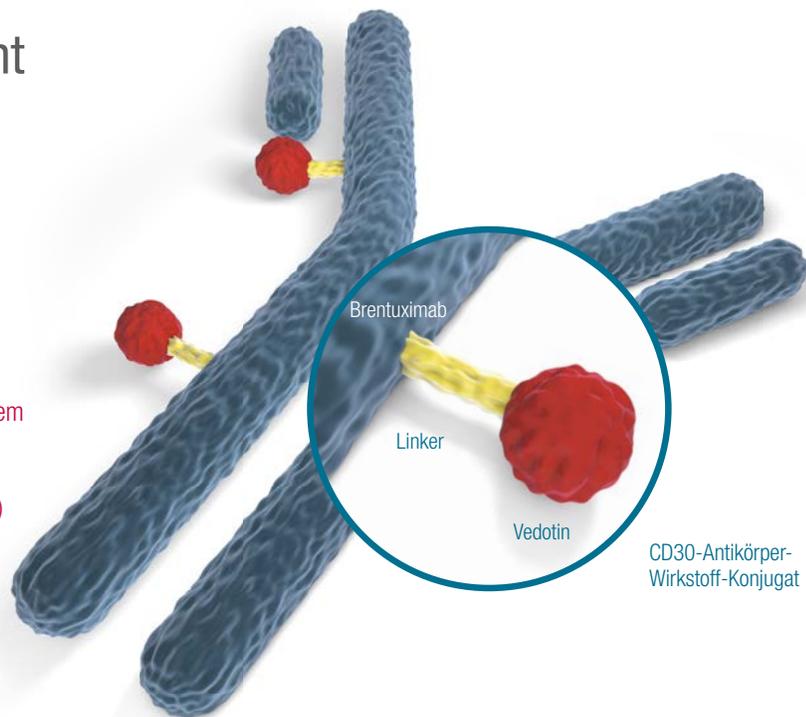


ADCETRIS® Therapiemanagement

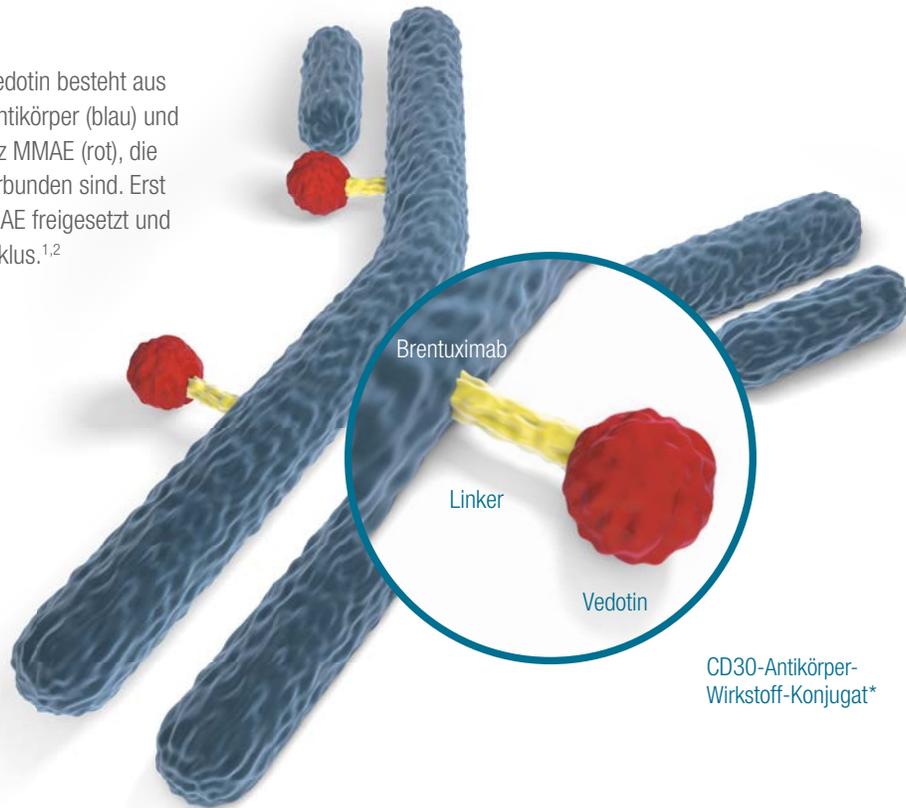
Empfehlungen zum Umgang mit ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin)
bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit

- bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)
- CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressrisiko nach ASCT
- r/r Hodgkin Lymphom
- bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)
- r/r systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)
- CD30+ kutanem T-Zell Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung



ADCETRIS[®]
brentuximab vedotin

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).

Anwendungsgebiet ¹

Hodgkin Lymphom

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang **unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im 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)**.

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)**.

Kutaner 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.

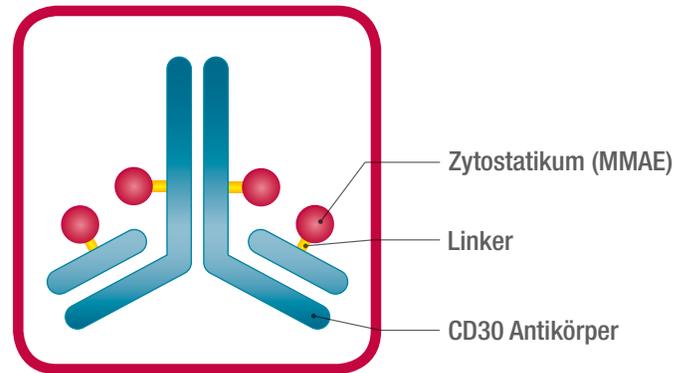


Abbildung: Molekülstruktur ADCETRIS®

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.

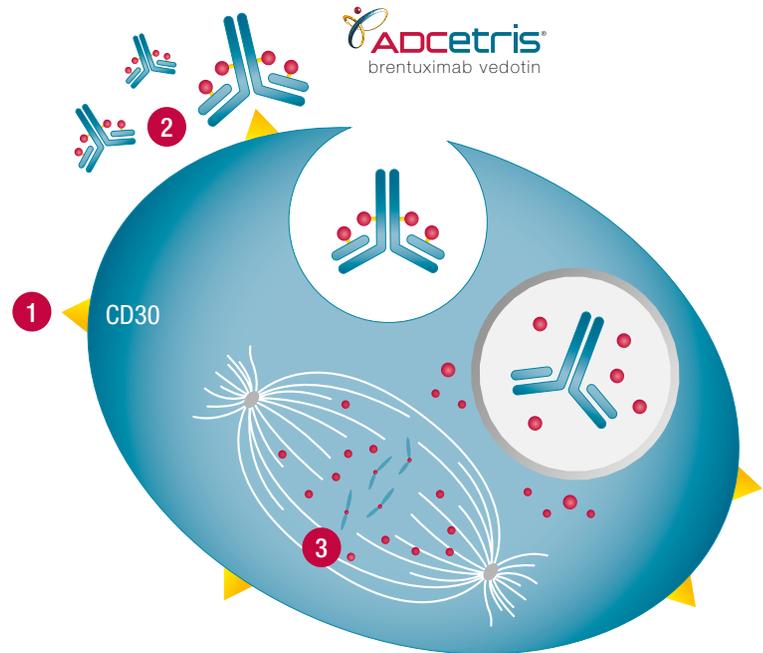
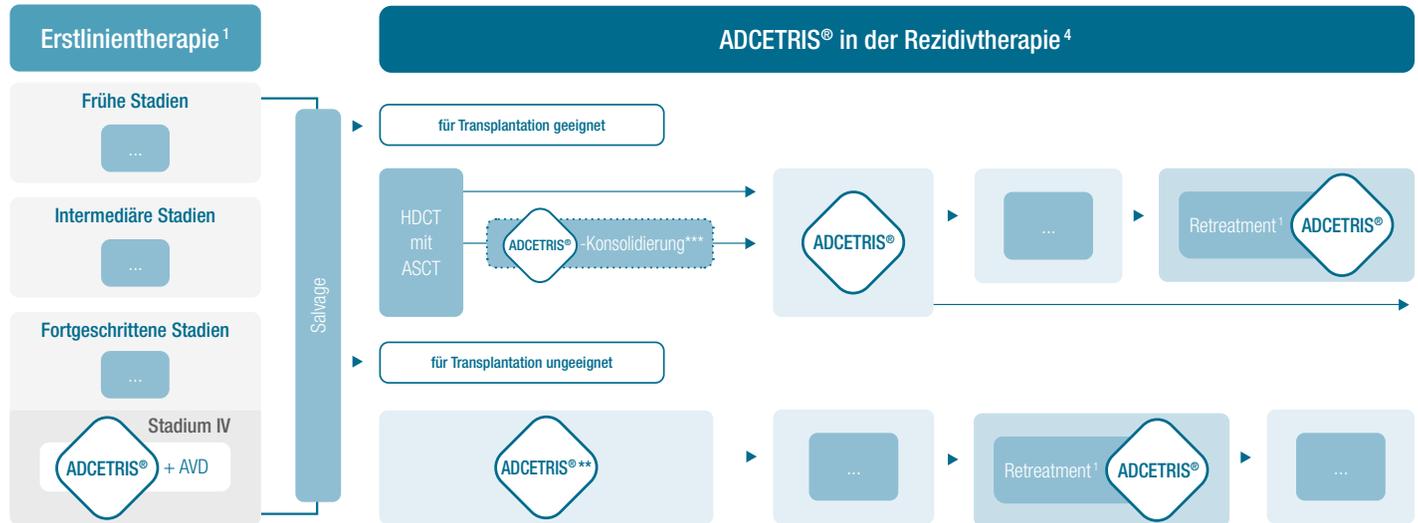


Abbildung: Wirkmechanismus ADCETRIS®

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 09.04.2021)

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

*** bei erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT

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.⁷

Das mPFS umfasst die folgenden Ereignisse:⁶

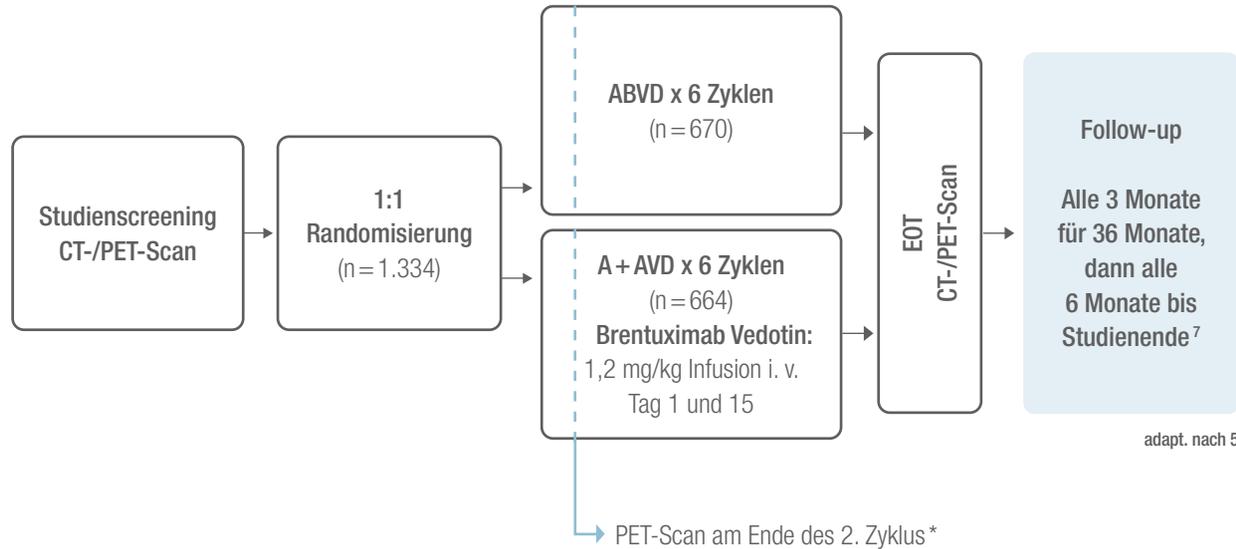
- Krankheitsprogression
- Verabreichung einer Folge-Krebstherapie, wenn die Erstlinientherapie mit einer Nicht-CR (Deauville ≥ 3) abgeschlossen wurde*
- Tod jeglicher Ursache

Sekundäre Endpunkte (u. a.):⁷

- 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)
- Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

* Radiotherapie oder Chemotherapie

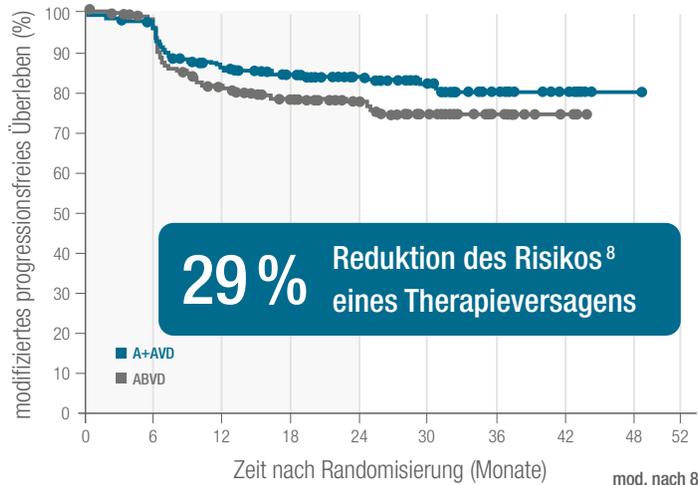
Studiendesign ECHELON-1-Studie ⁵



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

A + AVD vs. ABVD: Überlegene Wirksamkeit in mPFS und PFS bei Stadium-IV-Patienten^{8,9}

mPFS gem. IRF bei Stadium-IV-Patienten



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

■ A+AVD	425	411	403	384	345	334	326	317	301	286	227	215	205	131	124	113	65	57	53	16	15	13	2	2	0	0
■ ABVD	421	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

Primäre Analyse mit einem medianen Follow-up von 24,6 Monaten

HR = 0,711 (95 % CI: 0,529 – 0,956)
p-Wert: 0,023

	A + AVD (n = 425)	ABVD (n = 421)
Ereignisse	77	102
2-Jahres-mPFS, % (95 % CI)	82,0 (77,8 – 85,5)	75,3 (70,6 – 79,3)
Differenz, %	6,7	

mod. nach 8

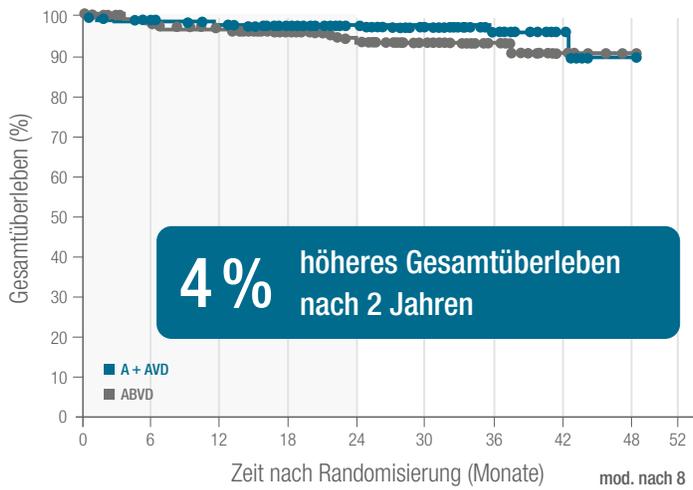
Stadium-IV-Patienten: PFS

Stadium-IV-PFS nach Prüferarzt	HR = 0,711 (95 % CI: 0,522; 0,968) p-Wert = 0,029	Medianes 2-Jahres-PFS A + AVD = 83,2 % (95 % CI: 79,1; 86,5) ABVD = 76,6 % (95 % CI: 72,0; 80,6)	Medianes follow-up, Monate (95 % CI) A + AVD = 24,7 % (24,54; 25,0)
	Ereignisse: A + AVD = 71 ABVD = 94	Differenz = 6,6 %	ABVD = 24,8 (24,64; 25,0)

mod. nach 9

A + AVD vs. ABVD zeigt Überlebensvorteil bei Stadium-IV-Patienten.⁸

Gesamtüberleben bei Stadium-IV-Patienten



Primäre Analyse mit einem medianen Follow-up von 24,6 Monaten

HR = 0,507 (95 % CI: 0,265–0,971)
p-Wert: 0,037

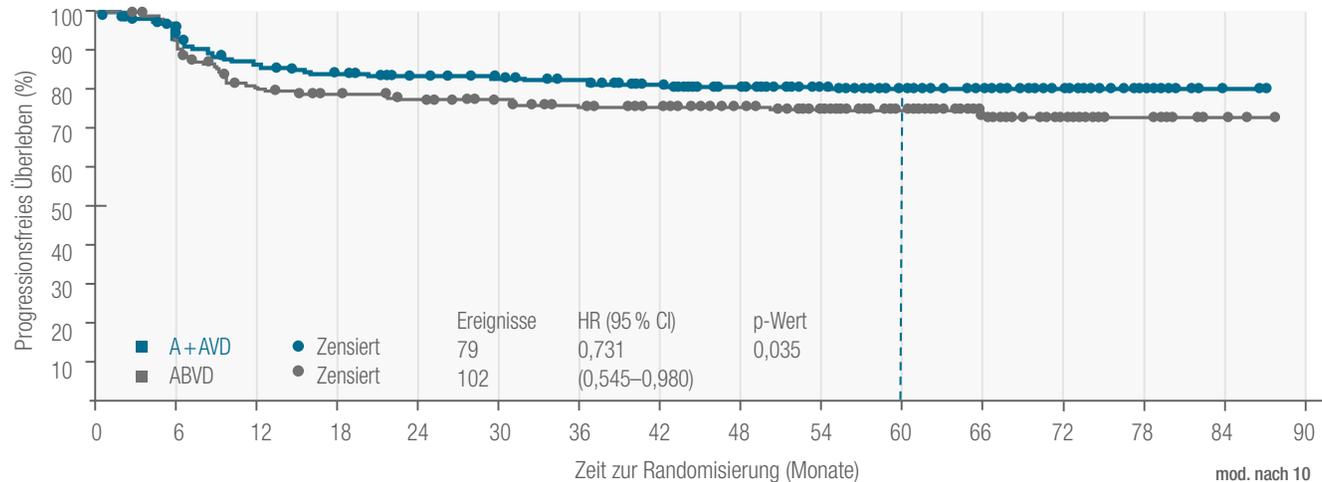
	A + AVD (n = 425)	ABVD (n = 421)
Ereignisse	14	26
Medianes 2-Jahres-OS, % (95 % CI)	97,4 (95,3–98,5)	93,4 (90,3–95,6)
Differenz, %	4,0	

Patienten unter Risiko (Ereignisse)

	425	420	415	413	408	407	403	397	388	374	336	302	280	224	194	171	126	95	79	39	27	20	4	3	0	0	
■ A + AVD	425	420	415	413	408	407	403	397	388	374	336	302	280	224	194	171	126	95	79	39	27	20	4	3	0	0	
■ ABVD	421	410	404	399	390	388	384	377	369	358	329	286	258	200	163	146	110	82	66	35	24	20	5	2	1	0	0

Dauerhafter PFS-Vorteil von A + AVD vs. ABVD bei Stadium-IV Patienten nach 5 Jahren¹⁰

Stadium IV bei Einschluss

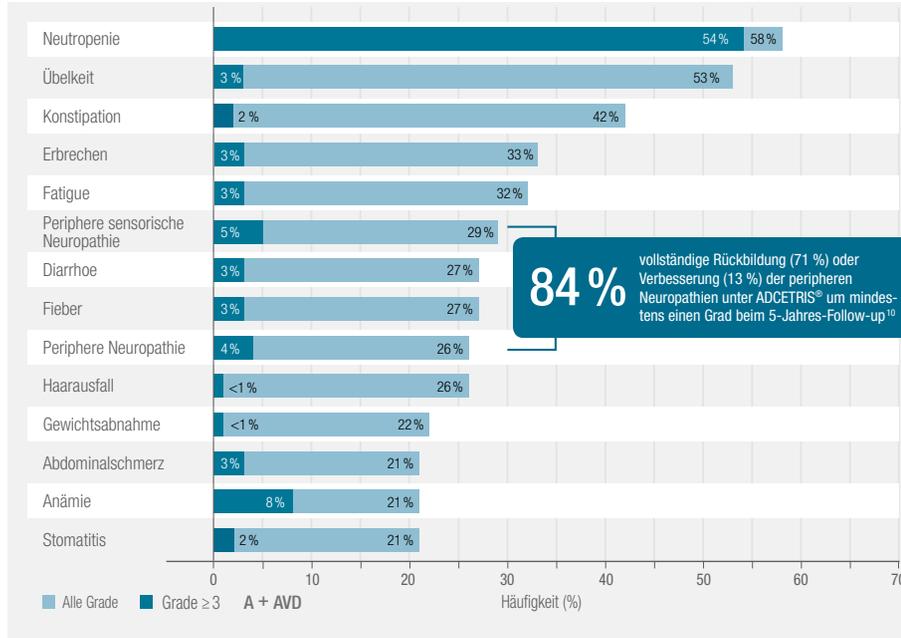


Patienten unter Risiko (Ereignisse)

■ A+AVD	425	398	355	339	329	323	313	301	285	264	206	127	63	24	2	0
■ ABVD	421	390	322	310	302	288	277	270	252	231	184	108	46	15	3	0

Handhabbare Verträglichkeit mit ADCETRIS® in Kombination mit AVD beim HL ^{11*}

Therapiebedingte, unerwünschte Ereignisse ≥ 20 %

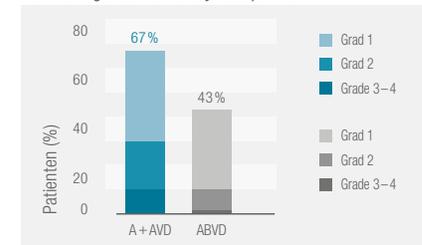


erstellt nach 11

* in der Erstlinientherapie

Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen

Behandlungsassoziierte Polyneuropathie⁵



mod. nach 5

Behandlungsassoziierte interstitielle Lungentoxizität⁵



mod. nach 5

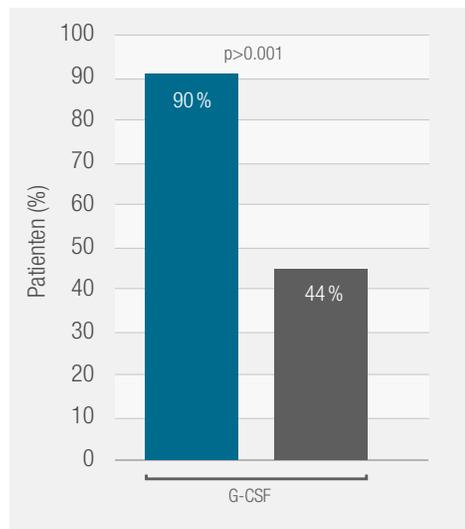
Anwendungshinweise

Empfehlung zur prophylaktischen Gabe von G-CSF in der Kombinationstherapie¹:

- 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 Gesamtpopulation¹²
 - **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.¹²
- 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: 1–5).¹²

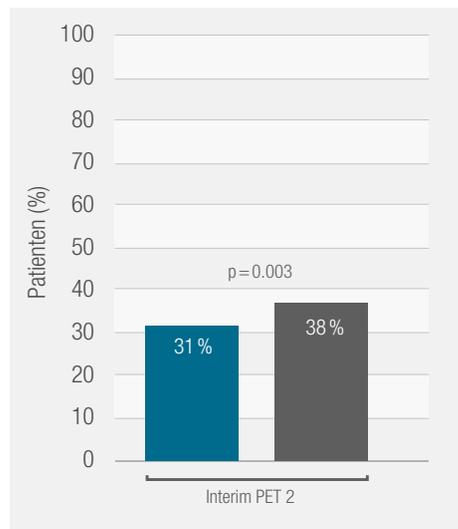
A + AVD in der Praxis: Patienten-Charakteristika und Learnings¹³

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



erstellt nach 13

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



erstellt nach 13

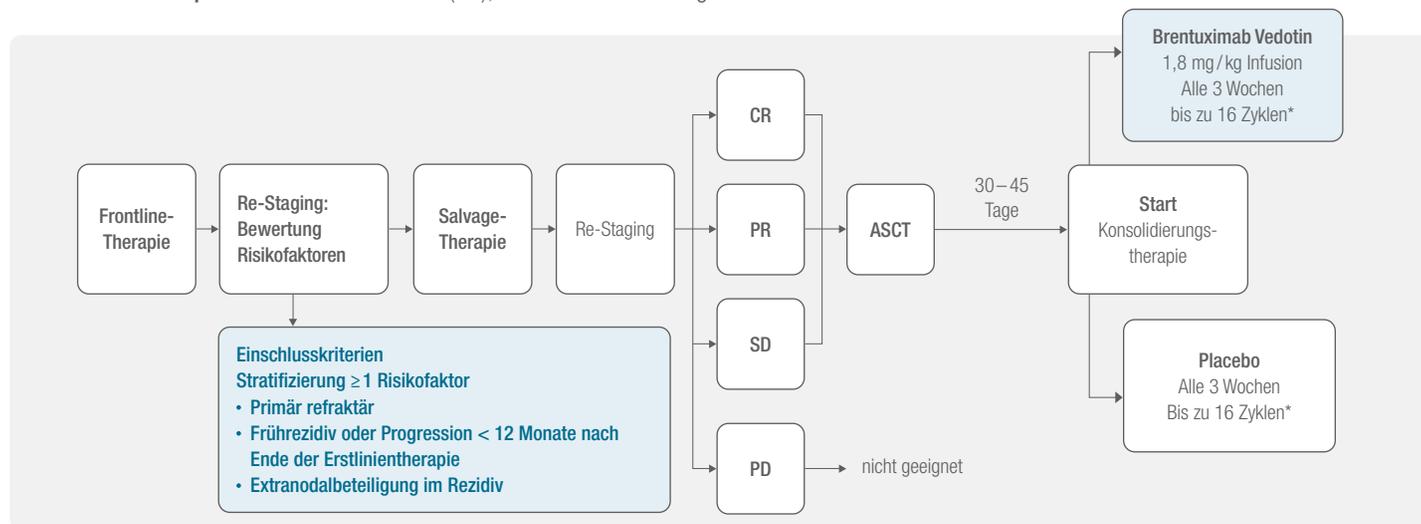
- Retrospektive Kohortenstudie (Einschluss: März 2018 bis Januar 2020) mit insgesamt 4.259 erwachsenen HL-Patienten
- 1.002 Patienten, die A + AVD erhielten, waren im Durchschnitt älter und hatten mehr Komorbiditäten als die Patienten in der ECHELON-1-Studie.
- Von den Patienten mit einer Folge-therapie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

■ A+AVD (n=1.002) ■ ABVD (n=1.002)

Zulassung für Hochrisikopatienten mit HL nach ASCT^{1,14}

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)^{1,14}
- **Primärer Endpunkt**: progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Independent Review Facility (IRF)¹⁴
- **Sekundäre Endpunkte**: Gesamtüberleben (OS); Sicherheit und Verträglichkeit¹⁴

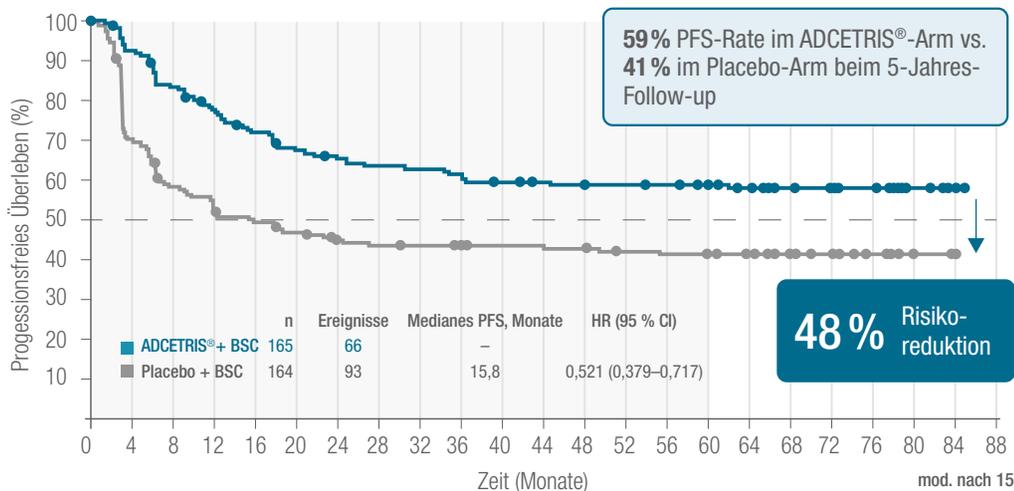


mod. nach 14

* Bis zu Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit

48 % Reduktion des Rezidiv- oder Progressrisikos beim 5-Jahres-Follow-up ¹⁵

Progressionsfreies Überleben gemäß Prüferzt ^{1,15}



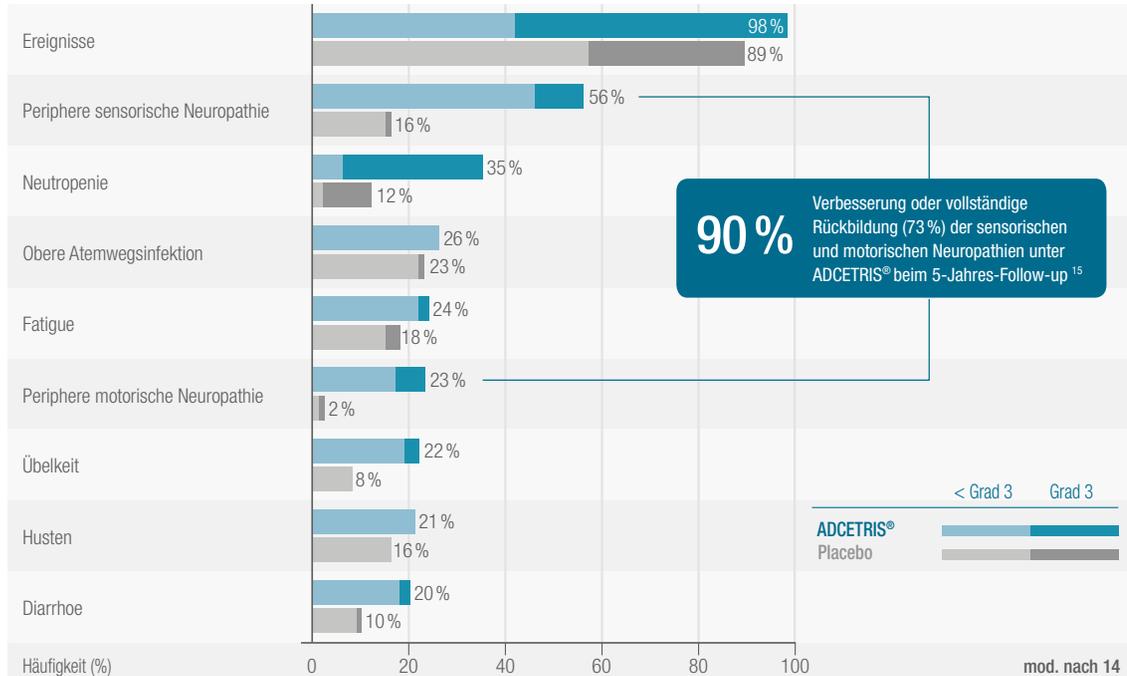
Medianes PFS	5-Jahres-Daten: PFS-Rate
ADCETRIS®: Noch nicht erreicht (HR: 0,52)	59%
Placebo: 15,8 Monate	41%

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)

Gute Verträglichkeit von ADCETRIS® in der Konsolidierungstherapie ¹⁴

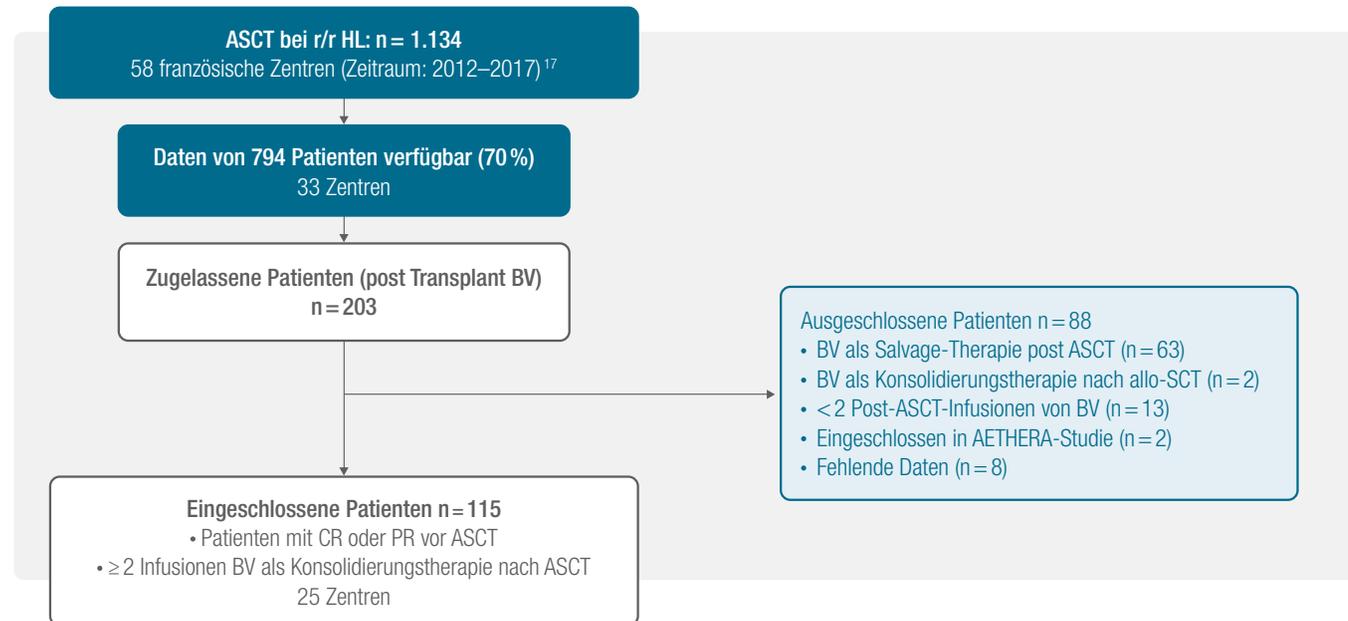
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse $\geq 20\%$



Keine unerwünschten Ereignisse Grad 4¹⁴

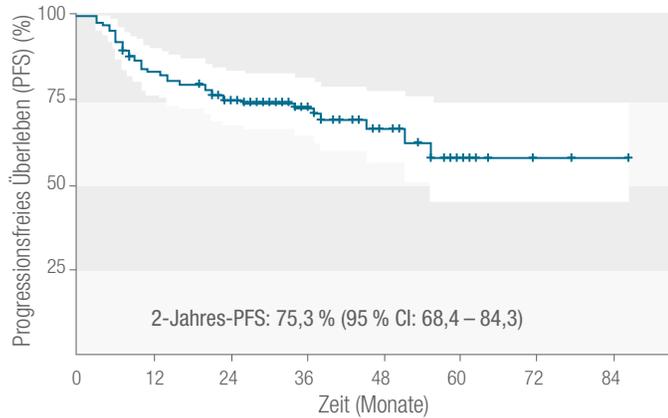
Gute Ergebnisse der AETHERA-Studie konnten im Real-Life-Setting bestätigt werden.¹⁶

Studiendesign AMAHRELIS-Studie



Konsolidierungstherapie mit ADCETRIS® in der Praxis

2-Jahres-PFS bei 75 %

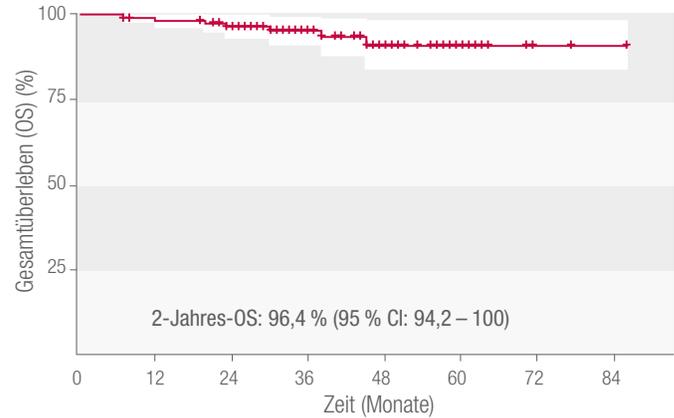


Patienten unter Risiko (Ereignisse)

115	94	79	42	19	8	2	1
-----	----	----	----	----	---	---	---

mod. nach 16

2-Jahres-OS bei 96 %



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

115	112	101	57	28	10	2	1
-----	-----	-----	----	----	----	---	---

mod. nach 16

Chance auf Heilung durch ADCETRIS® für CR-Patienten mit r/r HL ¹⁸

Phase-II-Studie mit ADCETRIS® bei erwachsenen Patienten mit r/r HL (n = 102) ^{18,19}

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

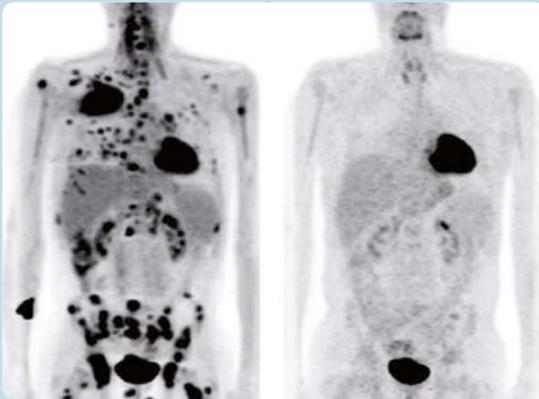
* Überarbeitete Response-Kriterien für maligne Lymphome; Post-Baseline-Scans waren nur nach den Zyklen 4 und 7 gefordert.

** Beurteilt gemäß IRF

Klinische Ergebnisse von ADCETRIS® beim r/r HL^{1,18}

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

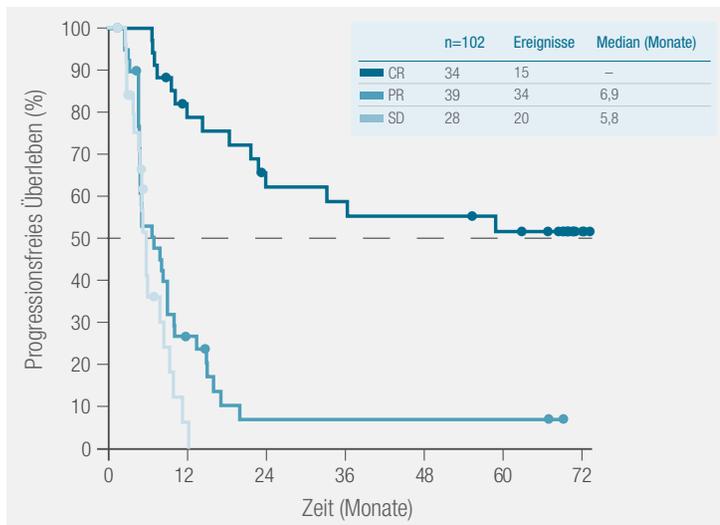
Gesamtansprechen
(CR + PR + Krankheitsstabilisierung)

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 werden.¹⁸

Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom besten Ansprechen

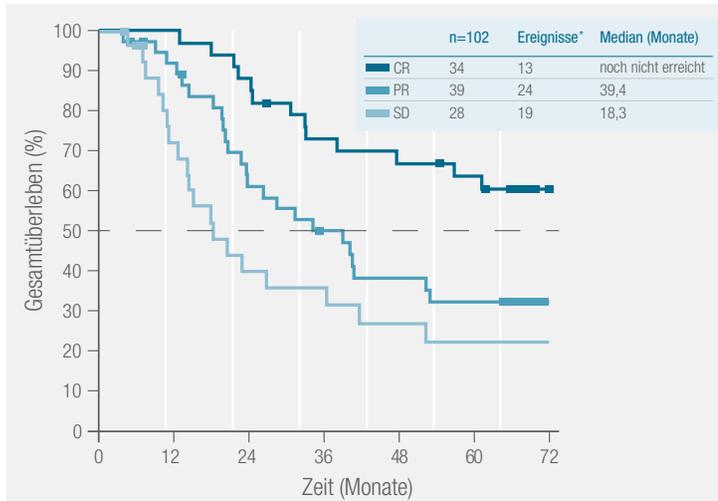


mod. nach 18

- 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.

OS in Abhängigkeit vom besten Ansprechen beim r/r HL¹⁸

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



mod. nach 18

- 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.

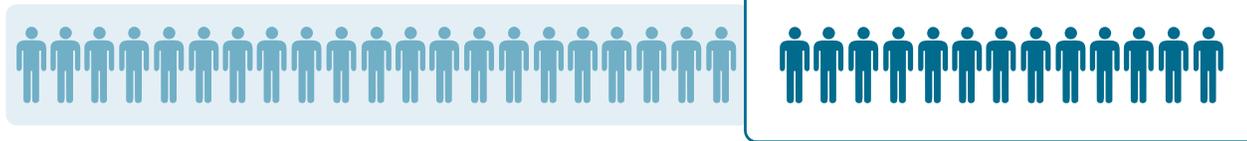
CR-Patienten:

- **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 werden.¹⁸

Erwachsene Patienten mit CR (n = 34)



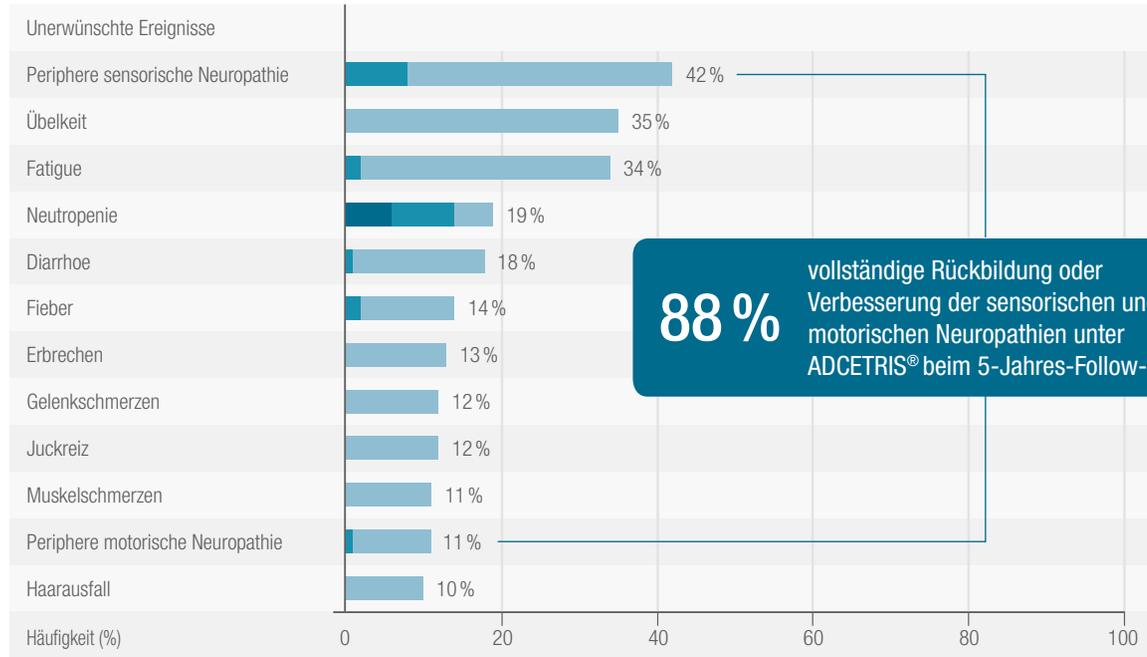
davon **4** mit weiterer Behandlung*
 davon **9** ohne weitere Behandlung

- Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht.



* Transplantation

Gute Verträglichkeit von ADCETRIS® beim r/r HL^{18,19}



88 % vollständige Rückbildung oder Verbesserung der sensorischen und motorischen Neuropathien unter ADCETRIS® beim 5-Jahres-Follow-up¹⁸

< Grad 3 Grad 3 Grad 4

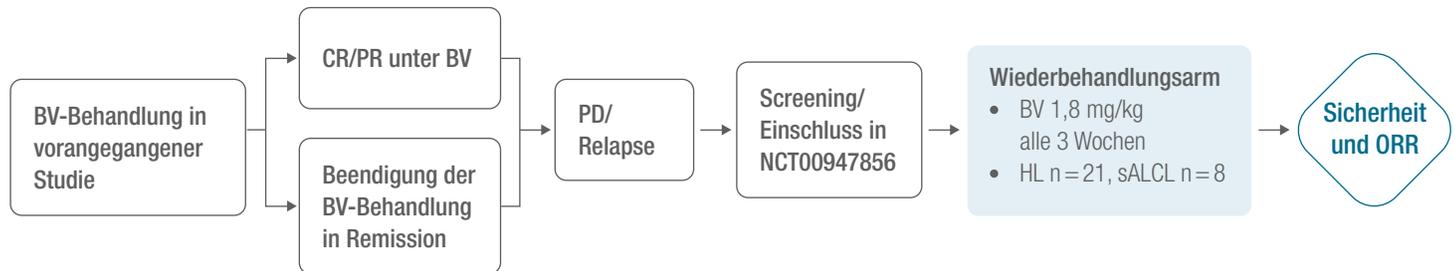
mod. nach 19

Brentuximab Vedotin

ADCETRIS® im Retreatment

Offene, multizentrische Phase-II-Studie bei Patienten mit CD30-positiven hematologischen malignen Erkrankungen²⁰

- 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.

Wirksame Therapieoption in der Wiederholungsbehandlung bei r/r HL und r/r sALCL ²⁰

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%

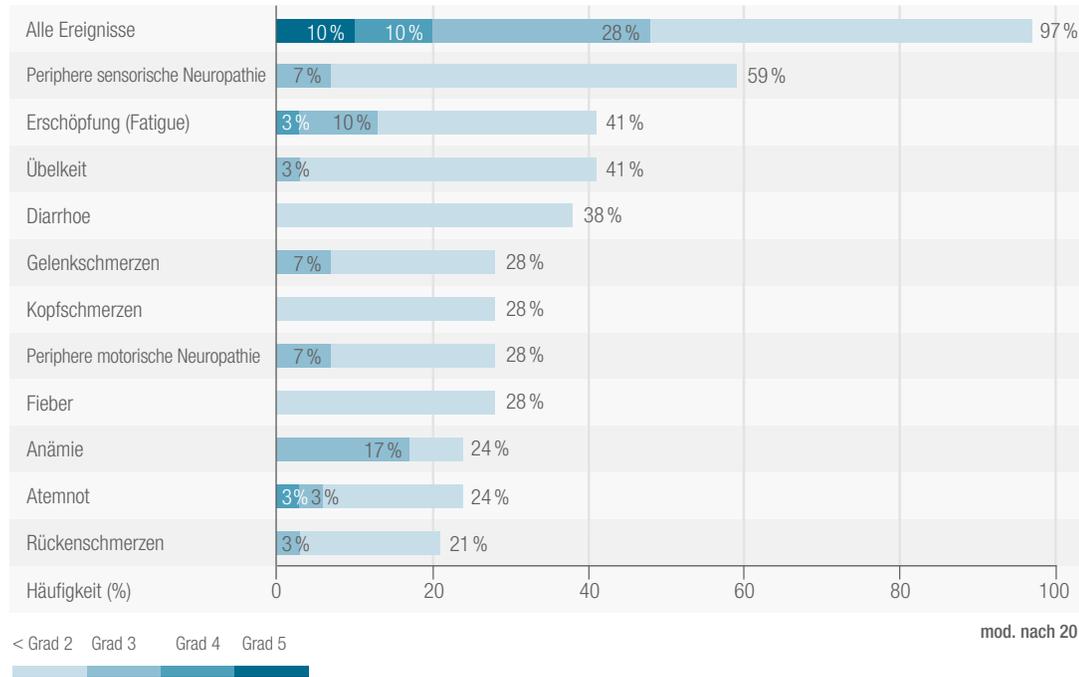
r/r sALCL

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

Gesamt

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

BV-Wiederbehandlung zeigt vergleichbare Sicherheit wie nach BV-Erstbehandlung.²⁰



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^{1,21}

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 Linien²¹

ADCETRIS®

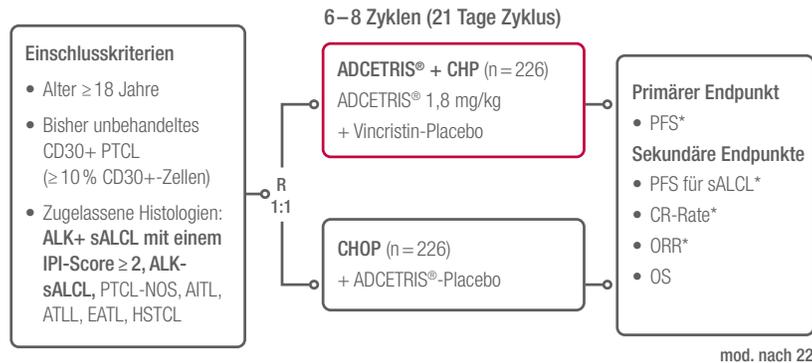
unabhängig vom ALK-Status

Retreatment ADCETRIS®

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

ECHELON-2: Erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Doppel-Dummy-Phase-III-Studie, die einen Gesamtüberlebensvorteil von A + CHP gegenüber CHOP beim sALCL zeigen konnte.²²

Studiendesign ECHELON-2 n = 452 Patienten



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 22

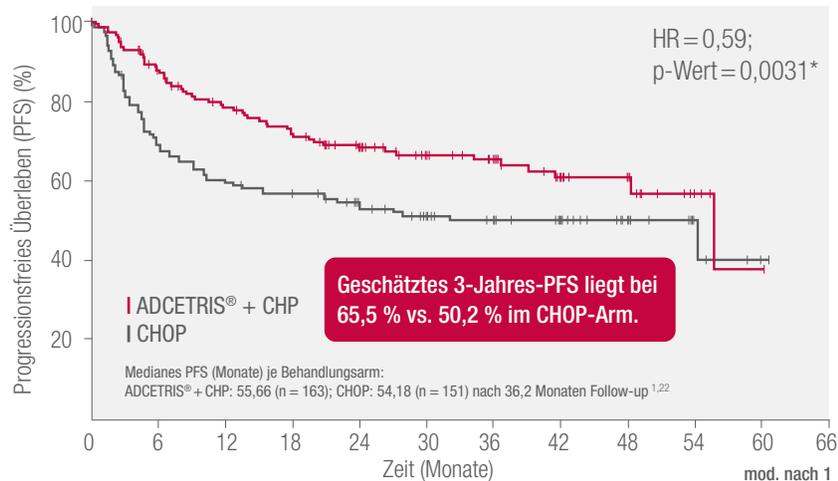
IPI Score (sALCL-Patienten)	A + CHP (n = 162)	CHOP (n = 154)
0	7 (4 %)	14 (9 %)
1	34 (21 %)	18 (12 %)
2	58 (36 %)	60 (39 %)
3	37 (23 %)	40 (26 %)
4	22 (14 %)	16 (10 %)
5	4 (2 %)	6 (4 %)

mod. nach 1

* nach BICR

A + CHP: Deutlich verbessertes PFS mit einer Risikoreduktion von 41 % gegenüber Patienten im CHOP-Arm ¹

PFS (sALCL-Patienten)



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

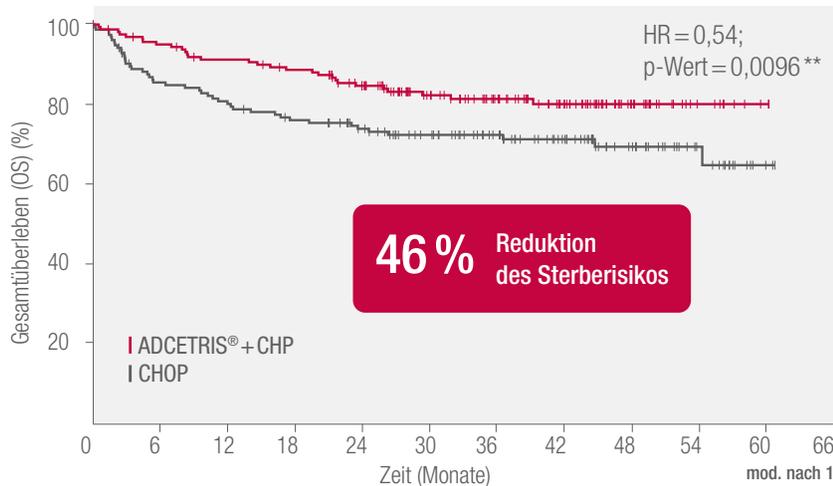
ADCETRIS® + CHP	163	135	117	106	8	64	50	28	17	5	2	0
CHOP	151	101	89	82	64	53	44	30	16	5	1	0

- 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).

* nach BICR

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

OS (sALCL-Patienten)



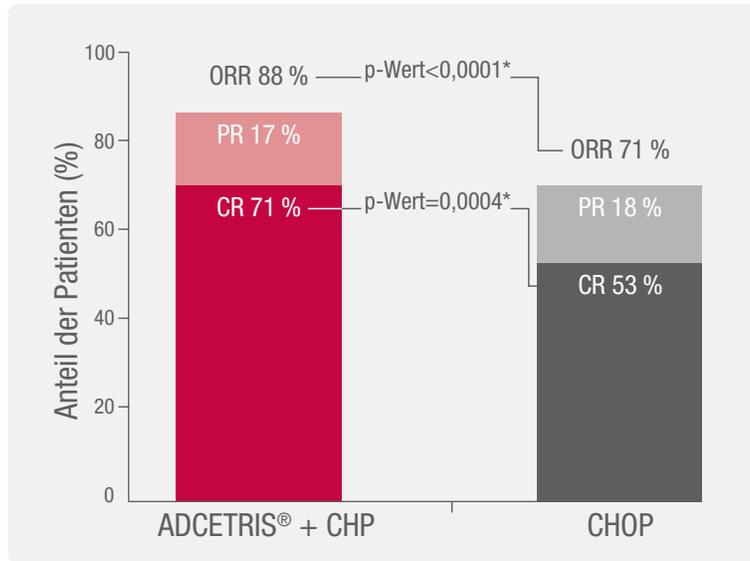
Patienten unter Risiko (Ereignisse)

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

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

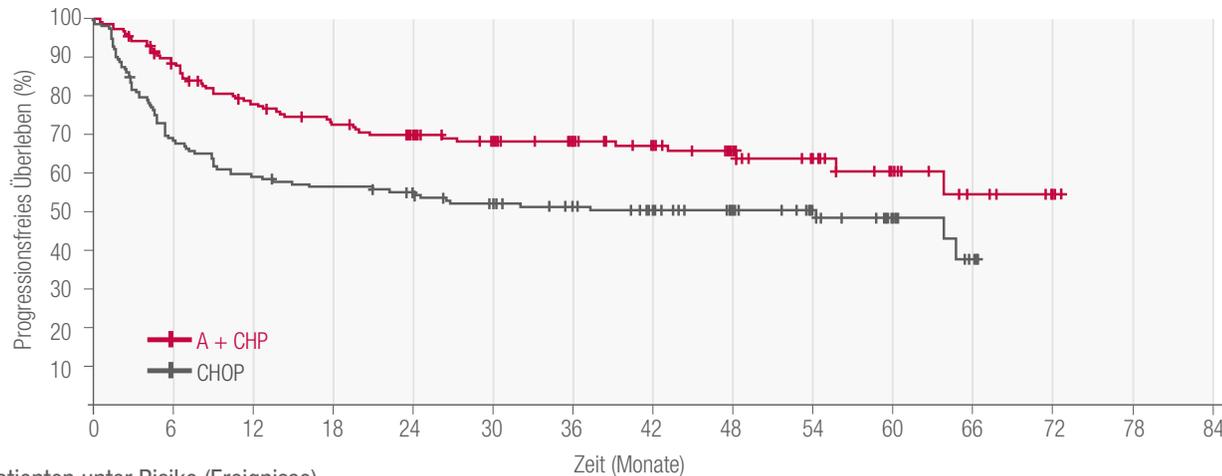
Ansprechraten (sALCL-Patienten)



mod. nach 1

* deskriptiver p-Wert

A + CHP zeigt klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS bei sALCL-Patienten nach 5 Jahren.²³



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

—+ 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)

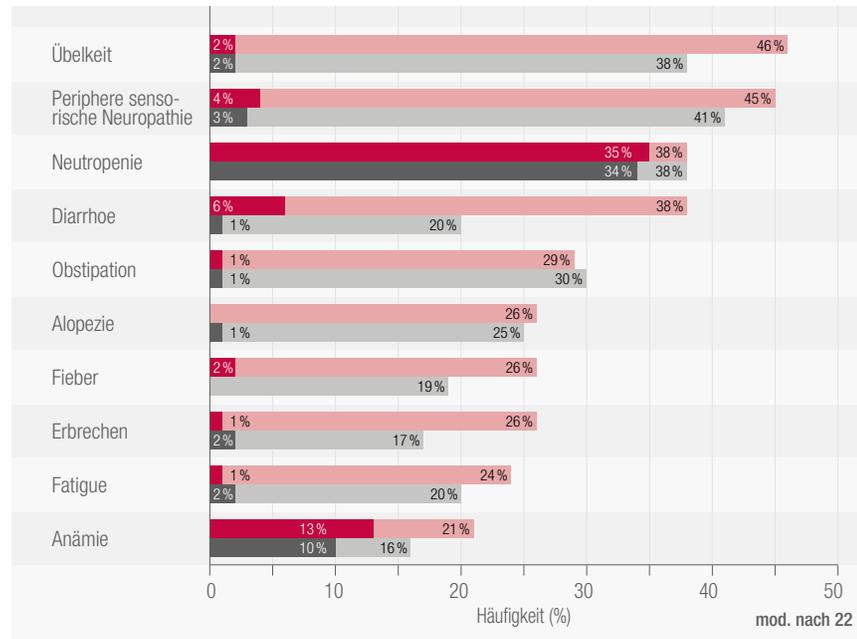
mod. nach 23

	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		

A + CHP: Vergleichbares Verträglichkeitsprofil zu CHOP²²

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 50 % der peripheren Neuropathien im A + CHP-Arm vollständig abgeklungen und 12 % hatten sich um ≥ 1 Grad verbessert.²²

Neutropenien

- Die \geq Grad-3-Neutropenie-Rate unter ADCETRIS® + CHP war mit einer G-CSF-Primärprophylaxe niedriger (13 %) als ohne Prophylaxe (45 %).^{24*}

Febrile Neutropenie

- Die Rate der febrilen Neutropenien war ähnlich: 18 % unter A + CHP vs. 15 % unter CHOP.²²

* 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 Erstlinientherapie²³

Wiederholungsbehandlung mit ADCETRIS® im A + CHP-Arm

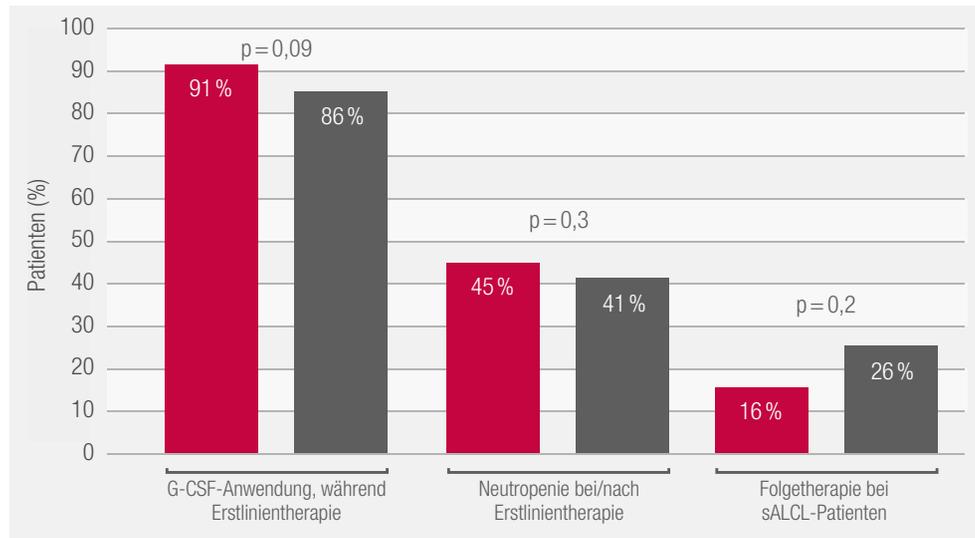
	sALCL n=19
Ansprechrate, n (%)	12 (63)
CR	8 (42)
PR	4 (21)

ADCETRIS®-Behandlung im CHOP-Arm

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

A + CHP in der Praxis: Patienten-Charakteristika und Learnings²⁵

- 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)

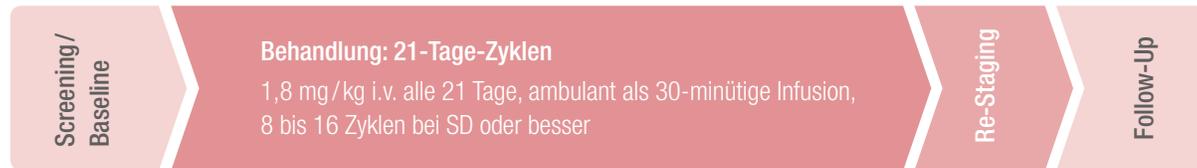
mod. nach 25

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)^{1,26,27}

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.

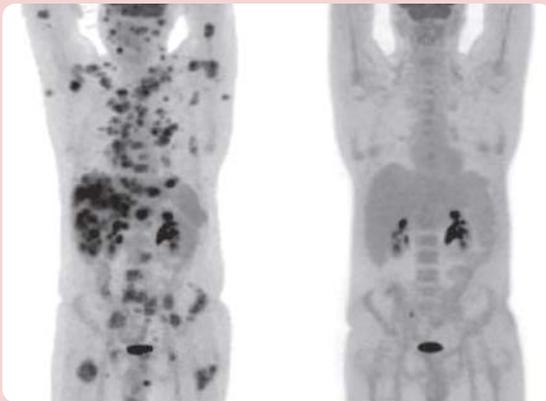
* Ermittelt durch die überarbeiteten Response-Kriterien für maligne Lymphome; nach den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 wurde die Response via CT erfasst.

** Beurteilt gemäß IRF

Klinische Ergebnisse von ADCETRIS® bei erwachsenen Patienten mit r/r sALCL ^{26,27}

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 Ansprechrates
(CR + PR)**

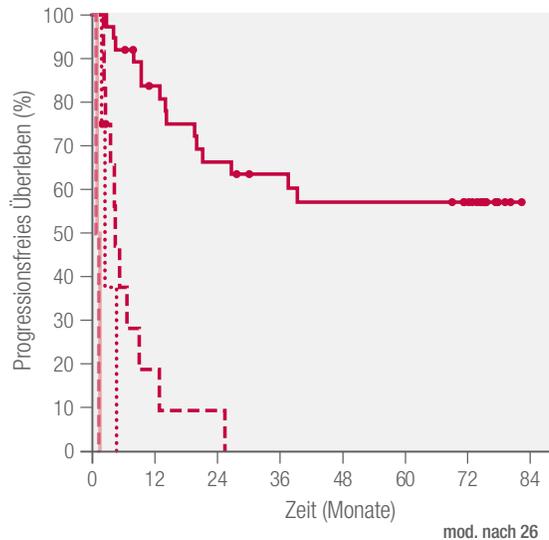
86 %

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 werden.²⁶

PFS in Abhängigkeit vom besten Ansprechen

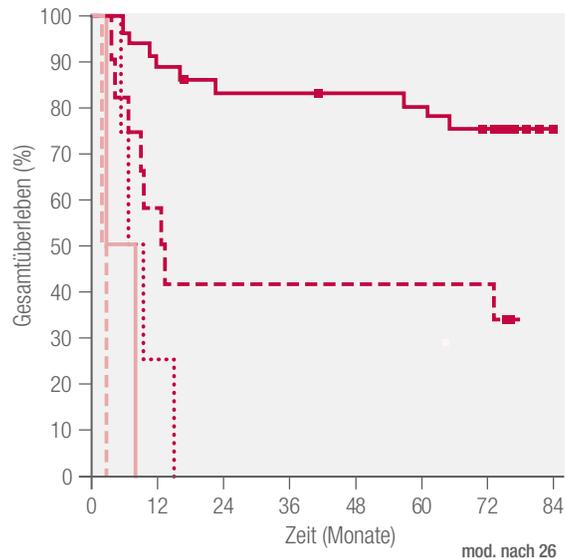


Das mediane PFS der CR-Patienten wurde nicht erreicht, beim 5-Jahres-Update lag die geschätzte Rate bei 57 %.

	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

OS in Abhängigkeit vom besten Ansprechen beim r/r sALCL²⁶



2/3 der Patienten erzielten eine CR

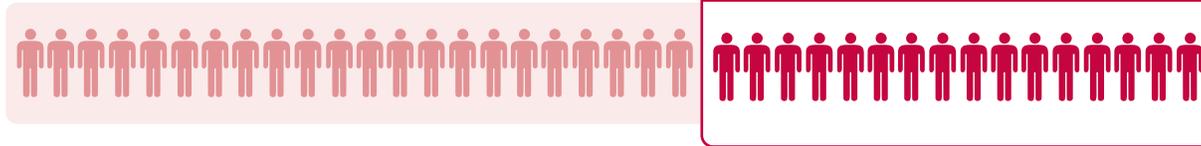
	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)	Geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate
Alle Patienten (n = 58)	20	noch nicht erreicht	60 %
ALK-negativ (n = 42)	20	noch nicht erreicht	61 %
ALK-positiv (n = 16)	25,5	noch nicht erreicht	56 %

	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 werden.²⁶

Erwachsene Patienten mit CR (n = 38)



davon **8** mit weiterer Behandlung*

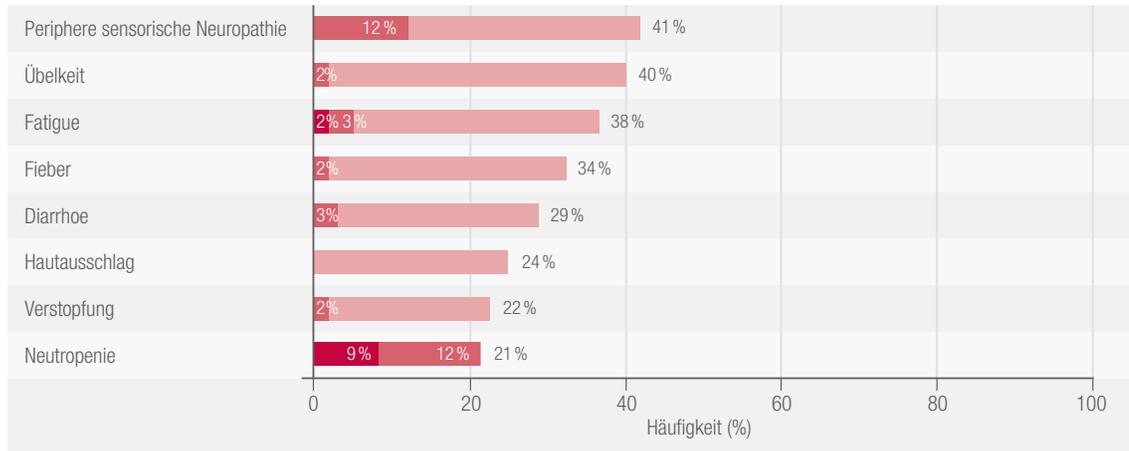
davon **8** ohne weitere Behandlung

- Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht

* Transplantation

Bestätigte Verträglichkeit von ADCETRIS® bei r/r sALCL ²⁷

Häufigste ($\geq 20\%$) behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE):



Alle Grade Grad 3 Grad 4



mod. nach 27

Therapieoptionen bei CD30+ CTCL gemäß Leitlinie ²⁸

	1. Linie	Optionen in 2. Linie und den folgenden Therapielinien
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"> •  ADCETRIS[®] • Niedrig dosiertes MTX und lokale Radiotherapie • Gemcitabin
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"> •  ADCETRIS[®] • 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"> •  ADCETRIS[®] • Chlorambucil/Steroid (Winkelmann-Schema) • Bexaroten • Niedrig dosiertes Methotrexat • Ganzhaut-Elektronenbestrahlung

Phase-3-Studie ALCANZA bei erwachsenen Patienten mit CD30+ MF und pcALCL²⁹

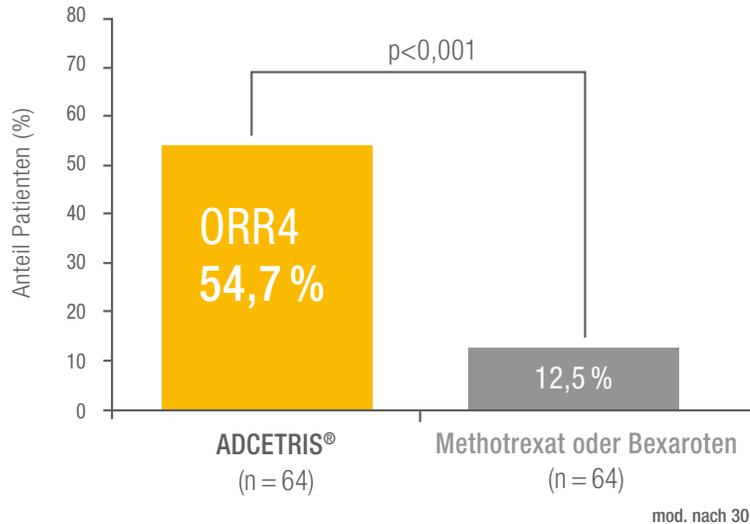
Offene, randomisierte Phase-3-Studie mit Brentuximab Vedotin vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) bei 131 erwachsenen Patienten mit CD30+ CTCL, die eine systemische Therapie benötigten

Screening*	Behandlung (n = 128)	Follow-up
<ul style="list-style-type: none">• Alter ≥ 18 Jahre• $\geq 10\%$ CD30+ MF oder pcALCL* (n = 128)• MF-Patienten (n = 97) mit ≥ 1 vorhergehenden systemischen Therapie• pcALCL-Patienten (n = 31) mit vorhergehender Radiotherapie oder ≥ 1 vorhergehenden systemischen Therapie	<p>Bis zu 48 Wochen (16 x 21-Tage-Zyklus)</p> <p>ADCETRIS®: 1,8 mg/kg i.v. alle 3 Wochen</p> <p>vs.</p> <p>Methotrexat: 5–50 mg oral, wöchentlich oder Bexaroten: 300 mg/m² (Zieldosis) oral, täglich (nach Wahl des Prüfarztes)</p>	<p>Alle 12 Wochen über 2 Jahre und danach alle 6 Monate</p>

* 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^{29,30*}

Anhaltendes Ansprechen über mindestens 4 Monate (ORR4)



- 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.^{29, 31}

Sichtbares Beispiel für die Wirksamkeit von ADCETRIS®:
Erwachsener Patient mit Mycosis fungoides aus der ALCANZA-Studie vor und nach 16 Zyklen ADCETRIS®²⁹

Hautlymphome vor der Behandlung



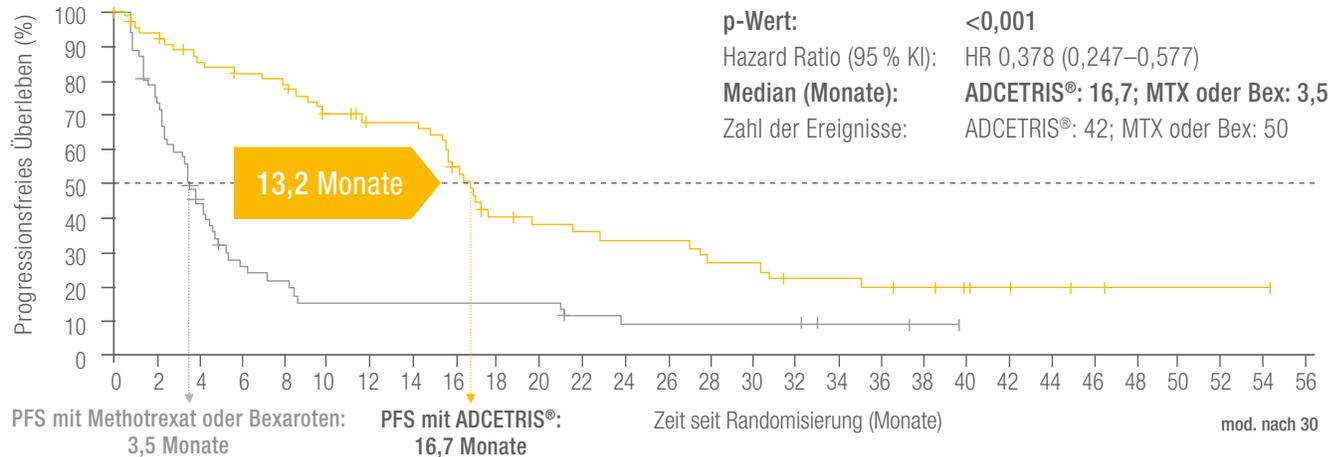
Rückgang der Hautlymphome unter der Behandlung mit ADCETRIS®



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

* Methotrexat und Bexaroten (Therapie nach Wahl des Arztes)

Verlängerung des PFS bei CD30+ CTCL um 13,2 Monate mit ADCETRIS® vs. Methotrexat oder Bexaroten^{29,30}

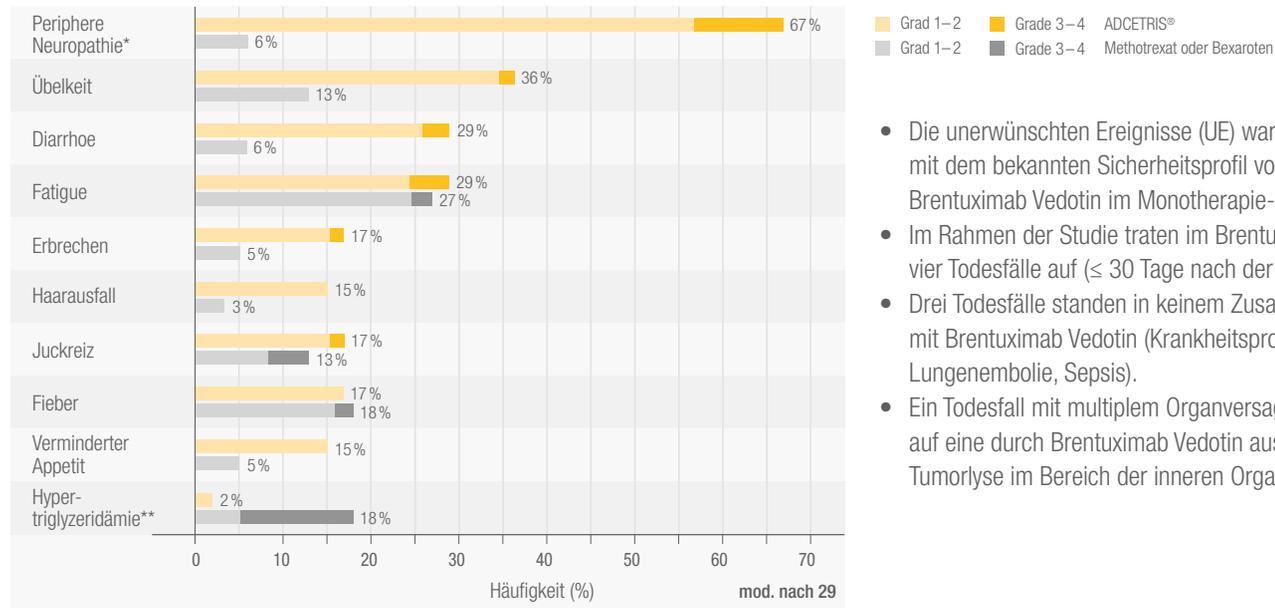


Patienten unter Risiko (Ereignisse)

■ ADCETRIS®	64	58	51	48	46	40	36	35	27	19	17	16	15	15	12	12	9	9	8	7	6	4	3	2	1	1	1	1
■ Methotrexat o. Bexaroten	64	42	24	13	11	8	8	8	8	8	8	5	4	4	4	4	4	2	2	1								

Handhabbare Verträglichkeit von ADCETRIS® in der Zulassungsstudie ALCANZA²⁹

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 multiplen Organversagen wurde auf eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste Tumorlyse im Bereich der inneren Organe zurückgeführt.

* 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^{1,32}			
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^{1,33}			
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 **		
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. ** Dosierte nach Körperoberfläche *** Prednison wird oral verabreicht.

Anwendung und Dosierung von ADCETRIS®¹



Bestimmung der patientenindividuellen Dosis

ADCETRIS®-Gesamtdosis (ml)
zur weiteren Verdünnung



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

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.

Anwendungshinweise ¹

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

* Weitere Informationen finden Sie in der Aktuellen Fachinformation ADCETRIS®

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 Neuropathie ¹

		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 \leq 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 \leq 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 \leq 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 Neutropenie ¹

	Monotherapie	Kombinationstherapie *
Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE]) **	Änderung des Dosierungsschemas	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 ($< LLN - 1.500/\text{mm}^3$ $< LLN - 1,5 \times 10^9/l$) oder Grad 2 ($< 1.500 - 1.000/\text{mm}^3$ $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)	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 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$) oder Grad 4 ($< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/l$)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf \leq 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 J et al. Blood 2003;102:1458-565
- 3 Senter P et al. Nat Biotechnol 2012;30: 631-7
- 4 S3-Leitlinie (Kurzfassung 3.0), Stand 2020; www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/ (abgerufen am: 30.03.2021)
- 5 Connors J et al. N Engl J Med 2018;378(4):331-44
- 6 Radford J et al. ISHL 2018; Poster #0038
- 7 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: 30.03.2021)
- 8 Hutchings M et al. Hematological Oncology 2021;1-11
- 9 Hutchings M et al. EHA 2018; Oral presentation
- 10 Straus DJ et al. ASH 2020; Poster #2973
- 11 Supplement to: Connors J et al. N Engl J Med 2018;378(4):331-44
- 12 Straus D et al. ASCO 2018; Poster #7534
- 13 Phillips T et al. ASH 2020; Poster #2499
- 14 Moskowitz C et al. Lancet 2015;1853-62
- 15 Moskowitz C et al. Blood 2018;132(25):2639-42
- 16 Marouf A & Deau Fischer B. ASH 2020; Poster #2069
- 17 Marouf A et al. ASH 2020; Abstract #2069
- 18 Chen R et al. Blood 2016;128:1562-6
- 19 Younes A et al. J Clin Oncol 2012;30:2183-9
- 20 Bartlett N et al. J Hematol Oncol 2014;7:24
- 21 Onkopedia-Leitlinie, Stand 2019; www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html (abgerufen am: 30.03.2021)
- 22 Horwitz S et al. Lancet 2019;393(10168):229-40
- 23 Horwitz S et al. ASH 2020; Oral Presentation #1150
- 24 Horwitz S et al. Lancet 2019;393(10168):229-40 supplementary appendix
- 25 Burke JM et al. ASH 2020; Poster #3418
- 26 Pro B et al. Blood 2017;130(25):2709-17
- 27 Pro B et al. J Clin Oncol 2012;30(18):2190-6
- 28 Dippel E et al. J Dtsch Dermatol Ges 2018;16:112-23
- 29 Prince HM et al. Lancet 2017;390(10094):555-66
- 30 Horwitz S et al. ICML 2019; Poster #232
- 31 Olsen E et al. Clin Oncol 2011;29:2598-607
- 32 Morbus Hodgkin beim Erwachsenen: Therapieschemata, Stand 2004; <https://www.onkodin.de/e2/e28067/e86233/e86358/> (abgerufen am: 30.03.2021)
- 33 Studienprotokoll der ECHELON-1: Protocol for: Horwitz S et al. Lancet 2019;393(10168):229-40
- 34 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 09.04.2021)

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 Kombinationstherapie 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

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: Stammzelltransplantation

SD: stabile Erkrankung

UE: unerwünschtes Ereignis

Chance auf Heilung durch ADCETRIS® 1,34

Erstlinientherapie

Erstlinientherapie mit ADCETRIS® + AVD bei Stadium-IV-Patienten¹⁰

- 5-Jahres-Follow-up zeigt einen robusten und dauerhaften Vorteil gegenüber ABVD (PFS-HR: 0,731)
- 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 ASCT¹⁵

- 59 % PFS-Rate nach 5 Jahren

Reduktion des Progress- oder Rezidivrisikos um 48 %

r/r HL

Rezidivtherapie¹⁸

- 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)³⁰

- 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 sALCL²³

- 45 % Reduktion des Progressionsrisikos bei sALCL-Patienten mit A + CHP gegenüber CHOP
- 34 % Reduktion des Sterberisikos bei r/r-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 Patienten²⁶

- 5 Jahres-OS 60 %
- 38/58 Patienten erreichten eine CR.
- 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 Retreatment²⁰

- | | 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.

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), Natriumcitratdihydrat, (zur pH-Wert-Einstellung), α,α -Trehalosedihydrat, Polysorbat 80.

Anwendungsgebiete: Hodgkin-Lymphom: ADCETRIS wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium 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); ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (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^a, Juckreiz, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen^a, Gewichtsverlust. **Häufig:** Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis, Anämie, 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. **Häufigkeit nicht bekannt:** Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Extravasation an der Infusionsstelle^b. **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^b.

^a Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe. ^b Toxisch epidermale Nekrolyse wurde im Bereich der Kombinationstherapie nicht berichtet. ^c Extravasationsbedingte Reaktionen können u. a. Hautrötung, Schmerzen, Schwellung, Blasenbildung und Hautabschälung an der Infusionsstelle sein.

Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.

EU-Zulassungsinhaber: Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark

Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland: Takeda GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfo@emea@takeda.com; Stand: 04/2021