omedit ILE DE FRANCE
JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

# JUSTIFICATIF

**Dénomination Commune Internationale :**

## Brentuximab Vedotin

**Nom commercial :**

## ADCETRIS®

## MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version : 30

Création : Décembre 2012
Révision : Mars 2023

**Indications AMM**
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_fr.pdf

- **Lymphome hodgkinien** (LH) **CD30 positif** récidivant ou réfractaire chez l'adulte après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement

| | |
|---|---|
| **AMM européenne** | ■ 25/10/2012 (AMM conditionnelle) |
| **Avis de la transparence** | ■ 06/03/2013 |
| **JO agrément aux collectivités** | ■ 04/07/2013 |
| **Liste en sus** | ■ 04/07/2013 |

**SMR important.** Le LH CD30 positif récidivant ou réfractaire est une affection grave qui engage le pronostic vital. Traitement spécifique à visée curative. **Rapport efficacité/effet indésirable moyen,** notamment en raison de la toxicité neurologique. L'intérêt de santé publique attendu dans le traitement du LH CD30+ récidivant ou réfractaire après autogreffe ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'autogreffe ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement ne peut être évalué. A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée chez ces patients. Cette spécialité constitue un traitement de recours du LH CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue ou en troisième ligne ou plus chez les patients non candidats à l'autogreffe.
**ASMR III (modérée)** en termes d'efficacité chez l'adulte dans la prise en charge (en dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée).

### Pertinence scientifique

- Etude SG035-0003/EMA (Younes A et al, 2012) **:** L'efficacité et la tolérance en **monothérapie** ont été évaluées dans une phase II, **ouverte, multicentrique à bras unique** menée chez 102 patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire.
**Evaluation de la réponse au traitement** aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16: examens par CT scan spiralé du thorax + cou + abdomen+ pelvis et données cliniques (examen par PET scan étant réalisé aux cycles 4 et 7)
➔**Analyse en intention de traitement** : Taux de **réponse objective** de **75%** (n=76) avec **réduction de la tumeur chez 94%** des patients ; Taux de **rémission complète** de **33%** (n=34) ; Survie globale médiane de **40,5 mois** (durée médiane du suivi après l'administration de la 1ère dose : 32,7 mois). **Parmi les patients traités**, 7 patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique. Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ 64% des patients ayant un LH traités par le brentuximab vedotin dans l'étude clinique SG035-0003 ont tiré un bénéfice clinique accru objectivé par une **prolongation de la survie sans progression** (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.
**Effets indésirables très fréquents** (à noter : environ 20% de patients ont arrêté les essais): neuropathie périphérique sensitive, neutropénie, myalgies, infections, frissons, nausées, diarrhées, vomissements, fièvre, fatigue. Des **infections graves et des infections opportunistes** ont été signalées: **16 %** des patients ont rapporté un événement correspondant à une infection (population des études de phase 2).

Etude C25007 : Etude de phase 4 chez des patients atteints de LH récidivant ou réfractaire (n=60) qui avaient reçu au moins une chimiothérapie antérieure et qui n'étaient pas éligibles à une ASCT ou une polychimiothérapie. Le taux de réponse objective était de 50% ($IC_{95\%}$ : 37-63%) dont 12% de réponse complète et 38% de réponse partielle. Vingt-huit patients (47%) ont reçu une ASCT après une médiane de 7 cycles.

- Etude SGN35-008/EMA : analyse de la pharmacocinétique du brentuximab et de la MMAE chez les insuffisants hépatiques et rénaux, après administration de la dose de **1,2 mg/ kg.** Aucun effet n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients

insuffisants hépatiques et chez les patients insuffisants rénaux sévères, malgré l'augmentation de l'exposition à la MMAE, la dose initiale recommandée 1,2 mg/kg est considérée comme acceptable.

- Rapport CADTH 23/04/2013 : « l'analyse de 6 études cliniques non randomisées suggère que le brentuximab vedotin est un traitement efficace avec une toxicité modérée pour les patients présentant un LH CD30+ récidivant ou réfractaire »➔ **Synthèse du CADTH**: le brentuximab vedotin 1) chez 25% des patients LH CD30+ réfractaires, « pont » efficace vers la transplantation allogénique (meilleures réponses après 4 dose) ; 2) potentiellement un intérêt chez des patients avec un LH CD30+ récidivant après transplantation allogénique de cellules souches 3) efficacité chez les patients lourdement prétraités pour des tumeurs hématologiques CD30+ ; 4) réponses objectives chez 75% des patients LH récidivant ou réfractaire après transplantation autologue de cellules souches avec des réponses complètes approchant 2 ans chez certains patients ; 5) existence de réponses complètes, régression tumorale et rémissions durables.

- Etude SGN35-006/EMA (Bartlett et al. 2014)**:** Etude de phase 2 en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance et l'efficacité du retraitement par brentuximab chez les patients précédemment répondeurs. **Vingt et un patients atteints de LH** récidivant ou réfractaire et 8 patients atteints de LAGCs récidivant ont été inclus. La nature et les taux des effets indésirables rapportés chez ces patients étaient comparables à ceux observés dans les études pivots combinées de phase 2, à l'exception des neuropathies périphériques motrices, essentiellement de grade 1 ou 2, et pour lesquelles une incidence plus élevée a été observée (28% versus 9%). L'incidence des arthralgies, de l'anémie de Grade 3, et des dorsalgies était également plus élevée.
Vingt patients atteints de LH ont été évalués en termes d'efficacité. Le taux de réponse objective était de 60% : 6 patients (30%) ont eu une réponse complète (CR) et 6 patients (30%) une réponse partielle (PR). La durée médiane de la réponse a été de 9,2 mois chez les patients ayant atteint une CR ou une PR.
**HAS 09/2014 Guide** ALD n° 30 « Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte »

- **Lymphome hodgkinien CD30 positif** chez les adultes ayant un **risque accru de récidive ou de progression** après une greffe autologue de cellules souches (ASCT).

| | |
|---|---|
| **AMM européenne** | ■ 24/06/2016 |
| **Avis de la transparence** | ■ 03/05/2017 ; 21/07/2021 (Réevaluation) |
| **JO agrément aux collectivités** | ■ 14/06/2017 |
| **Liste en sus** | ■ 21/04/2022 |

**SMR important**, **ASMR IV** (2017, 2021) dans la stratégie thérapeutique des patients ayant un risque accru de récidive ou de progression après ASCT, définis comme ceux ayant :
- un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie ;
- une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne ;
- une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.

La supériorité a été établie versus placebo uniquement en termes de survie sans progression, et sans bénéfice démontré sur la survie globale.

**Pertinence scientifique**
- Etude SGN35-005/EMA (Moskowitz et al. 2015) (MAJ du 13/09/2021) : Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant le brentuximab vedotin (n=165) vs placebo (n=164) chez des patients atteints de LH et ayant un risque accru de récidive ou de progression après une ASCT. La médiane de survie sans progression (critère principal) évaluée selon un centre d'analyse indépendant était de 42,9 mois dans le bras brentuximab vs 24,1 mois dans le bras placebo, soit un gain absolu de 18,8 mois en faveur du brentuximab vedotin, avec un risque relatif stratifié de 0,57 $IC_{95\%}$ [0,40-0,81].

- Nouvelles données arrêtées au 27/04/2020

Dans l'analyse de fin d'étude, la durée médiane de suivi pour la survie globale était de 7,7 ans. 45 patients (27%) parmi 167 sont décédés dans le groupe brentuximab vs 40 (24%) parmi 160 patients dans le groupe placebo. L'analyse finale de la survie globale **n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes** : HR = 1,11 [$IC_{95\%}$ : 0,72-1,170]. Une analyse exploratoire de la survie globale a été réalisée afin de prendre en compte le crossover (patients du bras placebo ayant reçu du brentuximab vedotin après progression), et a suggéré des résultats similaires (non statistiquement significatifs) : HR=0,92 [$IC_{95\%}$ : 0,43-1,97].

- **Lymphome hodgkinien CD30 positif** de **stade IV** chez les adultes **non précédemment traités**, en **association** avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD).

| | |
|---|---|
| **AMM européenne** | ■ 06/02/2019 |
| **Avis de la transparence** | ■ 22/01/2020 |
| **JO agrément aux collectivités** | ■ NON |
| **Liste en sus** | ■ NON |

**SMR insuffisant** au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale**.** La commission considère qu'Adcetris® n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de :
- la démonstration de la supériorité de l'association Adcetris® + AVD par rapport au protocole de chimiothérapie ABVD en termes de survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par un comité de revue indépendant dans une étude en ouvert et dans une population **plus large que l'AMM** (incluant les LH de **stades III**) ;
- la **pertinence clinique discutable du critère de jugement principal** (SSPm par rapport à la SSP) et les résultats qui semblent **principalement portés par l'événement** « traitement ultérieur en l'absence de rémission complète après les 6 cycles de traitement »,
- l'**absence de données comparatives par rapport au protocole BEACOPPesc** considéré comme le standard de traitement en France chez les patients jeunes (< 60 ans), en bon état général et atteints de lymphome de Hodgkin de stade avancé ;
- le caractère exploratoire des données chez les patients **avec un LH de stade IV** (population de l'AMM), issues d'une analyse en sous-groupe ;
- l'**absence de démonstration de la supériorité en termes de survie globale** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole ;
- la **transposabilité des résultats non assurée** considérant la **faible proportion de patients âgés de plus de 60 ans**, l'**absence de patients avec un score de performance ECOG > 1** et l'**absence de prise en compte d'une stratégie de traitement guidée par un PET scan** intermédiaire qui constitue l'approche thérapeutique communément adoptée afin d'adapter le traitement ;
- et le **profil de tolérance dégradé** du protocole A+AVD par rapport au protocole ABVD (fréquence supérieure d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et d'EI ayant entrainé une modification de dose dans le groupe A+AVD).

**Pertinence scientifique**
- Etude ECHELON-1 (C25003, (Connors et al. 2018)) : phase III en ouvert, multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité du brentuximab + protocole AVD (doxorubicine, vinblastine, dacarbazine ; n=664) vs protocole ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; n=670) chez des patients atteints de LH au stade avancé non traité précédemment. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression modifiée[1] a été observée dans le bras brentuximab + AVD (RR stratifié=0 ,77 ($IC_{95\%}$ : 0,60-0,98)).

[1] définie comme le délai entre la randomisation et la progression de la maladie, le décès du patient ou l'évaluation d'une réponse non complète confirmée à l'issue du traitement de 1ère intention selon un centre d'analyse indépendant, suivi de l'administration d'un traitement anticancéreux ultérieur.

Une analyse pré-spécifiée du sous-groupe de la survie sans progression modifiée par stade de la maladie a démontré que les patients atteints d'une maladie de stade IV (n=846) présentaient une efficacité supérieure par rapport à la population en intention de traiter (RR stratifié = 0,71 ($IC_{95\,\%}$ 0,53 ; 0,96)).

- **Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique** (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

| | |
|---|---|
| **AMM européenne** | ■ 25/10/12 (AMM conditionnelle) |
| **Avis de la transparence** | ■ 06/03/2013 |
| **JO agrément aux collectivités** | ■ 04/07/2013 |
| **Liste en sus** | ■ 04/07/2013 |

**SMR important.** Traitement spécifique du LAGCs à visée curative. Rapport efficacité/effet indésirable moyen, notamment en raison de la toxicité neurologique. Les données disponibles ne sont pas suffisantes (absence de données comparatives notamment) pour permettre l'évaluation de l'impact attendu d'Adcetris® sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités. L'intérêt de santé publique attendu dans le traitement du LAGCs récidivant ou réfractaire ne peut être évalué. A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée chez ces patients. Cette spécialité constitue un traitement de recours du LAGCs récidivant ou réfractaire.
**ASMR III (modérée)** en termes d'efficacité chez l'adulte dans la prise en charge (en dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée).

**Pertinence scientifique**
- Etude SG035-0004/EMA (Pro B et al. 2012) :
L'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en **monothérapie** ont été évaluées dans une étude **ouverte, phase II, multicentrique à bras unique** menée chez 58 patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire.
**Évaluation de la réponse au traitement** aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16: examens par CT scan spiralé du thorax /cou/ abdomen/pelvis et données cliniques ; examen par PET scan aux cycles 4 et 7.
**Analyse en intention de traiter** : Taux de **réponse objective** (critère principal ; évaluation radiologique indépendante) de **86%** (n= 50) ; Taux de **rémission complète** de **59%** (n=34), avec une **réduction de la tumeur rapportée chez 97%** des patients ; **Survie globale à 5 ans estimée à 60%** (durée médiane du suivi après l'administration de la 1ère dose : **71,4 mois**). **Parmi les patients traités**, **9** patients répondeurs ont par la suite reçu une greffe de cellules souches allogénique et 7 autres patients répondeurs une greffe autologue de cellules souches.
Une analyse exploratoire intra-patient a montré qu'environ **69%** des patients ayant un LAGCs traités par le brentuximab vedotin dans l'étude clinique SG035-004 ont tiré un bénéfice clinique accru objectivé par une **prolongation de la survie sans progression** (SSP) par comparaison à la dernière intervention thérapeutique à laquelle ils avaient été exposés.
-Sur les 17 patients (29%) qui présentaient des symptômes initiaux de type B, une résolution de tous ces symptômes après un délai médian de 0,7 mois après l'instauration du traitement par le brentuximab vedotin a été rapportée chez 14 d'entre eux (82 %).
**Effets indésirables** de grade 3 ou 4 chez ≥ 10% des patients : neutropénie (21%), thrombopénie (14%) et neuropathie périphérique sensitive (12%).Des **infections graves et des infections opportunistes** ont été signalées chez les patients : **16 %** des patients ont rapporté un événement correspondant à une infection (population des études de phase 2).

- Etude SGN35-008/EMA : analyse de la pharmacocinétique du brentuximab et de la MMAE chez les insuffisants hépatiques et rénaux, après administration de la dose de **1,2 mg/ kg.** Aucun effet n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients insuffisants rénaux sévères, malgré l'augmentation de l'exposition à la MMAE, la dose initiale recommandée 1,2 mg/kg est considérée comme acceptable.

- Etude SGN35-006/EMA (Bartlett et al. 2014) **:** Etude de phase 2 en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance et l'efficacité du retraitement par brentuximab chez les patients précédemment répondeurs. Vingt et un patients atteints de LH récidivant ou réfractaire et **8 patients atteints de LAGCs récidivant** ont été inclus. La nature et les taux des effets indésirables rapportés chez ces patients étaient comparables à ceux observés dans les études pivots combinées de phase 2, à l'exception des neuropathies périphériques motrices, essentiellement de grade 1 ou 2, et pour lesquelles une incidence plus élevée a été observée (28% versus 9%). L'incidence des arthralgies, de l'anémie de Grade 3, et de dorsalgie était également plus élevée.
Sur les 8 patients atteints de LAGCs récidivant, 3 ont été retraités deux fois, soit un total de 11 retraitements. Le taux de réponse objective était de 91% : une réponse complète (CR) a été obtenue dans 6 cas (55%) et une réponse partielle (PR) dans 4 cas (36%). La durée médiane de la réponse a été de 8,8 mois chez les patients ayant atteint une CR ou une PR.

● **Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique** (LAGCs) chez l'adulte **non précédemment traité**, en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP).

| | |
|---|---|
| **AMM européenne** | ■ 12/05/2020 |
| **Avis de la transparence** | ■ 09/09/2020 ; 15/03/2023 |
| **JO agrément aux collectivités** | ■ 26/03/2021 uniquement si **ALK-** OU **ALK+ et IPI≥2** |
| **Liste en sus** | ■ 26/03/2021 uniquement si **ALK-** OU **ALK+ et IPI≥2** |

- **SMR important, ASMR III** *vs* CHOP **chez les patients ALK-** OU **ALK+** ayant un score **IPI ≥ 2**.
- **SMR insuffisant** (faute de données disponibles) chez les patients **ALK+** ayant un score **IPI<2**.

**Place dans la stratégie thérapeutique :**
Adcetris® en association au CHP a démontré sa supériorité par rapport au protocole CHOP en termes de survie sans progression et de survie globale. Par conséquent, Adcetris® en association à CHP est l'option de traitement recommandée en 1ère ligne du LAGCs, chez les patients adultes non précédemment traités, à l'exception des patients ALK+ avec un score IPI<2 qui étaient exclus de l'étude et pour lesquels il n'existe pas de données cliniques du brentuximab vedotin en 1ère ligne.

**Pertinence scientifique**
- Etude ECHELON-2 (SGN35-014 (Horwitz et al. 2019) de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'association brentuximab + CHP (n=226) versus protocole cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone (CHOP ; n=226) chez des patients atteints d'un lymphome T périphérique (PTCL) CD30+ éligibles à un traitement à base de CHOP.
La médiane de survie sans progression (SSP, critère principal) était de 48,2 mois dans le bras brentuximab + CHP versus 20,8 mois dans le bras CHOP (HR= 0,71 ($IC_{95\%}$ (0,54-0,93)). Pour la survie globale (critère secondaire), le HR était de 0,66 ($IC_{95\%}$ : 0,46-0,95).
La médiane de SSP chez les patients atteints de LAGCs confirmé de façon centralisée (critère secondaire clé pré-spécifié) était de 55,7 mois dans le bras brentuximab + CHP (n=162) versus 54,2 mois dans le bras CHOP (n=154, HR= 0,59 ($IC_{95\%}$ (0,42-0,84)). Pour la survie globale (critère secondaire), le HR était de 0,54 ($IC_{95\%}$ : 0,34-0,87).
A la clôture de l'étude, plus de 7 ans après l'inclusion du 1er patient, les résultats de SSP selon l'investigateur dans la population ITT indiquaient une réduction de 30 % du risque d'événement de SSP dans le bras brentuximab + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,70 [$IC_{95\%}$ (0,53, 0,91)]).
Les résultats de SSP selon l'investigateur dans la population LAGCs indiquaient une réduction de 45 % du risque d'événement de SSP dans le bras brentuximab + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,55 [$IC_{95\%}$ (0,39, 0,79)]).
À la clôture de l'étude, les résultats de survie globale ont continué à montrer un bénéfice et ils étaient cohérents avec les résultats rapportés au moment de l'analyse primaire. Les résultats de survie globale dans la population ITT indiquaient une réduction de 28 % du risque de décès dans le bras brentuximab

+ CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,72 [$IC_{95\%}$ (0,53, 0,99)]). Les résultats de survie globale dans la population LAGCs indiquaient une réduction de 34 % du risque d'événement de décès dans le bras brentuximab + CHP comparé aux patients traités par CHOP (HR = 0,66 [$IC_{95\%}$ (0,43, 1,01)]).

- **Lymphome T cutané CD30**+ chez l'adulte après **au moins un traitement systémique antérieur.**

| | | |
|---|---|---|
| **AMM européenne** | ■ 15/12/201 | |
| **Avis de la transparence** | ■ 03/04/2019 | dans une indication **plus restreinte** que celle de l'AMM « mycosis fongoïde et lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur ». |
| **JO agrément aux collectivités** | ■ 26/06/2019 | |
| **Liste en sus** | ■ 21/04/2022 | |

**SMR important**, **ASMR IV** par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose dans le traitement du mycosis fongoïde et lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur (indication plus restreinte que celle de l'AMM).
La place du brentuximab par rapport aux chimiothérapies conventionnelles n'est pas connue, notamment chez les patients en stade avancés, faute de données comparatives.

**Pertinence scientifique**
- Etude C25001 (Prince et al. 2017) : Etude internationale, randomisée, de phase 3, en ouvert, évaluant l'efficacité du brentuximab (n=64) vs méthotrexte ou bexarotène (n=64 ; selon choix du médecin) chez des patients atteints de mycosis fongoïde ou de lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules. Le taux de réponse objective durant au moins 4 mois (critère principal) a été de 56,3% dans le bras brentuximab vs 12,5% dans le bras méthotrexate ou bexarotène (p<0,001). Des EI de grade 3-4 ont été rapportés chez 41% des patients du groupe brentuximab vs 47% du groupe méthotrexate ou bexarotène. Des **neuropathies périphériques** ont été observés chez 67% des patients sous brentuximab vs 6% du groupe méthotrexate ou bexarotène. Un décès survenu durant le traitement par brentuximab a été imputé au traitement.

## CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNEL (Ex-RTU)

- **Lymphome hodgkinien** en **seconde ligne avant greffe** autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les **enfants, les adolescents et les adultes.**

| | |
|---|---|
| **RTU** | ■ Etablie le 17/07/2020 |
| **HAS / Avis CT** | ■ **23/09/2020 :** Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire |
| **JO prise en charge** | ■ **26/03/2021** : prise en charge pour une durée de 3 ans |

Le protocole de suivi des patients (ANSM) est consultable ici.

**Références:**
Bartlett, Nancy L., Robert Chen, Michelle A. Fanale, Pauline Brice, Ajay Gopal, Scott E. Smith, Ranjana Advani, et al. 2014. « Retreatment with Brentuximab Vedotin in Patients with CD30-

Positive Hematologic Malignancies ». *Journal of Hematology & Oncology* 7: 24. https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-24.

Connors, Joseph M., Wojciech Jurczak, David J. Straus, Stephen M. Ansell, Won S. Kim, Andrea Gallamini, Anas Younes, et al. 2018. « Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma ». *The New England Journal of Medicine* 378 (4): 331-44. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984.

Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. Clin Cancer Res. 2012 Jan 1; 18(1):248-55.

Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, 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 Apr; 98(4):611-4.

Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012 Jul 19; 120(3):560-8.

Horwitz, Steven, Owen A. O'Connor, Barbara Pro, Tim Illidge, Michelle Fanale, Ranjana Advani, Nancy L. Bartlett, et al. 2019. « Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma (ECHELON-2): A Global, Double-Blind, Randomised, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 393 (10168): 229-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2.

Moskowitz, Craig H., Auayporn Nademanee, Tamas Masszi, Edward Agura, Jerzy Holowiecki, Muneer H. Abidi, Andy I. Chen, et al. 2015. « 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 (London, England)* 385 (9980): 1853-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9.

Prince, H. Miles, Youn H. Kim, Steven M. Horwitz, Reinhard Dummer, Julia Scarisbrick, Pietro Quaglino, Pier Luigi Zinzani, et al. 2017. « Brentuximab Vedotin or Physician's Choice in CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): An International, Open-Label, Randomised, Phase 3, Multicentre Trial ». *Lancet (London, England)* 390 (10094): 555-66. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7.

Pro B, Advani R, Brice P et al, Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.

Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jager U, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. Blood. 2012 Aug 16; 120(7):1470-2.

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 Jun 20; 30(18):2183-9.

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 Nov 4; 363(19):1812-21.