

ADCETRIS

M R (F)

Takeda Pharma

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg
(Vit till benvit kaka eller pulver.)

Antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel,
monoklonala antikroppar

Aktiv substans:

Brentuximab vedotin

ATC-kod:

L01FX05

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler samt vid monoterapi.

Texten är baserad på produktresumé: 10/2023.

Indikationer

Hodgkins lymfom

ADCETRIS är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium III eller IV CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD) (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) (se avsnitt Farmakodynamik).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter ASCT, eller
2. efter minst två tidigare terapier när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom

ADCETRIS i kombination med cyklofosamid, doxorubicin och prednison (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL) (se avsnitt Farmakodynamik).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt sALCL.

Kutant T-cellslymfom

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Kombinerad användning av bleomycin och ADCETRIS orsakar pulmonell toxicitet (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

ADCETRIS ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Dosering

Tidigare obehandlat HL

Den rekommenderade dosen i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD] är 1,2 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel under 6 cykler (se avsnitt Farmakodynamik).

Primärprofylax med tillägg av tillväxtfaktor (G-CSF), med start vid den första dosen, rekommenderas till alla vuxna patienter med tidigare obehandlat HL som får kombinationsbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läs produktresumén för de kemoterapiläkemedel som ges i kombination med ADCETRIS till patienter med tidigare obehandlat HL.

HL med ökad risk för återfall eller progression

Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka.

Behandlingen med ADCETRIS ska inledas efter återhämtning från ASCT baserat på klinisk bedömning. Dessa patienter ska ges upp till 16 cykler (se avsnitt Farmakodynamik).

Återfall i eller refraktär HL

Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerad som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka.

Den rekommenderade startdosen vid upprepade behandling av patienter som tidigare svarat på behandling med ADCETRIS är 1,8 mg/kg administrerad som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Alternativt kan behandlingen inledas med den senast tolererade dosen (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandlingen ska fortgå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter vars sjukdom stabiliseras eller förbättras ska ges minst 8 cykler och upp till maximalt 16 cykler (cirka 1 år) (se avsnitt Farmakodynamik).

Tidigare obehandlat sALCL

Den rekommenderade dosen i kombination med kemoterapi (cyklofosfamid [C], doxorubicin [H] och prednison [P]; [CHP]) är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka under 6 till 8 cykler (se avsnitt Farmakodynamik).

Primärprofylax med G-CSF, med start vid den första dosen, rekommenderas till alla vuxna patienter med tidigare obehandlat sALCL som får kombinationsbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läs produktresuméerna för kemoterapeutiska läkemedel som ges i kombination med ADCETRIS för patienter med tidigare obehandlat sALCL.

Återfall i eller refraktär sALCL

Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka.

Rekommenderad startdos vid förnyad behandling till patienter som tidigare svarat på behandling med ADCETRIS är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Alternativt kan behandlingen inledas med den senast tolererade dosen (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandlingen ska fortgå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter vars sjukdom stabiliseras eller förbättras ska ges minst 8 och högst 16 cykler (cirka 1 år) (se avsnitt Farmakodynamik).

CTCL

Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka.

Patienter med CTCL ska ges upp till 16 cykler (se avsnitt Farmakodynamik).

Allmänt

Om patienten väger över 100 kg ska dosen beräknas för 100 kg (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Fullständig blodbild ska monitoreras före administreringen av varje dos av denna behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienterna ska övervakas under och efter infusionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosjusteringar

Neutropeni

Om neutropeni utvecklas under behandlingen bör detta hanteras genom uppskjuten behandling. Se tabell 1 och tabell 2 för lämpliga doseringsrekommendationer vid monoterapi respektive kombinationsbehandling (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell 1: Doseringsrekommendationer vid neutropeni under monoterapi

Svårighetsgrad av neutropeni (tecken och symtom [förkortad beskrivning av CTCAE^a])	Anpassat doseringsschema
Grad 1 ($< \text{LLN}-1\,500/\text{mm}^3$ $< \text{LLN}-1,5 \times 10^9/\text{l}$) eller Grad 2 ($< 1\,500-1\,000/\text{mm}^3$ $< 1,5-1,0 \times 10^9/\text{l}$)	Fortsätt med samma dos och schema
Grad 3 ($< 1\,000-500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) eller Grad 4 ($< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Avvakta med dosen tills toxicitet en återgår till $\leq$ grad 2 eller utgångsläget. Återuppta därefter behandlingen med samma dos o ch schema ^b . Överväg G-CSF eller GM-CSF i efterföljande cykler för patienter som utvecklar neutrope ni grad 3 eller grad 4.

- a.** Graderingen är baserad på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se neutrofiler/granulocyter. LLN = lower limit of normal (nedre normalgränsen)
- b.** Patienter som utvecklar lymfopeni grad 3 eller grad 4 kan fortsätta behandlingen utan avbrott.

Tabell 2: Doseringsrekommendationer vid neutropeni under kombinationsbehandling

Svårighetsgrad av neutropeni (tecken och symtom [förkortad beskrivning av CTCAE^a])	Anpassat doseringsschema
Grad 1 (< LLN-1 500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 2 (< 1 500-1 000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Grad 3 (< 1 000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Primärprofylax med G-CSF, med start vid den första dosen, rekommenderas till alla vuxna patienter som får kombinationsbehandling. Fortsätt med samma dos och schema.

- a.** Graderingen är baserad på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; se neutrofiler/granulocyter. LLN = lower limit of normal (nedre normalgränsen)

Perifer neuropati

Om perifer sensorisk eller motorisk neuropati uppträder eller försämras under behandlingen, se tabell 3 och 4 för lämpliga doseringsrekommendationer vid monoterapi respektive kombinationsbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell 3: Doseringsrekommendationer för nyttillkommen eller försämrad perifer sensorisk eller motorisk neuropati under monoterapi

Svårighetsgrad för perifer sensorisk eller motorisk neuropati (tecken och symtom [förkortad beskrivning av CTCAE^a])	Anpassat doseringsschema
Grad 1 (parestesi och/eller bortfall av reflexer, utan funktionsnedsättning)	Fortsätt med samma dos och schema
Grad 2 (funktionsstörningar; påverkar inte vardagslivet)	Avvakta med dosen tills toxicitet en återgår till $\leq$ grad 1 eller utgångsläget. Starta därefter om behandlingen med en reducerad dos på 1,2 mg/kg upp till högst 120 mg var 3:e vecka.
Grad 3 (funktionsstörningar; påverkar vardagslivet)	Avvakta med dosen tills toxicitet en återgår till $\leq$ grad 1 eller utgångsläget. Starta därefter om behandlingen med en reducerad dos på 1,2 mg/kg upp till högst 120 mg var 3:e vecka.
Grad 4 (sensorisk neuropati som är handikappande eller motorisk neuropati som är livshotande eller leder till förlamning)	Avbryt behandlingen

- a.** Graderingen är baserad på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se neuropati: motorisk, neuropati: sensorisk och neuropatisk smärta.

Tabell 4: Doseringsrekommendationer för nytillkommen eller försämrad perifer sensorisk eller motorisk neuropati under kombinationsbehandling

	Kombinationsbehandling med AVD	Kombinationsbehandling med CHP
Svårighetsgrad för perifer sensorisk eller motorisk neuropati (tecken och symtom [förkortad beskrivning av CTCAE ^a])	Anpassat doseringsschema	Anpassat doseringsschema
Grad 1 (parestesi och/eller bortfall av reflexer, utan funktionsnedsättning)	Fortsätt med samma dos och schema.	Fortsätt med samma dos och schema.
Grad 2 (funktionsstörningar som inte påverkar vardagslivet)	Reducera dosen till 0,9 mg/kg upp till högst 90 mg varannan vecka.	<u>Sensorisk neuropati:</u> Fortsätt behandlingen med samma dosnivå. <u>Motorisk neuropati:</u> Reducera dosen till 1,2 mg/kg upp till högst 120 mg var 3:e vecka.
Grad 3 (funktionsstörningar som påverkar vardagslivet)	Avvakta med behandling med ADCETRIS tills toxiciteten är $\leq$ grad 2, starta därefter om behandlingen med en reducerad dos på	<u>Sensorisk neuropati:</u> Reducera dosen till 1,2 mg/kg upp till högst 120 mg var 3:e vecka. <u>Motorisk neuropati:</u> Avbryt behandlingen.

	Kombinationsbehandling med AVD	Kombinationsbehandling med CHP
	0,9 mg/kg upp till högst 90 mg varannan vecka.	
Grad 4 (sensorisk neuropati som är handikappande eller motorisk neuropati som är livshotande eller leder till förlamning)	Avbryt behandlingen.	Avbryt behandlingen.

- a.** Graderingen är baserad på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; se neuropati: motorisk, neuropati: sensorisk och neuropatisk smärta.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Kombinationsbehandling

Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga avseende biverkningar. Inga kliniska studier har utförts med ADCETRIS i kombination med kemoterapi givet till patienter med nedsatt njurfunktion, med serumkreatinin $\geq 2,0$ mg/dl och/eller kreatininclearance eller beräknad kreatininclearance på ≤ 40 ml/minut. ADCETRIS i kombination med kemoterapi ska undvikas till patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noga avseende biverkningar. Rekommenderad startdos till patienter med lätt nedsatt leverfunktion som får ADCETRIS i kombination med AVD är 0,9 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka. Rekommenderad startdos till patienter med lätt nedsatt leverfunktion som får ADCETRIS i kombination med CHP är 1,2 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Inga kliniska studier har utförts med ADCETRIS i kombination med kemoterapi givet till patienter med nedsatt leverfunktion, med totalt bilirubin på $> 1,5$ gånger det övre normalvärdet (ULN) (såvida inte orsaken är Gilberts syndrom), eller aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3 gånger ULN, eller > 5 ULN om ökningen rimligen kan tillskrivas närvaro av HL i levern. ADCETRIS i kombination med kemoterapi ska undvikas till patienter med måttlig och svår leverfunktionsnedsättning.

Monoterapi

Rekommenderad startdos för patienter med svår njurfunktionsnedsättning är 1,2 mg/kg som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt Farmakokinetik).

Rekommenderad startdos för patienter med nedsatt leverfunktion är 1,2 mg/kg som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre

Doseringsrekommendationerna för patienter i åldern 65 år och äldre är samma som för vuxna. Aktuella data redovisas i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ADCETRIS för barn som är yngre än 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Den rekommenderade dosen ADCETRIS infunderas under 30 minuter.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

ADCETRIS får inte administreras som intravenös push eller bolus. ADCETRIS ska administreras genom en separat intravenös slang och får inte blandas med andra läkemedel (se avsnitt Blandbarhet).

Varningar och försiktighet

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Reaktivering av John Cunningham-virus (JCV) som resulterar i progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) och dödsfall kan inträffa hos patienter som behandlas med ADCETRIS. PML har

rapporterats hos patienter som fått denna behandling efter att ha fått flera tidigare kemoterapiregimer. PML är en sällsynt demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet och är resultatet av reaktivering av latent JCV. PML är ofta dödlig.

Patienterna bör noga övervakas vad gäller nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom vilka kan tyda på PML. Avvakta med administrering av ADCETRIS vid misstänkt PML. Rekommenderad utredning av PML innebär neurologisk konsultation, gadoliniumförstärkt magnetisk resonansavbildning av hjärnan och cerebrospinalvätskeanalys för JCV-DNA genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med tecken på JCV. Ett negativt JCV-PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan behövas om ingen alternativ diagnos kan fastställas. Administrering av ADCETRIS bör avbrytas permanent om diagnosen PML bekräftas.

Läkaren ska vara extra uppmärksam på symtom som tyder på PML som patienten eventuellt inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom).

Pankreatit

Akut pankreatit har observerats hos patienter som behandlats med ADCETRIS. Dödsfall har rapporterats.

Patienter ska noggrant kontrolleras för nyuppkommen eller försämrad buksmärta, vilket kan vara tecken på akut pankreatit. Undersökning av patienten kan inbegripa hälsoundersökning, laboratorisk utvärdering av serumamylas och serumlipas och bilddiagnostik, såsom ultraljud och andra lämpliga diagnostiska

verktyg för buken. Avvakta med administrering av ADCETRIS vid misstänkt akut pankreatit. ADCETRIS ska avslutas om diagnosen akut pankreatit bekräftas.

Pulmonell toxicitet

Fall av pulmonell toxicitet, inkluderande pneumonit, interstitiell lungsjukdom och akut svår andningsinsufficiens (ARDS), av vilka några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som tar ADCETRIS. Även om inte ett orsakssamband med ADCETRIS har fastställts kan risken för pulmonell toxicitet inte uteslutas. Vid nyuppkomna eller försämrade pulmonella symtom (t.ex. hosta, dyspné) ska en diagnostisk utvärdering skyndsamt utföras och patienterna behandlas därefter. Överväg att göra uppehåll i doseringen med ADCETRIS under utvärderingen och tills symtomen förbättrats.

Allvarliga infektioner och opportunistiska infektioner

Allvarliga infektioner såsom pneumoni, stafylokockbakterier, sepsis/septisk chock (inklusive fall med dödlig utgång) och herpes zoster, cytomegalovirus (CMV) (reaktivering) samt opportunistiska infektioner som pneumocystis jiroveci pneumoni och oral candidiasis har rapporterats hos patienter som behandlats med ADCETRIS. Patienterna bör övervakas noggrant under behandlingen för uppkomst av möjliga allvarliga och opportunistiska infektioner.

Infusionsrelaterade reaktioner

Akuta och fördröjda infusionsrelaterade reaktioner (IRR) samt anafylaktiska reaktioner har rapporterats.

Patienterna bör noggrant övervakas under och efter infusion. Om en anafylaktisk reaktion uppträder ska administreringen av ADCETRIS omedelbart och permanent avbrytas och lämplig medicinsk behandling ska sättas in.

Om en IRR uppträder ska infusionen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Infusionen kan startas om med en lägre hastighet när symtomen avklingat. Patienter som tidigare har fått en IRR ska premedicineras vid efterföljande infusioner. Premedicineringen kan innefatta paracetamol, en antihistamin och en kortikosteroid.

IRR:er är vanligare och allvarigare hos patienter med antikroppar mot brentuximab vedotin (se avsnitt Biverkningar).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats för ADCETRIS. Patienter med snabbt tillväxande tumör och hög tumörbörda löper risk för tumörlyssyndrom. Dessa patienter ska övervakas noggrant och behandlas enligt bästa medicinska praxis. Behandling av TLS kan innefatta intensiv hydrering, övervakning av njurfunktionen, justering av avvikande elektrolytnivåer, antihyperurikemisk behandling och stödjande behandling.

Perifer neuropati

ADCETRIS kan leda till perifer neuropati, såväl sensorisk som motorisk. ADCETRIS-inducerad neuropati är normalt en effekt av ackumulerad exponering för detta läkemedel och är i de flesta fall reversibel. I kliniska studier gick symtomen över eller förbättrades hos största delen av patienterna (se avsnitt Biverkningar). Patienterna bör övervakas för symtom på neuropati, t.ex. hypoestesi, hyperestesi, parestesi, obehagskänsla, brännande känsla, neuropatisk smärta eller svaghet. Patienter som upplever nytillkommen eller försämrad perifer neuropati kan behöva en senarelagd eller sänkt dos, alternativt att behandlingen med ADCETRIS avbryts (se avsnitt Dosering).

Hematologiska toxiciteter

Anemi grad 3 eller 4, trombocytopeni och utdragen (≥ 1 vecka) neutropeni grad 3 eller 4 kan uppträda med ADCETRIS. Fullständig blodbild ska monitoreras före administrering av varje dos. Om neutropeni grad 3 eller grad 4 utvecklas, se avsnitt Dosering.

Febril neutropeni

Febril neutropeni (feber av okänd orsak utan kliniskt eller mikrobiologiskt dokumenterad infektion med en absolut neutrofilmängd $< 1,0 \times 10^9/l$, feber $\geq 38,5$ °C, ref CTCAE v3) har rapporterats vid behandling med ADCETRIS. Fullständig blodbild ska monitoreras före administrering av varje dos läkemedel. Patienterna måste övervakas noggrant med avseende på feber och behandlas enligt bästa medicinska praxis om febril neutropeni utvecklas.

Vid kombinationsbehandling med AVD eller CHP var hög ålder en riskfaktor för febril neutropeni. Om ADCETRIS administreras i kombination med AVD eller CHP rekommenderas primärprofylax med G-CSF, med start vid den första dosen, till alla vuxna patienter oavsett ålder.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Fall av SCAR, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats för ADCETRIS. Fall med dödlig utgång har rapporterats vid SJS och TEN. Om SJS, TEN eller DRESS uppstår ska ADCETRIS avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in.

Gastrointestinala komplikationer

Gastrointestinala (GI) komplikationer inkluderande tarmobstruktion, ileus, enterokolit, neutropen kolit, erosion, ulcus, perforation och blödning, av vilka några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ADCETRIS. I händelse av nya eller förvärrade GI symtom, ska en snabb diagnostisk utvärdering utföras och lämplig behandling sättas in.

Levertoxicitet

Levertoxicitet i form av förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) har rapporterats för ADCETRIS. Allvarliga fall av levertoxicitet, inkluderande fall med dödlig utgång, har också rapporterats. Befintlig leversjukdom, komorbiditet och samtidig läkemedelsbehandling kan också öka

risk. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får ADCETRIS. Patienter som drabbas av levertoxicitet kan behöva en senarelagd dosering, ändring av dosen eller att behandlingen med ADCETRIS avbryts.

Hyperglykemi

Hyperglykemi har rapporterats i kliniska studier hos patienter med ett förhöjt BMI (Body Mass Index) med eller utan diabetes mellitus i anamnesen. Serumglukos ska övervakas noggrant hos alla patienter som drabbas av hyperglykemi. Diabetesbehandling ska om lämpligt sättas in.

Extravasering vid infusionsstället

Extravasering under intravenös infusion har inträffat. På grund av risken för extravasering rekommenderas att noga övervaka infusionsstället för eventuell infiltration under läkemedelsadministreringen.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns begränsad erfarenhet av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Tillgängliga data tyder på att MMAE-clearance kan påverkas av svår nedsättning av njurfunktionen, nedsatt leverfunktion och vid låga serumalbuminnivåer (se avsnitt Farmakokinetik).

CD30+ CTCL

Storleken av behandlingseffekten för andra undertyper av CD30+ CTCL än mycosis fungoides (MF) och primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (pcALCL) är inte klarlagd på grund av brist på bevis på hög nivå. I två enarmsstudier i fas II med ADCETRIS har behandlingseffekt mot sjukdomen visats för undertyperna Sézarys syndrom, lymfomatoid papulos och blandad histologi av CTCL. Dessa data tyder på att effekt och säkerhet kan extrapoleras till andra undertyper av CD30+ CTCL. Trots detta ska ADCETRIS användas med försiktigheter hos andra patienter med CD30+ CTCL efter noggrant övervägande av möjlig individuell nytta-risk (se avsnitt Farmakodynamik).

Natriuminnehåll i hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 13,2 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 0,7 % av det av WHO rekommenderade högsta dagliga intaget för vuxna på 2 g natrium.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Interaktioner

Interaktion med läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (CYP3A4-hämmare/-inducerare)

Samtidig administrering av brentuximab vedotin med ketokonazol, en stark CYP3A4- och P-glykoprotein (P-gp)-hämmare, ökade exponeringen för den antimikrotubulära substansen MMAE med cirka 73 % och förändrade inte plasmaexponeringen för

brentuximab vedotin. Därför kan samtidig administrering av brentuximab vedotin med starka CYP3A4- och P-gp-hämmare öka förekomsten av neutropeni. Om neutropeni utvecklas, se tabell 1 och 2 för doseringsrekommendationer vid neutropeni (se avsnitt Dosering).

Samtidig administrering av brentuximab vedotin med rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, förändrade inte plasmaexponeringen för brentuximab vedotin. Även om farmakokinetiska data är begränsade verkade plasmakoncentrationerna av mätbara MMAE-metaboliter minska vid samtidig behandling med rifampicin.

Samtidig administrering av midazolam, ett CYP3A4-substrat, med brentuximab vedotin förändrade inte metabolismen för midazolam. Därför förväntas inte brentuximab vedotin förändra exponeringen för läkemedel som metaboliseras av CYP3A4-enzym.

Doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD)

De farmakokinetiska egenskaperna hos antikropps-konjugat (ADC) och MMAE i serum och plasma efter administrering av brentuximab vedotin i kombination med AVD var liknande dem som sågs vid monoterapi.

Samtidig administrering av brentuximab vedotin (BV) och AVD påverkade inte plasmaexponeringen för AVD.

Cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (CHP)

De farmakokinetiska egenskaperna hos ADC och MMAE i serum och plasma efter administrering av brentuximab vedotin i kombination med CHP var liknande dem som sågs vid monoterapi.

Samtidig administrering av brentuximab vedotin förväntas inte påverka exponeringen för CHP.

Bleomycin

Inga formella studier av läkemedelsinteraktioner mellan brentuximab vedotin och bleomycin (B) har utförts. I en dosfinnande fas I-säkerhetsstudie (SGN35-009) noterades oacceptabel pulmonell toxicitet (två fall med dödlig utgång) hos 11 av 25 patienter (44 %) som behandlades med brentuximab vedotin plus ABVD. Ingen pulmonell toxicitet eller några fatala händelser rapporterades med brentuximab vedotin + AVD. Samtidig administrering av ADCETRIS och bleomycin är därför kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda två effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter avslutad behandling med ADCETRIS.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av ADCETRIS hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

ADCETRIS ska inte användas under graviditet om inte fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna för fostret. Om en gravid kvinna behöver behandlas ska hon få tydlig information om de potentiella riskerna för fostret.

Se fertilitetsavsnittet nedan gällande råd till kvinnor vars manliga partner behandlas med ADCETRIS.

Amning

Det finns inga data om huruvida brentuximab vedotin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från denna behandling efter att man tagit hänsyn till den potentiella risken med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I prekliniska studier har behandling med brentuximab vedotin resulterat i testikeltoxicitet vilket kan förändra den manliga fertiliteten. MMAE har visats sig ha aneugena egenskaper (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför rekommenderas män som behandlas med detta läkemedel att frysa in spermaprover för förvaring före behandlingen. Män som behandlas med detta läkemedel får rådet att inte bli fäder under behandlingen eller under de följande sex månaderna efter sista dosen.

Trafik

ADCETRIS har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

ADCETRIS säkerhetsprofil baseras på tillgängliga data från kliniska studier, NPP (Named Patient Program) och erfarenheter efter marknadsintroduktion. Biverkningsfrekvenser som beskrivs nedan och i tabell 5 har fastställts utifrån data från kliniska studier.

Monoterapi

I den poolade datamängden för ADCETRIS som monoterapi i HL-, sALCL- och CTCL-studier (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 och C25007, se avsnitt Farmakodynamik) var de vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) infektioner, perifer sensorisk neuropati, illamående, trötthet, diarré, feber, neutropeni, övre luftvägsinfektion, artralgi, utslag, hosta, kräkningar, pruritus, perifer motorisk neuropati, infusionsrelaterade reaktioner, förstoppning, dyspné, myalgi, viktminskning och buksmärta.

Allvarliga biverkningar förekom hos 12 % av patienterna. Frekvensen av unika allvarliga biverkningar var $\leq 1\%$.

Biverkningar ledde till behandlingsavbrott hos 24 % av patienterna som fick ADCETRIS.

Säkerhetsdata hos patienter som behandlades på nytt med ADCETRIS (SGN35-006, se avsnitt Farmakodynamik) var

överensstämmande med data från de kombinerade pivotala fas II-studierna, med undantag för perifer motorisk neuropati som hade en högre incidens (28 % vs. 9 % i de pivotala fas II-studierna) och var främst av grad 2. Patienter hade också en högre incidens av artralgi, anemi grad 3 och ryggvärk jämfört med patienter i de kombinerade pivotala fas II-studierna.

Säkerhetsdata från en enarmad fas IV-studie (n = 60), doseskalerings- och kliniska farmakologistudier i fas I (n = 15 patienter) och från NPP (n = 26 patienter) hos patienter med återfall av eller refraktär HL som inte hade genomgått autolog stamcellstransplantation (se avsnitt Farmakodynamik) och behandlades med den rekommenderade dosen 1,8 mg/kg var tredje vecka, överensstämde med säkerhetsprofilen från de pivotala kliniska studierna.

Kombinationsbehandling

För säkerhetsinformation om kemoterapeutiska läkemedel som ges i kombination med ADCETRIS (doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD) eller cyklofosamid, doxorubicin och prednison (CHP)), se respektive produktresumé för dessa läkemedel.

I studierna av ADCETRIS som kombinationsbehandling givet till 662 patienter med tidigare obehandlat avancerat HL (C25003) och 223 patienter med tidigare obehandlat CD30+ perifert T-cellslymfom (PTCL) (SGN35-014), var de vanligaste biverkningar (≥ 10 %) infektioner, neutropeni, perifer sensorisk neuropati, illamående, förstoppning, kräkningar, diarré, trötthet, pyrexia, alopeci, anemi, viktnedgång, stomatit, febril neutropeni, buksmärta, minskad aptit, insomni, skelettsmärta, utslag, hosta,

dyspné, artralgi, myalgi, ryggvärk, perifer motorisk neuropati, övre luftvägsinfektion samt yrsel.

Bland de patienter som fick ADCETRIS som kombinationsbehandling uppträdde allvarliga biverkningar hos 34 %. Allvarliga biverkningar som förekom hos ≥ 3 % av patienterna var febril neutropeni (15 %), pyrexia (5 %) och neutropeni (3 %).

Avbruten behandling på grund av biverkningar inträffade hos 10 % av patienterna. Biverkningar som ledde till avbruten behandling hos ≥ 2 % av patienterna var perifer sensorisk neuropati och perifer neuropati.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna av ADCETRIS är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem och Preferred Term (se tabell 5). Inom varje systemorganklass är biverkningarna listade i frekvenskategorierna: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5: Biverkningar av ADCETRIS

Klassificering av organsystem	Biverkningar (monoterapi)	Biverkningar (kombinationsbehandling)
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga:	Infektion ^a , infektion i övre luftvägarna	Infektion ^a , infektion i övre luftvägarna
Vanliga:	Herpes zoster, pneumoni, herpes simplex, oral candidiasis	Pneumoni, oral candidiasis, sepsis/septisk chock, herpes zoster
Mindre vanliga:	Pneumocystis jiroveci-pneumoni, stafylokockbakteriemi, infektion med eller reaktivering av cytomegalovirus, sepsis/septisk chock	Herpes simplex, Pneumocystis jiroveci-pneumoni
Ingen känd frekvens:	Progressiv multifokal leukoencefalopati	
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga:	Neutropeni	Neutropeni ^a , anemi, febril neutropeni
Vanliga:	Anemi, trombocytopeni	Trombocytopeni
Mindre vanliga:	Febril neutropeni	
Immunsystemet		
Mindre vanliga:	Anafylaktisk reaktion	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga:		Minskad aptit
Vanliga:	Hyperglykemi	Hyperglykemi

Klassificering av organsystem	Biverkningar (monoterapi)	Biverkningar (kombinationsbehandling)
Mindre vanliga:	Tumörlyssyndrom	Tumörlyssyndrom
Psykiska störningar		
Mycket vanliga		Insomni
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga:	Perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati	Perifer sensorisk neuropati ^a , perifer motorisk neuropati ^a , yrsel
Vanliga:	Yrsel	
Mindre vanliga:	Demyeliniserande polyneuropati	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga:	Hosta, dyspné	Hosta, dyspné
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:	Illamående, diarré, kräkning, obstipation, buksmärta	Illamående, förstoppning, kräkning, diarré, buksmärta, stomatit
Mindre vanliga:	Akut pankreatit	Akut pankreatit
Lever och gallvägar		
Vanliga:	Förhöjt alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT)	Förhöjt alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT)
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga:	Utslag ^a , pruritus	Alopeci, utslag ^a
Vanliga:	Alopeci	Pruritus

Klassificering av organsystem	Biverkningar (monoterapi)	Biverkningar (kombinationsbehandling)
Mindre vanliga:	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	Stevens-Johnsons syndrom ^b
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi	Skelettsmärta, artralgi, myalgi, ryggsmärta
Vanliga:	Ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga:	Trötthet, pyrexia, infusionsrelaterade reaktioner ^a	Trötthet, pyrexia
Vanliga:	Frossbrytningar	Infusionsrelaterade ^a reaktioner, frossbrytningar
Ingen känd frekvens	Extravasering vid infusionsstället ^c	
Undersökningar		
Mycket vanliga:	Viktminskning	Viktminskning

a. Representerar pooling av föredragna termer.

b. Toxisk epidermal analys rapporterades inte vid kombinationsbehandling.

- c. Extravasering kan resultera i hudrodnad, smärta, svullnad, blåsbildning, hudavlossning eller cellulit vid eller runt infusionsstället.

Beskrivning av valda biverkningar

Neutropeni och febril neutropeni

Monoterapi

I kliniska studier ledde neutropeni till uppskjuten behandling hos 13 % av patienterna. Neutropeni grad 3 rapporterades hos 13 % och neutropeni grad 4 hos 5 % av patienterna. Hos en patient krävdes dosminskning och hos en patient utsättning av behandlingen på grund av neutropeni.

Svår och utdragen (≥ 1 vecka) neutropeni kan inträffa under denna behandling vilket kan öka risken för att patienterna utvecklar allvarliga infektioner. Febril neutropeni rapporterades hos < 1 % av patienterna (se avsnitt Dosering).

I de pivotala fas II-studierna (SG035-0003 och SG035-0004) var medianvaraktigheten för neutropeni grad 3 eller grad 4 begränsad (1 vecka); 2 % av patienterna hade neutropeni grad 4 som varade i ≥ 7 dagar. Mindre än hälften av patienterna i de pivotala fas II-studierna med neutropeni grad 3 eller grad 4 hade tidsmässigt relaterade infektioner och majoriteten av de tidsmässigt relaterade infektionerna var av grad 1 eller grad 2.

Kombinationsbehandling

I den kliniska studien av ADCETRIS i kombinationsbehandling ledde neutropeni till uppskjuten behandling hos 19 % av patienterna. Neutropeni av grad 3 rapporterades hos 17 % och grad 4 hos 41 % av patienterna. Dosen måste minskas hos 2 % av patienterna och < 1 % avbröt behandlingen med ett eller flera av de studerade läkemedlen på grund av neutropeni.

Febril neutropeni rapporterades hos 20 % av patienterna som inte fick primärprofylax med G-CSF (se avsnitt Dosering). Febril neutropeni förekom hos 13 % av patienterna som fick primärprofylax med G-CSF.

Allvarliga infektioner och opportunistiska infektioner

Monoterapi

I kliniska studier förekom allvarliga infektioner och opportunistiska infektioner hos 10 % av patienterna och sepsis eller septisk chock hos < 1 % av patienterna. De oftast rapporterade opportunistiska infektionerna var herpes zoster och herpes simplex.

Kombinationsbehandling

I de kliniska studierna av ADCETRIS som kombinationsbehandling drabbades 15 % av patienterna av allvarliga infektioner, bland annat opportunistiska infektioner: sepsis, neutropen sepsis, septisk chock eller bakteriemi inträffade hos 4 % av patienterna. De oftast rapporterade opportunistiska infektionerna var herpes virus-infektioner.

Perifer neuropati

Monoterapi

I kliniska studier förekom behandlingsrelaterad neuropati hos 57 % av patienterna och perifer motorisk neuropati hos 13 % av patienterna. Perifer neuropati ledde till avbrytande av behandlingen hos 15 %, dosminskningar hos 15 % och uppskjuten behandling hos 16 % av patienterna. För patienter som fick perifer neuropati var mediantiden till uppkomst av tillståndet 12 veckor. Medianbehandlingslängden för patienter som avslutade behandlingen på grund av perifer neuropati var 11 cykler.

Bland patienterna som utvecklade perifer neuropati i de pivotala fas II-studierna (SG035-0003 och SG035-0004) och de randomiserade fas III-monoterapistudierna (SGN35-005 och C25001) var medianuppföljningstiden från behandlingens slut till den sista utvärderingen 48,9–98 veckor. Vid den sista utvärderingen hade största delen av patienterna (82-85 %) som utvecklade perifer neuropati blivit bättre eller helt fria från den perifera neuropatin. Mediantiden från start till fri från eller förbättring av samtliga biverkningar varierade från 16–23,4 veckor.

Hos patienter med återfall av eller refraktär HL eller sALCL som behandlades på nytt med ADCETRIS (SGN35-006) hade också symtomen på perifer neuropati förbättrats eller gått över vid den sista utvärderingen hos största delen av patienterna (80 %).

Kombinationsbehandling

I den kliniska studien av ADCETRIS som kombinationsbehandling med AVD förekom behandlingsrelaterad neuropati hos 67 % av

populationen: perifer motorisk neuropati förekom hos 11 % av patienterna. Perifer neuropati ledde till avbrytande av behandlingen hos 7 %, dosminskningar hos 21 % och uppskjuten dos hos 1 % av patienterna. För patienter som fick perifer neuropati var mediantiden till uppkomst av tillståndet 8 veckor. Patienter som avbröt behandlingen på grund av perifer neuropati fick i median 8 doser ADECTRIS + AVD (A+AVD) innan de avbröt ett eller flera av läkemedlen.

Bland patienterna som utvecklade perifer neuropati var medianuppföljningstiden från behandlingens slut till den sista utvärderingen cirka 286 veckor. Vid den sista utvärderingen hade största delen av patienterna (86 %) som utvecklade perifer neuropati blivit bättre eller helt fria från den perifera neuropatin. Mediantiden från start till fri från eller förbättring av perifer neuropati var 17 veckor (varierade från 0 till 283 veckor).

I den kliniska studien av ADCETRIS som kombinationsbehandling med CHP förekom behandlingsrelaterad neuropati hos 52 % av populationen: perifer motorisk neuropati förekom hos 9 % av patienterna. Perifer neuropati ledde till avbrytande av behandlingen hos 1 %, dosminskningar hos 7 % och uppskjuten dos hos < 1 % av patienterna. För patienter som fick perifer neuropati var mediantiden till debut 9,1 veckor. Patienter som avbröt behandlingen på grund av perifer neuropati fick i median 5 doser ADECTRIS + CHP (A + CHP) innan de avbröt behandlingen med ett eller flera av läkemedlen.

Bland de patienter som utvecklade perifer neuropati var medianuppföljningstiden från behandlingens slut till den sista utvärderingen cirka 177 veckor. Vid den sista utvärderingen hade

64 % som utvecklade perifer neuropati blivit bättre eller helt fria från den perifera neuropatin. Mediantiden från debut till fri från eller förbättring av perifer neuropati var 19,0 veckor (varierade från 0 till 205 veckor).

Infusionsrelaterade biverkningar

Monoterapi

Infusionsrelaterade biverkningar såsom huvudvärk, utslag, ryggsmärta, kräkningar, frossbrytningar, illamående, dyspné, pruritus och hosta rapporterades hos 12 % av patienterna. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet). Symtom på en anafylaktisk reaktion kan vara, men är inte begränsade till, urtikaria, angioödem, hypotension och bronkospasm.

Kombinationsbehandling

Infusionsrelaterade biverkningar såsom huvudvärk, utslag, ryggsmärta, kräkningar, frossbrytningar, illamående, dyspné, pruritus, hosta, smärta vid infusionsstället och pyrexia rapporterades hos 8 % av patienterna. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet). Symtom på en anafylaktisk reaktion kan bland annat vara urtikaria, angioödem, hypotoni och bronkospasm.

Immunogenicitet

I kliniska studier testades patienter regelbundet för antikroppar mot brentuximab vedotin med elektrokemiluminiscent

immunanalys med hög känslighet. En högre incidens av infusionsrelaterade biverkningar sågs hos patienter med antikroppar mot brentuximab vedotin jämfört med patienter med övergående positiva eller negativa testresultat.

Förekomsten av antikroppar mot brentuximab vedotin överensstämde inte med en kliniskt signifikant sänkning av serumnivåerna av brentuximab vedotin och resulterade inte i en minskad effekt av brentuximab vedotin. Även om förekomsten av antikroppar mot brentuximab vedotin inte nödvändigtvis förutsäger utveckling av en infusionsrelaterad biverkning, sågs en högre incidens av infusionsrelaterade biverkningar hos patienter som testades positivt upprepade gånger för läkemedelsantikroppar jämfört med patienter som testades övergående positivt för läkemedelsantikroppar och patienter som aldrig testats positivt för läkemedelsantikroppar.

Monoterapi, studie C25002

Man såg en trend av ökad clearance av brentuximab vedotin hos barn som testades positivt för läkemedelsantikroppar. Inga patienter i åldern < 12 år (0 av 11) respektive 2 patienter i åldern $\geq$ 12 år (2 av 23) testades positivt upprepade gånger för läkemedelsantikroppar.

Kombinationsbehandling, studie C25004

Frekvensen av läkemedelsantikroppar var låg i studie C25004; 4 patienter ($\geq$ 12 år) av 59 testades övergående positivt för läkemedelsantikroppar och inga patienter hade bestående läkemedelsantikroppar. På grund av det låga antalet patienter med

övergående läkemedelsantikroppar kan inga säkra slutsatser dras om hur dessa påverkar effekten.

Pediatrisk population

Monoterapi, studie C25002

Säkerheten utvärderades i en fas I/II-studie hos barn i åldern 7-17 år (n = 36) med återfall av eller refraktärt HL och sALCL (se avsnitt Farmakodynamik). I denna studie på 36 patienter rapporterades inga nya säkerhetsfrågor.

Kombinationsbehandling, studie C25004

Säkerheten utvärderades i en öppen multicenterstudie hos 59 barn i åldern 6-17 år med tidigare obehandlat klassiskt CD30+ HL i avancerat stadium i kombination med kemoterapi (se avsnitt Farmakodynamik). Inga nya säkerhetsfrågor rapporterades i denna studie. Den vanligaste allvarliga biverkningen i studien var febril neutropeni (17 %). G-CSF-profylax kunde övervägas efter bedömning av läkaren. Perifer neuropati (enligt SMQ, standardiserade MedDRA-frågor) rapporterades hos 24 % av patienterna i denna studie.

Äldre

Monoterapi

Säkerhetsprofilen hos äldre patienter är i allmänhet i linje med den hos vuxna patienter. Äldre patienter kan emellertid vara mer mottagliga för händelser som pneumoni, neutropeni och febril neutropeni.

Kombinationsbehandling

Hos äldre patienter (≥ 60 år, $n = 186$ [21 %]), var biverkningsincidensen likartad mellan behandlingsarmarna. Fler allvarligare biverkningar och dosjusteringar (såsom uppskjuten, minskad och avbruten behandling) rapporterades hos äldre patienter jämfört med den totala studiepopulationen. Hög ålder var en riskfaktor för febril neutropeni hos patienterna i båda studiearmarna. Äldre patienter som fick primärprofylax med G-CSF hade lägre incidens neutropeni och febril neutropeni än patienter som inte fick primärprofylax med G-CSF.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns inte något känt antidot vid överdos av ADCETRIS. Vid överdos ska patienten noggrant övervakas för biverkningar, särskilt neutropeni, och stödjande behandling ska ges (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Brentuximab vedotin är ett ADC som avger en antineoplastisk substans som resulterar i apoptotisk celldöd selektivt för tumörceller som uttrycker CD30. Prekliniska data tyder på att den biologiska aktiviteten för brentuximab vedotin är ett resultat av en flerstegsprocess. Bindningen av ADC till CD30 på cellytan initierar internaliseringen av ADC-CD30-komplexet, som därefter förflyttas till lysosomen. Via proteolytisk klyvning i cellen avges den enda aktiva komponenten, MMAE. Bindningen av MMAE till tubulin stör det mikrotubulära nätverket i cellen, inducerar cellcykelstopp och resulterar i apoptotisk död av den CD30-uttryckta tumörcellen.

Klassisk HL, sALCL och undertyper av CTCL (bl.a. MF och pcALCL) uttrycker CD30 som ett antigen på cellytan till maligna celler. Detta uttryck är oberoende av sjukdomsstadium, behandlingsregim eller transplantationsstatus. Dessa egenskaper gör CD30 till en måltavla för behandling. Tack vare den CD30-inriktade verkningsmekanismen hos brentuximab vedotin undviks kemoterapiresistens då CD30 genomgående uttrycks hos patienter som är refraktära till kombinerad kemoterapi, oavsett deras transplantationsstatus. Brentuximab vedotins CD30-inriktade verkningsmekanism, det genomgående uttrycket av CD30 under hela sjukdomsförloppet av HL, sALCL och CD30+ CTCL, det terapeutiska spektrat och den kliniska evidensen i

CD30-uttryckande sjukdomar som behandlats med flera linjer ger en biologisk rational för behandling av patienter med återfall av och refraktär klassisk HL, sALCL med eller utan tidigare ASCT och CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling.

Det är inte uteslutet att andra antikroppsrelaterade funktioner bidrar till verkningsmekanismen.

Farmakodynamisk effekt

Kardiell elektrofysiologi

Fyrtiosex (46) av de 52 patienter med CD30-uttryckta hematologiska maligniteter och som fick 1,8 mg/kg brentuximab vedotin var 3:e vecka som en del av en öppen enarmad multicenter fas I-hjärtsäkerhetsstudie var möjliga att utvärdera. Det primära målet var att utvärdera effekten av brentuximab vedotin på kardiell ventrikulär repolarisering och den predefinierade primära analysen var förändringen av QTc från utgångsläget till flera tidpunkter i cykel 1.

Det övre konfidensintervallet på 90 % runt medeleffekten på QTc var < 10 msek vid var och en av tidpunkterna för cykel 1 och cykel 3 efter utgångsläget. Dessa data indikerar frånvaro av kliniskt relevant QT-förlängning på grund av brentuximab vedotin, administrerad som en dos på 1,8 mg/kg var 3:e vecka hos patienter med CD30-uttryckta maligniteter.

Klinisk effekt och säkerhet

Hodgkins lymfom

Studie C25003

Effekt och säkerhet för ADCETRIS i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [B] och dakarbazin [D]) utvärderades i en randomiserad, öppen, multicenterstudie med 1 334 patienter med avancerat tidigare obehandlat HL fördelade på 2 studiearmar. Patienter med nodulärt lymfocytdominerat HL (NLPHL) uteslöts från studien. Alla patienter hade histologiskt bekräftad CD30-uttryckande sjukdom. Extranodulärt engagemang förelåg hos 62 % av patienterna. Av de 1 334 patienterna randomiserades 664 till ADCETRIS + AVD-armen och 670 till ABVD-armen (doxorubicin [A], bleomycin [B], vinblastin [V] och dakarbazin [D]) och stratifierades efter antal riskfaktorer enligt International Prognostic Factor Project (IPFP), samt region. Patienterna behandlades dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel med ADCETRIS 1,2 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter + doxorubicin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² och dakarbazin 375 mg/m². Medianantalet behandlingscykler var 6 (varierade mellan 1 och 6 cykler). I tabell 6 sammanfattas patient- och sjukdomskaraktersistika i utgångsläget. Man fann inte några relevanta skillnader i patient- och sjukdomskaraktersistika mellan de två armarna.

Tabell 6: Sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktersistika i utgångsläget i fas III-studien av tidigare obehandlat HL

Patientkaraktersistika	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Medianålder (intervall)	35 år (18–82)	37 år (18–83)

Patientkaraktäristika	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Patienter ≥ 65 år n (%)	60 (9)	62 (9)
Kön, n (%)	378 M (57) 286 K (43)	398 M (59) 272 K (41)
ECOG-status n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Okänt	0	2
Sjukdomskaraktäristika		
Mediantid från HL-diagnos till första dos (intervall)	0,92 mån. (0,1–21,4)	0,89 mån. (0,0–81,4)
Sjukdomsstadium ^a vid initial HL-diagnos, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Ej relevant	1 (< 1)	1 (< 1)
Okänt	0	2 (< 1)
Extranodulärt engagemang vid diagnostidpunkten, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b -riskfaktorer, n (%)		
0–1	141 (21)	141 (21)
2–3	354 (53)	351 (52)
4–7	169 (25)	178 (27)
	147(22)	151 (23)

Patientkaraktäristika	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Benmärgsengagemang vid diagnostidpunkt eller inskrivning i studien, n (%)		
B-symtom ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

a. Enligt Ann Arbor-stadieindelning

b. IPFP = International Prognostic Factor Project.

Primärt effektmått i studie C25003 var modifierad PFS (mPFS) enligt oberoende granskning (independent review facility (IRF), definierat som tid från randomisering till sjukdomsprogression, död, eller evidens på icke-komplett respons (non-CR) efter avslutad första linjens-behandling enligt IRF följt av cancerbehandling. Tidpunkten för den modifierade händelsen var datum för den första PET-undersökningen efter avslutad första linjens-behandling som påvisade frånvaro av komplett respons (CR) definierat som Deauville-poäng ≥ 3 . Medianvärdet för modifierad PFS enligt IRF uppnåddes inte i någon av behandlingsarmarna. Resultaten i intention-to-treat- (ITT-) populationen visade en statistiskt signifikant förbättring av modifierad PFS för ADCETRIS+ AVD, med en stratifierad riskkvot på 0,770 (95 % KI, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), vilket innebär en 23-procentig minskning av risken för modifierade PFS-händelser med ADCETRIS+ AVD jämfört med ABVD.

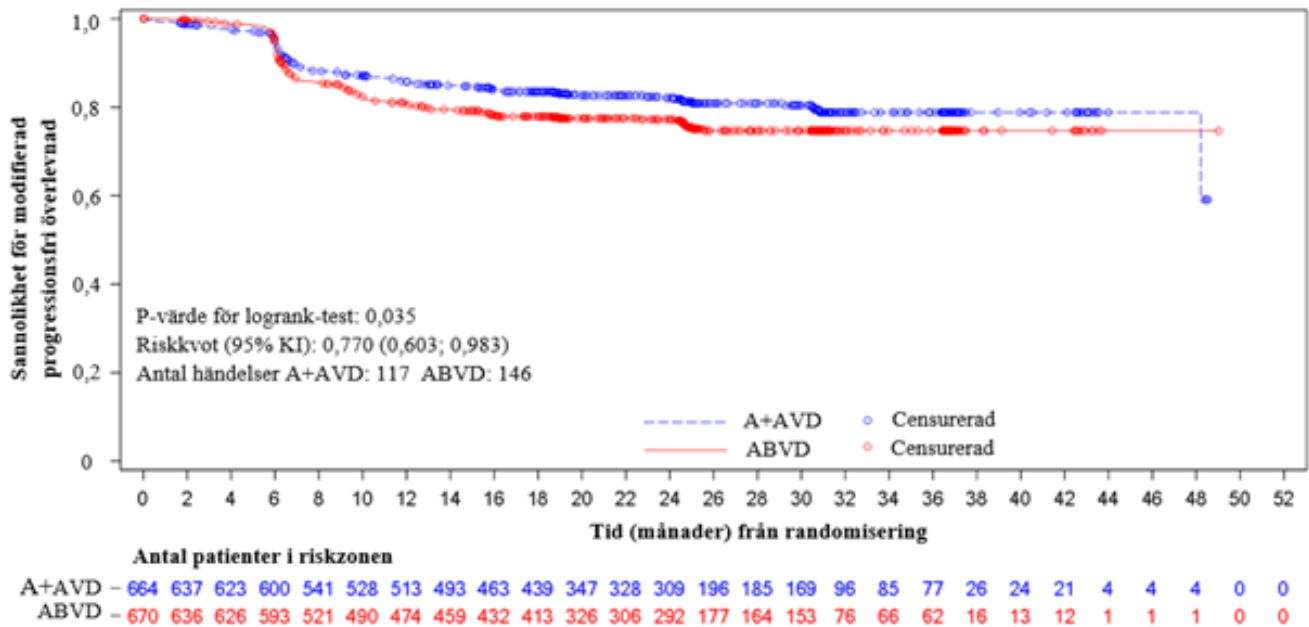
I tabell 7 redovisas effektnätresultat avseende modifierad PFS och total överlevnad (OS) i ITT-populationen.

Tabell 7: Effektsresultat hos patienter med tidigare obehandlat HL som behandlades med 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD dag 1 och 15 i en 28-dagarscykel (ITT)

	Intention to Treat- (ITT-) population		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratifierad riskkvot och p-värde
Antal händelser (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95 % KI [0,60; 0,98]) p-värde = 0,035
Beräknat mPFS^a per IRF vid år 2 (%)	82,1 (95 % KI [78,8; 85,0])	77,2 (95 % KI [73,7; 80,4])	
Total överlevnad^b Ant al dödsfall (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95 % KI [0,45; 1,18]) p-värde = 0,199

- a.** Vid tidpunkten för analysen var median modifierad PFS-uppföljningstid för båda armarna 24,6 månader
- b.** Data från interimsanalys av OS

Bild 1: Modifierad progressionsfri överlevnad enligt IRF i ITT-populationen (ADCETRIS + AVD jämfört med ABVD)



Övriga sekundära effektmått såsom CR-frekvens och ORR vid den randomiserade behandlingens slut, CR-frekvens efter avslutad första linjens behandling samt frekvensen för PET-negativitet efter cykel 2, responsens varaktighet (DOR), varaktigheten för komplett remission (DOCR), sjukdomsfri överlevnad (DFS) och händelsefri överlevnad (EFS) var alla till fördel för ADCETRIS + AVD i ITT-populationen.

Förspecificerade undergruppsanalyser av modifierad PFS enligt IRF visade ingen kliniskt betydelsefull skillnad mellan de två behandlingsarmarna för den äldre patientpopulationen (patienter ≥ 60 år [$n = 186$] [HR = 1,00, 95 % KI (0,58; 1,72)] och ≥ 65 år [$n = 122$] [HR = 1,01, 95 % KI (0,53; 1,94)]) eller för patienter utan extranodulärt engagemang ($n = 445$) (HR = 1,04, 95 % KI [0,67; 1,62]).

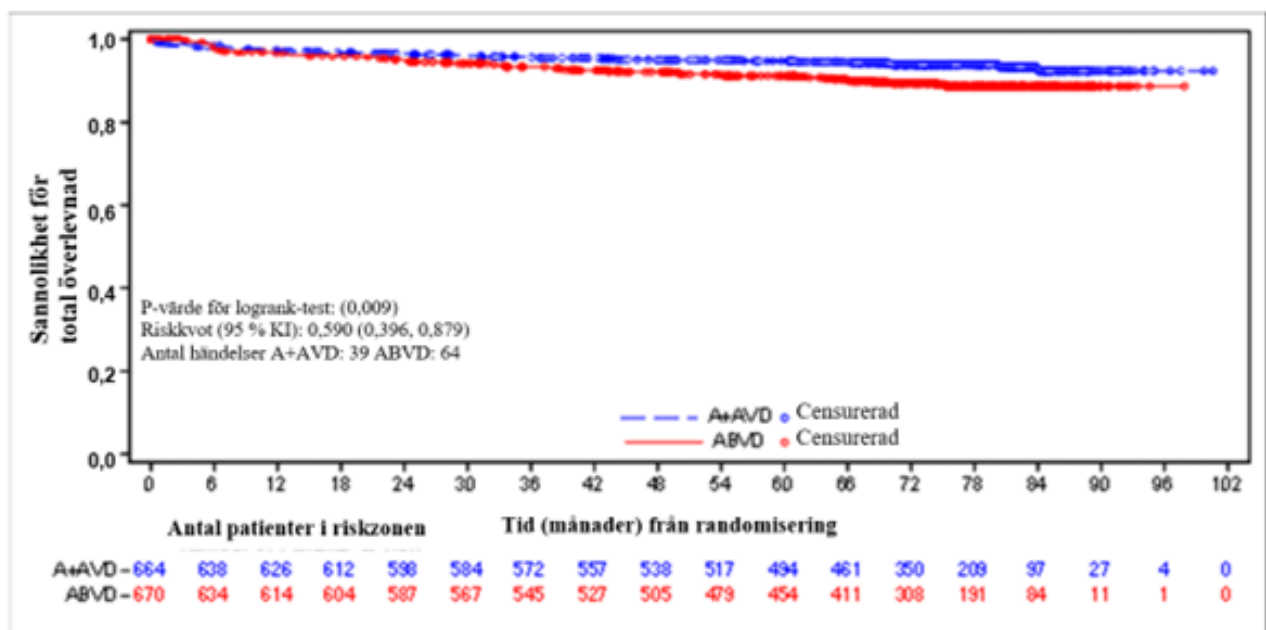
Vid slutdatumet 1 juni 2021, cirka 5 år efter inkludering av den sista patienten i studien, visade resultaten i ITT-populationen en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad (OS) i

ADCETRIS + AVD-armen jämfört med de patienter som behandlades med ABVD (HR = 0,59, 95 % KI [0,396; 0,879]), se bild 2.

I stadium III-populationen visade resultaten avseende total överlevnad en 14-procentig minskning av risken för död i A + AVD-armen jämfört med patienter i ABVD-armen (HR = 0,86, 95 % KI [0,452, 1,648]); i stadium IV-populationen såg man en 52-procentig minskning av risken för död (HR = 0,48, 95 % KI [0,286, 0,799]). En subgruppsanalys av total överlevnad visade ingen kliniskt betydelsefull skillnad mellan de två behandlingsarmarna för patienter utan extranodulärt engagemang (n = 445) (HR = 1,18, 95 % KI [0,641, 2,187]).

Median-OS nåddes inte hos varken A + AVD- eller ABVD-patienter (95 % KI [NE, NE]).

Bild 2: Total överlevnad (ADCETRIS + AVD jämfört med ABVD) (ITT, medianuppföljning 6 år)



En deskriptiv analys av total överlevnad genomfördes med data på en medianuppföljningstid på över 7 år för total överlevnad. I ITT-populationen hade en lägre andel av patienter som randomiserats till A + AVD avlidit (44 dödsfall, 7 %) jämfört med patienter som randomiserats till ABVD (67 dödsfall, 10 %; HR = 0,61, 95 % KI [0,414, 0,892]). Motsvarande andelar av patienter i stadium III som randomiserats till A + AVD (20 dödsfall, 8 %) och ABVD (20 dödsfall, 8 %) hade avlidit (HR = 1,00, 95 % KI [0,540, 1,866]). En lägre andel av patienter med sjukdom i stadium IV som randomiserats till A + AVD (24 dödsfall, 6 %) hade avlidit jämfört med patienter som randomiserats till ABVD (46 dödsfall, 11 %; HR = 0,48, 95 % KI [0,291, 0,784]).

I ITT-populationen fick 33 % färre patienter som behandlades med ADCETRIS + AVD i ITT-populationen efterföljande salvage-kemoterapi (n = 66) och högdos-kemoterapi och transplantation (n = 36) jämfört med patienterna som behandlats med ABVD (n = 99 respektive n = 54). I populationen med sjukdom i stadium IV fick 35 % färre patienter behandlade med ADCETRIS + AVD efterföljande salvage-kemoterapi (n = 45) jämfört med de patienter som behandlades med ABVD (n = 69) och 22 % färre patienter som behandlades med ADCETRIS + AVD fick högdoskemoterapi och transplantation (n = 29) jämfört med dem som behandlades med ABVD (n = 37).

Studie SGN35-005

Effekt och säkerhet för ADCETRIS utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 2 grupper på 329 patienter med HL och risk för återfall eller progression efter ASCT. Patienter med känd cerebral/meningeal sjukdom, inklusive

anamnes på PML, uteslöts från studien. Se tabell 8 för patientkaraktäristika. Av de 329 patienterna randomiserades 165 patienter till behandlingsgruppen och 164 patienter randomiserades till placebogruppen. I studien skulle patienterna få sin första dos efter att de återhämtat sig från ASCT (dag 30-45 efter ASCT). Patienterna behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS eller matchande placebo intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i upp till 16 cykler.

För att få delta i studien måste patienterna ha minst en av följande riskfaktorer:

- HL som var refraktär mot förstahandsbehandlingen.
- Återfall av eller progressiv HL som uppkom < 12 månader från avslutad förstahandsbehandling.
- Extranodulärt engagemang vid tidpunkten för återfall före ASCT, inklusive extranodulär inväxning av nodulära tumörer i angränsande vitala organ.

Tabell 8: Sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktäristika vid utgångsläget i fas III-studien på HL efter ASCT

Patientkaraktäristika	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Medianålder, år (intervall)	33 år (18-71)	32 år (18-76)
Kön	76 män (46 %)/ 89 kvinnor (54 %)	97 män (59 %)/ 67 kvinnor (41 %)
ECOG-status		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)

Patientkarakteristika	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
2	1 (1 %)	0
Sjukdomskarakteristika		
Medianantal tidigare kemoterapiregimer (intervall)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediantid från HL-diagnos till första dos (intervall)	18,7 mån (6,1-204,0)	18,8 mån (7,4-180,8)
Sjukdomsstadium vid initial HL-diagnos		
Stadium I	1 (1 %)	5 (3 %)
Stadium II	73 (44 %)	61 (37 %)
Stadium III	48 (29 %)	45 (27 %)
Stadium IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Okänt	0	2 (1 %)
PET-status före ASCT		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIV	56 (34 %)	57 (35 %)
EJ UTFÖRD	45 (27 %)	56 (34 %)
Extranodulärt engagemang vid tidpunkten för återfall före ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
B-symtom ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Bästa svar på salvage-terapi före ASCT^b		
Komplett respons	61 (37 %)	62 (38 %)
Partiell respons	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabil sjukdom	47 (28 %)	46 (28 %)

Patientkaraktäristika	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
HL-status efter avslutad förstahands-behandling med standardkemoterapi ^b		
Refraktärt	99 (60 %)	97 (59 %)
Återfall < 12 månader	53 (32 %)	54 (33 %)
Återfall ≥ 12 månader	13 (8 %)	13 (8 %)

a. För refraktär

sjukdom eller vid progression eller återfall efter förstahandsbehan

b. Stratifieringsfaktorer vid randomisering.

Resultat avseende effekt från och med den primära analysen av det primära effektmåttet visas i tabell 9. Det primära effektmåttet PFS enligt IRF uppfylldes och visade en skillnad i median-PFS på 18,8 månader till fördel för behandlingsgruppen.

Tabell 9: Effektergebnat hos HL-patienter med ökad risk för återfall eller progression efter ASCT som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var tredje vecka (ITT, primär analys)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratifierad riskkvot (HR)
Progressions- fri överlevnad (PFS)^a	Median enligt IRF		
	42,9 månader (95 % KI [30,4; 42,9])	24,1 månader (95 % KI [11,5; -])	0,57 (95 % KI [0,40; 0,81]) Stratifierat logrank-test p = 0,001
	Median enligt prövare		

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratifierad riskkvot (HR)
	Ej uppnått (95 % KI [26,4; -])	15,8 månader (95 % KI [8,5; -])	0,5 (95 % KI [0,36; 0,70]) ^b
Total överlevnad (OS)	Antal dödsfall (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95 % KI [0,67; 1,97])

- a. Vid tidpunkten för analysen var medianuppföljningstiden för båda grupperna 30 månader [intervall 0-50].
- b. Stratifierat logrank-test utfördes inte för PFS enligt prövare.

Förspecificerade subgruppsanalyser av PFS enligt IRF utfördes efter patienternas bästa respons på salvage-terapi före ASCT, HL-status efter förstahandsbehandling, ålder, kön, vikt vid utgångsläget, ECOG performance-status vid utgångsläget, antal behandlingar före ASCT, geografisk region, PET-status före ASCT, B-symtomstatus efter svikt på förstahandsbehandling och extranodulär sjukdomsstatus före ASCT. Analyserna visade en konsekvent trend mot nytta för patienter som fick ADCETRIS jämfört med patienter som fick placebo med undantag av patienter ≥ 65 år (n = 8).

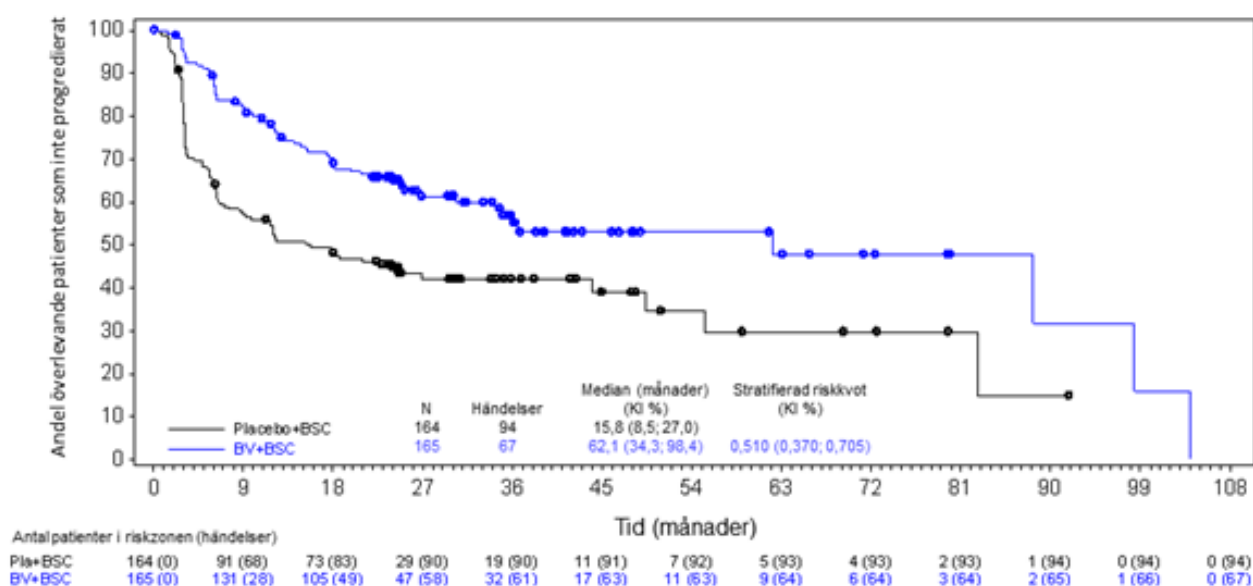
Inga skillnader observerades i livskvalitet mellan behandlings- och placebo grupperna. Analys av utnyttjandet av medicinska resurser (MRU) visade att antalet sjukhusinläggningar och öppenvårdsbesök, liksom arbetsdagar/andra aktiviteter som patienterna och vårdare missat, var mindre med ADCETRIS jämfört med placebo hos patienter med HL och ökad risk för återfall.

En uppdaterad analys utförd efter 3 års uppföljning visade en ihållande PFS-förbättring enligt IRF (HR = 0,58 [95 % KI (0,41; 0,81)]).

Från och med studieavslut, cirka 10 år efter inkludering av den första patienten i studien, fortsatte prövarbedömd PFS att visa på nytta (HR = 0,51 [95 % KI (0,37, 0,71)]). Resultaten avseende total överlevnad överensstämde med dem som rapporterades vid tiden för primär analys (HR = 1,11 [95 % KI (0,72, 1,70)]).

Bild 3 visar prövarbedömd PFS i ITT-populationen från och med studieavslut.

Bild 3: Kaplan-Meier-diagram över prövarbedömd PFS (ITT, studieavslut)



Post hoc-analys av riskfaktorer

Post hoc-analyser utfördes för den primära analysen av det primära effektmåttet för att utvärdera effekten av ökad risk (antal riskfaktorer) på klinisk nytta (tabell 10). Representativa riskfaktorer för dessa analyser var:

- Återfall av HL som uppkom < 12 månader efter eller HL som var refraktärt mot förstahandsbehandling.
- Bästa respons i form av partiell respons eller stabil sjukdom på den allra senaste salvage-terapin fastställt med datortomografi och/eller PET-scanning.
- Extranodulär sjukdom vid återfall före ASCT.
- B-symtom vid återfall före ASCT.
- Två eller flera tidigare salvage-terapi.

Resultaten av dessa post hoc-analyser tyder på ökad klinisk nytta för patienter med två eller flera riskfaktorer men ingen skillnad baserat på någon av de enskilda riskfaktorerna. Ingen nytta i termer av PFS eller OS har observerats hos patienter med en riskfaktor för återfall eller progression.

Tabell 10: Sammanfattning av PFS enligt IRF och OS per antal riskfaktorer i fas III-studien på HL efter ASCT (primär analys)

Progressionsfri överlevnad enligt IRF						
	Antal riskfaktorer = 1		Antal riskfaktorer ≥ 2		Antal riskfaktorer ≥ 3	
	ADCETRI S n = 21	Placebo n = 28	ADCETRI S n = 144	Placebo n = 136	ADCETRI S n = 82	Placebo n = 84
Antal patienter med	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)

Progressionsfri överlevnad enligt IRF						
sjukdom s- progressi on eller dödsfall ^a (%)						
Stratifier ad riskkvot (HR)	1,65 (95 % KI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95 % KI [0,34; 0,71])		0,43 (95 % KI [0,27; 0,68])	
Total överlevnad (OS)						
	Antal riskfaktorer = 1		Antal riskfaktorer ≥ 2		Antal riskfaktorer ≥ 3	
	ADCETRI S n = 21	Placebo n = 28	ADCETRI S n = 144	Placebo n = 136	ADCETRI S n = 82	Placebo n = 84
Antal dödsfall ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifier ad riskkvot (HR)	7,94 (95 % KI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95 % KI [0,53; 1,67])		0,92 (95 % KI [0,45; 1,88])	

- a.** Dödsfall utan antingen föregående progression eller fler än ett mis
- b.** Indikerar resultat från icke-stratifierad analys.
- c.** Händelser är dödsfall oavsett orsak.

Vid tidpunkten för den uppdaterade analysen (3 års uppföljning) för patienter med 2 eller fler riskfaktorer var riskkvoten för PFS enligt IRF 0,49 (95 % KI [0,34; 0,71]) och riskkvoten för prövarbedömd PFS var 0,41 (95 % KI [0,29; 0,58]) (se bilderna 4 och 5).

Bild 4: Kaplan-Meier-diagram över PFS enligt IRF hos patienter med ≥ 2 riskfaktorer (3 års uppföljning)

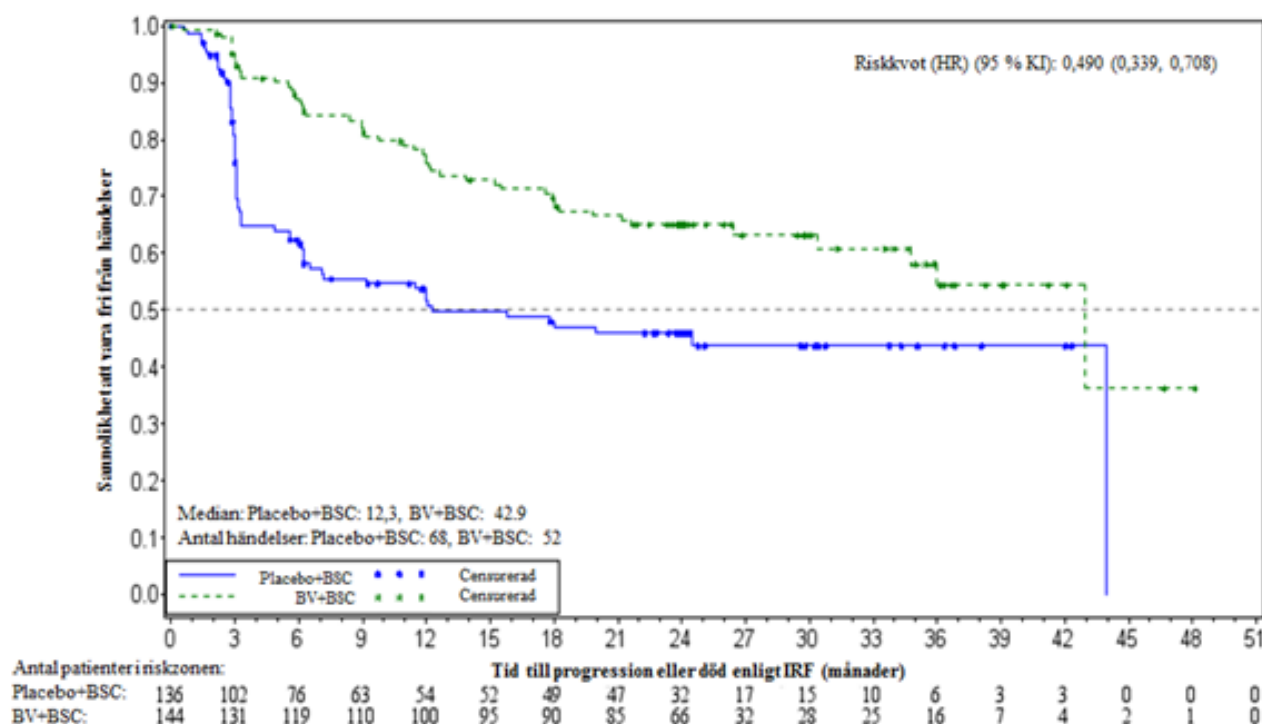
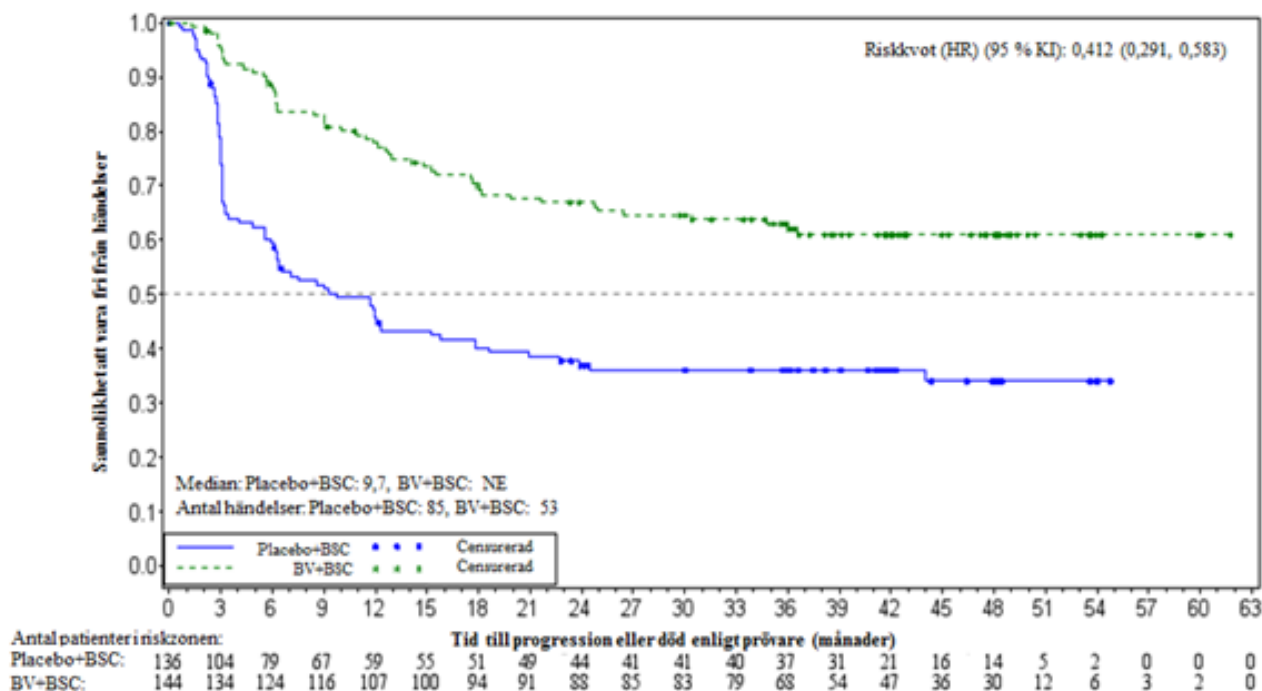


Bild 5: Kaplan-Meier-diagram över prövarbedömd PFS hos patienter med ≥ 2 riskfaktorer (3 årsuppföljning)



Från och med studieavslut, cirka 10 år efter inkludering av den första patienten i studien, var riskkvoten för prövarbedömd PFS 0,41 (95 % KI [0,29, 0,58]) för patienter med 2 eller flera riskfaktorer. Riskkvoten för prövarbedömd PFS för patienter med 3 eller flera riskfaktorer var 0,38 (95 % KI [0,25, 0,59]). Resultaten avseende total överlevnad stod fortfarande i överensstämmelse med dem som observerades från och med den primära analysen.

Studie SG035-0003

Effekt och säkerhet för ADCETRIS som monoterapi utvärderades i en pivotal öppen enarmad multicenterstudie på 102 patienter med återfall av eller refraktär HL. Se tabell 11 nedan för en sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktäristika vid utgångsläget.

Tabell 11: Sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktäristika vid utgångsläget i fas II-studien av återfall av eller refraktär HL.

Patientkaraktäristika	n = 102
Medianålder, år (intervall)	31 år (15–77)
Kön	48 M (47 %)/54 K (53 %)
ECOG-status	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
ASCT	102 (100 %)
Tidigare kemoterapiregimer	3,5 (1–13)
Tid från ASCT till första återfallet efter transplantationen	6,7 mån (0–131)
Histologiskt bekräftad CD30-uttryckt sjukdom	102 (100 %)
Sjukdomskaraktäristika	
Primärt refraktär mot förstahandsbehandling ^a	72 (71 %)
Refraktär mot senaste behandlingen	43 (42 %)
B-symtom vid utgångsläget	35 (33 %)
Stadium III vid initial diagnos	27 (26 %)
Stadium IV vid initial diagnos	20 (20 %)

- a.** Primär refraktär HL definieras som att patienten inte erhållit komplett remission vid, eller återfallit inom 3 månader efter, avslutad primärbehandling.

Arton (18) patienter (18 %) fick 16 cykler av ADCETRIS.
Medianantalet cykler som gavs var 9 (intervall 1–16).

Behandlingssvaret på ADCETRIS utvärderades av Independent Review Facility (IRF) med användning av Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007). Behandlingssvaret utvärderades med spiral-CT av bröstorg, hals, buk och bäcken samt PET-scanningar och kliniska data. Utvärderingar av behandlingssvaren utfördes vid cyklerna 2, 4, 7, 10, 13 och 16, samt med PET vid cyklerna 4 och 7.

Objektiv respons (Objective Response Rate, ORR) med IRF-utvärdering var 75 % (76 av 102 patienter i ITT-uppsättningen (Intention-to-Treat)) och tumörminskning uppnåddes hos 94 % av patienterna. Komplett remission var 33 % (34 av 102 patienter i ITT-uppsättningen). Medianen för total överlevnad (OS) är 40,5 månader (medianobservationstiden (tid till dödsfall eller sista kontakt) från första dosen var 35,1 månader (intervall från 1,8 till 72,9+ månader). Den uppskattade totala överlevnaden efter 5 år var 41 % (95 % KI [31 %, 51 %]). Prövarens utvärderingar stämde i allmänhet med den oberoende granskningen av scanningarna. Av de behandlade patienterna gick 8 patienter som svarade vidare för en allogen SCT. För fler effekterresultat, se tabell 12.

Tabell 12: Effekterresultat hos patienter med återfall av eller refraktär Hodgkins lymfom som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var 3:e vecka

Bästa kliniska respons (n = 102)	IRF n (%)	95 % KI
Objektiv respons (komplett remission [CR] + partiell remission [PR])	76 (75)	64,9; 82,6

Bästa kliniska respons (n = 102)	IRF n (%)	95 % KI
Komplett remission (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Partiell remission (PR)	42 (41)	NA
Sjukdomskontroll (CR + PR + stabil sjukdom [stable disease (SD)])	98 (96)	90,3; 98,9
Varaktighet för responsen	Median enl. IRF	95 % KI
Objektiv respons (CR + PR) ^a	6,7 månader	3,6; 14,8
Komplett remission (CR)	27,9 månader	10,8; EU ^b
Total överlevnad		95 % KI
Median	40,5 månader	28,7; 61,9
Beräknad 5-årig överlevnad	41 %	31 %; 51 %

- a.** Intervallet för responsens varaktighet (duration of response [DOR]) var 1,2 + månader till 43+ månader och medianuppföljningstiden från första dosen för patienter som uppnådde objektiv respons (OR) per IRF var 9,0 månader.
- b.** Ej uppskattningsbar (EU).

En exploratorisk intrapatientanalys visade att ca 64 % av HL-patienter som behandlats med ADCETRIS som en del av den kliniska studien SG035-003 fick en klinisk förbättring mätt som längre progressionsfri överlevnad (Progression Free Survival, PFS) jämfört med deras senaste tidigare behandling.

Av de 35 patienterna (33 %) som hade B-symtom vid utgångsläget blev 27 patienter (77 %) fria från alla B-symtomen vid en mediantidpunkt på 0,7 månader från insättningen av ADCETRIS.

Data från HL-patienter som inte är kandidater för stamcellstransplantation.

Studie C25007

En enarmad fas IV-studie genomfördes på patienter med återfall av eller refraktär HL (n = 60) som hade fått minst en tidigare kemoterapiregim och som inte ansågs vara kandidater för stamcellstransplantation eller kombinerad kemoterapi när behandlingen med ADCETRIS inleddes. För att få delta förutsattes att patienterna inte hade fått en stamcellstransplantation tidigare. Medianantalet cykler var 7 (intervall 1–16 cykler). Patienterna behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var tredje vecka.

Vid tidpunkten för den primära analysen av det primära effektmåttet, enligt IRF, var den objektiva responsen (ORR) i ITT-populationen 50 % (95 % KI, 37; 63 %). Den bästa uppnådda responsen för komplett remission rapporterades hos 7 patienter (12 %); partiell remission rapporterades hos 23 patienter (38 %). Bland dessa 30 patienter var mediantiden till respons, definierat som tiden från första dosen till tidigaste partiell remission eller komplett remission, 6 veckor (intervall 5–39 veckor). Mediantiden till bästa uppnådda respons, definierat som tiden från första dosen till kliniskt bästa svaret för komplett remission eller partiell remission, var 11 veckor (intervall 5–60 veckor). Tjugoåtta patienter (47 %) gick vidare för stamcellstransplantation efter en

median på 7 cykler (intervall 4–6 cykler) av ADCETRIS-behandling. De 32 patienter (53 %) som inte genomgick efterföljande stamcellstransplantation fick också i median 7 ADCETRIS-cykler (intervall 1–16 cykler).

Av de 60 patienterna i studien hade 49 patienter (82 %) fått > 1 tidigare cancerrelaterad behandling och 11 patienter (18 %) hade fått 1 tidigare cancerrelaterad behandling. Enligt IRF var ORR 51 % (95 % KI [36 %, 66 %]) hos patienter som fått > 1 tidigare cancerrelaterad behandling och 45 % (95 % KI [17 %, 76 %]) hos patienter som fått 1 tidigare cancerrelaterad behandling. För de patienter som fått > 1 tidigare cancerrelaterad behandling rapporterades en bästa uppnådda respons för komplett remission hos 6 patienter (12 %); partiell remission rapporterades hos 19 patienter (39 %). För de patienter som fått 1 tidigare cancerrelaterad behandling rapporterades komplett remission hos 1 patient (9 %) och partiell remission rapporterades hos 4 patienter (36 %). Av de 49 patienter som fått > 1 tidigare behandling genomgick 22 patienter (45 %) efterföljande stamcellstransplantation; av de 11 patienter som fått 1 tidigare behandling genomgick 6 patienter (55 %) efterföljande stamcellstransplantation.

Data samlades även in från patienter (n = 15) i fas I doseskalerings- och kliniska farmakologistudier, och från patienter (n = 26) i en NPP med återfall av eller refraktär HL som inte hade genomgått ASCT och som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var 3:e vecka.

Patientkaraktäristika vid utgångsläget visade flertalet tidigare kemoterapieregimer utan komplett remission (median 3 med ett

intervall 1-7) före första behandling med ADCETRIS. 59 % av patienterna hade vid initial diagnos avancerad sjukdom (stadie III eller IV).

Resultat från dessa fas I-studier och erfarenhet från NPP efter i median 5 behandlingscykler med ADCETRIS visar att hos patienter med återfall av eller refraktär HL utan tidigare ASCT kan kliniskt signifikant respons uppnås. Detta har visats genom en prövarutvärderad objektiv respons hos 54 % och komplett remission hos 22 % av patienterna.

Studie SGN35-006 (upprepade behandling)

Effekten av upprepade behandling av patienter som tidigare svarat på behandling (CR eller PR) med ADCETRIS utvärderades i en öppen multicenterstudie i fas II. Tjugo patienter med återfall av eller refraktärt HL fick en startdos på 1,8 mg/kg och en patient fick en startdos på 1,2 mg/kg av ADCETRIS administrerad intravenöst under 30 minuter var 3:e vecka. Antalet cykler var i median 7 (2-37 cykler). Av de 20 utvärderingsbara patienterna med HL uppnådde 6 patienter (30 %) CR och 6 patienter (30 %) uppnådde PR med ADCETRIS-behandlingen, med en ORR på 60 %. Medianduration för respons var 9,2 respektive 9,4 månader hos patienter som uppnådde OR (CR+PR) respektive CR.

Systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom

Studie SGN35-014

Effekt och säkerhet för ADCETRIS i kombination med cyklofosfamid [C], doxorubicin [H] och prednison [P] (CHP) utvärderades i en

randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, multicenterstudie med aktiv kontroll med 452 patienter med tidigare obehandlat CD30+ PTCL. För inkludering i studien krävdes CD30-uttryck $\geq 10\%$ med immunhistokemi. Endast patienter med CD30+ PTCL som var lämpliga för CHOP-baserad behandling (cyklofosamid [C], doxorubicin [H], vinkristin [O] och prednison [P]) inkluderades. Kombinationen ADCETRIS + CHP har inte studerats för alla undertyper av PTCL. Se Tabell 13 för inkluderade undertyper av PTCL. Av de 452 patienterna randomiserades 226 till behandling med ADCETRIS + CHP och 226 patienter randomiserades till behandling med CHOP. Randomiseringen stratifierades efter ALK-positivt sALCL jämfört med alla andra undertyper och efter poäng från det internationella prognostiska indexet (IPI). Patienterna behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 i varje 21-dagarscykel + CHP (cyklofosamid 750 mg/m² var tredje vecka som intravenös infusion, doxorubicin 50 mg/m² var tredje vecka som intravenös infusion samt prednison 100 mg oralt dagarna 1–5 i varje 3-veckorscykel) i 6 till 8 cykler. Medianantalet behandlingscykler var 6 (varierade mellan 1 och 8 cykler). 70 % av patienterna fick 6 behandlingscykler och 18 % fick 8 behandlingscykler. I tabell 13 sammanfattas patient- och sjukdomskaraktistika i utgångsläget.

Tabell 13: Sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktistika i utgångsläget i fas III-studien av tidigare obehandlat PTCL (ITT och sALCL)

	ITT-population		sALCL-population ^b	
Patientkaraktistika	ADCETRIS + CHP	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP	CHOP n = 154

	ITT-population		sALCL-population ^b	
	n = 226		n = 162	
Medianålder (intervall)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Patienter ≥ 65 år (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Manligt kön, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG-status, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Sjukdomskaraktetika				
Diagnos, enligt lokal bedömning, n (%) ^a sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positivt	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativt	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105
Perifert T-cellslymfo m (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimmun oblastiskt T-cellslymfo m (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
	4 (2)	3 (1)	NA	NA

	ITT-population		sALCL-population ^b	
Adult T-cellsleuke mi/lymfom (ATLL)				
Enteropatias socierat T-cellslymfo m (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediantid från diagnos till första dos , månader (intervall)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0,19)	0,9 (0, 10)
Sjukdomsstadium vid initial PTCL-diagnos, n (%)				
Stadium I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadium II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadium III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadium IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-poäng				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Extranodulärt engagemang vid diagnostidpunkten, n (%)				
≤ 1 engagemang	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)

	ITT-population		sALCL-population ^b	
> 1 engagemang	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Lymfomengagemang vid benmärgsbiopsi i utgångsläget, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nej	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. I enlighet med WHO:s klassificering från 2008.

b. För patienter med lokalt diagnostiserat sALCL.

Primärt effektmått i SGN35-014 var PFS enligt IRF, definierad som tid från randomiseringsdatum till datum för första dokumentation av sjukdomsprogression, dödsfall oavsett orsak eller efterföljande cancerkemoterapi för att behandla kvarvarande eller progressiv sjukdom, beroende på vilken som inträffar först. Konsoliderande strålbehandling efter behandlingen, kemoterapi efter behandlingen i syfte att mobilisera perifera blodstamceller eller konsoliderande autolog eller allogen stamcellstransplantation ansågs inte utgöra sjukdomsprogression eller inledning av en ny cancerbehandling.

Viktiga sekundära effektmått inkluderade PFS enligt IRF för patienter med centralt bekräftat sALCL, CR-frekvens enligt IRF efter avslutad studiebehandling, OS och ORR enligt IRF efter avslutad studiebehandling, som testades genom en fast sekvenstestningsprocedur som följer den statistiska signifikansen för PFS enligt IRF.

Primärt effektmått och alfa-skyddade viktiga sekundära effektmått, som utvärderades hierarkiskt, uppnåddes. Median-PFS enligt IRF för ITT-populationen var 48,2 månader för gruppen som fick ADCETRIS + CHP jämfört med 20,8 månader för gruppen som fick

CHOP. Stratifierad riskkvot var 0,71 (95 % KI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), vilket innebär en 29-procentig minskning av risken för PFS-händelser med ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP. För total överlevnad var den stratifierade riskkvoten 0,66 (95 % KI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), en minskning med 34 % av risken för OS-händelser för ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP.

PFS per IRF för patienter med centralt bekräftat sALCL var ett fördefinierat, viktigt sekundärt effektmått. Median-PFS per IRF var 55,7 månader på ADCETRIS + CHP-armen jämfört med 54,2 -månader på CHOP-armen. Den stratifierade riskkvoten var 0,59 (95 % KI: 0,42; 0,84), kompatibelt med en statistiskt signifikant minskning med 41 % av riskerna för PFS-händelser för ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP (p -värde = 0,003), se bild 6 och tabell 14.

Undergruppsanalyser utfördes för patienter med lokalt diagnostiserat sALCL. För total överlevnad var den stratifierade riskkvoten 0,54 (95 % KI: 0,34; 0,87), en minskning med 46 % av risken för OS-händelser för ADCETRIS + CHP jämför med CHOP, se bild 7. I slutet av behandlingen var CR-frekvensen för IRF-bedömning 71,0 % för patienter på ADCETRIS + CHP-armen jämfört med 53,2 % för patienter på CHOP-armen med en skillnad på 17,7 % (95 % KI: 7,2 %; 28,3 %). I slutet av behandlingen var ORR-frekvensen för IRF-bedömning 87,7 % för patienter på ADCETRIS + CHP-armen jämfört med 70,8 % för patienter på CHOP-armen med en skillnad på 16,9 % (95 % KI: 8,1 %; 25,7 %). I undergruppen av patienter med ALK+ sALCL och ALK- sALCL var den stratifierade riskkvoten för PFS per IRF 0,29 (95 % KI: 0,11; 0,79) respektive 0,65 (95 % KI: 0,44; 0,95).

Tabell 14: Effektförhållande hos patienter med tidigare obehandlat sALCL som fick 1,8 mg/kg ADCETRIS dag 1 i en 3-veckorscykel (primär analys)

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS enligt IRF		
Antal patienter med en PFS-händelse, n (%)	56 (34)	73 (48)
Median-PFS, månader (95 % KI)	55,6 (48,20; EU)	54,18 (13,44; EU)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
p-värde ^c	0,0031	
Uppskattad PFS (95 % KI) ^d vid:		
6 månader	88,0 % (81,8 %; 92,2 %)	68,4 % (60,3 %; 75,2 %)
12 månader	78,7 % (71,4 %; 84,4 %)	60,3 % (51,9 %; 67,6 %)
24 månader	68,4 % (60,4 %; 75,2 %)	(53,9 %; 45,5 %, 61,5 %)
36 månader	65,5 % (57,1 %; 72,7 %)	(50,2 %; 41,6 %, 58,1 %)
OS ^e		
Antal dödsfall (%)	29 (18)	44 (29)
Median-OS, månader (95 % KI)	EU (EU; EU)	EU (EU; EU)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0,54 (0,34; 0,87)	
p-värde ^{c,f}	0,0096	

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
CR-frekvens ^g		
% (95 % KI)	71 % (63,3; 77,8)	53 % (45,0; 61,3)
p-värde ^h	0,0004	
ORR ^g		
% (95 % KI)	88 % (81,6; 92,3)	71 % (62,9; 77,8)
p-värde ^{f, h}	< 0,0001	

CR = komplett remission; IRF = Independent Review Facility; EU: Ej uppskattningsbar; ORR = objektiv respons; PFS = progressionsfri överlevnad.

- PFS per IRF beräknas med hjälp av patienter med centralt bekräftat sALCL med n = 163 patienter i A + CHP-armen och n = 151 i CHOP-armen. OS, CR, och ORR beräknas med hjälp av patienter med lokalt diagnostiserat sALCL
- Risikkvot (A + CHP/CHOP) och 95 % konfidensintervall baseras på en stratifierad Coxregressionsmodell med stratifieringsfaktorer (ALK-positivt sALCL jämfört med alla andra och poäng från det internationella prognostiska indexet (IPI) i utgångsläget). Risikkvot < 1 gynnar gruppen som fick A + CHP.
- p-värdet beräknas med ett stratifierat logrank-test.
- PFS-frekvens uppskattas med Kaplan-Meier-metoder och 95 % KI beräknas med hjälp av den kompletterande log-log-transformationsmetoden.
- Median-uppföljningstid för OS var 38,5 månader i gruppen som fick ADCETRIS + CHP och 41,0 i gruppen som fick CHOP.
- p-värdet har inte justerats för multiplicitet.

- g. Respons enligt IWG:s (International Working Group) kriterier från 2007 vid avslutad behandling.
- h. p-värdet beräknas med ett stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Bild 6: Progressionsfri överlevnad enligt IRF i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP) (primär analys)

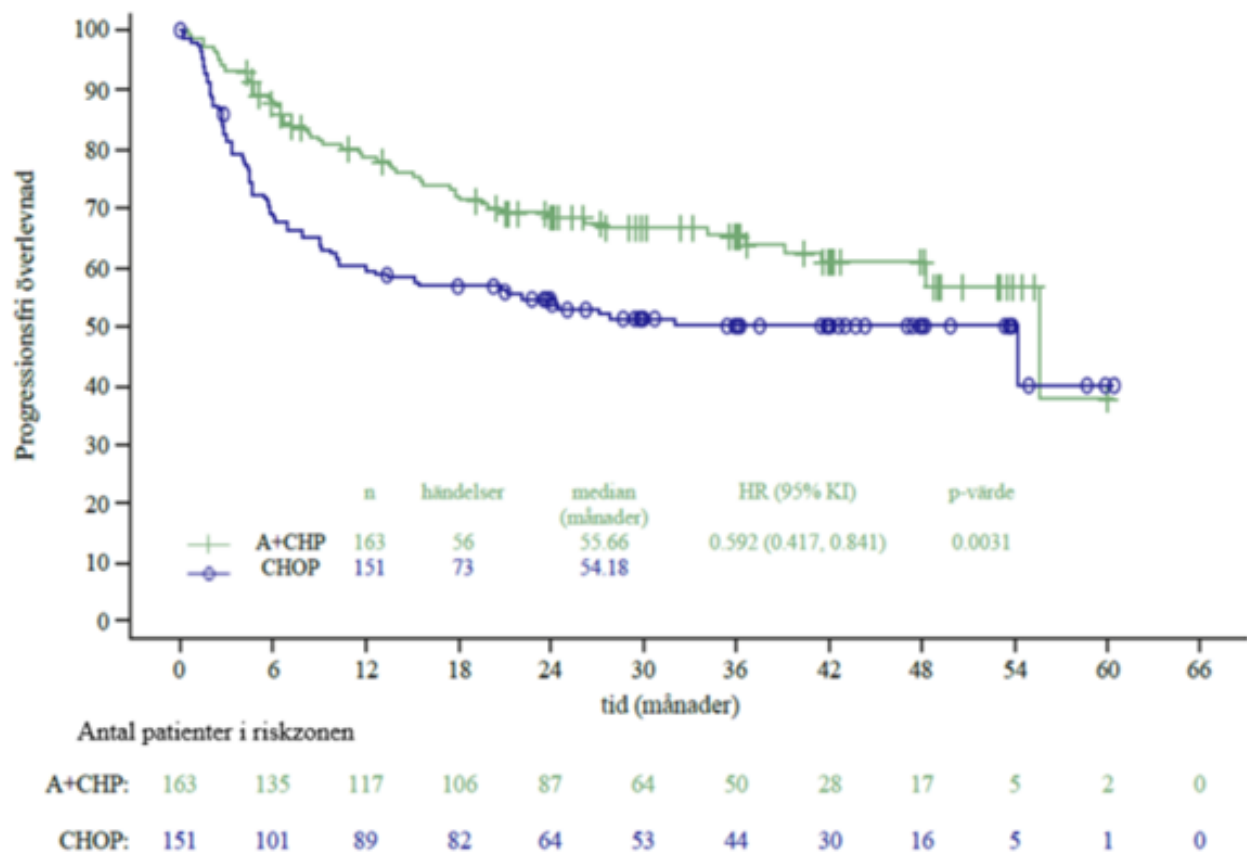
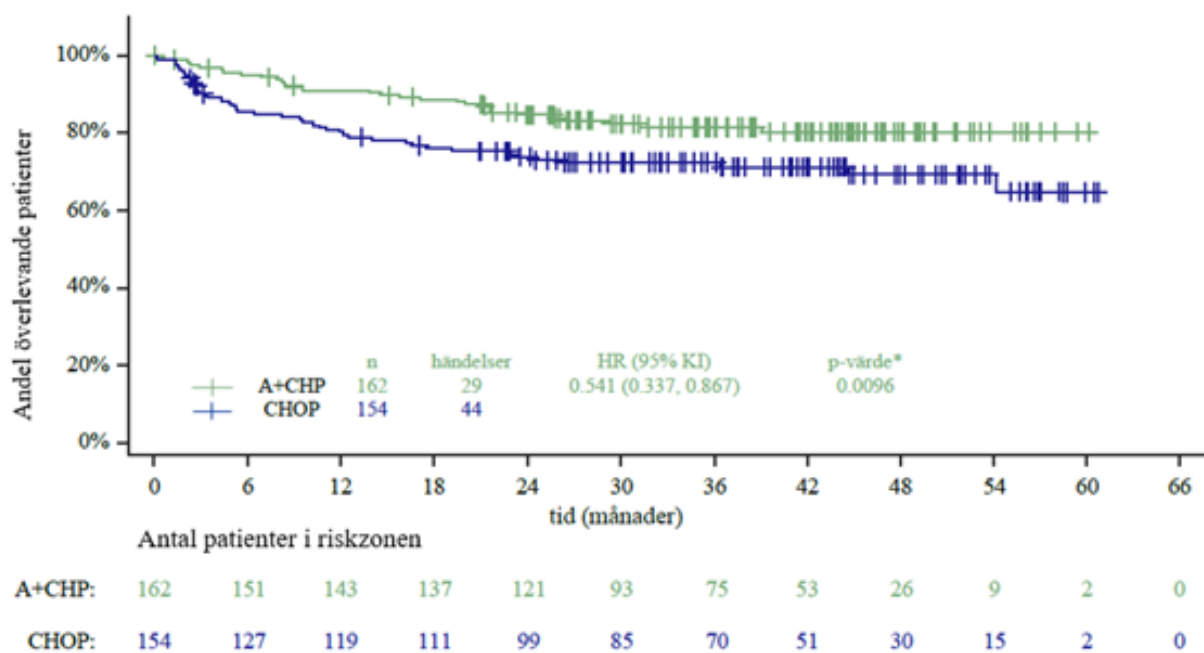


Bild 7: Total överlevnad i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP) (primär analys)



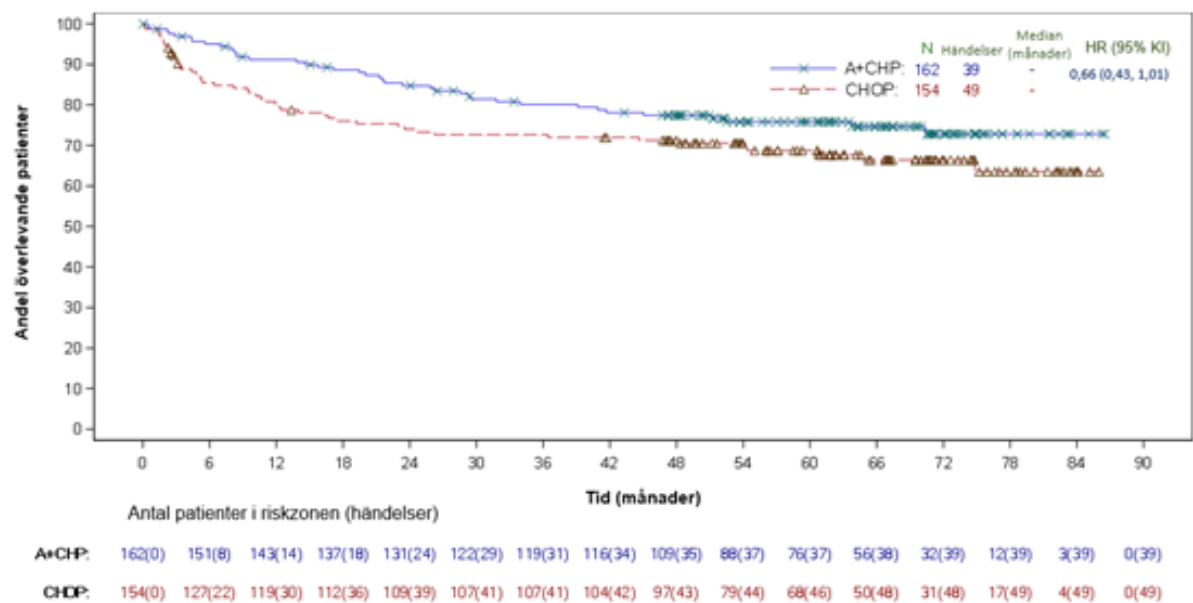
*p-värdet för total överlevnad har inte justeras för multiplicitet.

Vid studieavslut, mer än 7 år efter inkludering av den första patienten, visade prävarbedömda resultat för PFS i ITT -populationen på en 30 % minskad risk för en PFS-händelse i ADCETRIS+CHP-armen jämfört med patienterna som behandlades med CHOP (HR = 0,70 [95 % KI (0,53; 0,91)]). Prävarbedömd PFS i sALCL-populationen visade på en 45 % minskad risk för en PFS-händelse i ADCETRIS+CHP-armen jämfört med patienterna som behandlades med CHOP (HR = 0,55 [95 % KI (0,39; 0,79)]).

Vid studieavslut fortsatte resultaten för total överlevnad att visa på nytta och överensstämde med dem som rapporterats vid tiden för primär analys. Resultaten för total överlevnad i ITT-populationen visade på en 28 % minskad risk att avlida i ADCETRIS+CHP-armen jämfört med patienterna som behandlades med CHOP (HR = 0,72 [95 % KI (0,53 till 0,99)]). Resultaten för total överlevnad i

sALCL-populationen visade på en 34 % minskad risk att avlida i ADCETRIS+CHP-armen jämfört med patienterna som behandlades med CHOP (HR = 0,66 [95 % KI (0,43; 1,01)]), se bild 8.

Bild 8: Total överlevnad i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP) (vid studieavslut)



Studie SG035-0004

Effekt och säkerhet för ADCETRIS som monoterapi utvärderades i en öppen enarmad multicenterstudie på 58 patienter med återfall av eller refraktär sALCL. Se tabell 15 nedan för en sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktersistika vid utgångsläget.

Tabell 15: Sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktersistika vid utgångsläget i fas II-studien av återfall av eller refraktär sALCL.

Patientkaraktersistika	n = 58
Medianålder, år (intervall)	52 år (14-76)
Kön	33 män (57 %)/25 kvinnor (43 %)

Patientkarakteristika	n = 58
ECOG-status ^a	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Tidigare ASCT	15 (26 %)
Tidigare kemoterapieregimer (intervall)	2 (1-6)
Histologiskt bekräftad CD30-uttryckt sjukdom	57 (98 %)
Anaplastisk lymfomkinas(ALK)-negativ sjukdom	42 (72 %)
Sjukdomskarakteristika	
Primärt refraktär mot förstahandsbehandling ^b	36 (62 %)
Refraktär mot senaste behandlingen	29 (50 %)
Återfall mot senaste behandlingen	29 (50 %)
B-symtom vid utgångsläget	17 (29 %)
Stadium III vid initial diagnos	8 (14 %)
Stadium IV vid initial diagnos	21 (36 %)

- a.** En patient hade ECOG-status 2 vid utgångsläget, vilket inte var tillåtet enligt protokollet och anges med Primär Inklusionskriterier ej uppfyllda.
- b.** refraktär sALCL definieras som patienten inte erhållit komplett remission vid, eller återfallit inom 3 månader efter, avslutad primärbehandling.

Mediantiden från initial sALCL-diagnos till första dos med ADCETRIS var 16,8 månader.

Tio (10) patienter (17 %) fick 16 cykler av ADCETRIS. Medianantalet cykler som gavs var 7 (intervall 1-16).

Behandlingssvar på ADCETRIS utvärderades av Independent Review Facility (IRF) med Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007). Behandlingssvaret utvärderades med spiral-CT av bröstorg, hals, buk och bäcken samt PET-scanningar och kliniska data. Utvärderingar av respons utfördes vid cyklerna 2, 4, 7, 10, 13 och 16, samt med PET vid cyklerna 4 och 7.

Bedömningen av ORR per IRF var 86 % (50 av 58 patienter i ITT-uppsättningen). CR var 59 % (34 av 58 patienter i ITT-uppsättningen) och tumörreducering (av någon grad) uppnåddes hos 97 % av patienterna. Den uppskattade totala överlevnaden efter 5 år var 60 % (95 % KI [47 %, 73 %]).

Medianobservationstiden (tid till dödsfall eller sista kontakt) från första dosen var 71,4 månader). Prövarens utvärderingar överensstämde i allmänhet med den oberoende granskningen av scanningarna. Av de behandlade patienterna gick 9 patienter som svarat vidare för en allogen stamcellstransplantation (SCT) och 9 patienter som svarat gick vidare för autolog SCT. För fler effektresultat, se tabell 16 och bild 9.

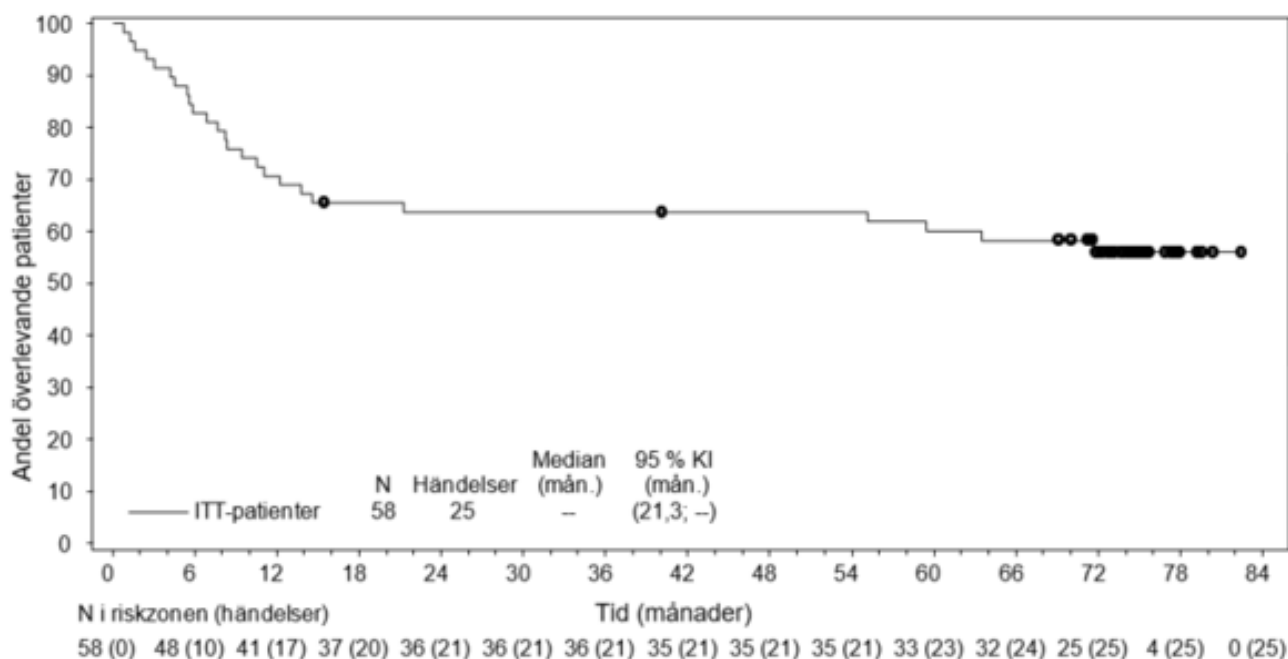
Tabell 16: Effekresultat hos patienter med återfall av eller refraktär sALCL som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var 3:e vecka

Bästa kliniska respons (n = 58)	IRF n (%)	95 % KI
Objektiv respons (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Komplett remission (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Partiell remission (PR)	16 (28)	NA
Sjukdomskontrollfrekvens (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Varaktighet för responsen	Median enl. IRF	95 % KI
Objektiv respons (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Komplett remission (CR)	26,3	13,2; EU ^b
Progressionsfri överlevnad	Median enl. IRF	95 % KI
Median	14,6	6,9; 20,6
Total överlevnad	Median	95 % KI
Median	Ej uppnått	21,3; EU ^b

a. Intervallet för DOR var 0,1 månad till 39,1+ månader och medianuppföljningstiden från första dosen för patienter som uppnådde objektiv respons (OR) per IRF var 15,5 månader.

b. Ej uppskattningsbar (EU).

Bild 9: Kaplan-Meier-diagram för OS



En exploratorisk intrapatientanalys visade att ca 69 % av sALCL-patienter som behandlats med ADCETRIS som en del av den kliniska studien SG035-0004 fick en klinisk förbättring mätt som längre progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med deras senaste tidigare behandling.

Av de 17 patienterna (29 %) som hade B-symtom vid utgångsläget blev 14 patienter (82 %) fria från alla B-symtomen vid en mediantidpunkt på 0,7 månader från insättningen av ADCETRIS.

Studie C25006

Effekten och säkerheten för ADCETRIS har även utvärderats i en öppen, enkelarm, multicenter fas IV-studie på 50 patienter med återfall av, eller refraktärt, sALCL. ORR var enligt IRF:s bedömning 64 % (32 av 50 patienter i ITT-uppsättningen). Median-DOR enligt IRF uppnåddes inte (95 % KI 19,71 månader, EU). Frekvensen för CR var 30 % (15 av 50 patienter i ITT-uppsättningen), och tumörreducering (oavsett grad) uppnåddes hos 93 % av de

utvärderbara patienterna. Median-DOCR enligt IRF uppnåddes inte (95 % KI 10,61 månader, EU). Bedömningen av respons överensstämde i allmänhet mellan IRF och prövaren. Av de patienter som behandlades gick 13 vidare till hematopoetisk stamcellstransplantation.

Poolade data från studierna C25006 och SG035-0004 (N = 108) visar en ORR enligt IRF på 76 % (82 av 108 patienter i ITT-uppsättningen). Median-DOR enligt IRF var 17,0 månader (95 % KI 12,62; 32,46). CR var 45 % (49 av 108 patienter i ITT-uppsättningen) och tumörreducering (oavsett grad) uppnåddes hos 96 % av de utvärderbara patienterna. Median-DOCR enligt IRF var 26,3 månader (95 % KI 16,16, EU). Bedömningen av respons överensstämde i allmänhet mellan IRF och prövaren.

Studie SGN35-006 (upprepad behandling)

Effekten av upprepad behandling av patienter som tidigare svarat på behandling (CR eller PR) med ADCETRIS utvärderades i en öppen multicenterstudie i fas II. Sju patienter med återfall av sALCL fick en startdos på 1,8 mg/kg och en patient fick en startdos på 1,2 mg/kg av ADCETRIS administrerad intravenöst under 30 minuter var 3:e vecka. Antalet cykler var i median 8,5 (2-30 cykler). Av de 8 sALCL-patienterna fick 3 patienter upprepad behandling två gånger tills man totalt hade 11 fall av upprepad behandling. Upprepad behandling med ADCETRIS resulterade i 6 CR (55 %) och 4 PR (36 %), med en ORR på 91 %. Medianduration för respons var 8,8 respektive 12,3 månader hos patienter som uppnådde OR (CR+PR) respektive CR.

Kutant T-cellslymfom

Studie C25001

Effekt och säkerhet för ADCETRIS i monoterapi utvärderades i en pivotal, öppen, randomiserad multicenterstudie i fas III med 128 patienter med histologiskt bekräftat CD30+ CTCL. CD30-positivitet definierades som färgning av membran, cytoplasma och/eller Golgiapparaten hos $\geq 10\%$ av de lymfoida cellerna enligt en immunhistokemianalys (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Patienter med diagnosen mycosis fungoides (MF) eller primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (pcALCL) inkluderades i studien. Patienterna stratifierades enligt dessa sjukdomstyper och randomiserades 1:1 till att få antingen ADCETRIS eller läkarvald behandling med antingen metotrexat eller bexaroten. Patienter med pcALCL hade fått antingen tidigare strålbehandling eller minst 1 tidigare systemisk behandling och patienter med MF hade fått minst 1 tidigare systemisk behandling. Patienter med samtidig diagnos av systemisk ALCL, Sézarys syndrom eller andra non-Hodgkin-lymfom (förutom lymfomatoid papulos) uteslöts från studien. Patienterna behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS intravenöst i 30 minuter var 3:e vecka i upp till 16 cykler eller läkarvald behandling i upp till 48 veckor. Medianantalet cykler var cirka 12 cykler i ADCETRIS-gruppen. I gruppen med läkarvald behandling var medianbehandlingslängden (antal cykler) för patienter som fick bexaroten cirka 16 veckor (5,5 cykler) och 11 veckor (3 cykler) för patienter som fick metotrexat. Tabell 17 sammanfattar patient- och sjukdomskaraktäristika vid studiestart.

Tabell 17: Sammanfattning av patient- och sjukdomskaraktäristika vid studiestart i CTCL-studien i fas III (ITT-population)

Patientkarakteristika	ADCETRIS n = 64	Läkarvald behandling (metotrexat eller bexaroten) n = 64
Medianålder (intervall)	62 år (22-83)	58,5 år (22-83)
Patienter ≥ 65 år n (%) Kön n (%)	28 (44 %) 33 män (52 %)/31 kvinnor (48 %)	24 (38 %) 37 män (58 %)/27 kvinnor (42 %)
ECOG-status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Sjukdomskarakteristika		
Medianantal tidigare behandlingar (intervall)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Medianantal hudinriktade behandlingar (intervall)	1 (0-6)	1 (0-9)
Medianantal systemiska behandlingar (intervall)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Tidig (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)

Patientkarakteristika	ADCETRIS n = 64	Läkarvald behandling (metotrexat eller bexaroten) n = 64
Avancerad (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Endast hud	9 (56)	11 (73)
Extrakutan sjukdom	7 (44)	4 (27)

- a. En patient i vardera gruppen hade ofullständiga data om stadium och ingår inte i tabellen.

De vanligaste tidigare hudinriktade behandlingarna i ITT-populationen var strålbehandling (64 %), fototerapi (48 %) och topikala steroider (17 %). De vanligaste tidigare systemiska behandlingarna i ITT-populationen var kemoterapi (71 %), immunterapi (43 %) och bexaroten (38 %).

Det primära resultatmåttet var objektiv respons som varar i minst 4 månader (ORR4) (tid från första respons till sista respons $\geq$ 4 månader) enligt en oberoende genomgång av GRS-poäng (Global Response Score) som består av hudutvärderingar (modified severity weighted assessment tool [mSWAT] enligt prövarens bedömning), nodal och visceral bilddiagnostisk bedömning och identifiering av cirkulerande Sézary-celler (Olsen 2011). Tabell 18 visar resultaten för ORR4 och andra viktiga sekundära resultatmått.

Tabell 18: Effektergebnat hos CTCL-patienter som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var 3:e vecka (ITT-population)

	ADCETRIS n = 64		Läkarvald behandling (metotrexat eller bexaroten) n = 64
Objektiv respons i minst 4 månader (ORR4) enligt IRF			
n (%)	36 (56,3)		8 (12,5)
Procentskillnad (95 % KI)		43,8 (29,1; 58,4)	
p-värde		< 0,001	
Komplett respons enligt IRF			
n (%)	10 (15,6)		1 (1,6)
Procentskillnad (95 % KI)		14,1 (-4,0; 31,5)	
Justerat p-värde a		0,0046	
Progressionsfri överlevnad enligt IRF			
Median (månader)	16,7		3,5
Risikkvot		0,270	
95 % KI		(0,17; 0,43)	
Justerat p-värde a		< 0,001	

a. Beräknad enligt viktad Holms procedur.

På förhand specificerade undergruppsanalyser av ORR4 enligt IRF genomfördes för patientens undertyp av CTCL, läkarvald behandling, ECOG-status vid studiestart, ålder, kön och geografisk region. Analysen visade en konsekvent trend som tyder på nytta

för patienter som fick ADCETRIS jämfört med patienter som fick läkarvald behandling. ORR4 var 50 % och 75 % i ADCETRIS-gruppen jämfört med 10,2 % och 20 % för MF respektive pcALCL i gruppen med läkarvald behandling.

Inga betydelsefulla skillnader i livskvalitet (bedömd med EuroQol-enkäten med fem dimensioner [EQ-5D] och Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]) sågs mellan behandlingsgrupperna.

Effekt och säkerhet för ADCETRIS utvärderades i ytterligare två öppna studier på 108 patienter med återfall av CD30+ CTCL (inkluderande MF och pcALCL samt Sézarys syndrom, lymfomatoid papulos och blandad histologi av CTCL), oberoende av CD30-uttrycksnivå. Patienterna behandlades med ADCETRIS 1,8 mg/kg intravenöst i 30 minuter var 3:e vecka i upp till 16 cykler. Resultaten för säkerhet och effekt i dessa studier överensstämde med resultaten i studie C25001. Uppnådd respons för MF var 54–66 %, pcALCL 67 %, Sézarys syndrom 50 %, LyP 92 % och blandad histologi av CTCL 82–85 %.

Pediatrik population

Kombinationsbehandling *C25004*

Säkerhet och antitumöraktivitet för ADCETRIS utvärderades i en öppen multicenterstudie på 59 barn (6-17 år) med tidigare obehandlat klassiskt CD30+ HL i avancerat stadium, i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD]). Alla patienter hade sjukdom med histologiskt bekräftat

CD30-uttryck. Extranodalt engagemang förelåg hos 59 % av patienterna (n = 35). Samtliga 59 patienter behandlades dag 1 och dag 15 i varje 28-dagarscykel med 48 mg/m² ADCETRIS administrerat som intravenös infusion under 30 minuter + doxorubicin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² och dakarbazin 375 mg/m². Den kroppsyttebaserade dosen av ADCETRIS valdes för att matcha observerad farmakokinetisk exponering hos vuxna i studie C25003. Maximal tolererad dos för barn uppnåddes inte. Majoriteten av patienterna (88 %) uppnådde objektiv respons vid IRF-bedömning vid behandlingens slut och 76 % uppnådde komplett respons. Ingen patient avled. Totalt 13 patienter (22 %) i säkerhetspopulationen fick strålbehandling efter cykel 6.

Monoterapi

C25002

Säkerhet, farmakokinetik och antitumöraktivitet för ADCETRIS utvärderades hos 36 barn (7-17 år) med återfall av eller refraktärt HL och sALCL (barn i åldern 7-11 år, n = 12 och ungdomar i åldern 12-17 år, n = 24) i en öppen, fas I/II, monoterapi, multicenter doseskaleringsstudie (C25002). Fas I i studien utvärderade säkerhetsprofilen (se avsnitt Biverkningar) och fastställde den maximala tolererade dosen för barn och/eller rekommenderad fas II-dos samt bedömde farmakokinetiken för ADCETRIS (se avsnitt Farmakokinetik). Fas I inkluderade 3 patienter med återfall av eller refraktärt HL som behandlades med 1,4 mg/kg och 9 patienter (7 med återfall av eller refraktärt HL och 2 med återfall av eller refraktärt sALCL) som behandlades med 1,8 mg/kg. Maximal tolererad dos uppnåddes inte. Rekommenderad fas II-dos fastställdes till 1,8 mg/kg. Totalt i studien behandlades 16 patienter med återfall av eller refraktärt HL och 17 patienter med återfall av

eller refraktärt sALCL med 1,8 mg/kg ADCETRIS, av vilka 10 behandlades efter första återfallet. Total responsfrekvens (ORR) enligt IRF-utvärdering analyserades i båda studiefaserna vid rekommenderad fas II-dos. Av dessa 33 patienter som fick rekommenderad fas II-dos var 32 utvärderbara för respons. Bästa uppnådda respons var 47 % hos patienter med återfall av eller refraktärt HL med möjlig responsbedömning, 53 % hos patienter med återfall av eller refraktärt sALCL och 60 % hos sALCL-patienter med första återfallet. Åtta HL-patienter och 9 sALCL-patienter genomgick SCT efter behandling med ADCETRIS.

Farmakokinetik

Monoterapi

De farmakokinetiska egenskaperna för brentuximab vedotin utvärderades i fas I-studier och i farmakokinetisk analys av data från 314 patienter. I alla kliniska studier administrerades brentuximab vedotin som intravenös infusion.

Maximala koncentrationer av brentuximab vedotin ADC observerades normalt i slutet av infusionen eller vid provtagningstidpunkten närmast slutet av infusionen. En multiexponentiell minskning av ADC-serumkoncentrationerna observerades med en slutlig halveringstid på ca 4 till 6 dagar. Exponeringarna var ungefärligen dosproportionella. Minimal till ingen ackumulering av ADC observerades med flera doser vid alla 3-veckorsscheman, vilket överensstämmer med uppskattningen av den slutliga halveringstiden. I en fas I-studie var normal $C_{\max}$ och AUC för ADC efter en dos på 1,8 mg/kg ca 31,98 µg/ml respektive 79,41 µg/ml x dag.

MMAE är den huvudsakliga metaboliten av brentuximab vedotin. I en fas I-studie efter en dos MMAE på 1,8 mg/kg av ADC var medianerna för $C_{\max}$, AUC och $T_{\max}$ ca 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dag respektive 2,09 dagar. Vid efterföljande doser observerades att MMAE-exponeringen minskade efter flera doser av brentuximab vedotin med ca 50 % till 80 % av exponeringen av den första dos en. MMAE metaboliseras vidare mestadels till en lika potent metabolit; dock är exponeringen för den en tiopotens lägre än den för MMAE. Följaktligen är det inte troligt att den har något betydande bidrag till de systemiska effekterna av MMAE.

I den första cykeln fanns ett samband mellan högre MMAE-exponering och en absolut minskning av neutrofilantal.

Kombinationsbehandling

De farmakokinetiska egenskaperna för ADCETRIS i kombination med AVD utvärderades i en fas III-studie på 661 patienter. Populationsfarmakokinetisk analys visade att de farmakokinetiska egenskaperna för ADCETRIS i kombination med AVD var liknande dem som sågs vid monoterapi.

Efter multipla doser av 1,2 mg/kg brentuximab vedotin som intravenös infusion varannan vecka observerades maximala serumkoncentrationer av ADC i slutet av infusionen och eliminering en uppvisade en multiexponentiell sänkning med en $t_{1/2\alpha}$ på cirka 4 till 5 dagar. Maximala plasmakoncentrationer av MMAE observerades cirka 2 dagar efter infusionen och uppvisade en monoexponentiell minskning med en $t_{1/2\beta}$ på cirka 3 till 4 dagar.

Efter multipla doser av 1,2 mg/kg brentuximab vedotin som intravenös infusion varannan vecka, uppnåddes dalkoncentrationer för steady state för ADC och MMAE efter cykel 3. När steady state väl hade uppnåtts verkade inte PK för ADC förändras över tid. ADC-ackumulering (bedömd som AUC_{14D} mellan cykel 1 och cykel 3) var 1,27-faldig. Exponeringen för MMAE (bedömd som AUC_{14D} mellan cykel 1 och cykel 3) syntes minska över tid med cirka 50 %.

De farmakokinetiska egenskaperna för ADCETRIS i kombination med CHP utvärderades i en fas III-studie på 223 patienter (SGN35-014). Efter multipla doser av 1,8 mg/kg ADCETRIS som intravenös infusion var 3:e vecka var de farmakokinetiska egenskaperna hos ADC och MMAE liknande dem som sågs vid monoterapi.

Distribution

In vitro är bindningen av MMAE till plasmaproteiner i humanserum 68–82 %. MMAE ersätter sannolikt inte, eller blir sannolikt inte ersatt av, läkemedel med hög proteinbindningsgrad. *In vitro* är MMAE ett substrat till P-gp och inte en hämmare av P-gp vid kliniska koncentrationer.

Genomsnittlig distributionsvolym vid steady state var ca 6-10 l för ADC hos människa. Baserat på PK-uppskattning av populationen var den normala skenbara centrala distributionsvolymen för MMAE 35,5 l.

Metabolism

ADC förväntas bli kataboliserat som ett protein med de ingående aminosyrorerna återvunna eller eliminerade.

In vivo-data på djur och människor tyder på att endast en liten del av MMAE som frisatts från brentuximab vedotin metaboliseras. Nivåerna av MMAE-metaboliter har inte uppmätts i humanplasma. Minst en MMAE-metabolit har visats vara aktiv *in vitro*.

MMAE är ett substrat till CYP3A4 och möjligen CYP2D6. *In vitro*-data indikerar att metabolisering av MMAE primärt sker via oxidering genom CYP3A4/5. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer indikerar att MMAE endast hämmar CYP3A4/5 vid koncentrationer som är mycket högre än vad som uppnås under klinisk tillämpning. MMAE hämmar inte andra isoformer.

MMAE inducerar inte några huvudsakliga CYP450-enzym i primära humana hepatocytkulturer.

Eliminering

ADC elimineras genom katabolism med en uppskattad clearance på 1,5 l/dag och halveringstid på 4–6 dagar.

Elimineringen av MMAE begränsades av dess frisättningshastighet från ADC. Clearance var 19,99 l/dag och halveringstiden för MMAE var 3–4 dagar.

En utsöndringsstudie utfördes på patienter som fick en dos på 1,8 mg/kg brentuximab vedotin. Cirka 24 % av det totala MMAE som administrerades som en del av ADC under infusionen av brentuximab vedotin återfanns i både urin och faeces under en

1-veckasperiod. Av det MMAE som återfanns var ca 72 % i faeces. En mindre mängd MMAE (28 %) utsöndrades via urinen.

Farmakokinetik (PK) i särskilda populationer

PK-analys av populationen visade att serumalbuminkoncentrationen vid utgångsläget var en signifikant kovariabel till MMAE-clearance. Analysen indikerade att MMAE-clearance halverades hos patienter med låg serumalbuminkoncentration $< 30 \text{ g/l}$ ($< 3,0 \text{ g/dl}$) jämfört med patienter med serumalbuminkoncentrationer inom normalintervallet.

Nedsatt leverfunktion

En studie utvärderade farmakokinetiken av brentuximab vedotin och MMAE efter administrering av 1,2 mg/kg av ADCETRIS till patienter med mild (Child-Pugh A; $n = 1$), måttlig (Child-Pugh B; $n = 5$) och svår (Child-Pugh C; $n = 1$) nedsättning av leverfunktionen. Jämfört med patienter med normal leverfunktion, ökade MMAE exponeringen ungefär 2,3-faldigt (90 % KI 1,27–4,12-faldigt) hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

En studie utvärderade farmakokinetiken av brentuximab vedotin och MMAE efter administrering av 1,2 mg/kg av ADCETRIS till patienter med mild ($n = 4$), måttlig ($n = 3$) och svår ($n = 3$) nedsättning av njurfunktionen. Jämfört med patienter med normal njurfunktion, ökade MMAE exponeringen ungefär 1,9-faldigt (90 % KI 0,85–4,21-faldigt) hos patienter med nedsatt njurfunktion

(kreatininclearance < 30 ml/min). Ingen effekt observerades hos patienter med mild eller måttlig nedsatt njurfunktion.

Äldre

Populationsfarmakokinetiken för brentuximab vedotin undersöktes utgående från data från flera studier, bl.a. data från 380 patienter upp till 87 år (34 patienter ≥ 65 -< 75 år och 17 patienter ≥ 75 år). Dessutom undersöktes populationsfarmakokinetiken för brentuximab vedotin i kombination med AVD, bl.a. data från 661 patienter upp till 82 år (42 patienter ≥ 65 -< 75 och 17 patienter ≥ 75 år). Effekten av ålder på farmakokinetiken undersöktes i båda analyserna och konstaterades inte vara en signifikant kovariabel.

Pediatrik population

Monoterapi

C25002

Farmakokinetiken för brentuximab vedotin ADC och MMAE efter en 30-minuters intravenös infusion av BV administrerad med 1,4 mg/kg eller 1,8 mg/kg givet var tredje vecka utvärderades i en klinisk fas I/II-studie hos 36 barn (7-17 år) med återfall av eller refraktärt HL och sALCL (barn i åldern 7-11 år, $n = 12$ och ungdomar i åldern 12-17 år, $n = 24$) (se avsnitt Farmakodynamik). $C_{\max}$ av ADC observerades typiskt vid slutet av infusionen eller vid provtagningen närmast slutet av infusionen. En multiexponentiell minskning av ADC-serumkoncentrationer observerades med en slutlig halveringstid på cirka 4 till 5 dagar. Exponeringen var ungefär dosproportionell med en trend som observerades för lägre

ADC-exponeringar vid lägre åldrar/kroppsvikt i studiepopulationen. Median ADC AUC hos barn och ungdomar i denna studie var cirka 14 % respektive 3 % lägre än hos vuxna patienter, medan MMAE-exponeringar var 53 % lägre respektive 13 % högre än hos vuxna patienter. Median $C_{\max}$ och AUC för ADC efter en enskild 1,8 mg/kg-dos var 29,8 µg/ml respektive 67,9 µg* dag/ml hos patienter < 12 år och 34,4 µg/ml respektive 77,8 µg* dag/ml hos patienter ≥ 12 år. Median $C_{\max}$, AUC och $T_{\max}$ av MMAE efter en enskild 1,8 mg/kg-dos var 3,73 ng/ml, 17,3 ng* dag/ml respektive 1,92 dagar hos patienter < 12 år och 6,33 ng/ml, 42,3 ng* dag/ml respektive 1,82 dagar hos patienter ≥ 12 år. Man såg en trend av ökad clearance av brentuximab vedotin hos barn som testades positivt för läkemedelsantikroppar. Inga patienter i åldern < 12 år (0 av 11) respektive 2 patienter i åldern ≥ 12 år (2 av 23) testades positivt upprepade gånger för läkemedelsantikroppar.

Kombinationsbehandling

C25004

Farmakokinetiken för brentuximab vedotin ADC och MMAE efter en 30 minuters intravenös infusion av BV administrerat med 48 mg/m² varannan vecka i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD) utvärderades i en klinisk fas 1/2-studie på 59 barn (6-17 år) med nyligen diagnostiserat CD30+ klassiskt Hodgkins lymfom i avancerat stadium (barn 6-11 år, n = 11 och ungdomar 12-17 år, n = 48). $C_{\max}$ för ADC uppnåddes i serum mot slutet av infusionen och minskade multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 4 dygn. $C_{\max}$ för MMAE uppnåddes i plasma cirka 2 dygn efter administreringen av BV med en halveringstid på cirka 2 dygn. Geometriskt medelvärde för $C_{\max}$

och AUC för ADC efter en engångsdos om 48 mg/m^2 var $22,5 \text{ }\mu\text{g/ml}$ respektive $46,7 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$. Geometriskt medelvärde för C_{max} och AUC för MMAE efter en engångsdos om 48 mg/m^2 var $4,9 \text{ ng/ml}$ respektive $27,2 \text{ ng}\cdot\text{dag/ml}$. Likartade ADC-exponeringar uppnåddes efter kroppsytobaserad dosering av BV med 48 mg/m^2 i kombination med AVD i de pediatrika åldersgrupperna (< 12 år, $12\text{-}16$ år och > 16 år).

Prekliniska uppgifter

MMAE har visat sig ha aneugena egenskaper i en *in vivo*-studie av råttors benmärgsmikronukleus. Dessa resultat överensstämde med den farmakologiska effekten av MMAE på det mitotiska systemet (upplösning av det mikrotubulära nätverket) i cellerna.

Effekterna av brentuximab vedotin på manlig och kvinnlig fertilitet hos människa har inte studerats. Men resultat av toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor indikerar att brentuximab vedotin kan försämra den manliga reproduktionsfunktionen och fertiliteten. Testikelatrofi och degeneration visade sig vara partiellt reversibla efter en 16-veckors behandlingsfri period.

Brentuximab vedotin har visats ge upphov till embryo-/fosterdöd hos dräktiga honråttor.

I prekliniska studier observerades lymfoid nedbrytning och minskad thymusvikt, förenlig med den farmakologiska upplösningen av mikrotubuli orsakad av MMAE som härrör från brentuximab vedotin.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg brentuximab vedotin.

Efter rekonstituering (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering) innehåller varje ml 5 mg brentuximab vedotin.

ADCETRIS är ett antikropps-konjugat bestående av en monoklonal antikropp (rekombinant chimärt immunglobulin G1 [IgG1], framställd med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller från kinesisk hamster) riktad mot CD-30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monometylaureistatin E (MMAE).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller cirka 13,2 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (för pH-justering)

Natriumcitratdihydrat (för pH-justering)

α,α -Trehalosdihydrat

Polysorbat 80

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Brentuximab vedotin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av brentuximabvedotin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att brentuximabvedotin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att brentuximabvedotin kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering/spädning. Kemisk och fysisk stabilitet i användning har dock påvisats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Allmänna försiktighetsåtgärder

Procedurer för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel ska beaktas.

Korrekt aseptisk teknik ska följas vid all hanteringen av detta läkemedel.

Instruktioner för rekonstituering

Varje injektionsflaska för engångsbruk ska rekonstitueras med 10,5 ml vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration på 5 mg/ml. Varje injektionsflaska innehåller 10 % överfyllnad, vilket innebär 55 mg ADCETRIS per injektionsflaska och en total volym efter rekonstituering på 11 ml.

1. Rikta strålen mot injektionsflaskans vägg och inte direkt mot kakan eller pulvret.
2. Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen. SKAKA INTE.
3. Den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan är en klar till lätt opalescent färglös lösning med ett slutligt pH på 6,6.
4. Den rekonstituerade lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och/eller missfärgning. Om endera observeras ska läkemedlet kasseras.

Färdigställande av infusionslösning

Lämplig mängd rekonstituerad ADCETRIS måste dras upp ur injektionsflaskan/-flaskorna och injiceras i en infusionspåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,4–1,2 mg/ml ADCETRIS. Den rekommenderade spädningsvolymen är 150 ml. Rekonstituerad ADCETRIS kan också spädas i glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion eller Ringer-laktat lösning för injektion.

Vänd försiktigt påsen upp och ned för att blanda lösningen som innehåller ADCETRIS. SKAKA INTE.

All eventuell överbliven lösning i injektionsflaskan, efter att lösning har dragits upp för spädning, måste kasseras enligt gällande lokala riktlinjer.

Tillsätt inte några andra läkemedel till den beredda ADCETRIS-infusionslösningen eller det intravenösa infusionssetet. Infusionsslangen ska spolas efter administrering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion eller Ringer-laktat lösning för injektion.

Efter spädningen infunderas ADCETRIS-lösningen omedelbart med den rekommenderade infusionshastigheten.

Den totala lagringstiden för lösningen från rekonstituering till infusion bör inte överstiga 24 timmar.

Bestämma dos:

Beräkning för att bestämma den totala dosen ADCETRIS (ml) som ska spädas ytterligare (se avsnitt Dosering):

$$\frac{\text{ADCETRIS-dos (mg/kg)} \times \text{patientens kroppsvikt (kg)}}{\text{Rekonstituerad koncentration i injektionsflaskan (5 mg/ml)}} = \text{Total ADCETRIS-dos (ml) för ytterligare spädning}$$

Observera: Om patientens vikt är mer än 100 kg ska dosen beräknas på 100 kg. Den maximala rekommenderade dosen är 180 mg.

Beräkning för att bestämma det totala antalet injektionsflaskor med ADCETRIS som behövs:

$$\frac{\text{Total ADCETRIS-dos (ml) som ska administreras}}{\text{Total volym per injektionsflaska (10 ml/injektionsflaska)}} = \text{Antal injektionsflaskor ADCETRIS som behövs}$$

Tabell 19: Exempelberäkningar för patienter som väger 60–120 kg och får den rekommenderade dosen 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg eller 0,9 mg/kg ADCETRIS^{a,b}

Rekommenderad dos	Patientens vikt (kg)	Total dos = patientens vikt multiplicerat med den rekommenderade dosen	Total volym som ska spädas ^c = total dos dividerat med rekonstituerad koncentration i injektionsflaskan [5 mg/ml]	Antal injektionsflaskor som behövs = total volym som ska spädas dividerat med den totala volymen per injektionsflaska [10 ml/ injektionsflaska]
1,8 mg/kg (upp till maximalt 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 injektionsflaskor
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 injektionsflaskor
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 injektionsflaskor
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	

Rekommenderad dos	Patientens vikt (kg)	Total dos = patientens vikt multiplicerat med den rekommenderade dosen	Total volym som ska spädas ^c = total dos dividerat med rekonstituerad koncentration i injektionsflaskan [5 mg/ml]	Antal injektionsflaskor som behövs = total volym som ska spädas dividerat med den totala volymen per injektionsflaska [10 ml/ injektionsflaska]
				3,6 injektion sflaskor
1,2 mg/kg (upp till maximalt 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injektio nsflaskor
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 injektio nsflaskor
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 injektion sflaskor
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 injektion sflaskor
0,9 mg/kg (upp till maximalt 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 injektio nsflaskor
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injektio nsflaskor
	100 kg	90 mg	18 ml	

Rekommenderad dos	Patientens vikt (kg)	Total dos = patientens vikt multiplicerat med den rekommenderade dosen	Total volym som ska spädas ^c = total dos dividerat med rekonstituerad koncentration i injektionsflaskan [5 mg/ml]	Antal injektionsflaskor som behövs = total volym som ska spädas dividerat med den totala volymen per injektionsflaska [10 ml/ injektionsflaska]
				1,8 injektion sflaskor
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 injektion sflaskor

- Denna tabell innehåller exempelberäkningar för vuxna patienter.
- För pediatrika patienter i kliniska prövningar (6–17 år), beräknades kroppsytobaserad dosering till 48 mg/m^2 varannan vecka i kombination med AVD i en 28-dagarscykel, eller 72 mg/m^2 var tredje vecka som monoterapi. (Se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik för information om kliniska studier utförda på pediatrika patienter).
- För spädning i 150 ml spädningsvätska och administrering genom intravenös infusion under 30 minuter.

- d. Om patienten väger mer än 100 kg ska dosen beräknas på 100 kg.

Kassering

ADCETRIS är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till benvit kaka eller pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg Vit till benvit kaka eller pulver.

1 styck injektionsflaska, 28426:40, (F)