

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БРЕНТУКСИМАБОМ ВЕДОТИНОМ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Современные программы терапии первой линии позволяют излечить около 80% больных классической лимфомой Ходжкина при любой стадии заболевания, однако 10–30% больных оказываются рефрактерными и нуждаются в продолжении лечения. Стандартом лечения рецидивов или резистентных форм классической лимфомы Ходжкина является химиотерапия второй линии с высокодозной консолидацией под защитой аутологичных стволовых клеток крови, но эффективность такой терапии не превышает 50% для всей группы рефрактерных больных. Появление препаратов таргетного действия, специфичных для опухолевых клеток Березовского – Рид – Штернберга, открывает новые перспективы в лечении классической лимфомы Ходжкина. В статье приводится обзор исследований по применению нового таргетного препарата брентуксимаба ведотина при лечении рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, классическая лимфома Ходжкина, рецидив, лечение.

E.A.DEMINA, MD, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TARGETED THERAPY WITH BRENTUXIMAB VEDOTIN IN RELAPSED AND REFRACTORY FORMS OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Modern first-line therapy programs can cure about 80% of patients with classical Hodgkin lymphoma at any stage of the disease, but 10–30% of patients is refractory and need to continue treatment. The treatment standard for relapsed or refractory forms of classical Hodgkin lymphoma is the second-line chemotherapy with high-dose consolidation under the protection of autologous blood stem cells, but the efficacy of such therapy does not exceed 50% for the entire group of refractory patients. The release of target drugs specific for Berезovsky-Reed-Sternberg tumor cells opens up new prospects for the treatment of classical Hodgkin lymphoma. The article reviews the studies of the use of a new target drug Brentuximab Vedotin for the treatment of relapsed and refractory forms of classical Hodgkin lymphoma.

Keywords: brentuximab vedotin, classical Hodgkin lymphoma, relapse, treatment.

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) стала одним из первых онкологических заболеваний, для которого была доказана возможность излечения при любой стадии. Использование многокомпонентной стратегии терапии, включающей комбинацию различных химиопрепаратов и лучевую терапию, увеличило 10-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) до 70–90% даже в группе больных с распространенными стадиями [1, 2]. Однако рецидивы возникают у 10–30% больных и зависят от комплекса прогностических факторов перед началом лечения и интенсивности терапии первой линии. Современным стандартом лечения в случае неудачи терапии первой линии является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ВХТ с аутоТСКК), однако этот метод лечения позволяет достичь длительных ремиссий только у половины больных с рецидивом КЛХ. Прогноз становится крайне неблагоприятным при прогрессировании или раннем рецидиве (в течение 12 месяцев) после ВХТ – медиана общей выживаемости чуть более года [2, 3]. Недостаточная эффективность современных программ второй линии, которые используются при резистентных формах болезни, определила необходимость поиска новых возможностей лечения этой группы больных КЛХ.

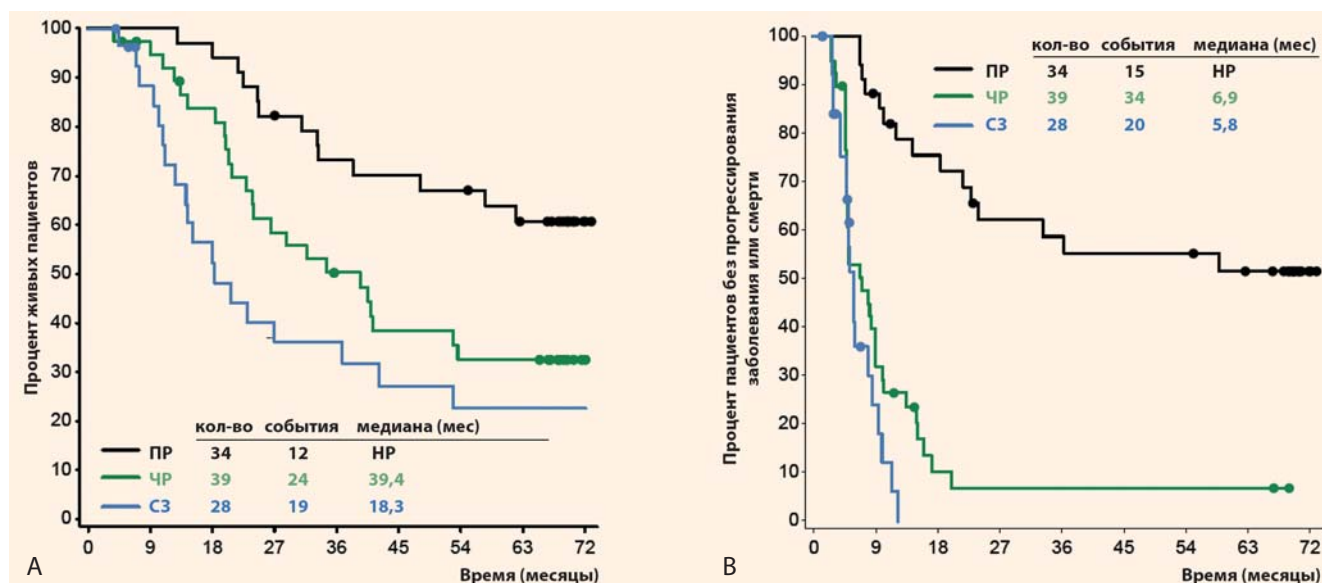
В последние десятилетия исследование патогенеза различных опухолевых заболеваний дало новое направление

для их лечения: создание целой группы таргетных препаратов позволило значительно улучшить эффективность терапии многих опухолей.

Наличие специфической мишени (CD30+ – рецепторов) на клетках Березовского – Рид – Штернберга, опухолевых клетках при КЛХ известно уже около 30 лет. В нормальной клеточной популяции экспрессия CD30 представлена на относительно небольшой части активированных В-клеток, Т-клеток и эозинофилов, поэтому клетки Березовского – Рид – Штернберга являются идеальной мишенью для терапии CD30-моноклональными антителами [4, 5]. Однако создать высокоэффективный таргетный препарат для этого заболевания длительное время не удавалось: самостоятельный противоопухолевый эффект у двух препаратов CD30-моноклональных антител разных производителей оказался незначительным: объективный ответ при монорежиме достиг лишь 6% (MDX-060) или не отмечался совсем (SGN-30) [6, 7]. Только идея использовать CD30-моноклональное антитело (SGN-30) в качестве транспортного средства для доставки высокоэффективного противоопухолевого препарата с антимитотическим действием монометилаури-статина Е (ММАЕ) непосредственно в опухолевую клетку оказалась плодотворной [8–10]. Новый таргетный препарат получил название брентуксимаб ведотин (BV).

Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат, состоящий из CD30-моноклонального антитела, соединен-

Рисунок 1. Общая выживаемость (А) и выживаемость без прогрессирования (В) в зависимости от достижения наилучшего эффекта у больных КЛХ с рецидивом после ВХТ с аутоТСКК, получавших монотерапию BV



Эффективность (продолжение): медианные показатели ОШ (отношение шансов), ВБП (выживаемость без прогрессирования) и ЧР (частичная ремиссия) у пациентов с ПР (полная ремиссия) (n = 34). ОШ по наилучшему ответу. ОШ за 5 лет: 64% (95% ДИ (доверительный интервал): 48%, 80%). ВБП по наилучшему ответу. ВБП за 5 лет: 52% (95% ДИ: 34%, 69%). Цитирование по Younes A, et al. J Clin Oncol, 2012, 30: 2183-9 [13]

ного при помощи линкера с монометилауристатином E. Механизм действия BV заключается в следующем: конъюгат доставляет цитотоксический агент MMAE к клеткам-мишеням, антитело CD30 связывается с CD30-рецептором на поверхности клеток Березовского – Рид – Штернберга, поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосоме разрушается линкер и высвобождается MMAE, который ингибирует полимеризацию тубулина в клеточном веретене, вследствие чего блокируется переход клетки из фазы G2 в фазу М клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на этом этапе вызывает апоптоз опухолевой клетки [11, 12].

Уже в первом многоцентровом исследовании II фазы в монорежиме BV показал свою высокую эффективность. В это базисное исследование было включено 102 больных рефрактерной/рецидивирующей КЛХ с крайне неблагоприятным прогнозом: все ранее получили ВХТ с аутоТСКК, но эффект либо не был достигнут (42%), либо возник ранний рецидив – 58% больных, 11% больных получили высокодозную химиотерапию дважды [12]. Медиана времени от проведения аутоТГСК до прогрессирования заболевания была очень короткой, чуть больше полугода – 6,7 месяца.

Полный курс лечения состоял из 16 введений: BV вводился в течение 30 минут внутривенно в дозе 1,8 мг/кг каждый 21 день. Лечение заканчивалось ранее, если выявлялось прогрессирование заболевания, непреодолимая токсичность или больной отказывался от продолжения лечения. Медиана числа проведенных циклов лечения составила 9 (от 1 до 16) [12, 13].

Общий объективный ответ (полные и частичные ремиссии) констатирован у 75% больных, в том числе полные ремиссии (ПР) у 34% больных и еще у 22% больных

достигнута стабилизация заболевания. Ответ на терапию брентуксимабом выявлялся достаточно быстро: медиана времени до достижения объективного ответа составила 5,7 нед. (от 5,1 до 56 нед.), а медиана времени до полной ремиссии – 12 нед. [13]. Полная ремиссия в большинстве случаев была достигнута к 7-му циклу лечения, но у отдельных больных – после 16 циклов [12]. Аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток в качестве консолидации после монотерапии BV получили 6 больных с ПР, 4 из них остаются в полной ремиссии [12].

Отдаленные результаты оценены через 5 лет после введения последней дозы BV последнему, включенному в исследование больному, к этому сроку медиана наблюдения достигла 35,1 мес. По литературным данным, во всей группе больных 5-летняя общая выживаемость (5-ОВ) составила 41%, а медиана ОВ – 40,5 мес. против 1,3 года при стандартных программах лечения [3, 12, 14, 15]. Особенно интересным оказался тот факт, что в группе больных с полной ремиссией медиана ОВ вообще не была достигнута, а 3-ОВ составила 73%. Кроме того, медиана ОВ превысила литературные данные как в группе с частичной ремиссией (39,4 мес.), так и в группе со стабилизацией процесса – 18,3 мес. [15]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе в целом составила 9,3 мес. У больных с ПР медиана до прогрессирования также не была достигнута (3-ВБП – 58%), а в группах с частичной ремиссией и стабилизацией составила 6,9 и 5,8% соответственно (рис. 1) [15].

Очень важным оказался тот факт, что у 18 больных (25% от всех больных с объективным ответом) в сроки от 29 до 56,2 мес. (медиана 53 мес.) от первого введения BV не возникло необходимости в проведении другой терапии КЛХ, а у 16 из них сохраняется ПР: у 4 после консолидации

Таблица 1. Результаты применения брентуксимаба ведотина у больных с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина по национальным программам Named-Patient Program [адаптировано по 18]

Исследование	Число больных	Общий ответ (%)	Полные ремиссии (%)
Базисное Younes A., 13	102	75	34
Германия Rothe A., 19	45	60	22
Англия Gibb A., 20	18	72	17
Италия Zinzani PL 21	65	70,7	21,5
Франция Perrot A., 22	241	58	32

аллогенной трансплантацией и у 12 – без консолидации аллогенной трансплантацией (рис. 1) [13, 15].

Полученные в базисном исследовании высокие результаты были подтверждены в целом ряде исследований, проведенных в различных странах по методике Named Patient Program (табл. 1).

Наиболее интересные данные были опубликованы в самом большом из этих исследований, проведенном в 89 клиниках Франции и включившем 240 больных с рефрактерным и рецидивирующим течением КЛХ. Эта группа больных, в отличие от базисного исследования, была прогностически более тяжелой и включала 37 пациентов с рецидивом после аллогенной трансплантации и 51 больного, у которых в результате нескольких линий предшествующей терапии не удалось достичь ответа, достаточного для выполнения высокодозной консолидации [22, 23]. Лечение BV проводилось в таком же режиме, как и в базисном исследовании. По основным показателям результаты этого исследования подтвердили данные базисного (табл. 1). Наиболее интересными оказались результаты лечения BV в группе из 37 больных с рецидивом после аллогенной трансплантации, в которой общий ответ достиг 60,5%, а частота ПР – 39,5%. Кроме того, лечение BV позволило преодолеть резистентность и консолидировать достигнутый после 5–6 циклов эффект при помощи ауто- или аллотрансплантации у 57 из 240 пациентов – почти в четверти случаев. Медиана до прогрессирования у больных, получивших консолидацию, оказалась значительно лучше и составила 18,8 мес. против 8,7 мес. у больных без консолидации – $p < 0,0001$. Однако в группе больных старше 60 лет эффективность лечения была хуже – объективный ответ был достигнут лишь у 39,3% больных, а ПР – у 21,4% [22, 23]. Результаты этих двух исследований дали основание рассматривать монотерапию BV в группе больных с резистентным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина как потенциальный «мост» к аллогенной трансплантации: из 6 больных с ПР после монотерапии BV, получивших в качестве консолидации аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток, в полной ремиссии остаются 4 больных [12, 22, 23].

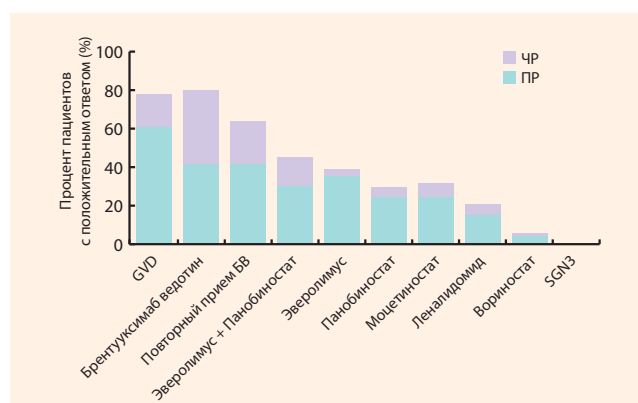
Наличие CD30+-рецепторов на опухолевых клетках Березовского – Рид – Штернберга при рецидивах КЛХ дает

основание проводить лечение BV повторно. В рамках базисного исследования повторное лечение BV было проведено в небольшой группе из 20 больных (14 больных ЛХ и 6 больных анапластической крупноклеточной лимфомой) с рецидивом после уже проведенного лечения брентуксимабом: общий ответ в этой крайне неблагоприятной группе больных достиг 65% [30].

Анализ литературных данных применения новых препаратов различного механизма действия у больных лимфомой Ходжкина с резистентным течением заболевания, проведенный A.Younes, показал, что BV обладает наибольшей эффективностью по частоте общего ответа и по частоте полных ремиссий и сохраняет свою высокую эффективность при повторном лечении (рис. 2)

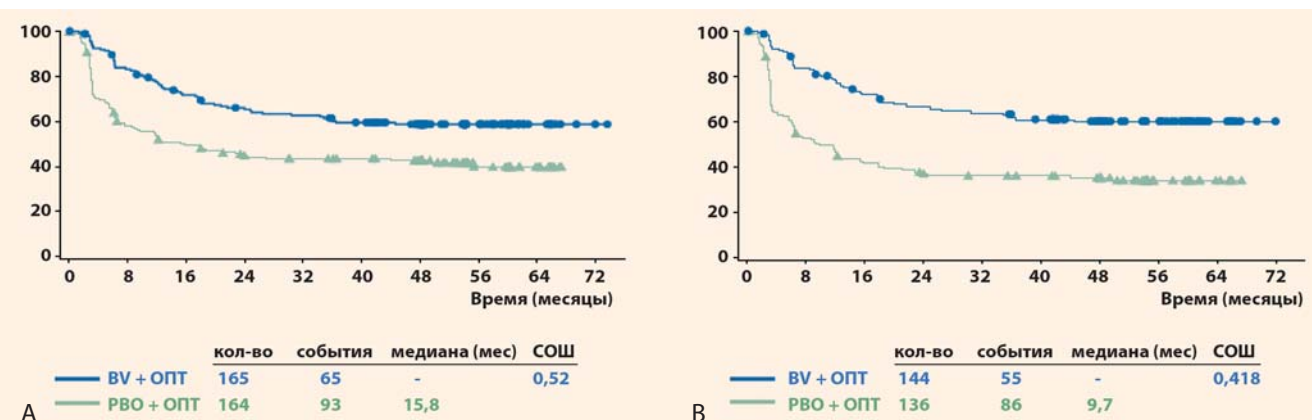
В целом переносимость BV в монорежиме оказалась хорошей – коррекция дозы брентуксимаба проведена лишь у 8% больных [13]. Нежелательные явления (НЯ) III–IV степени выраженности отмечались редко, и спектр их был небольшим. Наиболее частыми НЯ при лечении BV в монорежиме, преимущественно I–II степени, были периферическая сенсорная нейропатия (42%), усталость (35%), тошнота (34%), нейтропения (19%) и диарея (18%). Значительно реже НЯ достигали III–IV степени выраженности: нейтропения у 20% больных, периферическая сенсорная нейропатия у 8%, тромбоцитопения у 8% и анемия у 6% [12, 13]. Большинство НЯ при лечении BV в монорежиме купировалось стандартной сопроводительной терапией. Самое частое НЯ – периферическая сенсорная нейропатия любой степени, отмечена у 55% больных с медианой времени до проявлений 13,2 недели. Следует учитывать, что ММАЕ, один из компонентов BV, ингибируя полимеризацию тубулина в опухолевой клетке, является мощным антимицротрубочковым агентом. Аналогичный механизм воздействия на опухолевую клетку и у ряда других препаратов, как, например, винкаалкалоидов, что вызывает аналогичные НЯ [16, 17]. Пациенты в базовом исследовании были предрасположены к развитию периферической нейропатии, потому что в предшествующие режимы химиотерапии уже были включены препараты этого класса: у 23% больных периферическая нейропатия имела к моменту начала

Рисунок 2. Активность новых препаратов при лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина



Адаптировано по Batlevi CL and Younes A, Novel therapy for Hodgkin Lymphoma. Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY [31]

Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования у больных КЛХ с высоким риском рецидива после ВХТ с аутоТСКК, получавших BV в монорежиме в сравнении с плацебо



А. Вся группа. В. Больные с ≥2 неблагоприятными факторами. Цитируется по Walewski J., et al. ASCO 2015, Abs. 8519 [34]

исследования [13]. Несмотря на большой объем предшествующей терапии, у 41 из 56 (73%) больных явления периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения BV были купированы полностью и только у 4 больных (8%) остались без улучшения [12]. Токсичность терапии BV была такой же низкой, как и в базисном исследовании, – лечение в связи с токсичностью прервано лишь у 7,4% больных [22, 23].

На основании этих исследований FDA (Food and Drug Administration) в августе 2011 г. зарегистрировало брентуксимаб ведотин для лечения больных классической лимфомой Ходжкина после неудачи (прогрессирование или ранний рецидив) высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови или при неудаче не менее двух линий (режимов) полихимиотерапии у больных, не кандидатов для высокодозной химиотерапии. В Евросоюзе по этим показаниям брентуксимаб был зарегистрирован в октябре 2012 г., а в России – в феврале 2016 г.

Так как воспроизводимость результатов базисного исследования оказалась одинаково высокой в национальных программах Named-Patient Program, это послужило основой для целого ряда новых исследований BV (табл. 1).

Степень ответа на циторедуктивную терапию во многом определяет эффективность последующей высокодозной консолидации, поэтому результаты базисного исследования легли в основу поиска возможных комбинаций брентуксимаба ведотина с различными препаратами и схемами второй линии циторедуктивной терапии для больных с рецидивами ЛХ. Непосредственная эффективность даже наиболее распространенных циторедуктивных схем второй линии, как и эффективность BV в монорежиме, невысока – менее 50% полных ремиссий. Первый опыт сочетания BV со схемами ICE, ESHAP и бендамустином показал возможность достижения значительно большего циторедуктивного эффекта (табл. 2).

Результаты базового исследования показали, что у 75% больных с рециди-

вами КЛХ после ВХТ с аутоТСКК сохраняется чувствительность опухоли к BV. Поэтому было инициировано рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование AETHERA, в основу которого была заложена идея воздействия на минимальную остаточную болезнь у больных КЛХ с высоким риском рецидива после высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. В исследовании AETHERA использовался уже зарегистрированный режим лечения BV [32, 33]. В исследование было включено 329 больных КЛХ: 165/164 в группах, получавших брентуксимаб и получавших плацебо. При медиане наблюдения 30 месяцев (0–50 месяцев) 2-ВБП в группе пациентов, получавших BV, составила 63% и 51% в группе получавших плацебо. Медиана ВБП также оказалась почти в 2 раза выше – 42,9 мес. против 24,1 мес. в группе больных, которым проводилось лечение BV, $p = 0,0013$ (рис. 3А) В процессе лечения прогрессирование констатировано у 15% больных, получавших BV, против 42% в группе больных, получавших плацебо [32, 33]. При более длительном наблюдении 3-ВБП незначительно снизилась в группе больных, получавших брентуксимаб, – до 61%, в то время как в группе получавших плацебо снижение было более значимым – до 43% [34, 35].

Различия в ОБ при этих сроках наблюдения выявлено не было, потому что при констатации прогрессирования 85% больных в группе плацебо был назначен BV уже вне рамок протокола [33].

Мультивариантный анализ, выполненный в исследовании AETHERA, показал, что проведение консолидирующей терапии BV после ВДХТ с аутоТГСК больше влияет на

Таблица 2. Эффективность сочетания брентуксимаба ведотина с режимами второй линии для индукции ремиссии перед ВХТ с аутоТГСК

Режим	Автор	Число больных	Полные ремиссии (%)
ICE	Moskowitz, 2001 [24]	65	26
ICE + BV	Moskowitz, 2015 [25]	46	73
Бендамустин	Moskowitz, 2013 [26]	34	33
Бендамустин + BV	LaCasce, 2015 [27]	53	76
ESHAP	Aparicio, 1999 [28]	22	41
ESHAP + BV	Garcia-Sanz, 2015 [29]	27	89

ВБП, чем все другие оцененные клинические факторы риска, в том числе даже достижение полной ремиссии при терапии рецидива. Самое большое значение консолидирующая терапия BV имела у больных с высоким риском рецидива после ВХТ, причем значение ее возросло с увеличением числа факторов риска (рис. 3В).

На основании результатов этого исследования в августе 2015 г. FDA одобрило возможность приме-

ния брентуксимаба ведотина в качестве консолидации после аутоТГСК у больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидива или прогрессирования.

Полученные результаты первых исследований применения брентуксимаба ведотина показали новые возможности повышения эффективности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.



ЛИТЕРАТУРА

- De Vita VT. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: the 10th David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer*, 1981, 47: 1-13. doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<1::AID-CNCR2820470102>3.0.
- Engert A, Younes A, editors. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. Second edition. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg. Springer, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-12505-3.
- Horning S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Onc*, 2008, 20: 118. DOI: 10.1155/2014/605691.
- Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood*, 1995, 85: 1-14. DOI: <http://dx.doi.org/>
- Matsumoto K, Terakawa M, Miura K, et al. Extremely rapid and intense induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 antibody treatment in vitro. *J Immunol*, 2004, 172: 2186-2193. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2186.
- Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 2764-2769. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8972.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2009, 146: 171-179. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07740.x.
- Dosio F, Brusa P and Cattel L. Immunotoxins and Anticancer Drug Conjugate Assemblies: The Role of the Linkage between Components. *Toxins*, 2011, 3: 848-883. doi: 10.3390/toxins3070848.
- Francisco JA., Cerveny CG., Meyer DL. Et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*, 2003, 102: 1458-1465. published ahead of print April 24, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0039>.
- Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006 April 14, 281(15): 10540-10547, DOI 10.1074/jbc.M510026200.
- Katz J, Janik JA, Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 6428-6436. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.
- Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses From a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2016 Feb, 14(2 Suppl 1): 6. PMID: 27007002 [PubMed - in process] doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2183-2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
- Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 2531-33. doi: 10.3109/10428194.2013.798868
- Gopal AK, Chen R, Smith SE et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2015, 125(8): 1236-1243 doi:10.1182/blood-2014-08-595801.
- Lee JJ, Swain SM: Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*, 24: 1633-1642, 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.04.0545.
- Swain SM, Arezzo JC: Neuropathy associated with microtubule inhibitors: Diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008, 6: 455-467.
- Zinzani PL, Corradini P, Gianni AM., et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. Elsevier Inc*, 2015, 15(9): 507-13.
- Rothe A, Sasse S, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood*, 2012, 120: 1470-2. doi:10.1182/blood-2012-05-430918.
- Gibb A, Jones C, Bloor A, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30 lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*, 2013. doi:10.3324/haematol.2012.069393.
- Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*, 2013, 98: 1232-6.
- Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. *Haematologica*, 2014, 99(s1), 498: abstr S1293, PMID: 25768991.
- Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica*, 2016 Apr, 101(4):466-73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213. Epub 2016 Jan 14.
- Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-Dose Chemo-Radiotherapy for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and the Significance of Pre-transplant Functional Imaging. *Br J Haematol*, 2010 Mar, 148(6): 890-897. Published online 2010 Jan 18. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x
- Moskowitz A, Schoder H, Gerecitano JF. FDG-PET Adapted Sequential Therapy with Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed By Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*, 2013, 122(21): 2099. DOI: <http://dx.doi.org/>
- Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales M-A, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *JCO*, 2013 February 1, 31(4): 456-460; doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- LaCasce A, Sawas A, Bociek RG, et al. A phase 1/2 single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma in the first salvage setting: interim results [abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(2): S161. Published Online: 7:32 PM, Mon December 8, 2014.
- Aparicio J, Segura A et al. ESHAP is an Active Regimen for Relapsing Hodgkin's Disease. *Annals of Oncology*, 10(5): 593-5, June 1999. DOI: 10.1023/A:1026454831340
- Garcia-Sans R, et al. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood*, 2015, DOI: Published 3 December 2015.
- Bartlett N, Brice P, Chen RW et al. Retreatment with brentuximab vedotin in CD30-positive hematologic malignancies: A phase II study. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl; abstr 8027). Annual Meeting Abstracts. 30(15_suppl) (May 20 Supplement), 2012.
- Batlevi CL and Younes A, Novel therapy for Hodgkin lymphoma. Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.394.
- Moskowitz CH, Paszkiewicz-Kozik E, Nadamanee A, et al. Analysis of primary-refractory Hodgkin lymphoma pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. *Hematol Oncol*, 2015, 33: 165, abstr 120.
- Moskowitz CH, Nadamanee A, Masszi T, and 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. *The Lancet*, 2015, March 18, 385(9980): 1853-1862. Published online: doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19.
- Walewski JA, Nadamanee A, Masszi T et al., Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL. ASCO June 2015, Chocago Illinoice USA, abstr 8519.
- Sweetenham JW, Walewski J, Nadamanee A et al. Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22: S19e-S481, abstr 24. DOI: dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.11.315