der AETHERA-Studie konnten im Real-Life-Setting bestätigt werden¹⁴

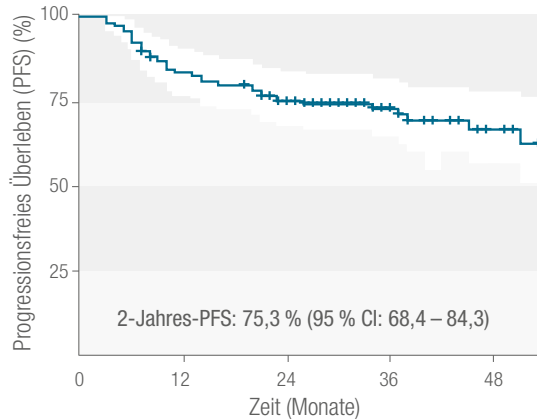
Studiendesign AMAHRELIS-Studie



Konsolidierungstherapie

2-Jahres-Daten der RWE-Studie AMAHRELIS bestätigten die Ergebnisse der AETHERA-Studie¹⁴

2-Jahres-PFS bei 75 %

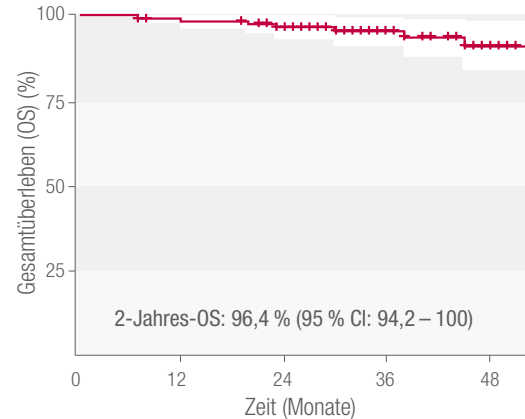


Patienten unter Risiko (Ereignisse)

115	94	79	42	19
-----	----	----	----	----

Mod. nach Marouf A, et al. *Haematologica*. 2022.

2-Jahres-OS bei 96 %



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

115	112	101	57	28
-----	-----	-----	----	----

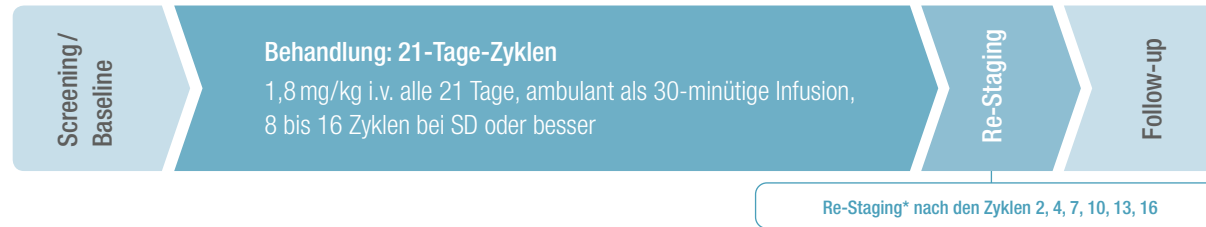
Mod. nach Marouf A, et al. *Haematologica*. 2022.

Chance auf Heilung durch ADCETRIS® für CR-Patienten mit r/r HL¹⁵

Phase-II-Studie mit ADCETRIS® bei erwachsenen Patienten mit r/r HL (n = 102)^{15,16}

Einschlusskriterien:

- Rezidiertes oder refraktäres CD30+ HL
- Messbare Erkrankung $\geq 1,5$ cm
- Vorbehandlung mit ASCT
- Alter ≥ 12 Jahre
- ECOG Performance Status 0–1



- **Primärer Endpunkt:** Objektive Gesamtansprechrate (ORR)**
- **Sekundäre Endpunkte:** Komplettansprechen (CR), Dauer des Ansprechens (DOR)** , progressionsfreies Überleben (PFS)** , Gesamtüberleben (OS), Sicherheit
- **Mediane Beobachtungszeit:** 35,1 Monate (Bereich: 1,8–72,9)
- 102 intensiv vorbehandelte Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Hodgkin Lymphom

* Überarbeitete Response-Kriterien für maligne Lymphome; Post-Baseline-Scans waren nur nach den Zyklen 4 und 7 gefordert.

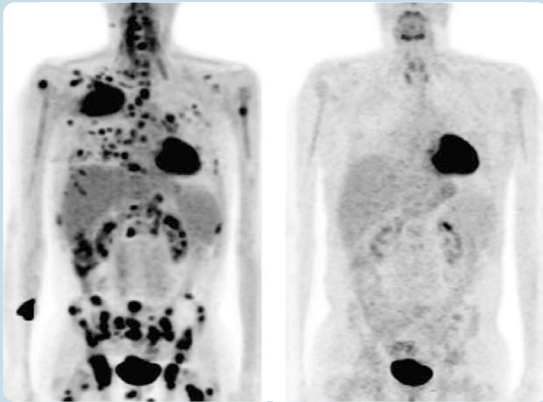
** Beurteilt gemäß IRF

Rezidivtherapie

Klinische Ergebnisse von ADCETRIS® beim r/r HL^{1,15}

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie wurden 102 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären (r/r) Hodgkin Lymphom (HL) mit ADCETRIS® behandelt.

Beispiel



Baseline

CR

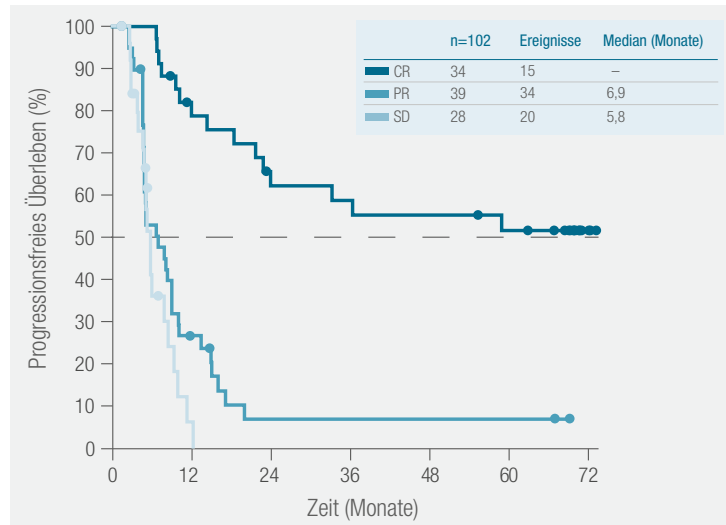
Gesamtansprechen
(CR + PR + Krankheitsstabilisierung)

96 %

PET-SCAN von einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen wurde.

Über 1/3 der behandelten r/r HL Patienten mit CR unter ADCETRIS® konnten als geheilt betrachtet werden¹⁵

Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom besten Ansprechen



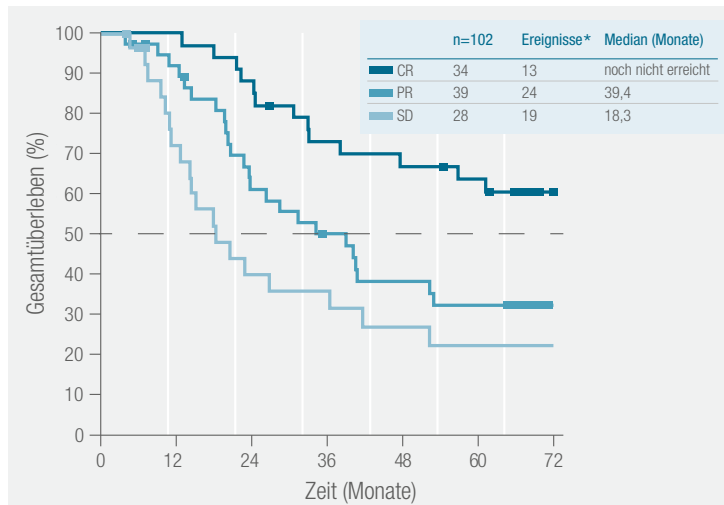
Mod. nach Chen R, et al. *Blood*. 2016.

- 15 Patienten waren am Studienende in Remission.
- 13 Patienten erreichten eine CR (mit im Median 14 Zyklen ADCETRIS®).
- Die Mehrheit der Patienten mit CR und in Remission am Studienende erreichte die CR bis zum Ende des 7. Behandlungszyklus, ein Patient erreichte die CR im 16. Zyklus.
- 4 Patienten erhielten eine konsolidierende allo SCT, 9 Patienten erhielten keine weitere Krebstherapie nach ADCETRIS®.
- 2 Patienten in Remission am Studienende erreichten eine PR unter ADCETRIS® (mit im Median 6,5 Zyklen ADCETRIS®), diese beiden Patienten erreichten nach einer allogenen SCT eine CR.

Rezidivtherapie

OS in Abhängigkeit vom besten Ansprechen beim r/r HL¹⁵

- Geschätztes Gesamtüberleben unter ADCETRIS® nach 5 Jahren: **41 %**



Mod. nach Chen R, et al. *Blood*. 2016.

- Medianes PFS: **9,3 Monate**
- Medianes OS: **40,5 Monate**

- Mediane Ansprechdauer bei Patienten mit CR noch nicht erreicht
- Von den 34 Patienten mit Komplettansprechen waren 13 Patienten bei Studienende noch in Follow-up und Remission (38 %)

1/3 der Patienten erzielte eine CR.

CR-Patienten:

- **64 %** geschätztes **OS** nach 5 Jahren
- **52 %** geschätztes **PFS** nach 5 Jahren

* Beurteilt gemäß IRF

Jeder dritte HL-Patient mit CR konnte als geheilt betrachtet werden¹⁵

Erwachsene Patienten mit CR (n = 34)



davon 4 mit weiterer Behandlung*

davon 9 ohne weitere Behandlung

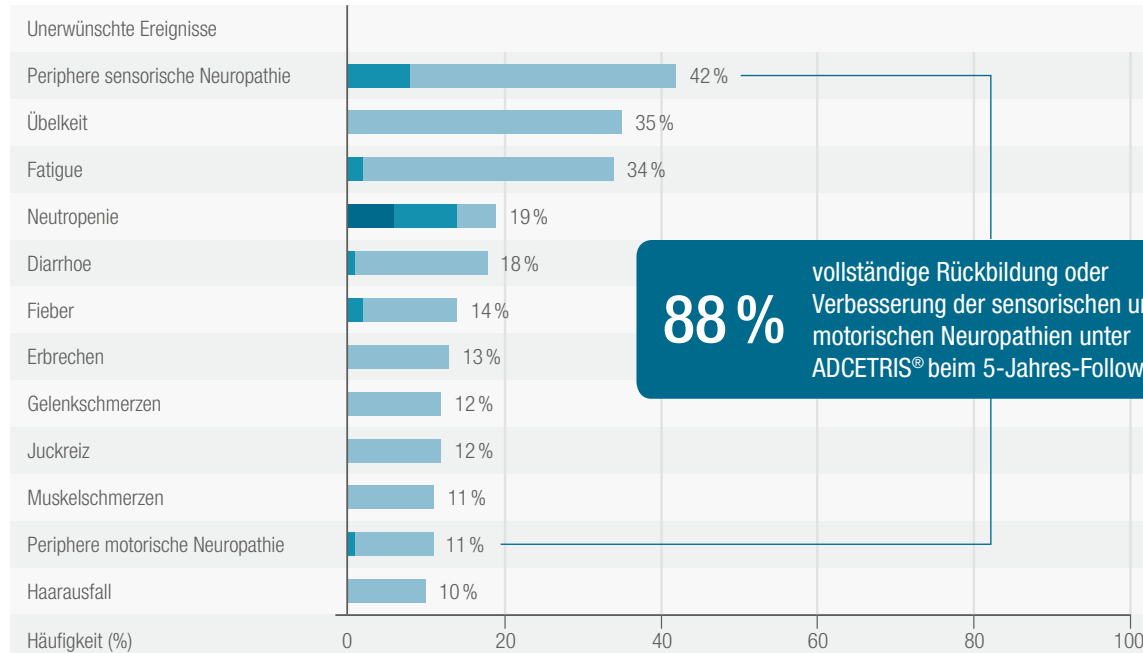
- Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht.



* Transplantation

Rezidivtherapie

Gute Verträglichkeit von ADCETRIS® beim r/r HL^{15,16}



88 %

vollständige Rückbildung oder
Verbesserung der sensorischen und
motorischen Neuropathien unter
ADCETRIS® beim 5-Jahres-Follow-up¹⁵

<Grad 3 Grad 3 Grad 4

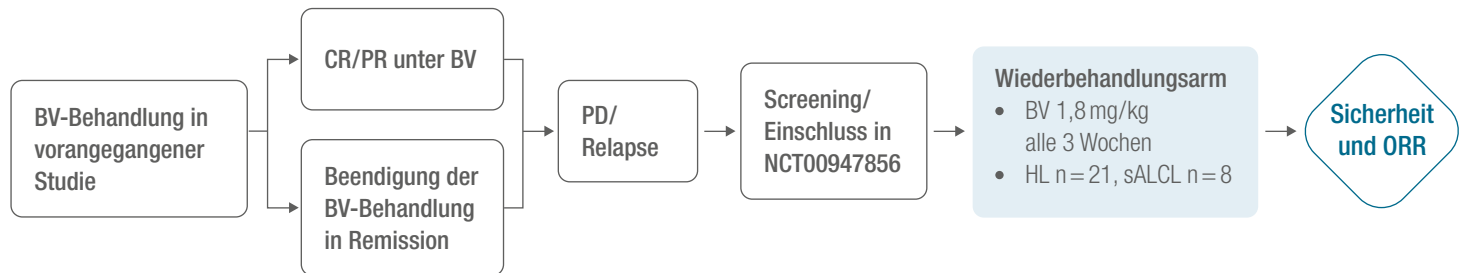
Mod. nach Younes A, et al. *J Clin Oncol.* 2012.

Brentuximab vedotin

ADCETRIS® im Retreatment

Offene, multizentrische Phase-II-Studie bei Patienten mit CD30-positiven hematologischen malignen Erkrankungen¹⁷

- Unverblindete, multizentrische Studie
- 1,8 mg/kg Brentuximab vedotin alle 3 Wochen; 30 min Infusion
(mit Ausnahme eines Patienten, der 1,2 mg/kg Brentuximab vedotin erhielt)
- Im Median 7 Zyklen (Bereich: 2 bis 37 Zyklen)
- Therapieansprechen wurde durch Prüfarzt bestimmt (gemäß Cheson 2007*)



* Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, Volume 25, No 5, (February 10), 2007: pp. 579–586.

Retreatment

Wirksame Therapieoption in der Wiederholungsbehandlung bei r/r HL und r/r sALCL¹⁷

BV-Retreatment (ADCETRIS®)	r/r HL (n = 20)	r/r sALCL (n = 8)	Gesamt (n = 28)
ORR (CR + PR), n (%)	12 (60)	7 (88)	19 (68)
Komplettremission (CR)	6 (30)	5 (63)	11 (39)
Partielle Remission (PR)	6 (30)	2 (25)	8 (29)
Stabilisierung	4 (20)	0	4 (14)
Progression	4 (20)	1 (13)	5 (18)
OR-Dauer bei Therapieansprechen, Median (95 % CI) in Monaten	9,2 (2,1; -)	12,3 (6,6; -)	
Progressionsfreies Überleben, Median (95 % CI) in Monaten	9,9 (3,4;13,4)	12,9 (1,4;18,5)	

r/r HL

- ORR-Rate: 60%
- CR: 30%

r/r sALCL

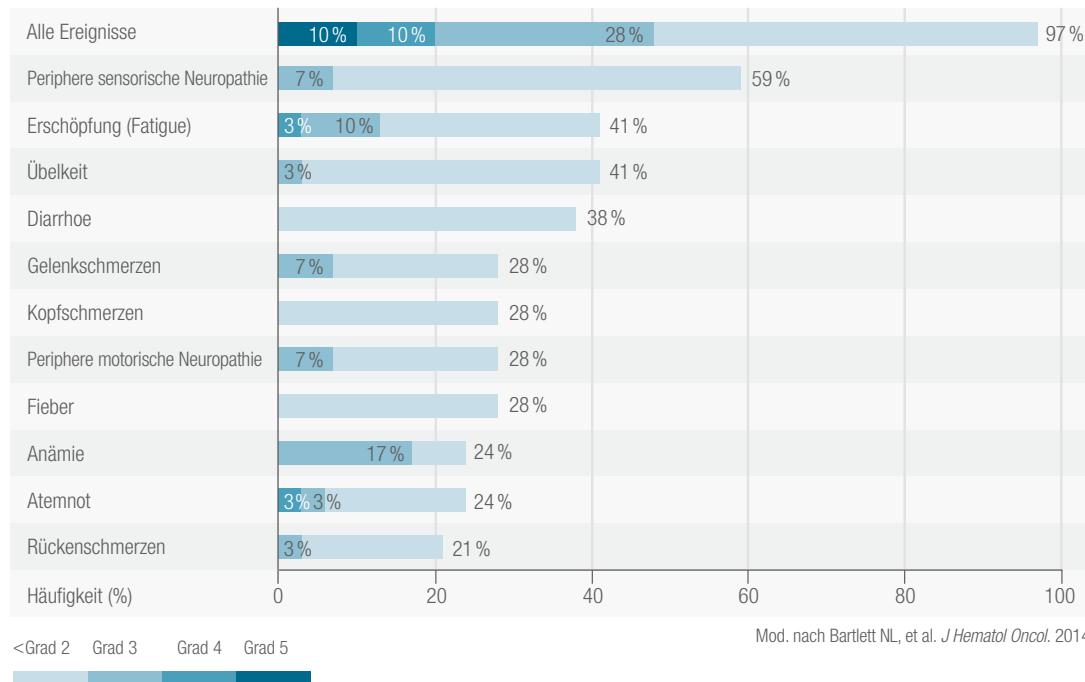
- ORR-Rate: 88%
- CR: 63%

Gesamt

- ORR-Rate: 68%
- CR: 39%

Retreatment

BV-Wiederbehandlung zeigt vergleichbare Sicherheit wie nach BV-Erstbehandlung¹⁷



Unerwünschte Ereignisse entsprachen in ihrer Art und Häufigkeit denen in den Zulassungsstudien. Kumulative Effekte traten teilweise bei peripherer Neuropathie auf.

ADCETRIS® kann wiederholt in verschiedenen Therapielinien bei erwachsenen Patienten mit HL oder sALCL eingesetzt werden.

Therapieoptionen beim sALCL^{1,18}

Einsatz von ADCETRIS® beim systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)

Erstlinientherapie¹

z.B.

ADCETRIS® + CHP

±

CHOP bzw.
CHOEP

±

HDCT

mit

ASCT

±

RTx

Beispiele für Optionen in weiteren Linien¹⁸

ADCETRIS®

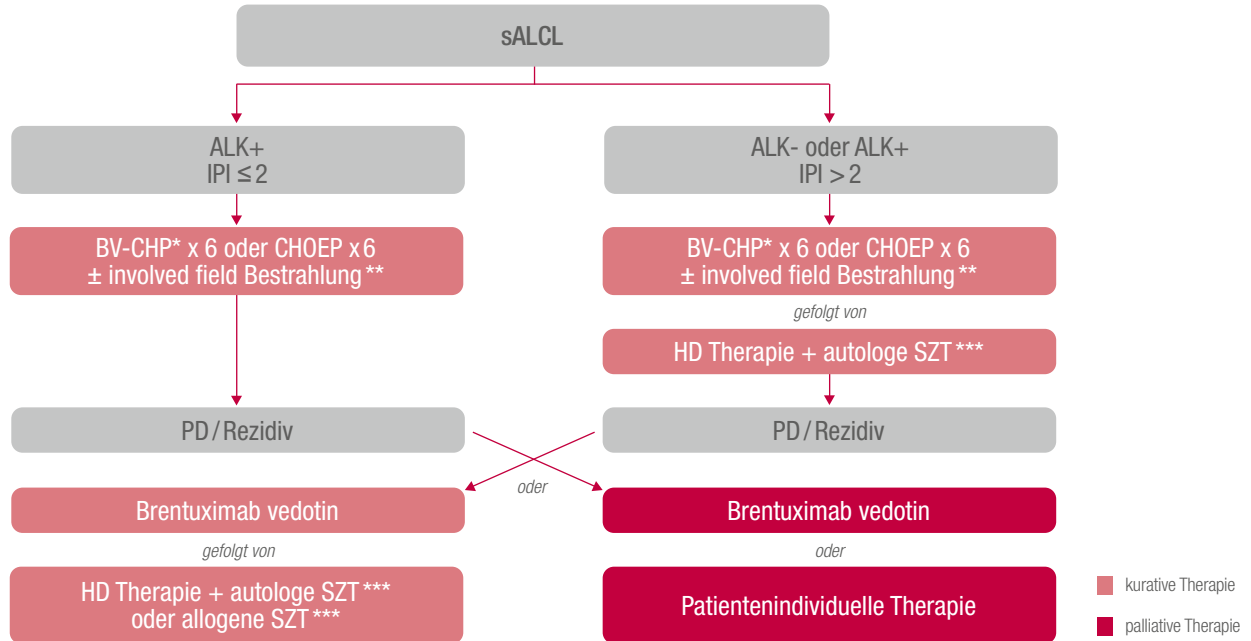
unabhängig vom ALK-Status

Retreatment

ADCETRIS®

Patientenindividuelle Therapie
(z. B. HDCT mit ASCT, RIC mit alloSCT)

Therapiealgorithmus beim sALCL: Onkopedia-Leitlinie¹⁸



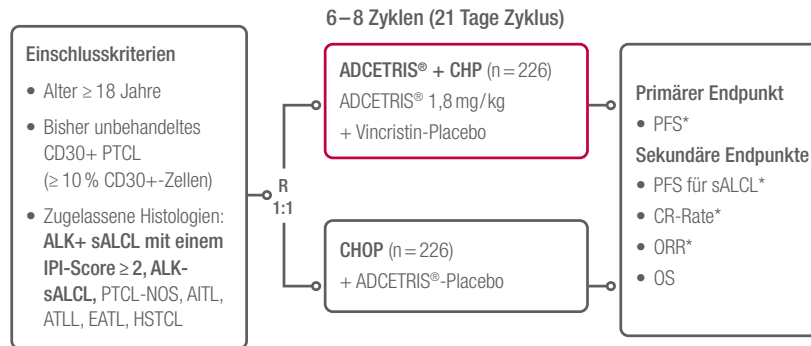
* Für Patienten die für eine HD als geeignet eingestuft wurden, wird als primäre Therapie BV-CHP eingesetzt.

** Einsatz nach individueller Entscheidung; hinsichtlich der generellen Rolle und bzgl. des Zeitpunktes im Kontext einer autologen Transplantation gibt es keine gesicherten Evidenzen. Im Falle einer autologen Transplantation ist die Bestrahlung vor oder nach der Transplantation möglich.

*** Als HD Therapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen, für eine allogene SZT gibt es in dieser Situation derzeit keine unterstützenden Daten. In CR2 oder PR2 sollte für geeignete Patienten die allogene SZT angestrebt werden, die autologe SZT nur bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung.

ECHELON-2: Erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Doppel-Dummy-Phase-III-Studie, die einen Gesamtüberlebensvorteil von A + CHP gegenüber CHOP beim sALCL zeigen konnte¹⁹

Studiendesign ECHELON-2 n = 452 Patienten



Das vorgegebene Rekrutierungsziel der ECHELON-2-Studie für sALCL-Patienten lag bei 75% (± 5%).

Mod. nach Horwitz S, et al. *Lancet*. 2019.

Diagnose	A + CHP (n = 226)	CHOP (n = 226)
sALCL	162 (72%)	154 (68%)
ALK+ sALCL	49 (22%)	49 (22%)
ALK- sALCL	113 (50%)	105 (46%)
PTCL-NOS	29 (13%)	43 (19%)
AITL	30 (13%)	24 (11%)
ATLL	4 (2%)	3 (1%)
EATL	1 (0%)	2 (1%)

Mod. nach Horwitz S, et al. *Lancet*. 2019.

IPI Score (sALCL-Patienten)	A + CHP (n = 162)	CHOP (n = 154)
0	7 (4%)	14 (9%)
1	34 (21%)	18 (12%)
2	58 (36%)	60 (39%)
3	37 (23%)	40 (26%)
4	22 (14%)	16 (10%)
5	4 (2%)	6 (4%)

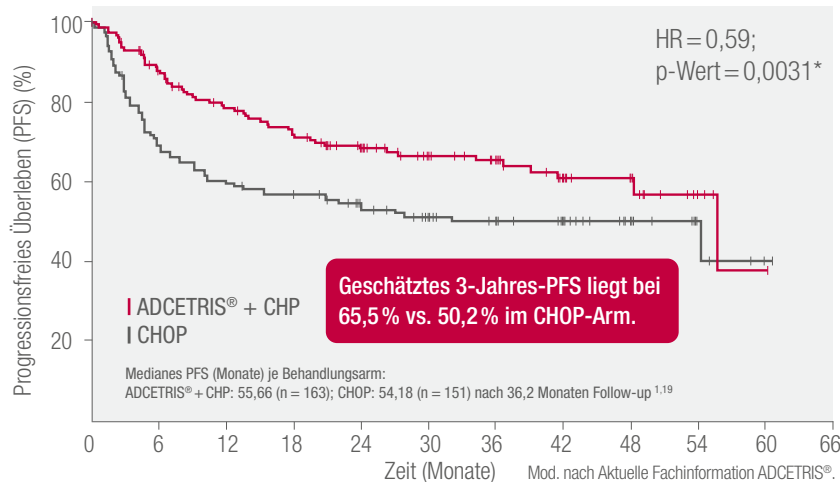
Mod. nach Aktuelle Fachinformation ADCETRIS®.

* nach BICR

Erstlinientherapie

A + CHP: Deutlich verbessertes PFS mit einer Risikoreduktion von 41 % gegenüber Patienten im CHOP-Arm¹

PFS (sALCL-Patienten)



- Beide sALCL-Subpopulationen (ALK+ und ALK-) zeigten ein verbessertes PFS mit A+CHP vs. CHOP.²²
- Bei den insgesamt 98 in der Studie eingeschlossenen Patienten mit einem ALK+ sALCL lag die HR bei 0,29 (0,11–0,79).
- Bei den insgesamt 218 in der Studie eingeschlossenen Patienten mit einem ALK- sALCL lag die HR bei 0,65 (0,44–0,95).

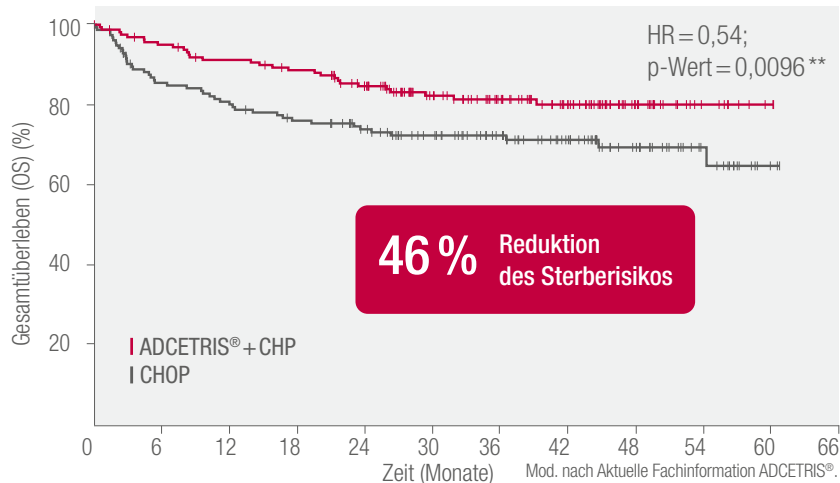
Patienten unter Risiko (Ereignisse)

ADCETRIS® + CHP	163	135	117	106	8	64	50	28	17	5	2	0
CHOP	151	101	89	82	64	53	44	30	16	5	1	0

* nach BICR

A + CHP: Besseres Gesamtüberleben mit 46% Reduktion des Sterberisikos gegenüber CHOP^{1*}

OS (sALCL-Patienten)



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

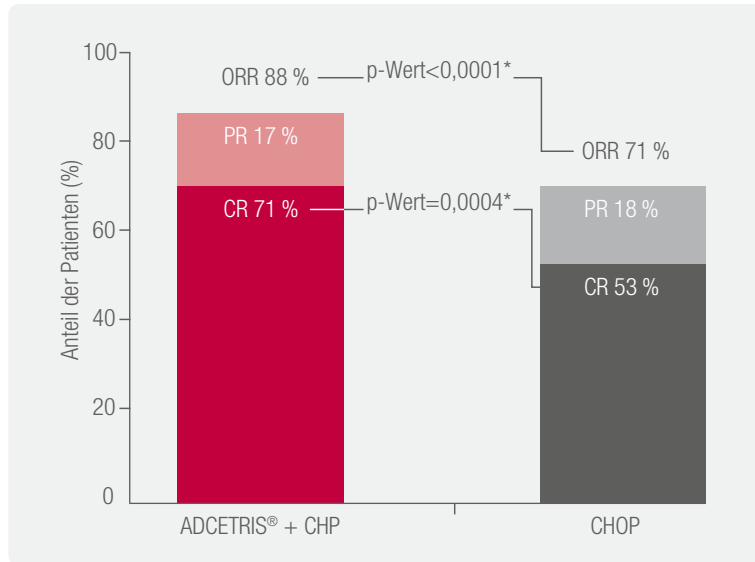
ADCETRIS® + CHP	162	151	143	137	121	93	75	53	26	9	2	0
CHOP	154	127	119	111	99	85	70	51	30	15	2	0

* OS ITT-Population (präspezifizierte Interimsanalyse Key sekundärer Endpunkt): HR = 0,66 [95 % CI: 0,46; 0,95], p-Wert = 0,0244; OS sALCL-Population (nicht präspezifizierte Sensitivitätsanalyse für die zulassungsrelevante Population): HR = 0,54; [95 % CI: 0,34; 0,87], p-Wert = 0,0096.; ** deskriptiver p-Wert

Erstlinientherapie

Rate der kompletten Remission: 71 % bei A + CHP vs. 53% mit CHOP^{1*}

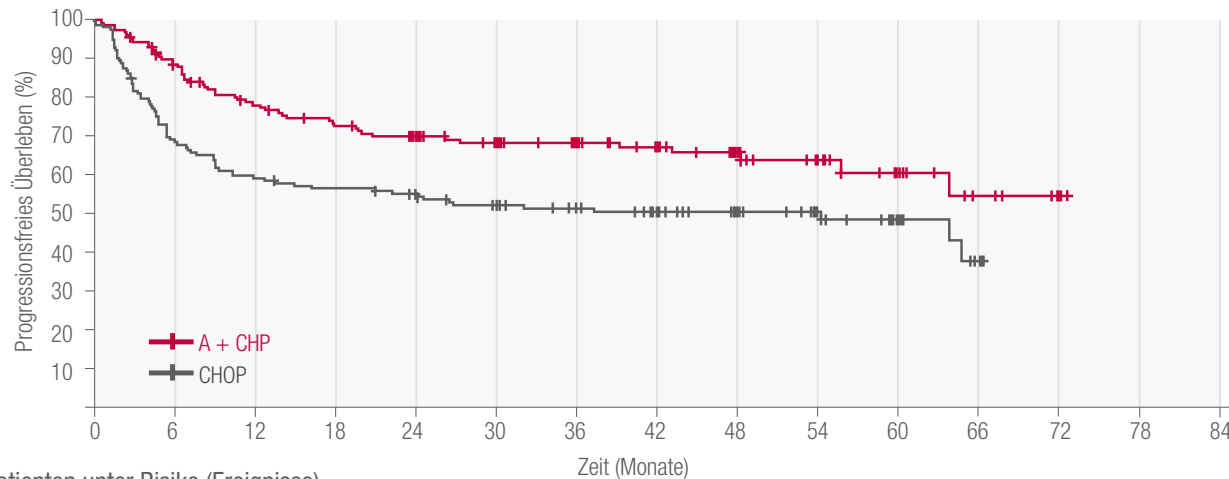
Ansprechraten (sALCL-Patienten)



Mod. nach Aktuelle Fachinformation ADCETRIS®.

* deskriptiver p-Wert

A + CHP zeigt klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS bei sALCL-Patienten nach 5 Jahren²⁰



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
—+ A + CHP	162 (0)	136 (18)	117 (34)	107 (42)	95 (46)	81 (48)	67 (48)	55 (49)	33 (50)	23 (51)	15 (52)	7 (53)	2 (53)	0 (53)	0 (53)
—+ CHOP	154 (0)	103 (48)	89 (62)	84 (66)	75 (69)	68 (72)	57 (73)	48 (74)	38 (74)	26 (74)	16 (75)	4 (77)	0 (77)	0 (77)	0 (77)

Mod. nach Horwitz S, et al. *Ann Oncol.* 2022.

	n	Ereignisse	Median (Monate)	HR (95% CI)	p-Wert*
A + CHP	162	53	-	0,55 (0,39; 0,79)	0,0009
CHOP	154	77	54,18		

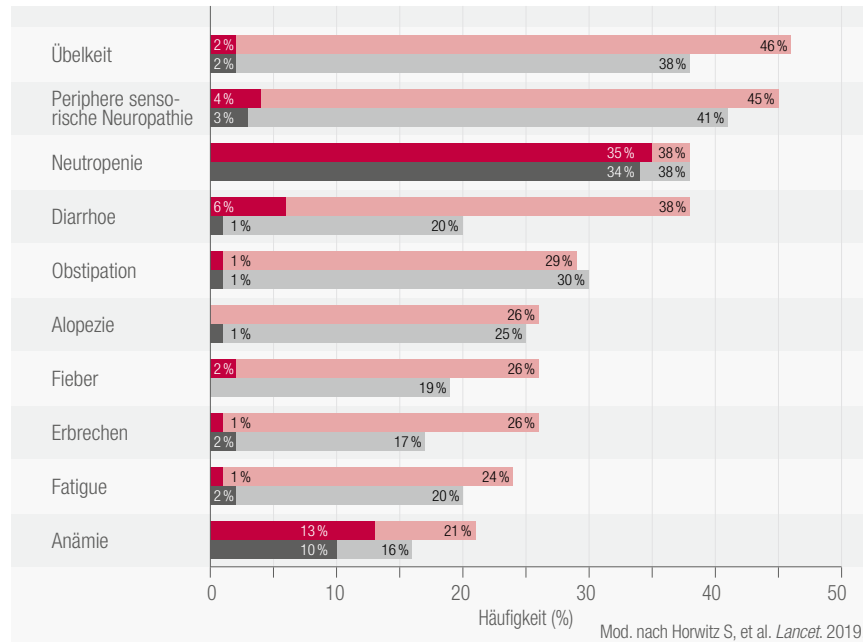
5-Jahres Gesamtüberleben: 34 % Reduktion des Sterberisikos bei sALCL-Patienten mit A + CHP gegenüber CHOP²⁰

Erstlinientherapie

A + CHP: Vergleichbares Verträglichkeitsprofil zu CHOP¹⁹

Verträglichkeitsprofil (ITT-Population)

Therapiebedingte, unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$



■ Alle Grade ■ Grade ≥ 3 **ADCETRIS® + CHP-Arm**
■ Alle Grade ■ Grade ≥ 3 **CHOP-Arm**

Periphere Neuropathie

- Ähnliche Raten:
52 % unter A + CHP vs. 55 % unter CHOP
– Bei der letzten Nachuntersuchung waren 72 % der PN im A + CHP-Arm abgeklungen oder hatten sich verbessert.²⁰

Neutropenien

- Die \geq Grad-3-Neutropenie-Rate unter ADCETRIS® + CHP war mit einer G-CSF-Primärprophylaxe niedriger (13 %) als ohne Prophylaxe (45 %).^{21 *}

Febrile Neutropenie

- Die Rate der febrilen Neutropenien war ähnlich:
18 % unter A + CHP vs. 15 % unter CHOP.¹⁹
- Bei 14 Patienten wurden sekundäre Malignome festgestellt: 6 im A + CHP-Arm und 8 im CHOP-Arm.²⁰

* Die Primärprophylaxe mit G-CSF wird für alle Patienten, die mit ADCETRIS® in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden, empfohlen, beginnend mit der ersten Dosis.¹

Behandlung mit ADCETRIS® nach Erstlinientherapie²⁰

Wiederholungsbehandlung mit ADCETRIS® im A + CHP-Arm

	sALCL n=19
Ansprechrate, n (%)	12 (63)
CR	8 (42)
PR	4 (21)

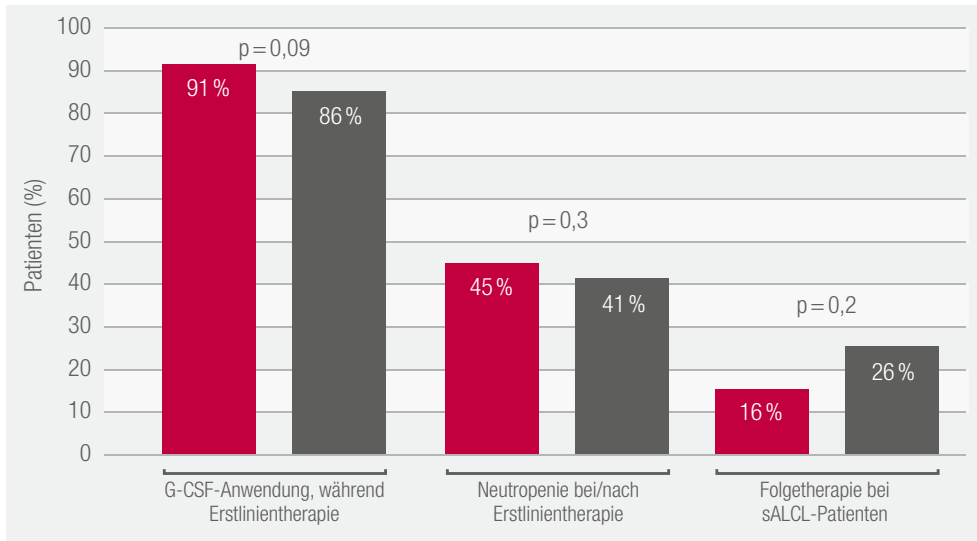
ADCETRIS®-Behandlung im CHOP-Arm

	sALCL n=39
Ansprechrate, n (%)	23 (59)
CR	12 (31)
PR	11 (28)

Erstlinientherapie

A + CHP in der Praxis: Patienten-Charakteristika und Learnings²²

- Retrospektivem Kohortenstudie (Einschluss: November 2018 bis Januar 2020) mit insgesamt 755 Patienten mit peripherem T-Zell Lymphom
- 335 Patienten, die A+CHP erhielten, waren im Durchschnitt älter und hatten mehr Komorbiditäten als die 420 Patienten in der CHOP-Kohorte.
- Von den 335 mit A+CHP behandelten Patienten waren 54% sALCL-Patienten, von den 420 mit CHOP behandelten Patienten waren 8,3% sALCL-Patienten.
- 91% der A+CHP-Patienten und 86% der CHOP-Patienten erhielten G-CSF.



- 91% der A+CHP-Patienten und 86% der CHOP-Patienten erhielten G-CSF.
- Von den Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, wurden 32% mit A+CHP und 23% der CHOP-Patienten mit ADCETRIS® behandelt.

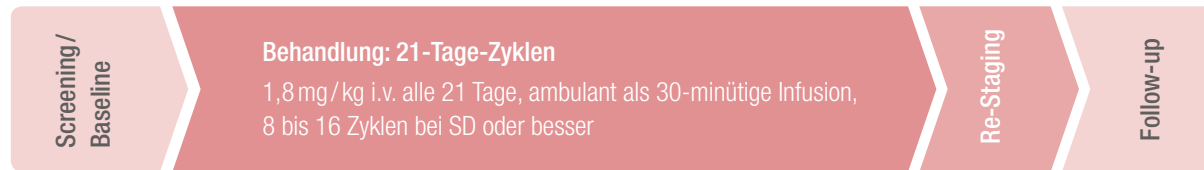
■ A+CHP (n=335) ■ CHOP (n=420)

Chance auf Heilung durch ADCETRIS® bei CR-Patienten mit r/r sALCL

Phase-II-Studie mit ADCETRIS® bei erwachsenen Patienten mit r/r sALCL (n = 58)^{1,23,24}

Einschlusskriterien:

- Rezidiertes oder refraktäres CD30+ sALCL
- Messbare Erkrankung $\geq 1,5$ cm und FDG-avid
- Alter ≥ 12 Jahre
- ECOG 0-1



- Mediane Beobachtungszeit: 71,4 Monate (Bereich: 0,8–82,4)
- Primärer Endpunkt: Objektive Gesamtansprechrate (ORR)**
- Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)
Gesamtansprechrate (ORR) **, progressionsfreies Überleben (PFS)** , Dauer des Ansprechens (DOR)

Von den 58 eingeschlossenen Patienten hatten 72 % (n = 42) eine ALK-negative Erkrankung.

* Ermittelt durch die überarbeiteten Response-Kriterien für maligne Lymphome; nach den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 wurde die Response via CT erfasst.

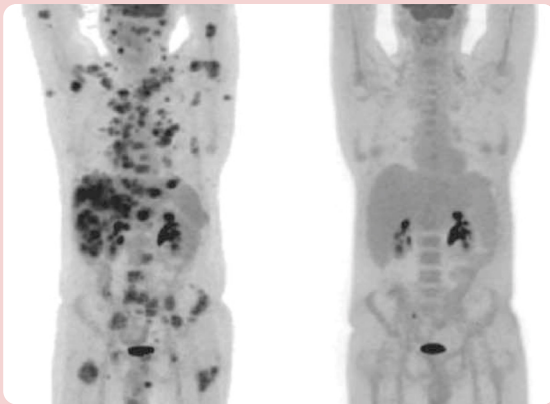
** Beurteilt gemäß IRF

Rezidivtherapie

Klinische Ergebnisse von ADCETRIS® bei erwachsenen Patienten mit r/r sALCL^{23,24}

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie zum sALCL erhielten 58 Patienten, bei denen mindestens eine vorhergehende Kombinationschemotherapie versagt hatte, ADCETRIS® über bis zu 16 Behandlungszyklen.

Beispiel



Baseline

CR

**Objektive Ansprechrate
(CR + PR)**

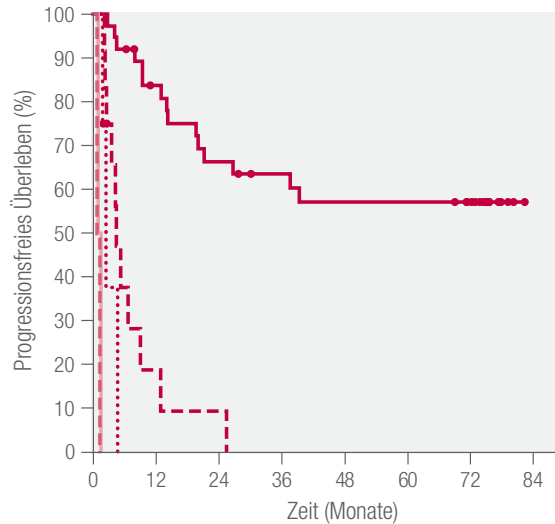
86 %

PET-SCAN von einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen wurde.

- Vor dem Einsatz von ADCETRIS® waren 62 % der Patienten primär refraktär.
- Bei 26 % der Patienten hatte eine vorausgegangene Stammzelltransplantation (SCT) versagt.

Über 1/3 der behandelten r/r-sALCL-Patienten mit CR unter ADCETRIS® konnten als geheilt betrachtet werden²³

PFS in Abhängigkeit vom besten Ansprechen



Mod. nach Pro B, et al. *Blood*. 2017.

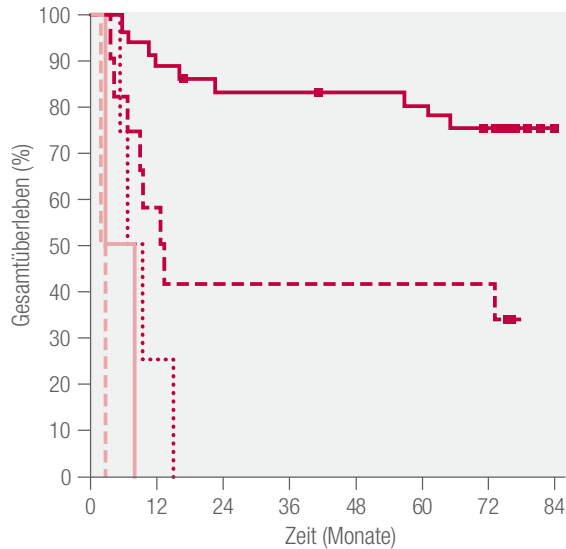
Das mediane PFS der CR-Patienten wurde nicht erreicht, beim 5-Jahres-Update lag die geschätzte Rate bei 57 %.

	n=58	Ereignisse*	Median (Monate)
CR	38	15	noch nicht erreicht
PR	12	11	4,5
SD	4	3	2,5
PD	2	2	1,1
NA	2	2	1,0

* Beurteilt gemäß IRF

Rezidivtherapie

OS in Abhängigkeit vom besten Ansprechen beim r/r sALCL²³



Mod. nach Pro B, et al. *Blood*. 2017.

2/3 der Patienten erzielten eine CR

	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)	Geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate
Alle Patienten (n=58)	20	noch nicht erreicht	60%
ALK-negativ (n=42)	20	noch nicht erreicht	61%
ALK-positiv (n=16)	25,5	noch nicht erreicht	56%

	n=58	Ereignisse*	Median (Monate)
■ CR	38	9	noch nicht erreicht
■ PR	12	8	11,6
● SD	4	4	6,9
■ PD	2	2	4,2
■ NA	2	2	1,0

* Beurteilt gemäß IRF

Jeder dritte r/r-sALCL-Patient mit CR konnte als geheilt betrachtet werden²³

Erwachsene Patienten mit CR (n = 38)



davon **8** mit weiterer Behandlung*

davon **8** ohne weitere Behandlung

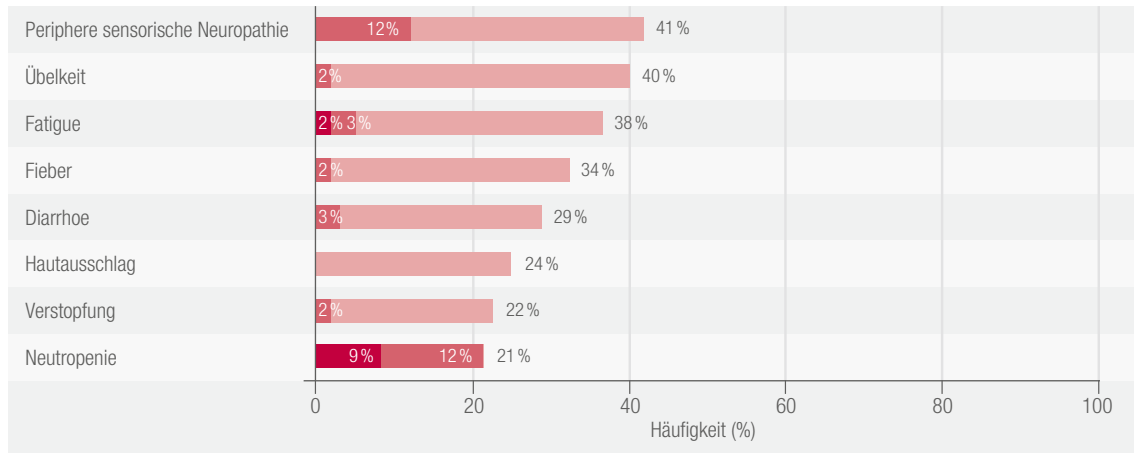
- Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht

* Transplantation

Rezidivtherapie

Bestätigte Verträglichkeit von ADCETRIS® bei r/r sALCL²⁴

Häufigste (≥ 20 %) behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE):






Alle Grade Grad 3 Grad 4



Mod. nach Pro B, et al. *J Clin Oncol*. 2012.

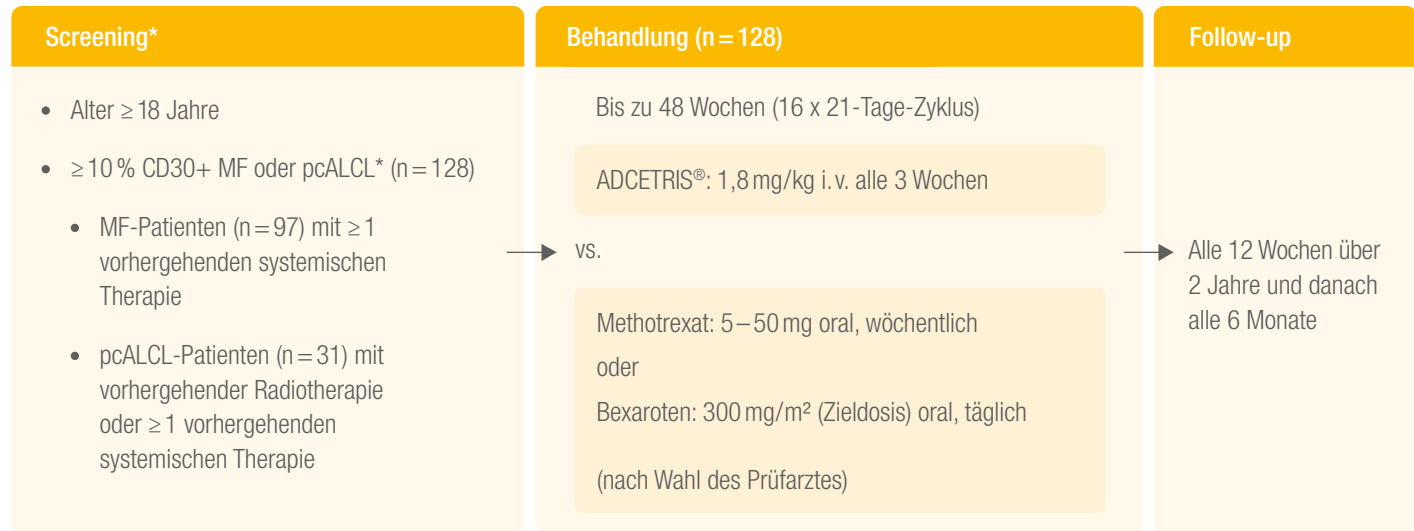
Therapieoptionen bei CD30+ CTCL gemäß Leitlinie²⁵

	1. Linie	Optionen in 2. Linie und den folgenden Therapielinien u.a.
Fortgeschrittene CD30+ MF	<p>z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α • Bexaroten • Strahlentherapie 	<ul style="list-style-type: none"> •  • Niedrig dosiertes MTX und lokale Radiotherapie • Gemcitabin • Mogamulizumab*
Lympho-proliferative Erkrankungen der Haut	<p>Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung (LyP) • Niedrig dosiertes Methotrexat • PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> •  • IFN-α • Bexaroten • Gemcitabin
Sézary-Syndrom	<p>z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrakorporale Photopherese • PUVA in Kombination mit IFN-α • Bexaroten 	<ul style="list-style-type: none"> •  • Mogamulizumab • Chlorambucil/Steroid (Winkelmann-Schema) • Bexaroten • Niedrig dosiertes Methotrexat • Ganzhaut-Elektronenbestrahlung • Gemcitabin

* bevorzugt bei MF mit Blutbefall

Phase-3-Studie ALCANZA bei erwachsenen Patienten mit CD30+ MF und pcALCL²⁶

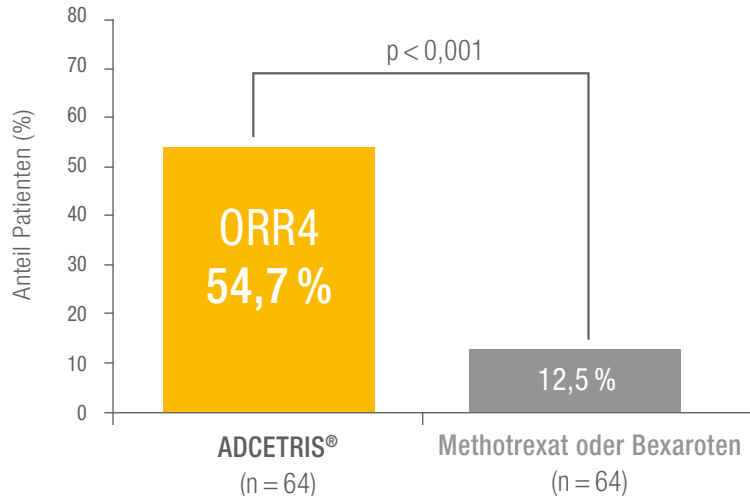
Offene, randomisierte Phase-3-Studie mit Brentuximab vedotin vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) bei 131 erwachsenen Patienten mit CD30+ CTCL, die eine systemische Therapie benötigten



* CD30 entweder auf neoplastischen Zellen oder lymphoiden Infiltraten gemäß zentraler Prüfung von ≥ 1 Biopsie (für MF wurden 2 Biopsien benötigt)

ADCETRIS®: Hohe Wirksamkeit bei CD30+ kutanem T-Zell Lymphom (CTCL) im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien^{26,27*}

Anhaltendes Ansprechen über mindestens 4 Monate (ORR4)



Mod. nach Horwitz SM, et al. *Blood Adv.* 2021.

- Komplettes Ansprechen (CR) bei **17 % der Patienten**, die mit ADCETRIS® behandelt wurden

Die ORR4 ist ein neuer, klinisch relevanter Messparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit beim CTCL: Er berücksichtigt sowohl das Ansprechen als auch die Ansprehdauer und misst die Rate des objektiven Ansprechens, das 4 Monate oder länger andauert (≥ 4 Monate). Das Ansprechen wird mit der Global Response (GRS) gemessen, die auf Konsensusempfehlungen basiert. Nur eine PR/CR, die mindestens 4 Monate andauert, ist für die ORR4 relevant.^{26,28}

Sichtbares Beispiel für die Wirksamkeit von ADCETRIS®:
Erwachsener Patient mit Mycosis fungoides aus der ALCANZA-Studie vor und nach 16 Zyklen ADCETRIS®²⁶

Hautsymptome vor der Behandlung



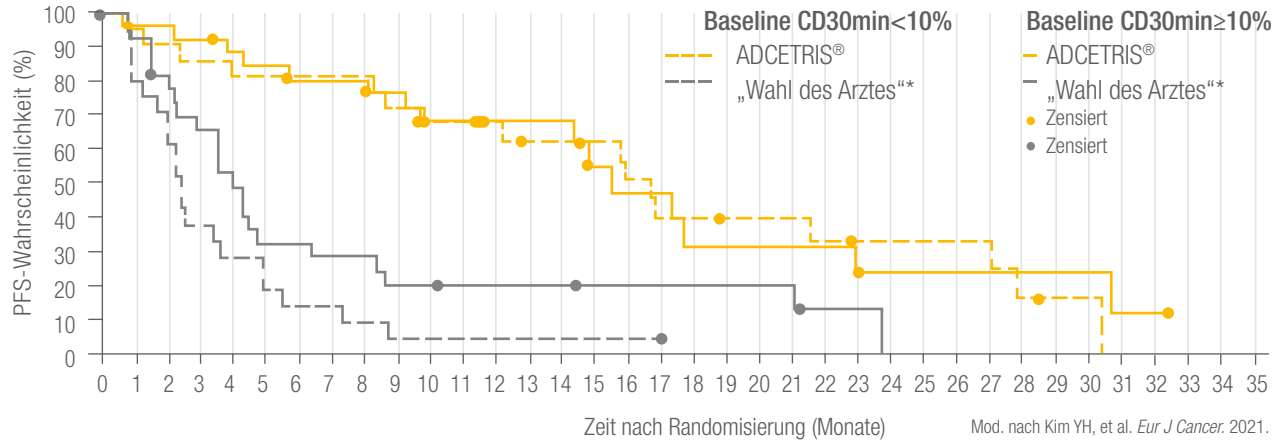
Rückgang der Hautsymptome unter der Behandlung mit ADCETRIS®



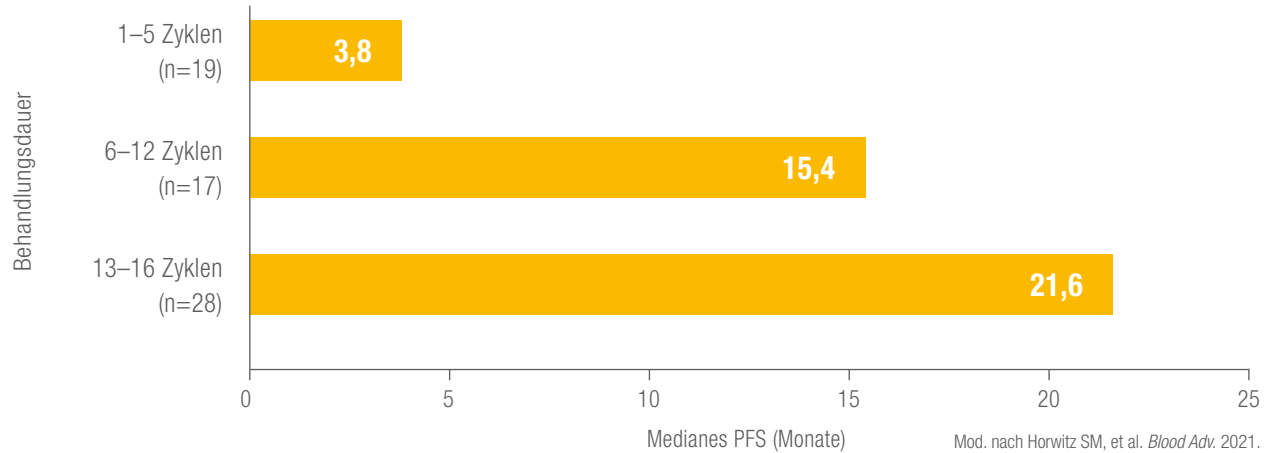
Bilder eines Patienten, der in die ALCANZA-Studie eingeschlossen wurde.

* Methotrexat und Bexaroten (Therapie nach Wahl des Arztes)

Auch wenn die CD30-Expression bei MF variieren kann – ADCETRIS® bleibt überlegen²⁹

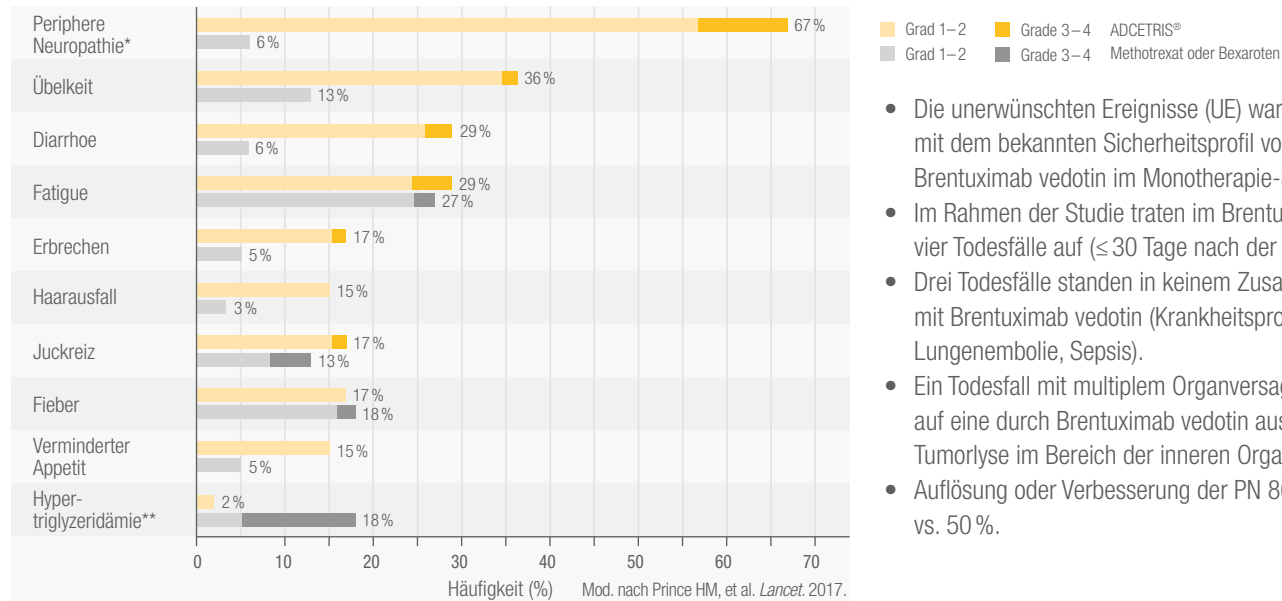


PFS-Verbesserung proportional zur Anzahl der Zyklen



Handhabbare Verträglichkeit von ADCETRIS® in der Zulassungsstudie ALCANZA²⁶

Häufigste Nebenwirkungen (≥ 15 %) in Abhängigkeit vom Schweregrad



- Die unerwünschten Ereignisse (UE) waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Brentuximab vedotin im Monotherapie-Setting.^{1,2}
- Im Rahmen der Studie traten im Brentuximab vedotin-Arm vier Todesfälle auf (≤ 30 Tage nach der letzten Dosis).¹
- Drei Todesfälle standen in keinem Zusammenhang mit Brentuximab vedotin (Krankheitsprogression, Lungenembolie, Sepsis).
- Ein Todesfall mit multiplem Organversagen wurde auf eine durch Brentuximab vedotin ausgelöste Tumorlyse im Bereich der inneren Organe zurückgeführt.
- Auflösung oder Verbesserung der PN 86 % (BV-Arm) vs. 50 %.

* Es wurden in der Studie keine Fälle mit PN von Grad 4 berichtet. ** Erhöhte Triglyzeride wurden bei 2 % der Patienten unter Brentuximab vedotin vs. 30 % der Patienten unter Bexaroten beobachtet.

Anwendung und Dosierung von ADCETRIS®¹

ADCETRIS® wird als 50-mg-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet. Die Substanz wird nach Rekonstitution und Verdünnung i.v. verabreicht.¹

	Dosis	Intervall	Therapiedauer
Monotherapie¹ ADCETRIS®	1,8 mg/kg *	i. v. über 30 Minuten alle 3 Wochen →	bis zu 16 Zyklen
Kombinationstherapie A + AVD^{1,30}			
ADCETRIS®	1,2 mg/kg *	i. v. über 30 Minuten →	6 Zyklen à 4 Wochen
A: Doxorubicin	25 mg/m ²		↓ Tag 1
V: Vinblastin	6 mg/m ²		↓ Tag 15
D: Dacarbazin	375 mg/m ²		
Kombinationstherapie A + CHP^{1,31}			
ADCETRIS®	1,8 mg/kg *	wird innerhalb einer Stunde nach CHP i.v. verabreicht über 30 Minuten →	6–8 Zyklen à 21 Tage
C: Cyclophosphamid	750 mg/m ² **		Tag 1
H: Doxorubicin	50 mg/m ² **		Tag 1
P: Prednison	100 mg***		Tag 2–5

Die Primärprophylaxe mit G-CSF wird für alle Patienten, die ADCETRIS® in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten, beginnend mit der ersten Dosis, unabhängig vom Alter, empfohlen.¹

* Anpassung der Dosis und des Zeitplans gemäß Fachinformation möglich. ** Dosiert nach Körperoberfläche *** Prednison wird oral verabreicht.

Anwendung und Dosierung von ADCETRIS®¹



Bestimmung der patientenindividuellen Dosis

ADCETRIS®-Gesamtdosis (ml)
zur weiteren Verdünnung



$\frac{\text{ADCETRIS®-Dosis (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}^*}{\text{Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche (5 mg/ml)}}$

Keine Prämedikation erforderlich (Ausnahme: infusionsbedingte Reaktionen unter ADCETRIS®-Infusion in Anamnese)¹

* Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte bei der Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden. Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

Anwendungshinweise¹

1 Kontraindikationen

2 Besondere Patientengruppen

3 Vorgehen bei hyperglykämischem Ereignis

4 Immunogenität

5 Interaktionen

6 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

7 Anwendung bei Niereninsuffizienz

8 Anwendung bei Leberzirrhose

9 Vorgehen bei Auftreten einer peripheren Neuropathie

10 Vorgehen bei Auftreten einer Neutropenie

1 Kontraindikationen

Anwendung von Bleomycin kontraindiziert

- Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und ADCETRIS® verursacht pulmonale Toxizität.
-

2 Besondere Patientengruppen

Vorgehen bei eingeschränkter Nierenfunktion

- In der **Kombinationstherapie**: Der Einsatz von ADCETRIS® in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vermieden werden.
- In der **Monotherapie**: Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Vorgehen bei eingeschränkter Leberfunktion

- In der **Kombinationstherapie**: Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung beträgt 0,9 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.
 - In der **Monotherapie**: Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.
 - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.
-

3 Vorgehen bei hyperglykämischem Ereignis

- In klinischen Studien wurde bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Bei Patienten mit einem hyperglykämischen Ereignis wird eine engmaschige Überwachung der Glukosewerte im Serum empfohlen. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

4 Immunogenität

- Das Vorhandensein von Antikörpern gegen ADCETRIS® korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der ADCETRIS®-Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von ADCETRIS®. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen ADCETRIS® nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ADA-positiv (ADA = Anti-Drug Antibodies – Antikörper gegen den Wirkstoff) waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv bzw. niemals ADA-positiv waren.
-

5 Interaktionen

- Die gleichzeitige Gabe von ADCETRIS® und einem starken CYP3A4- oder P-gp-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) erhöhte die Exposition von Monomethyl-Auristatin E (MMAE) um rund 73 % und führte dazu, dass die Häufigkeit von Neutropenien zunahm. Siehe Dosisanpassung im Kapitel „Dosierung“.
-

6 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

- PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und oft tödlich verläuft.
 - Es wurden Fälle mit PML unter der ADCETRIS®-Therapie berichtet, die ADCETRIS® erhalten hatten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. Möglichkeiten zur Abklärung eines PML-Verdachts sind: neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns, Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA, Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV. Bei bestätigter PML-Diagnose muss ADCETRIS® dauerhaft abgesetzt werden. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus.
-

7 Anwendung bei Niereninsuffizienz:

- Bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine Effekte beobachtet. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg.
-

8 Anwendung bei Leberzirrhose:

- Bei leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, B, C = leichte, mittelschwere, schwere Leberzirrhose) Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg.

9 Vorgehen bei Auftreten einer peripheren Neuropathie¹

		Monotherapie	Kombinationstherapie mit AVD	Kombinationstherapie mit CHP
	Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE*])	Änderung der Dosis und des Zeitplans	Änderung der Dosis und des Zeitplans	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1	Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 2	Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.	Dosis auf 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen verringern.	<u>Sensorische Neuropathie:</u> Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen. <u>Motorische Neuropathie:</u> Dosis auf 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen verringern.
Grad 3	Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	Vergabe aussetzen bis Toxizität ≤Grad 1 oder Ausgangswert, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen wieder aufnehmen.	Behandlung mit ADCETRIS® aussetzen bis Toxizität ≤ Grad 2, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen wieder aufnehmen.	<u>Sensorische Neuropathie:</u> Dosis auf 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen verringern. <u>Motorische Neuropathie:</u> Behandlung abbrechen.
Grad 4	Sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt	Behandlung abbrechen.	Behandlung abbrechen.	Behandlung abbrechen.

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (für Kombinationstherapie mit AVD oder CHP ist es V4.03)

10 Vorgehen bei Auftreten einer Neutropenie¹

	Monotherapie	Kombinationstherapie*
Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE])**	Änderung des Dosierungsschemas	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (<LLN – 1.500/mm ³ <LLN – 1,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (<1.500 – 1.000/mm ³ <1,5 – 1,0 × 10 ⁹ /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.	Bei allen Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen. Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 3 (<1.000 – 500/mm ³ <1,0 – 0,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (<500/mm ³ <0,5 × 10 ⁹ /l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen.*** Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden.	

* Hinweis: Eine Primärprophylaxe mit G-CSF wird für alle Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, ab der ersten Dosis empfohlen.

** Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 (für Kombinationstherapie mit AVD oder CHP ist es V4.03) des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten.

*** Bei Patienten mit Lymphopenie Grad 3 oder 4 kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

- 1 Aktuelle Fachinformation ADCETRIS®.
- 2 Francisco JA, et al. *Blood*. 2003;102(4):1458–1465.
- 3 Senter PD, Sievers EL. *Nat Biotechnol*. 2012;30(7):631–637.
- 4 S3-Leitlinie (Kurzversion 3.1), Stand Oktober 2022; www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/ (abgerufen am: 27.09.2023).
- 5 Connors JM, et al. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–344. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018;378(9):878.
- 6 Studienprotokoll der ECHELON-1: Protocol for: Connors J et al. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–44 available at https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1708984/suppl_file/nejmoa1708984_protocol.pdf (abgerufen am: 27.09.2023).
- 7 Ansell SM, et al. v 2022;387(4):310–320.
- 8 Connors JM, et al. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–344. Supplementary appendix.
- 9 Straus D, et al. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(12):2931–2938.
- 10 Phillips T et al. ASH 2020; Poster #2499.
- 11 Moskowitz CH, et al. *Lancet*. 2015;385(9980):1853–1862. Erratum in: *Lancet*. 2015;386(9993):532.
- 12 Moskowitz CH, et al. *Blood*. 2018;132(25):2639–2642.
- 13 Onkopedia-Leitlinie, Stand Mai 2023; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am: 27.09.2023).
- 14 Marouf A, et al. *Haematologica*. 2022;107(7):1681–1686.
- 15 Chen R, et al. *Blood*. 2016;128(12):1562–1566.
- 16 Younes A, Get al. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183–2189.
- 17 Bartlett NL, et al. *J Hematol Oncol*. 2014;7:24.
- 18 Onkopedia-Leitlinie, Stand 2021; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am: 27.09.2023).
- 19 Horwitz S, et al. *Lancet*. 2019;393(10168):229–240. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10168):228.
- 20 Horwitz S, et al. *Ann Oncol*. 2022;33(3):288–298.
- 21 Horwitz S, et al. *Lancet*. 2019;393(10168):229–240. Supplementary appendix.
- 22 Burke JM et al. ASH 2020; Poster #3418
- 23 Pro B, et al. *Blood*. 2017;130(25):2709–2717.
- 24 Pro B, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2190–2196.
- 25 Dippel E et al. S2k – Leitlinie – Kutane Lymphome Update 2021 AWMF online https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2021-12.pdf (abgerufen am 27.09.2023).
- 26 Prince HM, et al. *Lancet*. 2017;390(10094):555–566.
- 27 Horwitz SM, et al. *Blood Adv*. 2021;5(23):5098–5106.
- 28 Olsen EA, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598–2607.
- 29 Kim YH, et al. *Eur J Cancer*. 2021;148:411–421.
- 30 Morbus Hodgkin beim Erwachsenen: Therapieschemata, Stand 2004; <https://www.onkodin.de/e2/e28067/e86233/e86358/> (abgerufen am: 27.09.2023)
- 31 Studienprotokoll der ECHELON-1: Protocol for: Horwitz S, et al. *Lancet*. 2019;393(10168):229–240.
- 32 European Medicines Agency (EMA) (Brentuximab vedotin) overview. Updated April 2020, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adcetris-epar-medicine-overview_en.pdf (abgerufen am 27.09.2023).

A + AVD: ADCETRIS® + Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin

A(B)VD: Doxorubicin (Adriamycin), (Bleomycin), Vinblastin, Dacarbazin

A + CHP: ADCETRIS® + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison

AITL: angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom

ALK: anaplastische Lymphomkinase

alloSCT: allogene Stammzelltransplantation

ASCT: autologe Stammzelltransplantation

ATLL: adulte T-Zell-Leukämie/adultes T-Zell Lymphom

AVD: Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin

BEACOPP (eskaliert): Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison (mit höheren Dosen von Etoposid, Adriamycin und Cyclophosphamid)

BICR: Blinded Independent Central Review

BSC: Best Supportive Care

BV: Brentuximab vedotin

CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison

CHOEP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison

CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison

CI: Confidence Intervall (Konfidenzintervall)

CR: komplette Remission

CT: Computertomographie

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (für Kombinations-therapie mit AVD oder CHP ist es V4.03)

CTCL: kutanes T-Zell Lymphom

EATL: Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

EFS: ereignisfreies Überleben

EOT: Behandlungsende („end of treatment“)

FDG: Fluorodeoxyglucose

G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

GI: gastrointestinal

HDCT: Hochdosis-Chemotherapie

HL: Hodgkin Lymphom

HR: Hazard Ratio

IFN- α : Interferon α

IRF: unabhängiges Gutachterkomitee („independent review facility“)

IRR: infusionsbedingte Reaktionen

ITT-Population: Stadium III und IV Patienten; Zulassung laut EMA nur für Stadium IV

i.v.: intravenös

LLN: untere Grenze des Normalbereichs („lower limit of normal“)

LyP: lymphomatoide Papulose

MF: Mycosis fungoides

MMAE: Monomethyl-Auristatin E

mPFS: modifiziertes progressionsfreies Überleben

MTX: Methotrexat

NA: nicht auswertbar

ORR: objektive Ansprechrare

OS: Gesamtüberleben

pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges T-Zell Lymphom

PD: Krankheitsprogression

PET: Positronenemissionstomographie

PFS: progressionsfreies Überleben

PNP: periphere Neuropathie

PR: partielles Ansprechen

PTCL(-NOS): peripheres T-Zell Lymphom (-nicht weiter spezifiziert)

PUVA: Psoralen plus UV-A

RIC: dosisreduzierte (nicht myeloablative) Konditionierung

r/r: rezidiert/refraktär

r/r HL: rezidiertes/refraktäres Hodgkin Lymphom

r/r sALCL: rezidiertes oder refraktäres systemisch anaplastisch großzelliges Lymphom

RT: Radiotherapie

RTx: Strahlentherapie

sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

SCT/SZT: Stammzelltransplantation

SD: stabile Erkrankung

UE: unerwünschtes Ereignis

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Brentuximab vedotin.

Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab vedotin. *Sonstige Bestandteile:* Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumcitrat (Ph. Eur.) (zur pH-Wert-Einstellung), Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.), Polysorbat 80.

Anwendungsgebiete: **Hodgkin-Lymphom:** ADCETRIS wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium III oder IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Fachinformation Abs. 4.2 u. 5.1); zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) (siehe Fachinformation Abs. 5.1); bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL: 1. nach einer ASCT oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. **Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom:** ADCETRIS wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet (siehe Fachinformation Abs. 5.1). ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. **Kutaner T-Zell-Lymphom:** ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Fachinformation Abs. 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. den Wirkstoff od. einen d. sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von Bleomycin: verursacht pulmonale Toxizität (siehe Fachinformation Abs. 4.5). **Nebenwirkungen:** **Monotherapie:** *Sehr häufig:* Infektion^a, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, Hautausschlag,

Juckreiz, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen^a, Gewichtsverlust. *Häufig:* Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis, Anämie, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, Schwindel, erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST), Haarausfall, Rückenschmerzen, Schüttelfrost; *Gelegentlich:* Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci*, Staphylokokken-Bakteriämie, Cytomegalovirusinfektion oder Reaktivierung dieser Infektion, Sepsis/septischer Schock, febrile Neutropenie, anaphylaktische Reaktionen, Tumorlyse-Syndrom, demyelinisierende Polyneuropathie, akute Pankreatitis, Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse; *Nicht bekannt:* Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Arzneimittel-xanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (DRESS), Extravasation an der Infusionsstelle^c. **Kombinationstherapie:** *Sehr häufig:* Infektion^a, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie^a, Anämie, febrile Neutropenie, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, periphere sensorische Neuropathie^a, periphere motorische Neuropathie^a, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Stomatitis, Haarausfall, Hautausschlag^a, Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Gewichtsverlust; *Häufig:* Pneumonie, orale Candidiasis, Sepsis/septischer Schock, Herpes zoster, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST), Pruritus, infusionsbedingte Reaktionen^a, Schüttelfrost; *Gelegentlich:* Herpes simplex, Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci*, anaphylaktische Reaktionen, Tumorlyse-Syndrom, akute Pankreatitis, Stevens-Johnson-Syndrom^a.

^a Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe. ^b Toxisch epidermale Nekrolyse wurde im Bereich der Kombinationstherapie nicht berichtet. ^c Ein Paravasat kann zu Hautrötung, Schmerzen, Schwellung, Blasenbildung, Exfoliation und Zellulitis an der bzw. um die Infusionsstelle herum führen.

Verschreibungspflichtig Takeda Pharma A/S, Dänemark **Stand der Information:** Oktober 2023

Chance auf Heilung durch ADCETRIS® 1,32

Erstlinientherapie

Erstlinientherapie mit ADCETRIS® + AVD bei Stadium III oder IV Patienten⁷

- 6-Jahres-Follow-up zeigt einen robusten und dauerhaften Vorteil gegenüber ABVD Stadium III PFS-HR: 0,60; Stadium IV PFS-HR: 0,72
- Handhabbare Verträglichkeit mit bestätigtem Rückgang peripherer Neuropathien

➔ **Langzeit-PFS-Daten deuten darauf hin, dass mehr Patienten in der Erstlinientherapie mit A + AVD in Langzeitremission sind, als mit ABVD.**

Konsolidierung

Konsolidierungstherapie bei Hochrisikopatienten mit r/r HL nach ASCT¹²

- 59 % PFS-Rate nach 5 Jahren

➔ **Reduktion des Progress- oder Rezidivrisikos um 48 %**

r/r HL

Rezidivtherapie¹⁵

- 96 % der Patienten sprechen auf ADCETRIS® an (CR + PR + SD).
- Geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 41 %

➔ **38 % der CR-Patienten waren nach 5 Jahren noch in Remission und konnten als geheilt betrachtet werden (n = 13/34).**

ADCETRIS® als Therapieoption beim CD30+ CTCL

CTCL

Anhaltendes Ansprechen über mindestens 4 Monate (ORR4)²⁷

- ORR4 von 54,7 % mit ADCETRIS® gegenüber 12,6 % unter bisherigen Standardtherapien (Methotrexat oder Bexaroten nach Wahl des Prüfarztes)
- Verlängerung des PFS bei CD30+ CTCL um 13,2 Monate vs. Standardtherapien

➔ **Hohe Wirksamkeit bei CD30+ CTCL im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien**

Erstlinientherapie

Erstlinientherapie mit ADCETRIS® + CHP beim sALCL²⁰

- 45 % Reduktion des Progressionsrisikos bei sALCL-Patienten mit A + CHP gegenüber CHOP
- 34 % Reduktion des Sterberisikos bei sALCL-Patienten mit A + CHP gegenüber CHOP

➔ **Im 5-Jahres-Follow zeigt sich weiterhin mit A + CHP eine klinisch bedeutsame Verbesserung im PFS gegenüber CHOP.**

r/r sALCL

Rezidivtherapie beim r/r sALCL bei erwachsenen Patienten²³

- Geschätzte 5 Jahres-OS 60 %
- 38/58 Patienten erreichten eine CR.
- Geschätzte 5-Jahres-PFS 57 %; 16/38 CR-Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit noch in Remission unabhängig vom ALK-Status.

➔ **42 % der CR-Patienten konnten als geheilt betrachtet werden.**

Retreatment

Wirksame Therapieoption im Retreatment¹⁷

- | | r/r HL | r/r sALCL |
|-----------------|------------|-------------|
| • ORR-Rate: | 60 % | 88 % |
| • CR-Rate: | 30 % | 63 % |
| • Medianes PFS: | 9,9 Monate | 12,9 Monate |

➔ **ADCETRIS® kann wiederholt in verschiedenen Therapielinien bei erwachsenen Patienten mit HL oder sALCL eingesetzt werden.**