

Brentuximab Vedotin

Shanley C¹, Fantl D²

1. Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Hospital Italiano de Buenos Aires.

claudiashanley@gmail.com
dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 07/07/2013
Fecha de aprobación: 10/07/2013



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 169-175
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN

Brentuximab Vedotin es un conjugado droga anticuerpo, con un mecanismo de acción diferente, que combina un anticuerpo monoclonal con un agente citotóxico. Tiene un perfil de seguridad aceptable y ha demostrado un alto grado de respuesta en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes y con linfoma de Hodgkin recaídos o refractarios. Existen estudios en marcha utilizando esta droga en primera línea, asociado a quimioterapia, en este tipo de pacientes o como terapia puente para un trasplante autólogo ó alogeneico.

Palabras clave: brentuximab vedotin, SGN-35, linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes, anticuerpo monoclonal conjugado.

ABSTRACT

Brentuximab Vedotin is an antibody-drug conjugate, with a novel mechanism of action combining a cytotoxic agent with a monoclonal antibody. It shows a safety profile and it demonstrated a high rate of response in patients with relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. There are ongoing trials using this drug earlier in these diseases, in combination with other chemotherapy, or as a bridge therapy before autologous or allogeneic bone marrow transplantation.

Key words: brentuximab vedotin, SGN-35, Hodgkin lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, antibody-drug conjugate.

INTRODUCCIÓN

Tanto el linfoma de Hodgkin (LH) como el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) son las neoplasias hematológicas con mayor expresión del antígeno CD30, son relativamente poco frecuentes, y potencialmente curables con quimioterapia y radioterapia.

Un 80-90% de los pacientes con LH logran remisión completa (RC) luego del tratamiento de primera línea, sin embargo hay un porcentaje de pacientes que recaen o son refractarios. Para este grupo de pacientes, la indicación de altas dosis de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos es actualmente la mejor opción terapéutica. Aquellos pacientes que no responden ó recaen antes del año post trasplante tienen una sobrevida menor a 2 años.

El LACG se clasifica por la presencia ó ausencia de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK). La probabilidad de sobrevida a los 5 años, es aproximadamente de un 49% para los linfomas ALK – y de 80% para los ALK+. Los pacientes que son refractarios ó recaen luego de una primera línea de tratamiento, y son candidatos a trasplante deben recibirlo. Aquellos que no responden o recaen tienen una sobrevida libre de progresión a 5 años de 58% para ALK + y 25% para ALK –.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es una necesidad para rescatar a estos pacientes.

El BV es un conjugado droga citotóxica - anticuerpo (Anti CD30) para el tratamiento de malignidades CD 30 positivas. Ha sido aprobado en agosto 2011 por la FDA (Food and Drug Administration) y en octubre 2012 por la EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de LH recaído post trasplante autólogo ó luego de por los menos dos esquemas quimioterápicos, convirtiéndose así en el primer agente aprobado en los últimos 30 años para LH y la primera droga específicamente indicada para tratamiento de LACG sistémico recaído luego de por lo menos un esquema quimioterápico¹.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS

El tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos expresados en las células tumorales es una opción terapéutica en medicina, pero como en general su actividad no es suficiente para producir un beneficio duradero, se investigaron estrategias para aumentar su potencia. Una de

ellas es el desarrollo de conjugados droga anticuerpo (ADC), donde una droga citotóxica se une a un anticuerpo monoclonal específico para un antígeno expresado en la célula neoplásica, permitiendo que altas dosis de droga citotóxica sea específicamente liberada a la célula neoplásica reduciendo así su toxicidad.

Para lograr esto, el antígeno elegido debe tener selectividad tumoral, y considerando que sólo una pequeña cantidad del ADC llega a la célula blanco, la droga citotóxica debe ser muy potente y se requiere que el ADC sea estable en la circulación y tenga una liberación eficiente de la droga citotóxica luego de su internalización en la célula blanco.

En los ADC, deben considerarse cuatro componentes^{1,2}

- La biología de la célula blanco
- El anticuerpo monoclonal con especificidad con la célula maligna
- Droga conjugada (potente toxina celular)
- Enlazador químico (linker) que sea clivable enzimáticamente sólo dentro de la célula

La unión anticuerpo – droga debe ser estable en la sangre pero capaz de liberarse en la célula tumoral, permanecerá intacta hasta que el anticuerpo se una a su célula blanco en la superficie de la célula tumoral y entre a la célula. Aquí, la enzima intracelular puede clivar al linker y liberar la droga antitumoral².

Los primeros experimentos de enlace de agentes quimioterapéuticos a anticuerpos fueron realizados hace casi 55 años y a pesar de todos los años de investigación transcurridos, sólo cuatro anticuerpos conjugados a drogas han sido aprobados por la FDA. El BV (SGN-35; Adcetris®), para LH y LACG, y el Trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcycla®) para cáncer de mama Her2 positivo, fueron recientemente aprobados revolucionando ambos el tratamiento de sus respectivas indicaciones. El Denileukin Diftox (Ontak®), para linfoma de células T cutáneo y el Gemtuzumab Ozagamicin (GO, Mylotarg®), para Leucemia Mieloblástica Aguda, han tenido uso clínico limitado y éste último ha sido retirado del mercado en Estados Unidos³.

EXPRESIÓN DE CD30

El antígeno CD30, descubierto en 1982, es una glicoproteína transmembrana que pertenece a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tu-

moral, cuya función no está totalmente aclarada. Tiene expresión limitada en tejidos normales fuera del sistema inmune, y se expresa en linfocitos B y T activados, donde parecería actuar como un activador celular transduciendo una señal que afectaría la diferenciación, proliferación y supervivencia celular^{4,5}.

Este antígeno tiene alta expresión en la superficie de células malignas de Reed-Stenberg en LH y en LACG, lo que lo convierte en blanco ideal para el tratamiento basado en anticuerpos. Aún los pacientes recaídos siguen expresando CD30.

También se expresa en el carcinoma embrionario, y en forma variable en algunos linfomas T cutáneos, en neoplasias NK, en linfoma de la zona marginal, en micosis fungoide, en carcinoma de tiroides y en otras neoplasias hematológicas^{6,7}.

MECANISMO DE ACCIÓN

El BV es el producto de conjugar covalentemente el anticuerpo monoclonal quimérico ratón – humano IgG1 antiCD30 (cAC 10), con una toxina, que es un análogo antitubulínico sintético, monometil auristatin E (MMAE), a través de un linker dipéptido clivable enzimáticamente. En promedio cada molécula de anticuerpo se conjuga a 4 grupos de MMAE⁸ (Figura 1).

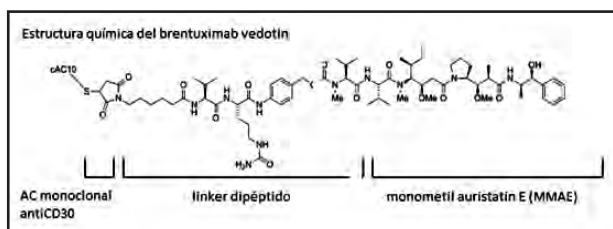


Figura 1: Estructura química del Brentuximab vedotin.

MMAE es un análogo sintético del dolostatin 10, que es un agente antimitótico natural muy potente, soluble en agua, estable, que inhibe la polimerización de tubulina⁸.

El tercer componente es el linker dipéptido valina-citrulina clivable por proteasas, que une MMAE al AC10¹¹. El linker tiene una vida media de 10 días, provee máxima estabilidad sérica con eficiente hidrólisis y libera MMAE a través de catépsina B humana. Previene que el agente citotóxico sea liberado antes de unirse a la célula blanco.

El BV se une en la superficie celular al receptor CD30 de la célula maligna y se inicia la internalización por endocitosis del complejo que se dirige al

lisosoma, donde se libera MMAE al citosol por un clivaje proteolítico del linker peptídico. El MMAE se une a tubulina e inhibe potently la polimerización microtubular, induciendo arresto de crecimiento en fase G2/M seguido rápidamente por apoptosis en

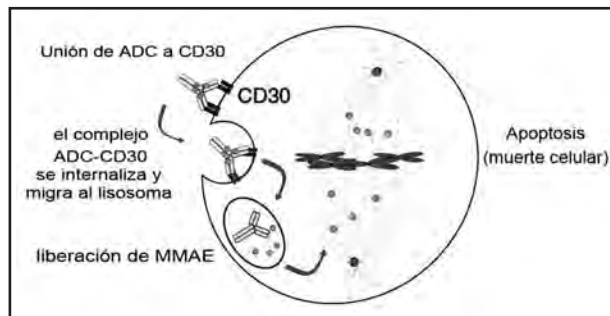


Figura 2: Mecanismo de acción de BV

las células de linfoma que expresan CD30 (Figura 2).

El MMAE también es difusible desde las células linfomatosas CD30 + hacia el microambiente que las rodea, pudiendo también desde ese lugar actuar sobre las mismas. La concentración del mismo en la masa tumoral es 1000 veces mayor que en sangre, lo que también avala la estabilidad del linker. En modelos preclínicos se demostró actividad antitumoral sinérgica cuando se asoció BV a drogas quimioterápicas¹².

FARMACODINAMIA

Estudios en fase I indican que la concentración máxima de ADC ocurre cerca del final de la infusión y la de MMAE ocurre de 1 a 3 días post infusión. Con esquemas de dosis cada 3 semanas, las concentraciones del estado estacionario de equilibrio de ADC y de MMAE ocurren dentro de los 21 días. La vida media de ADC es de 4-6 días y de MMAE de 3-4 días.

El metabolismo de MMAE ocurre primariamente a través de la oxidación de citocromo P450 (CYP3A4) y su eliminación estará limitada a la velocidad de liberación del complejo. Con dosis de 1.8 mg/kg alrededor de un 24% del MMAE se recupera en orina y materia fecal en una semana¹³.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

La dosis máxima tolerada de BV recomendada, sin efectos adversos inaceptables, es de 1.8 mg/kg, administrada en infusión endovenosa en 30 minutos cada 3 semanas, hasta la progresión o toxicidad, con

un máximo de 16 ciclos¹⁴.

Para pacientes que pesan más de 100 kilos, se utiliza 100 kg como peso máximo para el cálculo de dosis. Se recomienda modificación de dosis si se presenta neuropatía periférica o neutropenia. Ante la presencia de neuropatía periférica grado 2 ó 3, se suspende el tratamiento hasta mejoría de la neuropatía a grado 1 ó basal y se sugiere reiniciar con dosis reducida de 1.2 mg/kg. Si se presenta neuropatía grado 4, hay que discontinuar el tratamiento.

Ante neutropenia severa, se debe suspender el tratamiento hasta la resolución de la misma, y reiniciarlo sin modificación de dosis. Se pueden utilizar conjuntamente factores estimulantes de colonias. Si reaparece neutropenia a pesar del uso de los mismos, se reduce dosis a 1.2 mg/kg ó se discontinúa el BV¹.

No se requiere premedicación salvo en aquellos que presentan reacciones asociadas a la primera infusión, y en estos casos considerar dar acetaminofén, antihistamínicos y corticoides. No existen recomendaciones de modificación de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

El agente antitubulina del BV, que es MMAE, es metabolizado por isoenzimas del citocromo P450 (CYP3A4). Cuando se administra BV conjuntamente con drogas inhibitoras de CYP3A4 como ketoconazol, se incrementan los niveles de MMAE. Si se administra rifampicina que es un inductor de CYP3A4, los niveles de MMAE decrecen un 46%. En estas situaciones se requiere monitoreo cercano, pero no se recomienda ajuste de dosis.

Con la dosis aprobada de 1,8 mg/kg, BV no afectaría clínicamente la exposición a otras drogas metabolizadas por enzimas P450¹³.

EFFECTOS ADVERSOS

Si bien el BV es generalmente bien tolerado, se asocia frecuentemente a neuropatía periférica, grado 1 ó 2, aunque también está descrito neuropatía sensitiva y/o motora grado 3. La neuropatía puede ser acumulativa y dosis dependiente, en la mayoría de los pacientes se resuelve luego de suspendido el tratamiento. Los signos de presentación más típicos son entumecimiento y hormigueo en pies y manos¹⁵. Otros efectos adversos son: fatiga, diarrea, náusea, anemia, infección respiratoria alta, pirexia, rash,

trombocitopenia, tos y vómitos^{17,18,19}.

La FDA anunció una alerta con respecto al riesgo potencial de leucoencefalopatía progresiva multifocal. Se ha descrito síndrome de Stevens- Johnson y síndrome de lisis tumoral en un paciente. Puede causar daño fetal¹³.

EFICACIA CLÍNICA

Se desarrollaron numerosos ensayos que demostraron la seguridad y la eficacia de la droga.

En el estudio de Fase I con BV se incorporaron 45 pts con linfomas recaídos y refractarios CD30+ (primariamente LH y LACG) que fueron tratados con dosis crecientes de BV en el día 1 de 21 del ciclo. Los pacientes habían recibido una mediana de tres líneas de tratamiento previas y el 73% habían recibido un trasplante autólogo.

La dosis máxima tolerada fue establecido en 1,8 mg/kg administrada cada 3 semanas.

Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, fiebre, diarrea, náuseas, neutropenia y neuropatía sensitivo periférica. Las respuestas objetivas se observaron en 17 pacientes (38%), incluyendo 11 respuestas completas.

Se han completado 2 estudios en fase II, uno en LH recaídos, y el otro, en pacientes con LACG recaídos a una línea de tratamiento.

En el estudio (SG035-0003) se evaluó la eficacia y la seguridad del BV como fármaco único en 102 pacientes con LH recaído o refractario. El 100% de los pacientes había recibido trasplante autólogo previo. Dieciocho pacientes (18%) recibieron 16 ciclos de BV, y la mediana del número de ciclos recibidos fue de 9 (entre 1 y 16).

La tasa de respuesta objetiva (TRO) valorada por un comité independiente fue del 75% (76 de 102 pacientes del conjunto por intención de tratar [IT]), y se logró la reducción del tumor en el 94% de los pacientes. La tasa de remisión completa (RC) fue del 34%. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 27,0 meses (la mediana del tiempo de seguimiento desde la primera dosis fue de 22.6 meses).

De los pacientes tratados, 8 de los que respondieron recibieron un trasplante alogénico²⁰.

La aprobación para LACG se realizó en base a un estudio multicéntrico fase II, abierto, (SG035-0004) que evaluó la eficacia y la seguridad de BV como agente único en 58 pts con LACG (ALK+ y ALK-)

con por lo menos una línea de tratamiento previa. Un 26% de los pts tenían progresión post trasplante autólogo. La mitad de los pacientes tuvieron enfermedad refractaria y el 22% no tuvo respuesta a ningún tratamiento previo. En estos pacientes con enfermedad refractaria la respuesta global fue del 86%, con una RC del 57% y una RP del 29% con una duración media de la respuesta 12.6 meses.

Las respuestas fueron similares tanto para ptes ALK+ como ALK-.

Los eventos adversos (EA) grado 3/4 se vieron en un 10% de los pts: neutropenia (21%), trombocitopenia (14%) y neuropatía periférica sensitivo (12%). La incidencia global de la polineuropatía se observó en 53% de los pts. El tiempo medio a la instalación fue de 13.3 semanas (4 ciclos) para cualquier grado de neuropatía y de 28.4 semanas para el grado 3 (9 ciclos).

La resolución completa de la polineuropatía fue alcanzada en el 48% de los pacientes¹⁸. (Tabla 1)

Tabla 1: Reacciones adversas más frecuentes reportadas en los ensayos en fase II, para pacientes con LH y LACG, expresado en %.

Reacción adversa	LH, N=102, % ptes			LACG, N=58, % ptes		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Neutropenia	54	15	6	55	12	9
Anemia	33	8	2	52	2	-
Trombocitopenia	28	7	2	16	5	5
Neuropatía periférica sensitiva	52	8	-	53	10	-
Fatiga	49	3	-	41	2	2
Pirexia	29	2	-	38	2	-
Dolor	7	-	-	28	-	5
Infecciones Respiratorias	47	-	-	12	-	-
Nauseas	42	-	-	38	2	-
Diarrea	36	1	-	29	3	-
Dolor abdominal	25	2	1	9	2	-
Vómitos	22	-	-	31	-	-
Rash	27	-	-	31	-	-
Tos	25	-	-	17	-	-

El BV también demostró actividad en pts con LNH CD 30 +.(25 LNH B y 18 con LNH de células T-/NK).

Un análisis interino de un estudio multicéntrico en fase II mostró que en 53 pts la respuesta global (RG) fue del 33% (RC: 14%, RP: 19%) de los 36 pts evaluables. Se incluyeron LNH de células grandes B no mediastinales (15 pts con una RG: 47%, RC: 20%, RP: 27%) linfoma T angioinmunoblástico (5 pts: RG: 60%, RC: 40%, RP: 20%) y linfomas de la zona gris (5 pts con una RG: 40%). El grado de expresión del CD30 no se correlacionó con la respuesta²¹.

Recientemente Gribb y colaboradores publicaron una serie de 24 pacientes enrolados en el Programa de uso compasivo (NPP) durante 2010-2011 en un centro de Inglaterra. La RG de todas las histologías fue del 67% (LH 72%, LACG 60%), la RC:

25% (LH17%; LACG 60%), la media de la SLP de 5.1 meses, con una toxicidad de leve a moderada en la mayoría de los casos. Recibieron trasplante alogénico 6 pts. Estos resultados son similares a los de los ensayos en Fase II y muestran que el BV podría ser utilizado como puente a un trasplante en el 25% de los pacientes refractarios a tratamientos de rescate convencionales. La mejor respuesta se observó después de la cuarta dosis, por lo cual se debe evaluar el trasplante en forma temprana²².

En una publicación de Chen y colaboradores, se analizó retrospectivamente la eficacia y la seguridad del alotrasplante de intensidad reducida (RIC) en 18 pts con LH recaídos/refractarios tratados con BV. En la población había 17 pts que previamente habían recibido un autotrasplante, y luego de haber recibido BV, 6 estaban en RC, 6 en RP, 1 con enfermedad

estable y 5 con progresión antes de ser sometidos al procedimiento. Recibieron trasplante de donante relacionado 7, no relacionado 8 y 3 haploidénticos. La SG a 1 año fue del 100% con una SLP del 92.3%, con un seguimiento medio de 14 meses. La incidencia de EICH agudo fue del 27.8% y crónico del 56.3%²³.

Actualmente se está evaluando la utilización del BV en primera línea en combinación con quimioterapia.

El ensayo en fase I incorporó 51 pts con LH de novo a los cuales se les suministro BV en dosis de 0.6 mg/kg a 1.2 mg/kg con doxorubicina, bleomicina, vinblastina, y dacarbazina (BV+ABVD) o 1.2 mg/kg de BV con AVD (BV+AVD) los días 1 y 15 de 28 días hasta un máximo de 6 ciclos. Los EA observados fueron similares a los descriptos con ABVD o BV como monodroga. Desarrollaron toxicidad pulmonar 11/25 pts (44%), con 2 pts muertos, en el grupo tratado con BV+ABVD comparando con 0% en el grupo BV+AVD, contraindicando el uso de esta combinación.

Se evaluó la respuesta al 2 ciclo con PET /TC obteniendo una RC el 100% de los pacientes de la rama BV+ABVD y el 92 % en la rama BV+AVD.

Al final del tratamiento la RG fue del 96% (RC: 95% para BV-ABVD, RC: 92% para BV-AVD)²⁴.

Otro estudio en fase I evaluó la utilización de BV en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BV-CHP) hasta un máximo de 6 ciclos en primera línea en 26 pts con LACG (19 pts), y (7 pts) con linfoma NK/T, seguido de mantenimiento con BV.

La RG en estos pacientes fue del 100% (RC: 88%, RP: 12%). Los EA grado 3/4 incluyeron neutropenia febril, náuseas y enfermedad tromboembólica²⁵.

Los pacientes que fueron tratados con BV y alcanzaron al menos una RP y recaen pueden ser tratados nuevamente con BV alcanzando una respuesta del 60%, la mayoría de ellas remisiones parciales en los pacientes con EH, y del 88%, la mayoría RC, en los pacientes con LACG. Estos datos son de una pequeña población de 23 pacientes²⁶.

El BV es una droga adecuada ya que tiene un perfil de seguridad y de eficacia que permite su uso como tratamiento de rescate en pacientes recaídos o refractarios con LH o LACG o como terapia puente para el trasplante.

Declaración de conflictos de intereses

Las autoras declaran no poseer conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bradley AM, Devine M, Deremer D. Brentuximab vedotin: An anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70: 589-597
- Tuma R. Enthusiasm for Antibody-Drug Conjugates. *JNCI – News,* 2011; 103 (20): 1493-1494
- Feld J, Barta S, Schinke C, Braunschweig I, Zhou Y, Verma A. Linked-in: Design and Efficacy of Antibody Drug Conjugates in Oncology. *Impact Journals.* 2013; Online ISSN: 1949-2553
- Katz J, Janik J, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res.* 2011; 17(20): 6428-6436
- Gualberto A. Brentuximab Vedotin (SGN-35), an antibody-drug conjugate for the treatment of CD30-positive malignancies. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2012; 21(1):205-216
- Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23:587-593
- Dürkop H, Hans-Dieter Foss, Eitelbach F, Anagnostopoulos I, et al. Expression of the CD30 antigen in non-lymphoid tissues and cells. *J Pathol.* 2000; 190(5):613-618
- Newland A, Li J, Wasco L, Aziz M, Lowe D. *Pharmacotherapy* 2013; 33(1): 93-104
- Fromm J, McEarchern J, Kennedy D, Thomas A, Shustov A, Gopal A. Clinical Binding Properties, Internalization Kinetics, and Clinicopathologic Activity of Brentuximab Vedotin: An Antibody-Drug Conjugate for CD30-Positive Lymphoid Neoplasms. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2012; 12(4): 280-3
- Brentuximab Vedotin. *Adis R&D Profile. Drugs R D.* 2011; 11 (1): 85-95
- Pro B, Fleury Perini G. Brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12(10): 1415-1421
- Deng C; Pan B; O'Connor O. Brentuximab Vedotin. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(1):22-27
- Minich S. Brentuximab Vedotin: A New Age in the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma. *The Annals of Pharmacotherapy* 2012, 46: 377-83

14. van de Donk N, Dhimolea E. Brentuximab vedotin. *mAbs* 2012, 4(4): 458-465 Landes Bioscience
15. Moskowitz A. Novel Agents in Hodgkin Lymphoma. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14: 419-423
16. Goyal S, Bartlett N. Where does Brentuximab Vedotin fit into the management of patients with Hodgkin Lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*, 2012; 7: 179-185
17. Younes A, Gopal A, Smith S, Ansell S, Rosenblatt J, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(18):2183-2189
18. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett N, Rosenblatt J, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(18): 2190-2196
19. de Claro A, McGinn K, Kwitkowski V, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Brentuximab Vedotin for the Treatment of Relapsed Hodgkin Lymphoma or Relapsed Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2012, 18:5845-5849
20. Younes A., Bartlett N., Leonard J., et al. (2010) Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2012;363: 1812-1821.
21. Jacobsen E, Eric D, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-Hodgkin lymphomas: interim results. *Blood* 2012;(120):2746.
22. 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. *Hematológica* 2013, 98(4):611-4
23. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma *Blood* 2012 119:6379-6381
24. Ansell S, Connors J, Park SI, O'Meara MO, Younes A. Frontline therapy with brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;120(12):798.
25. Fanale M, Shustov A, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30-positive mature T-cell and NK-cell lymphomas. *Blood* 2012;120(21): 60.
26. Bartlett N, Brice P, Chen RW, Fanale MA, Gopal AK, Matous J, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in CD30-positive hematologic malignancies: A phase II study. *JCO* May 30, 2012:7598