

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin.... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate)
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD30	Cluster of Differentiation 30
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-I-N	Guidelines International Network
HL	Hodgkin Lymphom
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (systemic anaplastic large-cell lymphoma)
SCT	Stammzelltransplantation (stem cell transplantation)

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.

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 Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brentuximab Vedotin
Handelsname:	ADCETRIS®
ATC-Code:	L01XC12

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 Rekonstitution	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.

Brentuximab Vedotin ist ein innovatives Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), das ein Zytostatikum freisetzt und selektiv bei Cluster of Differentiation 30 (CD30)-tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst.

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

- dem CD30-spezifischen, chimären monoklonalen Antikörper cAC10 der Immunglobulinklasse G1¹,
- einer durch Protease spaltbaren Aminosäurebrücke (Dipeptidlinker), bestehend aus den Aminosäuren Valin und Citrullin, die den cAC10 mit dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE kovalent bindet, und
- dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE (International Nonproprietary Name: Vedotin), dem eigentlichen Zellgift (Zytotoxin), das den Zellzyklus unterbindet und dadurch zum Zelltod führt (1).

Jeder Antikörper ist durchschnittlich mit 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) enzymatisch durch eine zelluläre Protease vom Antikörper abgespalten und freigesetzt (2). Erst in dieser freien Form kann MMAE seine zytotoxische Wirkung entfalten. Nach 10-tägiger Inkubation des Wirkstoffkomplexes im menschlichen Plasma wird nur 2% MMAE freigesetzt (3).

¹ Chimäre monoklonale Antikörper sind Antikörper, die mit Hilfe von rekombinanter DNA-Technologie künstlich in tierischen Zellen produziert werden. Im Fall von Brentuximab Vedotin wird der Antikörper in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert (Takeda GmbH, 2016 [Fachinformation ADCETRIS®]).

Die biologische Aktivität des Wirkstoffkomplexes basiert auf einem mehrstufigen Mechanismus (siehe Abbildung 1). Durch die 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 und 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 (3, 4). Gemäß der Autoren Pro und Perini (2012) könnte sich durch die Membranpermeabilität von MMAE dessen zytotoxischer Effekt zusätzlich auch positiv auf die Mikroumgebung des Tumors auswirken (5).

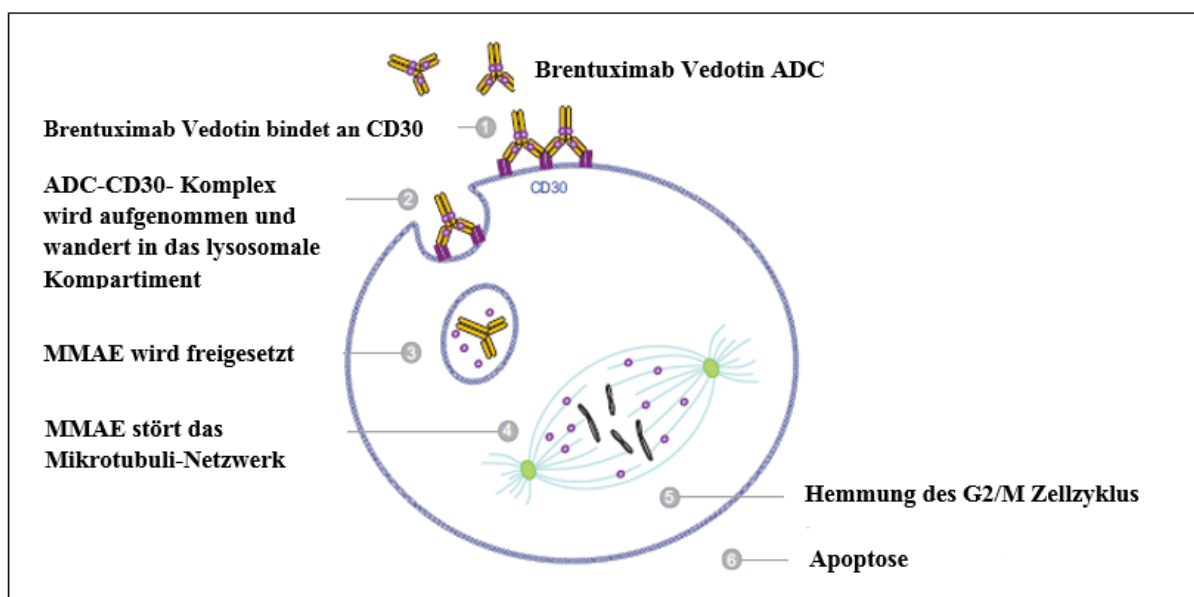


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

Referenz: modifiziert nach (6)

CD30-Rezeptoren sind ein geeignetes Ziel für eine spezifische und zielgerichtete Antitumorthérapie. Beim CD30-Rezeptor handelt es sich um ein transmembranöses Antigen, das zur Superfamilie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren zählt. 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, dessen maligne Zellen CD30 als Oberflächenantigen exprimieren.

Durch die gezielte Freisetzung des Zytotoxins MMAE in den CD30-positiven Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen beim klassischen HL bzw. den CD30-positiven Hallmark-Zellen beim systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (systemic anaplastic large-cell lymphoma, sALCL) wird eine spezifische, zielgenaue und nebenwirkungsarme Therapie ermöglicht. CD30-Antigene werden auf der Oberfläche der malignen Zellen des klassischen

HL und des sALCL unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus gleichbleibend exprimiert (7, 8).

Durch den auf CD30-gerichteten Wirkmechanismus ist es mit Hilfe von Brentuximab Vedotin möglich, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Chemotherapien oder Chemo-Strahlentherapien (Kombinationstherapien) sind oder nach diesen Therapien rezidivieren, unabhängig davon, ob der Patient bereits eine Stammzelltransplantation (stem cell transplantation, SCT) erhalten hat.

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation ist Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) bereits für erwachsene 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,

zugelassen (4, 8) (Anwendungsgebiet A).

Brentuximab Vedotin wird weiterhin angewendet bei der Behandlung „von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)“ (4, 8) (Anwendungsgebiet B).

Das vorliegende Dossier bezieht sich im Anwendungsgebiet C auf die Konsolidierungstherapie mit dem Wirkstoff Brentuximab Vedotin. Erwachsene CD30+ HL Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT erhalten im Anschluss an die ASCT eine konsolidierende Therapie mit Brentuximab Vedotin mit dem Ziel, den Therapieerfolg der Stammzellübertragung zu festigen und langfristig ein Rezidiv oder eine Progression zu verhindern. Die klinische Rationale dafür liegt in dem zu anderen Lymphomen vergleichsweise länger anhaltenden Spontanverlauf des Hodgkin Lymphoms (9).

Insgesamt bilden der auf CD30-gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin, die gleichbleibende Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien eine biologische Begründung für die Verwendung von Brentuximab Vedotin bei Patienten mit einem CD30+ HL, die nach ASCT ein erhöhtes Risiko für eine Progression aufweisen (8).

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.

Brentuximab Vedotin ist der erste Wirkstoff, dessen therapeutischer Nutzen bei erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (Anwendungsgebiet C) durch eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (AETHERA-Studie) belegt ist und der deshalb eine arzneimittelrechtliche Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzt (4, 10).

Behandlungsalternativen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen derzeit keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Eine Beschreibung von Unterschieden im Wirkmechanismus entfällt daher.

Leitlinienempfehlungen

Eine zugelassene medikamentöse Konsolidierungstherapie bei erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression nach einer ASCT existiert bisher nicht. In der aktuellen Version der deutschen S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom wird bislang keine Standardtherapie für diese Patientengruppe empfohlen² (11). In internationalen Leitlinien werden bereits Empfehlungen für eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin für Patienten mit CD30+ HL und einem erhöhten Risiko für eine Progression nach einer ASCT gegeben. So empfiehlt die American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) in ihrer Leitlinie für CD30+ HL-Patienten mit einem hohen Risiko für eine Progression die Konsolidierung mit Brentuximab Vedotin mit der höchsten Empfehlungsstufe (Grad A) und der Evidenzklasse 1+ (12). Ebenso wird die Konsolidierung nach ASCT gemäß der AETHERA-Studie in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und in der Onkopedia-Leitlinie für primär refraktäre Patienten, Patienten mit Extranodalbefall oder Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach der Erstlinien-Therapie empfohlen (13, 14). Im Rahmen des aktuellen Updates der deutschen S3-Leitlinie für das Hodgkin Lymphom ist es ebenfalls zu erwarten, dass die Empfehlungen aktualisiert und die AETHERA-Studie als Therapiestandard in der vorliegenden Indikation zusätzlich aufgenommen wird.

Zusammenfassung

Für das vorliegende Anwendungsgebiet existiert in Deutschland für erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative. Mit dem ADC Brentuximab Vedotin steht dieser Patientengruppe erstmals eine Substanz zur Verfügung, welche bei guter Verträglichkeit sowie einem akzeptablen Sicherheitsprofil das Progressionsrisiko nach einer ASCT reduziert. Dies könnte wiederum dazu beitragen, eine Heilung für eine noch größere Anzahl an Patienten zu erzielen.

² Eine Aktualisierung der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom wird für September 2016 erwartet.

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
ADCETRIS [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1)	ja	24.06.2016	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin-Lymphom</p> <p>Auszug aus 5.1: <i>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</i> Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen deuten auf einen größeren klinischen Nutzen bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hin, wobei zwischen den einzelnen Risikofaktoren keine Unterschiede bestehen. Bei Patienten mit nur einem Risikofaktor für Rezidivierung und Progression war kein Nutzen beim PFS oder OS festzustellen.</p>			

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

Den Angaben aus Tabelle 2-3 liegt die aktuell verfügbare Fachinformation von Brentuximab Vedotin zugrunde (4).

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 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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	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 Kombinationstherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. 	25.10.2012	A
ADCETRIS [®] wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)	25.10.2012	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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.

Entsprechend den oben gestellten Anforderungen wurde der Wortlaut aus der aktuell vorliegenden Fachinformation zu ADCETRIS[®] (Stand der Information: 24. Juni 2016) entnommen (4).

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.

Ziel der Informationsbeschaffung war es, die bestverfügbare Evidenz für das Arzneimittel, das zugelassene Anwendungsgebiet sowie aktuelle Behandlungsregime im Anwendungsgebiet zu identifizieren.

Abschnitt 2.1.1

Die Informationen für Abschnitt 2.1.1 wurden seitens Takeda der deutschen Fachinformation für Brentuximab Vedotin entnommen, da diese die wesentlichen Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält (4).

Abschnitt 2.1.2

Der Wirkmechanismus wurde anhand der deutschen Fachinformation (4) sowie der deutschen und europäischen Produktinformationen (8, 15) für Brentuximab Vedotin sowie anhand öffentlich verfügbarer wissenschaftlicher Publikationen beschrieben.

Die wissenschaftlichen Publikationen wurden durch eine freie Suche im medizinischen Fachportal MEDLINE® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) identifiziert.

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

Orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet

Die orientierende Recherche nach Leitlinien wurde online in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; URL: <http://www.awmf.org>), des Guidelines International Network (G-I-N; URL: <http://www.g-i-n.net>), des National Guideline Clearinghouse (NGC; URL: <http://www.guideline.gov>), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN; URL: <http://www.nccn.org>), der American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT; URL: <http://www.asbmt.org>) sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO; URL: <http://www.esmo.org>) durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):587-93.
2. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(18):2190-6.
3. Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood.* 2003;102(4):1458-65.
4. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand 24. Juni 2016. 2016:1-28.
5. Pro B, Perini GF. Brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(10):1415-21.
6. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812-21.
7. Macalalad AR, McAuliffe M, Yang H, Kageleiry A, Zhong Y, Wu EQ, et al. The epidemiology and targeted therapies for relapsed and refractory CD30+ lymphomas. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(3):537-45.
8. European Medicines Agency (EMA). Anhänge I, II, III und IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu ADCETRIS (Brentuximab Vedotin), dt. Version; Stand der Information: Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. 2016. p. 1-49.
9. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2008:326-33.
10. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385(9980):1853-62.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom - S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Version 1.0 (Langversion) Februar 2013; AWMF Registernummer: 018/029OL. 2013:1-158.

12. Perales MA, Ceberio I, Armand P, Burns LJ, Chen R, Cole PD, et al. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):971-83.

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Hodgkin Lymphoma, Version 3.2016 -- June 21, 2016; 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Zugriff am 29.06.2016).

14. Fuchs M, Engert A, Greil R, Lohri A. Hodgkin Lymphome; onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [updated Febr 2016]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html> (Zugriff am 12.07.2016).

15. European Medicines Agency (EMA). Annex I, II, III und IV aus European Public Assessment Report (EPAR) zu ADCETRIS[®] (Brentuximab Vedotin) - Product Information. 2016. p. 1-45.