

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCETRIS 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6) każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin.

ADCETRIS jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) działającą na mikrotubule.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 13,2 mg sodu.

Każda fiolka zawiera około 2 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina)

ADCETRIS jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+ w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) (patrz punkt 4.2 i 5.1).

ADCETRIS jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarnicznym CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, chłoniakiem ziarnicznym w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną, deksametazonem (BrECADD) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

ADCETRIS jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) (patrz punkt 5.1).

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+:

1. po ASCT, lub
2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

ADCETRIS w skojarzeniu z cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) (patrz punkt 5.1).

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL.

Skórny chłoniak T-komórkowy

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

ADCETRIS należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Wcześniej nieleczony chłoniak ziarniczy

ADCETRIS + AVD

W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (dokсорubicyna [A], winblastyna [V] i dakarbazyna [D] [AVD]) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli (patrz punkt 5.1).

Główna profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym, u których stosowane jest leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4).

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych chemioterapeutyków podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym.

BrECADD

Zalecana dawka w skojarzeniu z chemioterapią (etopozyd [E], cyklofosfamid [C], dokсорubicyna [A], dakarbazyna [D], deksametazon [D] [BrECADD]) wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana w infuzji dożylniej przez 30 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli (patrz punkt 5.1).

Profilaktykę pierwotną ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) należy stosować od 5. dnia każdego cyklu u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym otrzymujących leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4). Leczenie wstępne deksametazonem przez 4 dni przed pierwszym cyklem chemioterapii jest zalecane u pacjentów w wieku > 40 lat lub według uznania lekarza.

Profilaktyka antybiotykowa musi być podawana 3 razy w tygodniu przez cały czas trwania chemioterapii.

Zalecenia dotyczące dawkowania leków chemioterapeutycznych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym podano w tabeli 4.

Chłoniak ziarniczy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

Leczenie produktem leczniczym ADCETRIS należy rozpocząć na podstawie oceny stanu klinicznego, po zakończeniu okresu rekonwalescencji po ASCT. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia (patrz punkt 5.1).

Chłoniak ziarniczy nawrotowy lub oporny na leczenie

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku ponownego leczenia pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS, zalecana dawka początkowa wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Alternatywnie leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta (patrz punkt 5.1).

Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku) (patrz punkt 5.1).

Wcześniej nieleczony sALCL

W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid [C], doksorubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli (patrz punkt 5.1).

Główna profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL, u których stosowane jest leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4).

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków stosowanych w chemioterapii i podawanych w skojarzeniu z produktem ADCETRIS u pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL.

Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów, u których ponowiono leczenie, a u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS, wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta (patrz punkt 5.1).

Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku) (patrz punkt 5.1).

Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia (patrz punkt 5.1).

Zalecenia ogólne

Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg (patrz punkt 6.6).

Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy obserwować podczas podawania wlewu i po jego podaniu (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawkowania

Neutropenia

Jeśli podczas leczenia pojawi się neutropenia, leczenie jej powinno polegać na opóźnieniu podania kolejnych dawek lub dostosowanie dawki w kolejnych cyklach. W Tabeli 1, Tabeli 2, Tabeli 3 i Tabeli 4 podano odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania, odpowiednio w, monoterapii i leczeniu skojarzonym (patrz również punkt 4.4).

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku neutropenii podczas monoterapii

Stopień nasilenia neutropenii (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE^a])	Modyfikacja schematu dawkowania
1. stopnia ($< \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$ $< \text{DGN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) lub 2. stopnia ($< 1500 - 1000/\text{mm}^3$ $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia.
3. stopnia ($< 1000 - 500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) lub 4. stopnia ($< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 2 . stopnia lub do wartości wyjściowej, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce i w takim samym schemacie ^b . Rozważyć stosowanie G-CSF lub GM-CSF w kolejnych cyklach u pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia.

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute, NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 3.0; patrz neutrofile/granulocyty; DGN = dolna granica normy.

^b. Pacjenci, u których rozwinęła się limfopenia 3. lub 4. stopnia mogą kontynuować leczenie bez przerywania go.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku neutropenii podczas terapii skojarzonej AVD/CHP

Stopień nasilenia neutropenii (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE ^a])	Modyfikacja schematu dawkowania
1. stopnia ($< \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$ $< \text{DGN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) lub 2. stopnia ($< 1500 - 1000/\text{mm}^3$ $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$) lub 3. stopnia ($< 1000 - 500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) lub 4. stopnia ($< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Główna profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) jest zalecana, już od pierwszej dawki, u wszystkich dorosłych pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia.

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute, NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 4.03; patrz neutrofile/granulocyty; DGN = dolna granica normy.

Tabela 3: Zalecenia dotyczące dawkowania brentuksymabu vedotin w leczeniu hematotoksyczności w czasie leczenia skojarzonego BrECADD

Stopień nasilenia (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis CTCAE ^a])	Modyfikacja schematu podawania
Leukocyty $\geq 2500/\text{mm}^3$ $\geq 2,5 \times 10^9/\text{l}$ LUB Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$ $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ORAZ Trombocyty $\geq 80\,000/\text{mm}^3$ $\geq 80 \times 10^9/\text{l}$	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia
Leukocyty $< 2000-1000/\text{mm}^3$ $< 2,0-1,0 \times 10^9/\text{l}$ LUB Neutrofile $< 1000-500/\text{mm}^3$ $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{l}$ ORAZ Trombocyty $< 50\,000-25\,000/\text{mm}^3$ $< 50,0-25,0 \times 10^9/\text{l}$	Wstrzymać leczenie do czasu powrotu objawów toksyczności do wartości wyjściowej; jeśli zdarzenia nie ustąpią do 28. dnia cyklu, można rozważyć zmniejszenie dawki brentuksymabu vedotin 1,2 mg/kg mc. do maksymalnie 120 mg co 3 tygodnie.
Leukocyty $< 1000/\text{mm}^3$ $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ LUB Neutrofile $< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ORAZ Trombocyty $< 25\,000/\text{mm}^3$ $< 25,0 \times 10^9/\text{l}$	Wstrzymać leczenie aż do powrotu objawów toksyczności do wartości wyjściowej, a następnie wznowić leczenie brentuksymabem vedotin w dawce zmniejszonej 1,2 mg/kg mc. maksymalnie do 120 mg co 3 tygodnie.

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) wersja 4.0; patrz neutrofile/granulocyty; DGN = dolna granica normy.

Jeśli u pacjentów otrzymujących schemat BrECADD w danym cyklu wystąpi jedno zdarzenie lub więcej zdarzeń, dawkę należy zmniejszyć do niższego poziomu i kontynuować przez kolejne cykle.

Jeśli zdarzenia wystąpią w dwóch kolejnych cyklach, dawkę należy zmniejszyć do poziomu wyjściowego (patrz Tabela 4). Zdarzenia obejmują: leukopenię przez ponad 4 dni, trombocytopenię w jednym dniu lub przez kilka dni, zakażenie CTCAE 4 stopnia, inne objawy toksyczności na poziomie CTCAE i opóźnienie leczenia o ponad 2 tygodnie z powodu niedostatecznego znormalizowania wartości parametrów krwi.

Tabela 4: Dawka początkowa i poziomy zmniejszenia dawki w schemacie leczenia BrECADD

Poziom dawki	Cyklofosfamid (C)	Doksorubicyna (A)	Etopozyd (E)	Dakarbazyna (D)	Deksametazon (D)
4 (dawka początkowa)	1250 mg/m ² pc.	40 mg/m ² pc.	150 mg/m ² pc.	250 mg/m ² pc.	40 mg
3	1100 mg/m ² pc.	40 mg/m ² pc.	125 mg/m ² pc.	250 mg/m ² pc.	40 mg
2	950 mg/m ² pc.	40 mg/m ² pc.	100 mg/m ² pc.	250 mg/m ² pc.	40 mg
1	800 mg/m ² pc.	40 mg/m ² pc.	100 mg/m ² pc.	250 mg/m ² pc.	40 mg
Wartość wyjściowa (najniższa dawka)	650 mg/m ² pc.	35 mg/m ² pc.	100 mg/m ² pc.	250 mg/m ² pc.	40 mg

Neuropatia obwodowa

Jeśli podczas leczenia pojawi się lub ulegnie nasileniu obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa, należy zapoznać się z Tabelą 5 i 6, w których podano odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania, odpowiednio w, monoterapii i leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4).

Tabela 5: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej podczas monoterapii

Stopień nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrócony opis skali CTCAE ^a])	Modyfikacja dawki i schematu leczenia
1. stopnia (parestezje i (lub) zniesienie odruchów, bez zaburzenia czynności)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia.
2. stopnia (zaburzenia czynności, ale bez wpływu na codzienne czynności)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 1. stopnia lub do wartości początkowej, następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 1,2 mg/kg, maksymalnie do 120 mg, co 3 tygodnie.
3. stopnia (upośledzenie wykonywania codziennych czynności)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 1. stopnia lub do wartości początkowej, następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 1,2 mg/kg maksymalnie do 120 mg, co 3 tygodnie.
4. stopnia (neuropatia czuciowa powodująca niepełnosprawność lub neuropatia ruchowa zagrażająca życiu lub prowadząca do porażenia)	Przerwać leczenie.

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) Narodowego Instytutu Raka (NCI) wersja 3.0; patrz neuropatia: ruchowa; neuropatia: czuciowa; i ból neuropatyczny.

Tabela 6: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej podczas terapii skojarzonej

	Terapia skojarzona ADCETRIS + AVD	Terapia skojarzona ADCETRIS + CHP	Terapia skojarzona w schemacie leczenia BrECADD
Stopień nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE^a])	Modyfikacja dawki i schematu leczenia	Modyfikacja dawki i schematu leczenia	Modyfikacja dawki i schematu leczenia
1. stopnia (parestezje i (lub) zniesienie odruchów, bez zaburzenia czynności)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia.	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia.	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia.
2. stopnia (zaburzenia czynności, ale bez wpływu na codzienne czynności)	Zmniejszyć dawkę do 0,9 mg/kg, maksymalnie do 90 mg co 2 tygodnie.	<u>Neuropatia czuciowa:</u> Kontynuacja podawania takiej samej wielkości dawki. <u>Neuropatia ruchowa:</u> Zmniejszyć dawkę do 1,2 mg/kg, maksymalnie do 120 mg co 3 tygodnie.	Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do poziomu $\leq$ 1 stopnia lub stanu początkowego, a następnie wznowić leczenie brentuksymabem vedotin w dawce zmniejszonej 1,2 mg/kg mc. maksymalnie do 120 mg co 3 tygodnie.
3. stopnia (upośledzenie wykonywania codziennych czynności)	Wstrzymać leczenie produktem ADCETRIS, aż do ustąpienia objawów toksyczności do $\leq$ 2. stopnia, a następnie ponownie rozpocząć leczenie od zmniejszonej dawki do 0,9 mg/kg do maksymalnie 90 mg co 2 tygodnie.	<u>Neuropatia czuciowa:</u> Zmniejszyć dawkę do 1,2 mg/kg, maksymalnie do 120 mg co 3 tygodnie. <u>Neuropatia ruchowa:</u> Przerwać leczenie.	
4. stopnia (neuropatia czuciowa powodująca niepełnosprawność lub neuropatia ruchowa zagrożająca życiu lub prowadząca do porażenia)	Przerwać leczenie.	Przerwać leczenie.	Przerwać leczenie.

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) Narodowego Instytutu Raka (NCI) wersja 4.03; patrz neuropatia: ruchowa; neuropatia: czuciowa; i ból neuropatyczny.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Terapia skojarzona

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi $\geq 2,0$ mg/dl lub klirens kreatyniny albo obliczonym klirens kreatyniny ≤ 40 ml/minutę. Należy unikać stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących produkt ADCETRIS w skojarzeniu z AVD wynosi 0,9 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 2 tygodnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących produkt ADCETRIS w skojarzeniu z CHP wynosi 1,2 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym 1,5-krotnie górną granicę normy (chyba że takie stężenie jest związane z występowaniem zespołu Gilberta) lub aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) odpowiednio ponad 3-krotnie lub 5-krotnie większą od górnej granicy normy, jeżeli takie zwiększenie aktywności można w sposób uzasadniony przypisać obecności chłoniaka ziarniczego w wątrobie. Należy unikać stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku 65 lat i więcej są takie same, jak dla pacjentów dorosłych. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego ADCETRIS w ramach schematu leczenia BrECADD u pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego ADCETRIS jest podawana we wlewie trwającym 30 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produktu ADCETRIS nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt ADCETRIS należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie bleomycyny i produktu ADCETRIS powoduje toksyczność płucną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) i zgon. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. PML jest rzadką chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, powodowaną przez reaktywację latentnego wirusa JC, która zazwyczaj kończy się zgonem.

Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. W przypadku każdego podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu ADCETRIS. Sugerowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie MR mózgu ze wzmocnieniem kontrastowym z wykorzystaniem gadolinu oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy lub biopsji mózgu na obecność wirusa JC. Ujemny wynik badania na obecność wirusa JC nie wyklucza PML. Może być uzasadniona dodatkowa kontrola i ocena, jeśli nie można ustalić alternatywnego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy na stałe przerwać podawanie produktu ADCETRIS.

Lekarz powinien być w szczególności wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie zauważyć (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, neurologicznych lub psychicznych).

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów.

Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. Ocena stanu chorego może obejmować badanie fizykalne, oznaczenie laboratoryjne poziomu amylazy i lipazy w surowicy, badanie obrazowe

jamy brzusznej, takie jak badanie ultrasonograficzne oraz inne odpowiednie postępowania diagnostyczne. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie produktu ADCETRIS. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania produktu ADCETRIS.

Działanie toksyczne na płuca

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego z produktem ADCETRIS, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a pacjentów objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem ADCETRIS w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej.

Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteremia gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.

Reakcje związane z podaniem wlewu

Zgłaszano bezpośrednie i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne.

Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie produktu ADCETRIS należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

Jeśli wystąpi reakcja związana z podaniem wlewu, należy go przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie. Wlew można rozpocząć ponownie ze zmniejszoną szybkością po ustąpieniu objawów. Pacjenci, u których wystąpiła wcześniej reakcja związana z podaniem wlewu powinni otrzymać premedykację przed kolejnymi wlewami. Premedykacja może obejmować paracetamol, lek antyhistaminowy i kortykosteroid.

Reakcje związane z podaniem wlewu zdarzają się częściej i są bardziej nasilone u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotin (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Po podaniu produktu ADCETRIS zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Tacy pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. Leczenie TLS może obejmować intensywne nawadnianie, monitorowanie czynności nerek, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie zapobiegające hiperurykემii i terapię wspomagającą.

Neuropatia obwodowa

Produkt ADCETRIS może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu ADCETRIS zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło ustąpienie lub złagodzenie objawów

(patrz punkt 4.8). U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki produktu ADCETRIS bądź przerwania leczenia (patrz punkt 4.2).

Toksyczność hematologiczna

Po leczeniu produktem ADCETRIS może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Jeśli rozwinie się neutropenia 3. lub 4. stopnia, patrz punkt 4.2.

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznanego przyczyny bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$, gorączka $\geq 38,5^\circ C$; patrz CTCAE wersja 3). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

W terapii skojarzonej z AVD, CHP lub jako schemat BrECADD podeszły wiek stanowił czynnik ryzyka gorączki neutropenicznej.

W przypadku podawania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z AVD lub CHP główna profilaktyka ze stosowaniem G-CSF jest zalecana od pierwszej dawki u wszystkich dorosłych pacjentów niezależnie od ich wieku.

W przypadku podawania produktu ADCETRIS w skojarzeniu w ramach schematu leczenia BrECADD u wszystkich dorosłych pacjentów, niezależnie od wieku, należy rozpocząć profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF, począwszy od 5. dnia każdego cyklu.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Po podaniu produktu ADCETRIS zgłaszano przypadki reakcji SCAR obejmujące zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). W przypadku SJS i TEN odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania naskórka (TEN) lub zespołu DRESS podawanie produktu ADCETRIS należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

Powikłania żołądkowo-jelitowe

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony żołądka i jelit należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i zapewnić właściwe leczenie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Ponadto wystąpiły ciężkie przypadki hepatotoksyczności, niektóre zakończone zgonem pacjenta. Istniejące uprzednio zaburzenia czynności

wątroby, choroby współwystępujące i jednocześnie przyjmowanie innych leków także mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania na wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących produkt ADCETRIS regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania produktu ADCETRIS.

Hiperglikemia

Podczas badań klinicznych zgłaszano hiperglikemię u pacjentów z podwyższonym indeksem masy ciała (ang. BMI) z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U każdego pacjenta, u którego wystąpiła hiperglikemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe.

Wynaczynienie w miejscu podania infuzji

Podczas podawania infuzji dożylniej występowały przypadki wynaczynienia. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, podczas podawania leku zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego przenikania poza miejsce podania.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Dostępne dane wskazują, że ciężkie zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz niskie stężenia albuminy w osoczu mogą mieć wpływ na klirens MMAE (patrz punkt 5.2).

Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+

Wielkość efektu terapeutycznego w podtypach chłoniaka skórno T-komórkowego CD30+ innych niż ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides*, MF) i pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL) nie jest wyraźnie widoczna z powodu braku dowodów o wysokiej jakości. W dwóch jednoramiennych badaniach 2 fazy oceniających produkt ADCETRIS aktywność choroby stwierdzono w takich podtypach, jak zespół Sezary'ego (ang. *Sézary syndrome*, SS), grudkowatość limfoidalna (ang. *lymphomatoid papulosis*, LyP) i chłoniak skórny T-komórkowy o mieszanej histologii. Powyższe dane wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania można ekstrapolować na inne podtypy chłoniaka skórno T-komórkowego CD30+. Niemniej jednak, produkt leczniczy ADCETRIS należy stosować ostrożnie u innych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, po dokładnym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści w każdym indywidualnym przypadku (patrz punkt 5.1).

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 13,2 mg sodu w jednej fiole, co odpowiada 0,7% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g u osób dorosłych.

Zawartość polisorbatu w substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 2 mg polisorbatu 80 w jednej fiole, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem szlaku CYP3A4 (inhibitory/induktory CYP3A4)

Jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, zwiększało ekspozycję na środek działający na mikrotubule MMAE o około 73%, a nie zmieniało ekspozycji osoczowej na brentuksymab vedotin. Dlatego też jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin z silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp może zwiększać częstość występowania neutropenii. Jeśli wystąpi neutropenia, należy zapoznać się z Tabelą 1 i 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku neutropenii (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4, nie zmieniało ekspozycji osocza na brentuksymab vedotin. Mimo ograniczonej ilości danych farmakokinetycznych wydaje się, że jednoczesne podawanie ryfampicyny zmniejszało możliwe do oznaczenia stężenie metabolitów MMAE w osoczu.

Jednoczesne podawanie midazolamu, będącego substratem CYP3A4, z brentuksymabem vedotin nie zmieniało metabolizmu midazolamu. W związku z tym nie oczekuje się, aby brentuksymab vedotin zmieniał ekspozycję na produkty lecznicze, które są metabolizowane przez enzymy CYP3A4.

Doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna (AVD)

Właściwości farmakokinetyczne koniugatu przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate*, ADC) i MMAE w surowicy i osoczu krwi po podaniu brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD były podobne do tych w monoterapii.

Jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin nie wpłynęło na ekspozycję AVD w osoczu.

Cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon (CHP)

Właściwości farmakokinetyczne ADC i MMAE w surowicy i osoczu krwi po podaniu brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z CHP były podobne do tych w monoterapii.

Jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin nie wpłynęło na ekspozycję CHP w osoczu.

Bleomycyna

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji brentuksymabu vedotin z bleomycyną (B). W fazie I badania określającego dawkę i dotyczącego bezpieczeństwa (SGN35-009) zaobserwowano wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności płucnej (w tym 2 przypadki zakończone zgonem) u 11 z 25 pacjentów (44%) leczonych brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z ABVD. Nie zgłoszono żadnych przypadków wystąpienia toksyczności płucnej ani żadnych przypadków zakończonych zgonem u pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD. Dlatego też, jednoczesne podawanie produktu ADCETRIS z bleomycyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon (schemat BrECADD)

Nie scharakteryzowano farmakokinetyki ADC i MMAE w przypadku stosowania schematu leczenia BrECADD. Nie oczekuje się, aby stosowanie schematu leczenia BrECADD miało wpływ na narażenie na brentuksymab vedotin i jednocześnie stosowaną chemioterapię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem ADCETRIS oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu ADCETRIS u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu ADCETRIS nie stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu.

W punkcie dotyczącym płodności znajdującym się poniżej podano wskazówki dla kobiet, których partnerzy są leczeni produktem ADCETRIS.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania brentuksymabu vedotin lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu ADCETRIS biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach nieklinicznych leczenie brentuksymabem vedotin powodowało toksyczne działanie na jądra, co może zmieniać płodność u mężczyzn. Wykazano, że MMAE ma właściwości aneugeniczne (patrz punkt 5.3). Dlatego zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt ADCETRIS wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (np. zawroty głowy), patrz punkt 4.8.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu ADCETRIS oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program*, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej oraz w Tabeli 7 została określona na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych.

Monoterapia

W połączonym zestawie danych dotyczących produktu leczniczego ADCETRIS stosowanego jako lek w monoterapii w badaniach dotyczących HL, sALCL i CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 i C25007, patrz punkt 5.1) do najczęstszych reakcji niepożądanych ($\geq 10\%$) należały zakażenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zmęczenie, biegunka, gorączka, neutropenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, wysypka, kaszel, wymioty, świąd, obwodowa neuropatia ruchowa, reakcje związane z podaniem wlewu, zaparcia, duszność, ból mięśni, zmniejszenie masy ciała i ból brzucha.

Ciężkie działania niepożądane występowały u 12% pacjentów. Częstość występowania rzadko spotykanych ciężkich działań niepożądanych leku wynosiła $\leq 1\%$.

Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 24% pacjentów otrzymujących produkt ADCETRIS.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów, u których wznowiono leczenie produktem leczniczym ADCETRIS (SGN35-006, patrz punkt 5.1), były zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy, za wyjątkiem obwodowej neuropatii ruchowej, której częstość występowania była większa (28% w porównaniu do 9% w kluczowych badaniach 2 fazy) i która występowała głównie w stopniu 2. U pacjentów obserwowano również większą częstość występowania bólu stawów, niedokrwistości 3. stopnia i bólu pleców w porównaniu z pacjentami obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, u których nie wykonano autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i których leczono zalecaną dawką 1,8 mg/kg co trzy tygodnie w jednoramiennym badaniu IV fazy ($n = 60$), w badaniach I fazy dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej ($n = 15$ pacjentów) oraz w NPP ($n = 26$ pacjentów) (patrz punkt 5.1) były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach klinicznych.

Terapia skojarzona (AVD/CHP)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa chemioterapii (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna (AVD) lub cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon (CHP)) podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS przedstawiono w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

W badaniach dotyczących podawania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej u 662 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem ziarniczym (C25003) i 223 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+ (PTCL) (SGN35-014) najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane ($\geq 10\%$): zakażenia, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, zmęczenie, gorączka, łysienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, zapalenie jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból kości, wysypka, kaszel, duszność,

ból stawów, ból mięśni, ból pleców, obwodowa neuropatia ruchowa, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 34% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ADCETRIS w terapii skojarzonej. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów, obejmowały gorączkę neutropeniczną (15%), gorączkę (5%) oraz neutropenię (3%).

Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 10% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów, obejmowały obwodową neuropatię czuciową oraz neuropatię obwodową.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS podano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (patrz Tabela 7). W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane podano według kategorii częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Kolejność działań niepożądanych w każdej grupie częstości uwzględnia zmniejszający się stopień ciężkości działań niepożądanych.

Tabela 7: Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (monoterapia)	Działania niepożądane (terapia skojarzona)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często:	Zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych
Często:	Półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej	Zapalenie płuc, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, posocznica/wstrząs septyczny, półpasiec
Niezbyt często:	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bakteriami gronkowcową, zakażenie lub nawrót zakażenia wirusem cytomegalii, posocznica, wstrząs septyczny	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Nieznana:	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często:	Neutropenia	Neutropenia ^a , niedokrwistość, gorączka neutropeniczna
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia	Trombocytopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:		Zmniejszenie apetytu
Często:	Hiperglikemia	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Zespół rozpadu guza	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często:		Bezsenna

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (monoterapia)	Działania niepożądane (terapia skojarzona)
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa ^a , zawroty głowy
Często:	Zawroty głowy	
Niezbyt często:	Polineuropatia demielinizacyjna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często:	Kaszel, duszność	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha	Nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często:	Ostre zapalenie trzustki	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AlAT/AspAT)	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej (AlAT/AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka ^a , świąd	Łysienie, wysypka ^a
Często:	Łysienie	Świąd
Niezbyt często:	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka	Zespół Stevensa-Johnsona ^b
Częstość nieznana:	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni	Ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Często:	Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu ^a	Zmęczenie, gorączka
Często:	Dreszcze	Reakcje związane z podaniem wlewu ^a , dreszcze
Częstość nieznana:	Wynaczynienie w miejscu infuzji ^c	
Badania diagnostyczne		
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała

^a. Stanowi zbiór zalecanych terminów.

^b. W schemacie terapii skojarzonej nie zgłaszano występowania toksycznej nekrolizy naskórka.

^c. Wynaczynienie może powodować zaczerwienienie skóry, ból, obrzęk, powstanie pęcherzy, łuszczenie się skóry lub zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji lub w okolicy tego miejsca.

Leczenie skojarzone (schemat leczenia BrECADD)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków chemioterapeutycznych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS (etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon [BrECADD]) można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego tych produktów.

W badaniu HD21 747 pacjentów otrzymało schemat leczenia BrECADD, a 741 pacjentów otrzymało schemat leczenia eBEACOPP (zwiększona dawka bleomycyny [B], etopozyd [E], doksorubicyna [A], cyklofosfamid [C], winkrystyna [O], prokarbazyna [P] i prednizon [P]). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ADCETRIS u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD pozostawał zgodny z innym leczeniem skojarzonym (AVD/CHP).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 39,4% pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD oraz u 36,4% pacjentów otrzymujących schemat leczenia eBEACOPP. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD (> 3%) były gorączka neutropeniczna (19,3%), gorączka (3,9%) i neutropenia (3,2%).

Ciężkie kardiologiczne działania niepożądane wystąpiły u 2,7% pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD oraz u 1,1% pacjentów otrzymujących schemat leczenia eBEACOPP. Najczęstszym ciężkim kardiologicznym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD (> 0,5%) była tachykardia (0,9%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 2% pacjentów w obu grupach leczenia (BrECADD i eBEACOPP). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do przerwania leczenia w grupie leczonej schematem leczenia BrECADD, były gorączka neutropeniczna (0,3%) i niewydolność serca (0,3%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

Monoterapia

W badaniach klinicznych neutropenia spowodowała opóźnienie podania dawki u 13% pacjentów. Neutropenię 3. stopnia zgłoszono u 13% pacjentów, zaś neutropenię 4. stopnia u 5% pacjentów. U jednego pacjenta wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki i u 1 pacjenta przerwano leczenie z powodu neutropenii.

Podczas leczenia tym produktem może wystąpić ciężka i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia, co może zwiększać ryzyko rozwinienia się u pacjenta ciężkich zakażeń. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u mniej niż 1% pacjentów (patrz punkt 4.2).

W populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 fazy (SG035-0003 i SG035-0004) mediana czasu trwania neutropenii 3. lub 4. stopnia była ograniczona (1 tydzień); u 2% pacjentów neutropenia 4. stopnia utrzymywała się przez ≥ 7 dni. U mniej niż połowy pacjentów z populacji objętej kluczowymi badaniami 2 fazy z neutropenią 3. lub 4. stopnia występowały przemijające zakażenia, związane czasowo z występowaniem neutropenii; większość związanych czasowo zakażeń była 1. lub 2. stopnia.

Terapia skojarzona

W badaniach klinicznych C25003 (ADCETRIS + AVD) i SGN35-014 (ADCETRIS + CHP) dotyczących stosowania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej wystąpienie neutropenii spowodowało opóźnienie podania dawki u 19% pacjentów. Występowanie neutropenii 3. stopnia zaobserwowano u 17% pacjentów, a występowanie neutropenii 4. stopnia zaobserwowano u 41% pacjentów. U 2% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki, zaś u < 1% pacjentów przerwano podawanie jednego lub więcej badanych leków z powodu wystąpienia neutropenii.

Wystąpienie gorączki neutropenicznej zaobserwowano u 20% pacjentów, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF (patrz punkt 4.2). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13% pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF.

W badaniu klinicznym HD21 (BrECADD) dotyczącym stosowania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej neutropenia doprowadziła do opóźnień w leczeniu u 0,5% pacjentów. Neutropenię 3. stopnia zgłaszano u 0,5% pacjentów, a neutropenię 4. stopnia – u 9%. Zmniejszenie dawki było konieczne u 1,1% pacjentów i nie było przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkiej neutropenii. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF (patrz punkt 4.2). Częstość występowania gorączki neutropenicznej wynosiła 26,5% u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD.

Zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne

Monoterapia

W badaniach klinicznych zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne występowały u 10% pacjentów, zaś posocznica lub wstrząs septyczny występowały u mniej niż 1% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi był półpasiec i zakażenia wirusem opryszczki.

Terapia skojarzona

W badaniach klinicznych (C25003 [ADCETRIS + AVD] i SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]) dotyczących produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej zakażenia ciężkie, w tym zakażenia oportunistyczne, wystąpiły u 15% pacjentów; posocznica, posocznica neutropeniczna, wstrząs septyczny lub bakteriemia wystąpiły u 4% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi były zakażenia wirusem *Herpes*.

W badaniach klinicznych (HD21 [BrECADD]) dotyczących produktu leczniczego ADCETRIS w leczeniu skojarzonym ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u 14,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zakażenie (2%), zapalenie płuc (1,7%) i zakażenie neutropeniczne (1,2%).

Neuropatia obwodowa

Monoterapia

W badaniach klinicznych neuropatia związana z leczeniem występowała u 57% pacjentów, zaś obwodowa neuropatia ruchowa występowała u 13% pacjentów. Neuropatia obwodowa spowodowała przerwanie leczenia u 15%, zmniejszenie dawki u 15% i opóźnienie podania dawki u 16% pacjentów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. Mediana czasu trwania leczenia u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 11 cykli leczenia.

Pośród pacjentów z neuropatią obwodową uczestniczących w kluczowych badaniach 2 fazy (SG035-0003 i SG035-0004) i randomizowanych badaniach 3 fazy dotyczących monoterapii (SGN35-005 i C25001) mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do ostatniej oceny wynosiła od 48,9 tygodnia do 98 tygodni. Podczas ostatniej oceny u większości pacjentów (82-85%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia objawów neuropatii obwodowej. Mediana czasu od rozpoczęcia do ustąpienia lub poprawy dla wszystkich zdarzeń wynosiła od 16 tygodni do 23,4 tygodnia.

U pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, u których wznowiono leczenie produktem leczniczym ADCETRIS (SGN35-006), u większości pacjentów (80%) podczas ostatniej oceny zaobserwowano złagodzenie lub ustąpienie objawów neuropatii obwodowej.

Terapia skojarzona

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej z AVD wystąpienie neuropatii związanej z leczeniem zaobserwowano u 67% pacjentów, a obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 11% pacjentów. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało

przerwanie leczenia u 7% pacjentów, zmniejszenie dawki u 21% pacjentów i opóźnienie podania dawki u 1% pacjentów. U pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wynosiła 8 tygodni. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu neuropatii obwodowej, mediana otrzymanej liczby dawek produktu ADCETRIS w skojarzeniu z AVD przed przerwaniem podawania co najmniej jednego z badanych leków wynosiła 8 dawek.

Spośród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do przeprowadzenia ostatniej oceny wynosiła około 286 tygodni. W momencie przeprowadzania ostatniej oceny u większości pacjentów (86%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia jej objawów. Mediana czasu od wystąpienia objawów neuropatii obwodowej do ich ustąpienia lub złagodzenia wynosiła 17 tygodni (zakres od 0 do 283 tygodni).

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej z CHP, wystąpienie neuropatii w trakcie leczenia zaobserwowano u 52% pacjentów, a obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 9% pacjentów. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 1% pacjentów, zmniejszenie dawki u 7% pacjentów i opóźnienie podania dawki u < 1% pacjentów. U pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 9,1 tygodni. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu neuropatii obwodowej, mediana otrzymanej liczby dawek produktu ADCETRIS w skojarzeniu z CHP (A + CHP) przed przerwaniem podawania co najmniej jednego z badanych leków wynosiła 5 dawek.

Spośród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do przeprowadzenia ostatniej oceny wynosiła około 177 tygodni. W momencie przeprowadzania ostatniej oceny u większości pacjentów (64%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia jej objawów. Mediana czasu od wystąpienia objawów neuropatii obwodowej do ich ustąpienia lub złagodzenia wynosiła 19,0 tygodni (zakres od 0 do 205 tygodni).

W badaniu klinicznym (HD21 [BrECADD]) produktu leczniczego ADCETRIS w leczeniu skojarzonym wystąpiła związana z lekiem obwodowa neuropatia czuciowa u 38,8% populacji; obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 3,6% pacjentów. Obwodowa neuropatia czuciowa jako ciężkie zdarzenie niepożądane nie spowodowała przerwania leczenia u żadnego pacjenta, jednak prowadziła do zmniejszenia dawki u 4,7% i opóźnienia leczenia u 1,5% pacjentów. Obwodowa neuropatia ruchowa jako ciężkie zdarzenie niepożądane nie spowodowała przerwania leczenia u żadnego pacjenta, jednak prowadziła do zmniejszenia dawki u 0,7% pacjentów i opóźnienia leczenia u 0,1% pacjentów.

Reakcje związane z podaniem wlewu

Monoterapia

Reakcje związane z podaniem wlewu, takie jak ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd i kaszel zgłoszono u 12% pacjentów. Zgłaszano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4). Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować między innymi pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli.

Terapia skojarzona

W badaniach klinicznych (C25003 [ADCETRIS + AVD] i SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]) reakcje związane z podaniem wlewu, takie jak ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd, ból w miejscu wlewu i gorączka, zaobserwowano u 8% pacjentów. Zgłaszano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4). Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować między innymi: pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli.

Immunogenność

W badaniach klinicznych pacjentów badano okresowo na obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Większą częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotin względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim lub ujemnym.

Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin nie korelowała z klinicznie istotnym zmniejszeniem stężenia brentuksymabu vedotin w surowicy i nie powodowała zmniejszenia skuteczności brentuksymabu vedotin. Chociaż obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin niekoniecznie prognozuje wystąpienie reakcji związanych z podaniem wlewu, większą częstość reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z ciągle utrzymującym się dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies, ADA*) względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim ADA i bez wyniku dodatniego ADA.

Badanie C25002 monoterapia

Zaobserwowano tendencję do zwiększenia klirensu brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem ADA. Utrzymujący się dodatni wynik ADA nie został stwierdzony u żadnego pacjenta w grupie wiekowej poniżej 12 lat (0 z 11), natomiast w grupie wiekowej powyżej 12 lat wystąpił u dwóch pacjentów (2 z 23).

Badanie C25004 stosowanie w skojarzeniu

W badaniu C25004 stwierdzono małą częstość występowania dodatnich wyników w kierunku obecności ADA; 4 pacjentów (w wieku ≥ 12 lat) z 59 pacjentów miało przemijający wynik dodatni i żaden z nich nie miał trwale utrzymującego się wyniku dodatniego ADA. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim ADA wpływ ADA na skuteczność kliniczną jest niejednoznaczny.

Dzieci i młodzież

Badanie C25002 monoterapia

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniono w badaniu I/II fazy w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat ($n = 36$) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (patrz punkt 5.1). U żadnego z 36 pacjentów uczestniczących w tym badaniu nie stwierdzono nowych informacji wpływających na zmianę profilu bezpieczeństwa.

Badanie C25004 stosowanie w skojarzeniu

Bezpieczeństwo stosowania oceniono w wielośrodkowym otwartym badaniu z udziałem 59 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zaawansowaną, klasyczną postacią chłoniaka CD30+ HL, u których wcześniej nie stosowano leczenia w skojarzeniu z chemioterapią (patrz punkt 5.1). W tym badaniu nie zgłoszono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Najczęściej zgłaszaną poważną reakcją niepożądaną w tym badaniu była gorączka neutropeniczna (17%). Leczenie profilaktyczne G-CSF było stosowane według uznania lekarza. U 24% dzieci i młodzieży w tym badaniu zgłaszano zdarzenia neuropatii obwodowej (według standardowych zapytań MedDRA).

Pacjenci w podeszłym wieku

Monoterapia

Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Jednakże pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wystąpienie takich zdarzeń, jak zapalenie płuc, neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Terapia skojarzona

U pacjentów w podeszłym wieku (60 lat lub powyżej; n = 186 [21%]) z badań klinicznych C25003 (ADCETRIS + AVD) i SGN35-014 (ADCETRIS + CHP) zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich ramionach badania. U pacjentów w podeszłym wieku zgłaszano więcej poważnych zdarzeń niepożądanych i modyfikacji dawki (w tym opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia) w porównaniu z całą badaną populacją. Zaawansowany wiek stanowił czynnik ryzyka dla gorączki neutropenicznej u pacjentów w obu ramionach badania. U pacjentów w podeszłym wieku, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF, neutropenia i gorączka neutropeniczna występowały rzadziej niż u tych pacjentów, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie G-CSF.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu ADCETRIS. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych, w szczególności neutropenii. Należy stosować leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciał z lekami; kod ATC: L01FX05.

Mechanizm działania

Brentuksymab vedotin stanowi ADC, który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

W klasycznym HL, sALCL i podtypach CTCL (w tym MF i pcALCL) ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepienia. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Ze względu na mechanizm działania skierowany przeciwko CD30 brentuksymab vedotin może przezwyciężyć chemiooporność, gdyż u pacjentów opornych na wielolekową chemioterapię, niezależnie od ewentualnego wcześniejszego przeszczepienia ekspresja CD30 jest stała. Skierowany przeciwko CD30 mechanizm działania brentuksymabu vedotin, stała ekspresja CD30 w przebiegu klasycznej postaci HL, sALCL i CTCL CD30+ oraz zakresy terapeutyczne i dane kliniczne w CD30+ nowotworach po kilku terapiach stanowią biologiczne uzasadnienie dla zastosowania produktu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL, sALCL z lub bez wcześniejszego ASCT oraz CTCL CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Spośród 52 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin co 3 tygodnie w ramach wieloośrodkowego, otwartego badania 1 fazy z jedną grupą badaną, oceniającego bezpieczeństwo kardiologiczne, czterdziestu sześciu (46) pacjentów z nowotworami hematologicznymi z ekspresją CD30 spełniało kryteria oceny. Głównym celem była ocena działania brentuksymabu vedotin na repolaryzację komórek serca; wstępnie określona analiza pierwszorzędowa obejmowała zmianę w zakresie skorygowanego odstępu QT od pomiaru początkowego do kilku punktów czasowych w 1. cyklu.

Górny przedział ufności 90% (ang. *confidence interval*, CI) wokół średniego działania na skorygowany odstęp QT wynosił < 10 ms w każdym punkcie czasowym po pomiarze początkowym 1. i 3. cyklu. Te dane wskazują na brak klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT w związku z podawaniem brentuksymabu vedotin w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie u pacjentów z nowotworami z ekspresją CD30.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Chłoniak ziarniczy (chłoniak Hodgkina)

Badanie C25003

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią (doksorubicyna [A], winblastyna [V] i dakarbazyna [D] [AVD]) oceniono w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym w dwóch równoległych grupach z udziałem 1334 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem ziarniczym. Pacjenci z chłoniakiem ziarniczym guzkowym z przewagą limfocytów (chłoniak ziarniczy NLP) byli wyłączeni z badania. U wszystkich uczestników badania histologicznie potwierdzono rozpoznanie choroby wykazującej ekspresję CD30. U sześćdziesięciu dwóch procent pacjentów stwierdzono zajęcie tkanek pozawęzłowych. Spośród 1334 pacjentów, 664 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy ADCETRIS w skojarzeniu z AVD (A+AVD), zaś 670 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej w skojarzeniu z ABVD (doksorubicyna [A], bleomycyna [B], winblastyna [V] i dakarbazyna [D]), i przeprowadzono stratyfikację z uwzględnieniem regionu i liczby czynników ryzyka określonych w ramach tzw. międzynarodowych czynników prognostycznych (ang. *International Prognostic Factors Project*, IPFP). Pacjentom podawano produkt leczniczy ADCETRIS w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w dawce 1,2 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut oraz doksorubicynę w dawce 25 mg/m², winblastynę w dawce 6 mg/m² i dakarbazynę w dawce 375 mg/m². Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 cykli (zakres od 1 do 6 cykli). Zestawienie początkowej

charakterystyki pacjentów i choroby podano w Tabeli 8. Między dwoma ramionami badania nie było istotnych różnic w charakterystyce pacjentów i choroby.

Tabela 8: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 3 fazy wcześniej nieleczzonego HL

Charakterystyka pacjentów	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Mediana wieku (zakres)	35 lat (18-82)	37 lat (18-83)
Pacjenci w wieku ≥ 65 lat n (%)	60 (9)	62 (9)
Płeć, n (%)	378M (57) 286K (43)	398M (59) 272K (41)
Stan ogólny w skali ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Brak	0	2
Charakterystyka choroby		
Mediana czasu od rozpoznania HL do podania pierwszej dawki (zakres)	0,92 miesiąca (0,1-21,4)	0,89 miesiąca (0,0-81,4)
Stadium choroby ^a we wstępnym rozpoznaniu HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nie dotyczy	1 (< 1)	1 (< 1)
Brak	0	2 (< 1)
Zajęcie tkanek pozawęzłowych w momencie rozpoznania, n (%)	411 (62)	416 (62)
Czynniki ryzyka IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Zajęcie szpiku kostnego w momencie rozpoznania lub włączenia do badania, n (%)	147(22)	151 (23)
Objawy B ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Zaawansowanie choroby oceniane według klasyfikacji Ann Arbor.

^b IPFP = projekt międzynarodowych czynników prognostycznych (ang. *International Prognostic Factor Project*).

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu C25003 był zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Czasem wystąpienia zmodyfikowanego zdarzenia była data wykonania pierwszego badania PET po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, które wykazało brak całkowitej odpowiedzi klinicznej, definiowany jako stopień 3 i wyższy według kryteriów z Deauville. Mediana modyfikowanego czasu wolnego od progresji według oceny NKO nie została osiągnięta w żadnej grupie pacjentów. Wyniki uzyskane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT) wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w grupie pacjentów otrzymujących ADCETRIS + AVD, w której stratyfikowany współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 0,770 (95% CI, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), co wskazuje na zmniejszenie o 23% ryzyka wystąpienia zdarzeń w zmodyfikowanym czasie wolnym od

progresji w grupie pacjentów otrzymujących ADCETRIS + AVD w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących ABVD.

Tabela 9 przedstawia wyniki badania skuteczności dla zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia w populacji ITT.

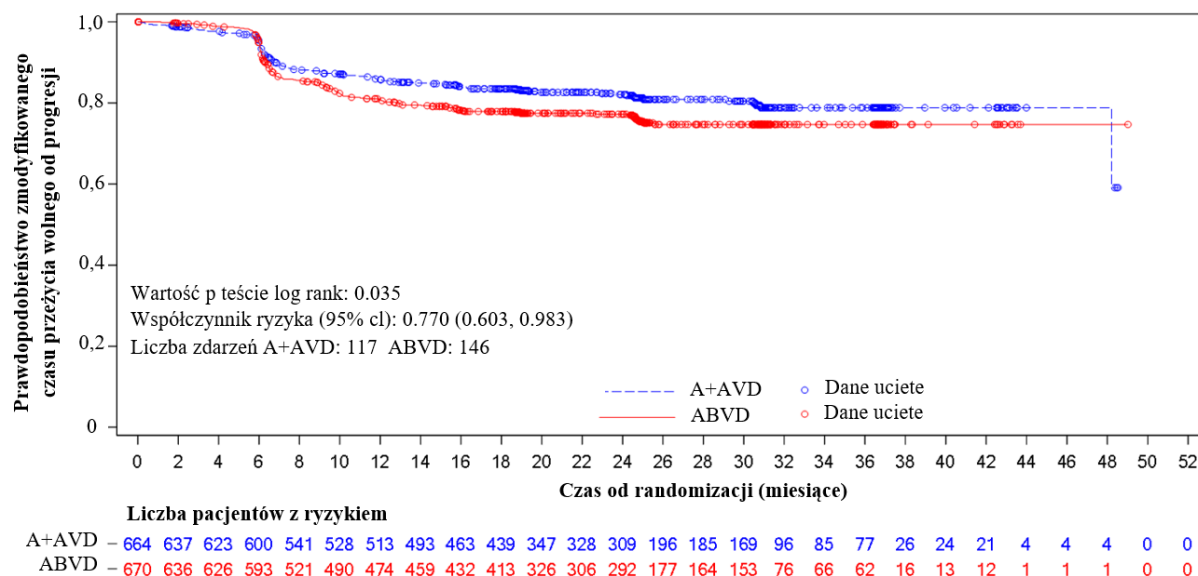
Tabela 9: Wyniki badania skuteczności leczenia u pacjentów z wcześniej nieleczonym HL otrzymujących produkt leczniczy ADCETRIS w skojarzeniu z AVD w dawce 1,2 mg/kg w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia (ITT)

	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intent to Treat</i> , ITT)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratyfikowany współczynnik ryzyka i wartość p
Liczba zdarzeń (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% CI [0,60; 0,98]) wartość p = 0,035
Szacowana mediana czasu wolnego od progresji (mPFS) ^a wg NKO w 2 roku (%)	82,1 (95% CI [78,8; 85,0])	77,2 (95% CI [73,7; 80,4])	
Całkowity czas przeżycia ^b Liczba zgonów (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% CI [0,45; 1,18]) wartość p = 0,199

^a W momencie analizy mediana zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w obu grupach pacjentów wynosiła 24,6 miesięcy.

^b Dane ze wstępnej analizy całkowitego czasu przeżycia.

Rycina 1: Zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji według NKO w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ADCETRIS + AVD vs ABVD)



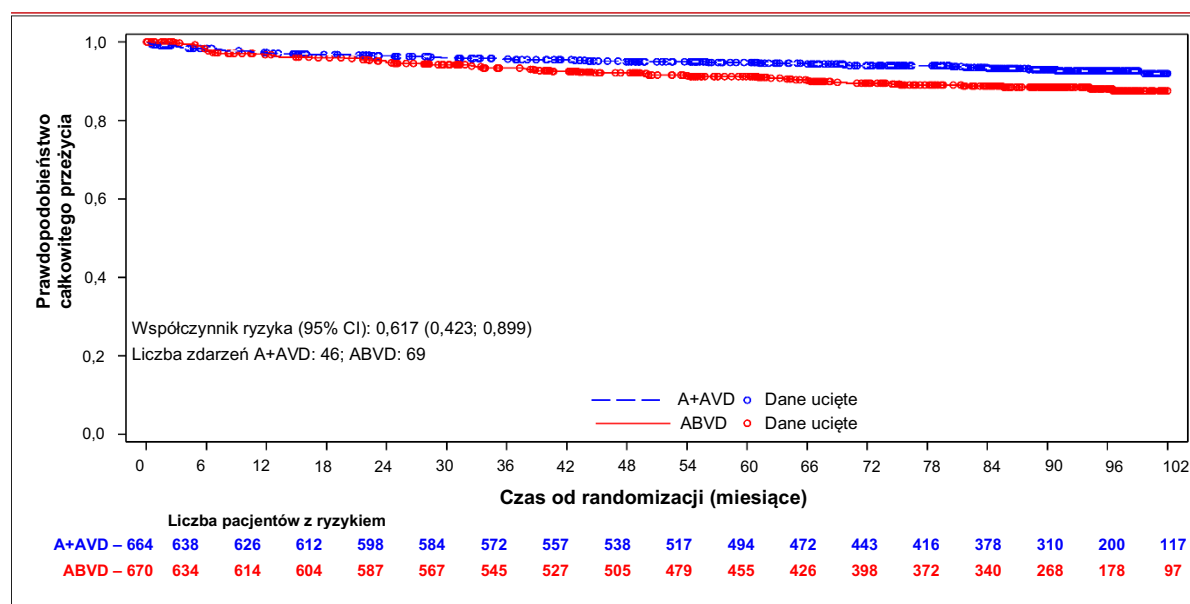
Wszystkie pozostałe drugorzędne punkty końcowe w ocenie skuteczności, w tym odsetek całkowitej odpowiedzi i odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu oraz odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia, czas trwania odpowiedzi, czas

trwania całkowitej remisji, czas przeżycia wolny od choroby i czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń, przemawiały na korzyść leczenia skojarzonego ADCETRIS + AVD w populacji ITT.

Wcześniej zdefiniowane analizy w podgrupach zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji według IRF nie wykazały klinicznie istotnych różnic pomiędzy obiema grupami leczenia w populacji pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci w wieku ≥ 60 lat [n = 186] [współczynnik ryzyka = 1,00; 95% CI (0,58; 1,72)] i w wieku ≥ 65 lat [n = 122] [współczynnik ryzyka = 1,01; 95% CI (0,53; 1,94)]) oraz u pacjentów bez zajęcia tkanek pozawęzłowych (n = 445) [współczynnik ryzyka = 1,04; 95% CI (0,67; 1,62)].

Analiza końcowa całkowitego czasu przeżycia została przeprowadzona przy użyciu danych z medianą obserwacji wynoszącą ponad 7 lat dla całkowitego czasu przeżycia. W populacji ITT odsetek zgonów pacjentów zrandomizowanych do grupy ADCETRIS + AVD (46 zgonów, 7%) był niższy w porównaniu do pacjentów zrandomizowanych do grupy ABVD (69 zgonów, 10%; HR = 0,62; 95% CI [0,423; 0,899]), patrz Rycina 2. Podobny był odsetek zgonów pacjentów z III stadium choroby zrandomizowanych do grupy ADCETRIS + AVD (20 zgonów, 8%) i ABVD (20 zgonów, 8%; HR = 1,01; 95% CI [0,542; 1,874]). Odsetek zgonów pacjentów z IV stadium choroby zrandomizowanych do grupy ADCETRIS+AVD (26 zgonów, 6%) był niższy w porównaniu do pacjentów zrandomizowanych do grupy ABVD (48 zgonów, 11%; HR = 0,49; 95% CI [0,303; 0,790]). Analiza całkowitego czasu przeżycia w podgrupach nie wykazała istotnej klinicznie różnicy między dwoma grupami leczenia w przypadku pacjentów bez pozawęzłowych miejsc choroby (n = 445) (HR = 1,28; 95% CI [0,710; 2,303]).

Rycina 2: Końcowa analiza całkowitego czasu przeżycia (ADCETRIS + AVD w porównaniu do ABVD) (ITT, ponad 7-letnia obserwacja)



W analizie początkowej, w populacji ITT 33% mniej pacjentów otrzymujących ADCETRIS + AVD otrzymało dalszą chemioterapię ratunkową (n = 66) oraz chemioterapię wysokodawkową i przeszczepienie (n = 36) w porównaniu z pacjentami leczonymi ABVD (odpowiednio n = 99 i n = 54). W grupie pacjentów w stadium IV choroby 35% mniej pacjentów otrzymujących ADCETRIS + AVD otrzymało dalszą chemioterapię ratunkową (n = 45) w porównaniu z pacjentami leczonymi ABVD (n = 69), a 22% mniej pacjentów otrzymujących ADCETRIS + AVD otrzymało chemioterapię wysokodawkową i przeszczepienie (n = 29) w porównaniu z pacjentami, którym podawano ABVD (n = 37).

Badanie HD21

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ADCETRIS (brentuksymab vedotin [Br]) oceniano w otwartym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu III fazy z udziałem 1 500 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarnicznym w stadium zaawansowania choroby IIB z dużą masą śródpiersia i (lub) zmianami pozawęzłowymi, w stadium zaawansowania choroby III lub IV w skojarzeniu z chemioterapią (etopozyd [E], cyklofosfamid [C], doksorubicyna [A], dakarbazyna [D], deksametazon [D] [BrECADD]). Spośród 1 500 pacjentów 751 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej schemat leczenia BrECADD, a 749 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy eBEACOPP (zwiększona dawka bleomycyny [B], etopozyd [E], doksorubicyna [A], cyklofosfamid [C], winkrystyna [O], prokarbazyna [P] i prednizon [P]) oraz stratyfikowanych według regionu włączania ich do badania, wieku, płci i międzynarodowego wyniku prognostycznego (ang. International Prognostic Score, IPS). Pacjenci w grupie leczonej schematem BrECADD otrzymywali w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu dawkę 1,8 mg/kg mc. produktu ADCETRIS podawanego w infuzji dożylniej przez 30 minut. Pacjenci otrzymywali również chemioterapię, w tym cyklofosfamid 1 250 mg/m² pc., doksorubicynę 40 mg/m² pc., etopozyd lub fosforan etopozydu 150 mg /m² pc., dakarbazynę 250 mg/m² pc. i deksametazon 40 mg (patrz punkt 4.2).

Wszyscy leczeni pacjenci otrzymywali profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF (patrz punkt 4.2). Po 2 cyklach leczenia ponowną ocenę stadium zaawansowania choroby przeprowadzono przy wykorzystaniu badania PET – pacjenci mający otrzymać łącznie 4 cykle i pacjenci PET + mający otrzymać łącznie 6 cykli terapii. Mediana liczby cykli otrzymanych przez pacjentów w każdej grupie leczenia wynosiła 4 (zakres od 1 do 6).

Tabela 10 zawiera podsumowanie podstawowej charakterystyki pacjentów i choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce pacjentów i choroby między dwoma grupami badania.

Tabela 10: Zestawienie charakterystyki początkowej pacjentów i choroby w badaniu III fazy wcześniej nieleczzonego chłoniaka ziarniczego

Charakterystyka pacjentów	BrECADD n = 751	eBEACOPP n = 749
Mediana wieku (zakres)	31 lat (18-60)	31 lat (18-60)
Pacjenci w wieku < 45 lat, n (%)	590 (79)	584 (78)
Pacjenci w wieku od 45 do 60 lat, n (%)	161 (21)	165 (22)
Płeć, n (%)	419 M (56) 332 K (44)	419 M (56) 330 K (44)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	514 (68)	521 (70)
1	223 (30)	205 (27)
2	11 (1)	18 (2)
Brak	3 (< 1)	5 (< 1)
Charakterystyka choroby		
Mediana czasu od rozpoznania chłoniaka ziarniczego (HL) do randomizacji (zakres)	0,6 miesiąca (0;12)	0,6 miesiąca (0;10)
Stadium zaawansowania choroby ^a w początkowym rozpoznaniu chłoniaka ziarniczego (HL), n (%)		
II	118 (16)	117 (16)
III	298 (40)	293 (39)
IV	332 (44)	334 (45)
Brak	3 (< 1)	5 (< 1)
Grupy IPS ^b , n (%)		
0-2	394 (52)	403 (54)
3-7	357 (48)	346 (46)
Objawy B ^a n (%)	517 (69)	501 (67)

^{a.} Według klasyfikacji stadium Ann Arbor.

^{b.} IPS = międzynarodowy wynik prognostyczny

Badanie HD21 zostało zaprojektowane z 2 współpierzszorzędownymi punktami końcowymi (zachorowalność związana z leczeniem [ang. Treatment Related Morbidity, TRMB] i ocena badacza z centralnym potwierdzeniem [ang. per investigator with central confirmation, PFS]). Pierwszym współpierzszorzędownym celem badania było wykazanie zmniejszonej toksyczności schematu leczenia BrECADD w porównaniu z eBEACOPP, mierzonej za pomocą TRMB. Jeśli wynik testu wyższości wykazał zmniejszenie toksyczności, drugim współpierzszorzędownym celem było dalsze wykazanie równoważnej skuteczności schematu leczenia BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w zakresie PFS.

TRMB zdefiniowano jako wszelkie objawy toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) lub toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas początkowej chemioterapii, w tym w okresie do 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii.

W czasie analizy początkowej stwierdzono wyższość w zakresie TRMB przy zastosowaniu BrECADD przy bezwzględnej redukcji ryzyka o -16,7 punktu procentowego oraz przy statystycznie istotnej redukcji ryzyka względnego. Współpierzszorzędowny punkt końcowy PFS, niezależnie od pominiętych wizyt i bez względu na rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, spełniał wymaganie równoważności przy statystycznie istotnym zmniejszeniu ryzyka w grupie leczonej schematem BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (niestratyfikowany HR = 0,62 [dostosowany do wielokrotności 95% CI, 0,369; 1,040]) (data graniczna zamknięcia bazy danych – 31 grudnia 2022 r.).

Wykazano, że częstość występowania TRMB w grupie leczonej schematem BrECADD była mniejsza (42%) w porównaniu do schematu eBEACOPP (58,7%). Było to w dużej mierze spowodowane zmniejszeniem toksyczności hematologicznej 4. stopnia (31,2% w przypadku schematu BrECADD i 52,1% w przypadku schematu eBEACOPP).

TRMB według grupy terapeutycznej przedstawiono w Tabeli 11. Wyniki skuteczności ze zaktualizowanej analizy PFS i całkowitego przeżycia (OS) przedstawiono w Tabeli 12 (data graniczna zamknięcia bazy danych – 31 października 2023 r.).

Tabela 11: Zachorowalność związana z leczeniem (TRMB) według grupy terapeutycznej (populacja bezpieczeństwa)

	BrECADD n = 747	eBEACOPP n = 741
Liczba pacjentów z TRMB	314 (42)	435 (59)
Ostra toksyczność hematologiczna 4. stopnia	233 (31)	386 (52)
Niedokrwistość	3 (< 1)	3 (< 1)
Małopłytkowość	227 (30)	383 (52)
Zakażenie	13 (2)	10 (1)
Ostra toksyczność narządowa; 3. stopnia lub 4. stopnia	139 (19)	129 (17)
Zaburzenia serca	18 (2)	10 (1)
Zaburzenia układu pokarmowego (z wyłączeniem wymiotów, nudności, zapalenia błon śluzowych)	58 (8)	32 (4)
Zaburzenia wątroby i przewodów żółciowych	37 (5)	22 (3)
Zaburzenia układu nerwowego	20 (3)	40 (5)
Obwodowa neuropatia czuciowa	9 (1)	17 (2)
Obwodowa neuropatia ruchowa	2 (< 1)	1 (< 1)
Zaburzenia układu nerwowego inne niż neuropatia	11 (2)	24 (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7 (< 1)	10 (1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	25 (3)	35 (5)
% różnicy (BrECADD-eBEACOPP)	-16,7	
Dokładny 95% CI	-21,7; -11,5	

Tabela 12: Wyniki skuteczności klinicznej u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym leczonych schematem leczenia BrECADD w dawce 1,8 mg/kg mc. w cyklu 21 - dniowym (zaktualizowana data graniczna zamknięcia bazy danych do analizy PFS^a – 31 października 2023 r.)

	<u>Populacja zgodna z intencją leczenia (ang. Intention-to-treat, ITT)</u>	
	<u>BrECADD</u> <u>n = 751</u>	<u>eBEACOPP</u> <u>n = 749</u>
<u>Liczba zdarzeń PFS (%)</u>	44 (5,9)	65 (8,7)
<u>Współczynnik ryzyka PFS (95% CI)</u>	0,664 (0,453; 0,973)	
<u>Szacunkowa wartość PFS^{b,c} (95% CI)</u>		
<u>Po upływie 3 lat</u>	95,2 (93,4; 96,6)	92,4 (90,2; 94,1)
<u>Po upływie 5 lat</u>	92,8 (90,0; 94,9)	90,2 (87,5; 92,3)
<u>Całkowite przeżycie^d</u> <u>Liczba zgonów (%)</u>	12 (1,6)	13 (1,7)
<u>Współczynnik ryzyka OS (95% CI)</u>	0,919 (0,419; 2,015)	
<u>Szacowany odsetek OS (95% CI)</u>		
<u>Po upływie 3 lat</u>	98,9 (97,8; 99,4)	98,9 (97,8; 99,4)
<u>Po upływie 5 lat</u>	98,1 (96,5; 98,9)	97,9 (96,4; 98,8)

- a. Analiza PFS nie uwzględniała zdarzeń współistniejących, tj. pominiętych wizyt i rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.
- b. Metoda Kaplana-Meiera służy do oszacowania częstości występowania PFS/badacza z centralnym potwierdzeniem.
- c. W czasie analizy mediana czasu obserwacji PFS dla ITT wynosiła 50,8 miesiąca.
- d. Dane z analizy opisowej.

Czas trwania odpowiedzi klinicznej (ang. Clinical response, CR) wykazywał klinicznie znaczące korzyści w grupie leczenia BrECADD w porównaniu z grupą otrzymującą schemat leczenia eBEACOPP w populacji ITT, podczas gdy inne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności klinicznej, w tym wskaźnik ORR i CR na koniec chemioterapii, wykazywały porównywalne korzyści w obu grupach.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADCETRIS oceniono w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z podwójną ślepą próbą i kontrolą placebo, prowadzonym w dwóch grupach równoległych. Uczestniczyło w nim łącznie 329 pacjentów z HL, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. Z badania wyłączono pacjentów z rozpoznaną chorobą mózgu i opon mózgowych, w tym pacjentów z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) w wywiadzie. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 13. Spośród 329 pacjentów do grupy otrzymującej leczenie randomizowano 165 pacjentów, zaś 164 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo. Podczas badania pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę po zakończeniu rekonwalescencji po ASCT (między 30 a 45 dniem po przeszczepieniu). Pacjentom podawano produkt leczniczy ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg lub odpowiednio placebo we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie, przez maksymalnie 16 cykli leczenia.

U pacjentów zakwalifikowanych do badania musiał występować co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka:

- HL oporny na pierwszą linię leczenia;
- Nawrót lub progresja HL, która wystąpiła w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia
- Zajęcie tkanek pozawęzłowych w nawrocie choroby przed ASCT, w tym rozprzestrzenienie się guzów poza węzły chłonne do sąsiednich kluczowych narządów.

Tabela 13: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 3 fazy HL po ASCT

Charakterystyka pacjentów	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Mediana wieku, lata (zakres)	33 lata (18-71)	32 lata (18-76)
Płeć	76 M (46%)/89 K (54%)	97 M (59%)/67 K (41%)
Stan ogólny w skali ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Charakterystyka choroby		
Mediana liczby uprzednich schematów chemioterapii (zakres)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediana czasu od rozpoznania HL do podania pierwszej dawki (zakres)	18,7 miesiąca (6,1-204,0)	18,8 miesiąca (7,4-180,8)
Stadium choroby we wstępnym rozpoznaniu HL		
Stadium I	1 (1%)	5 (3%)
Stadium II	73 (44%)	61 (37%)
Stadium III	48 (29%)	45 (27%)
Stadium IV	43 (26%)	51 (31%)
Nieznane	0	2 (1%)
Wynik badania PET przed ASCT		
FDG-DODATNI	64 (39%)	51 (31%)
FDG-UJEMNY	56 (34%)	57 (35%)
NIE WYKONANO	45 (27%)	56 (34%)
Zajęcie tkanek pozawęzłowych w nawrocie choroby przed ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Objawy B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie ratunkowe poprzedzające ASCT ^b		
Odpowiedź całkowita	61 (37%)	62 (38%)
Odpowiedź częściowa	57 (35%)	56 (34%)
Odpowiedź stabilna	47 (28%)	46 (28%)
Status HL po zakończeniu standardowej pierwszej linii chemioterapii ^b		
Oporność na leczenie	99 (60%)	97 (59%)
Oporność na leczenie w okresie < 12 miesięcy	53 (32%)	54 (33%)
Nawrót w okresie ≥ 12 miesięcy	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} W przypadku choroby odpornej na leczenie albo progresji lub nawrotu choroby po zakończeniu pierwszej linii leczenia.

^{b.} Czynniki stratyfikacyjne w randomizacji.

Wyniki w zakresie skuteczności według analizy głównej pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 14. Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim był czas przeżycia wolny od progresji (ang. PFS) według NKO, został osiągnięty; różnica w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 18,8 miesiąca na korzyść grupy leczonej.

Tabela 14: Wyniki w zakresie skuteczności u pacjentów z HL, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, leczonych produktem ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie (ITT, analiza główna).

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratyfikowany współczynnik ryzyka
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)^a	Mediana wg NKO		
	42,9 miesiąca (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 miesiąca (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratyfikowany test log-rank p = 0,001
	Mediana wg badacza		
	Nie osiągnięto (95% CI [26,4; -])	15,8 miesiąca (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70]) ^b
Całkowity czas przeżycia (OS)	Liczba zgonów (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97])

^a. W ramach podstawowej analizy mediana czasu obserwacji wynosiła 30 miesięcy [zakres od 0 do 50] w obu grupach kontrolnych.

^b. Nie przeprowadzono stratyfikowanego testu log-rank dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według badacza.

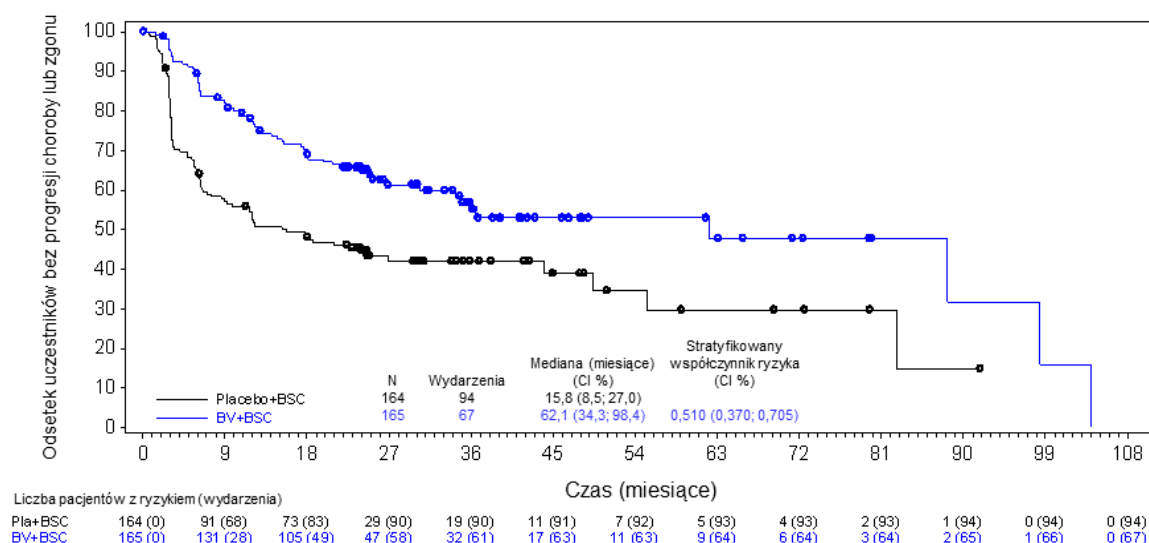
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) we wcześniej zdefiniowanych podgrupach analizowano według NKO, z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi pacjentów na leczenie ratunkowe poprzedzające ASCT, statusu HL po pierwszej linii leczenia, wieku, płci, wyjściowej masy ciała, wyjściowego stanu ogólnego w skali ECOG, liczby schematów leczenia przed ASCT, regionu geograficznego, wyników badania PET przed ASCT, obecności objawów B po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia oraz zmian w tkankach pozawęzłowych przed ASCT. Analiza wykazała stałą tendencję korzyści dla pacjentów leczonych produktem ADCETRIS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, za wyjątkiem pacjentów w wieku ≥ 65 lat ($n = 8$).

Nie odnotowano różnic w jakości życia pomiędzy grupą pacjentów leczonych a grupą pacjentów otrzymujących placebo. Analiza wykorzystania zasobów medycznych (ang. MRU) wykazała niższą liczbę hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, a także niższą liczbę opuszczonych przez pacjentów i ich opiekunów dni roboczych i (lub) innych aktywności wśród pacjentów leczonych produktem ADCETRIS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w populacji pacjentów z HL, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotu choroby.

Zaktualizowana analiza przeprowadzona po 3 latach obserwacji wykazała trwałe wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według NKO (HR = 0,58 [95% CI (0,41; 0,81)]).

Po zamknięciu badania, około 10 lat od momentu włączenia pierwszego pacjenta, Nadal obserwowano korzyść w zakresie PFS zgodnie z oceną badacza (HR = 0,51 [95% CI (0,37; 0,71)]). Wyniki ogólnego przeżycia były zgodne z wynikami odnotowanymi w czasie analizy głównej (HR = 1,11 [95% CI (0,72; 1,70)]). Rycina 3 przedstawia PFS zgodnie z oceną badacza w populacji ITT po zamknięciu badania.

Rycina 3: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji (PFS) zgodnie z oceną badacza (w populacji ITT, po zamknięciu badania)



Analizy post-hoc czynników ryzyka

Celem przeprowadzenia analiz post-hoc dla analizy głównej pierwszorzędnego punktu końcowego była ocena wpływu zwiększonego ryzyka (liczba czynników ryzyka) na korzyść kliniczną (Tabela 15). Uwzględniono w tych analizach następujące reprezentatywne czynniki ryzyka:

- HL występujący w okresie krótszym niż 12 miesięcy lub HL oporny na pierwszą linię leczenia.
- Najlepsza odpowiedź w postaci PR lub SD na ostatnie leczenie ratunkowe zgodnie z wynikami tomografii komputerowej lub badania PET.
- Choroba pozawęzłowa w nawrocie przed ASCT.
- Objawy B w nawrocie przed ASCT.
- Co najmniej dwa poprzednie schematy leczenia ratunkowego.

Wyniki przeprowadzonych analiz post-hoc sugerują zwiększone korzyści kliniczne w przypadku pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka, ale nie wykazują różnicy pomiędzy jakimikolwiek indywidualnymi czynnikami ryzyka. U pacjentów z jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia nawrotu lub progresji choroby nie stwierdzono korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) lub całkowitego czasu przeżycia (OS).

Tabela 15: Zestawienie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) według liczby czynników ryzyka w badaniu 3 fazy HL po ASCT (analiza główna)

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) wg NKO						
	Liczba czynników ryzyka = 1		Liczba czynników ryzyka ≥ 2		Liczba czynników ryzyka ≥ 3	
	ADCETRIS	Placebo	ADCETRIS	Placebo	ADCETRIS	Placebo
	n = 21	n = 28	n = 144	n = 136	n = 82	n = 84
Liczba pacjentów z progresją choroby lub liczba zgonów ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka	1,65 (95% CI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95% CI [0,34; 0,71])		0,43 (95% CI [0,27; 0,68])	
Całkowity czas przeżycia (OS)						
	Liczba czynników ryzyka = 1		Liczba czynników ryzyka ≥ 2		Liczba czynników ryzyka ≥ 3	
	ADCETRIS	Placebo	ADCETRIS	Placebo	ADCETRIS	Placebo
	n = 21	n = 28	n = 144	n = 136	n = 82	n = 84
Liczba zgonów ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka	7,94 (95% CI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95% CI [0,53; 1,67])		0,92 (95% CI [0,45; 1,88])	

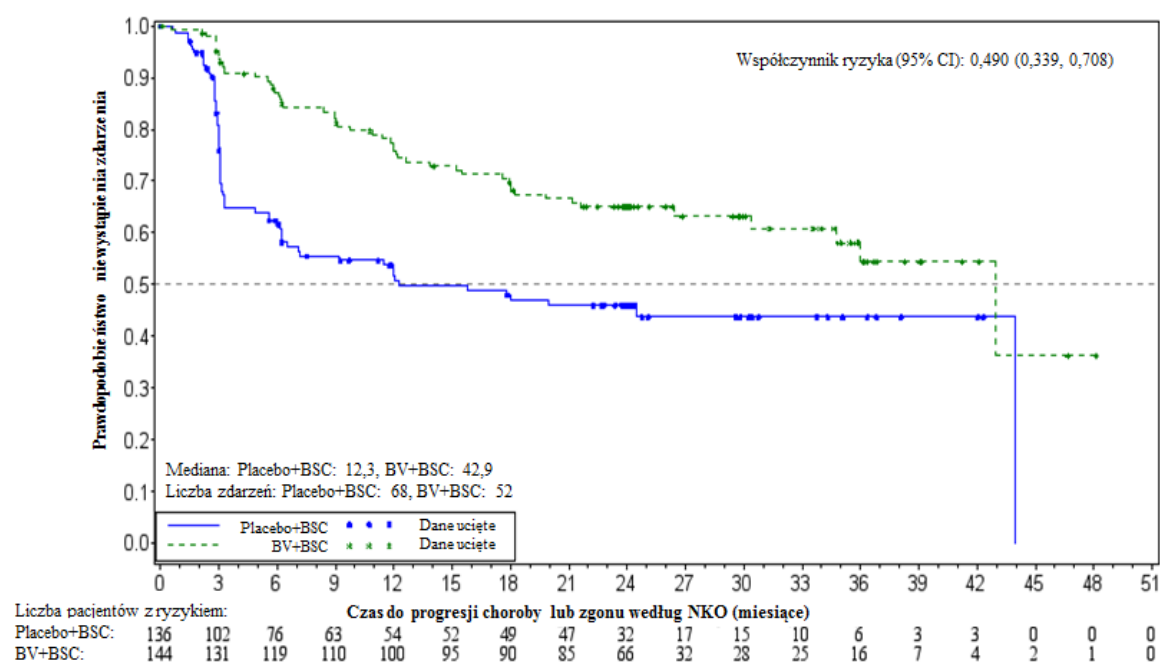
^a. Zgon bez uprzedniej progresji choroby lub więcej niż jednej opuszczonej wizyty oceniającej.

^b. Dotyczy wyników analizy niestratyfikowanej.

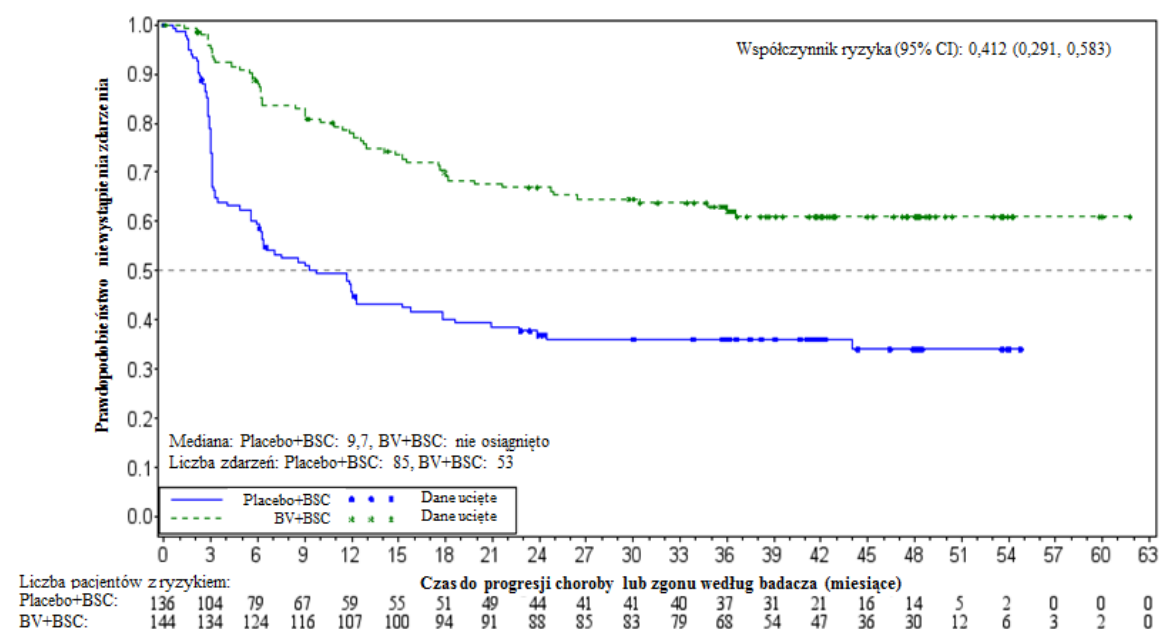
^c. Zdarzenia oznaczają przypadki zgonów wynikające z różnych przyczyn.

W ramach zaktualizowanej analizy (3 lata obserwacji) dotyczącej pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka, współczynnik ryzyka (HR) dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według NKO wynosił 0,49 (95% CI [0,34; 0,71]), zaś współczynnik ryzyka (HR) dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według badacza wynosił 0,41 (95% CI [0,29; 0,58]) (patrz Ryciny 4 i 5).

Rycina 4: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według NKO u pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka (obserwacja przez 3 lata)



Rycina 5: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według badacza u pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka (obserwacja przez 3 lata)



Po zamknięciu badania, około 10 lat od momentu włączenia do badania pierwszego pacjenta, współczynnik ryzyka dla PFS zgodnie z oceną badacza w przypadku pacjentów z co najmniej 2 czynnikami ryzyka wynosił 0,41 (95% CI [0,29; 0,58]). Współczynnik ryzyka dla PFS zgodnie z oceną badacza w przypadku pacjentów z co najmniej 3 czynnikami ryzyka wynosił 0,38 (95% CI

[0,25; 0,59]). Wyniki ogólnego przeżycia pozostawały zgodne z wynikami obserwowanymi w analizie głównej.

Badanie SG035-0003

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ADCETRIS w monoterapii oceniano w głównym wieloośrodkowym, otwartym badaniu z jedną grupą badaną prowadzonym u 102 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym. Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby podano poniżej w Tabeli 16.

Tabela 16: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 2 fazy nawrotowego lub opornego na leczenie HL

Charakterystyka pacjentów	n = 102
Mediana wieku, lata (zakres)	31 lat (15-77)
Płeć	48 M (47%)/54 K (53%)
Stan ogólny w skali ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Wcześniejszy ASCT	102 (100%)
Wcześniejsze schematy chemioterapii	3,5 (1-13)
Czas od ASCT do pierwszego nawrotu po przeszczepieniu	6,7 miesiąca (0-131)
Histologiczne potwierdzenie choroby z ekspresją CD30	102 (100%)
Charakterystyka choroby	
Główna oporna na leczenie terapią pierwszego rzutu ^a	72 (71%)
Oporna na ostatnią terapię	43 (42%)
Objawy B w ocenie początkowej	35 (33%)
III stadium we wstępnym rozpoznaniu	27 (26%)
IV stadium we wstępnym rozpoznaniu	20 (20%)

^a. Pierwotny oporny na leczenie HL jest definiowany jako niepowodzenie osiągnięcia pełnej remisji lub progresja w ciągu 3 miesięcy od ukończenia terapii pierwszego rzutu.

Osiemnastu (18) pacjentów (18%) otrzymało 16 cykli produktu ADCETRIS; mediana liczby podanych cykli wynosiła 9 (zakres od 1 do 16).

Odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS oceniała Niezależna Komisja Opiniująca (NKO) wykorzystując Zmienione Kryteria Odpowiedzi w Chłoniakach Złośliwych (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą spiralnej TK klatki piersiowej, szyi, jamy brzusznej i miednicy, obrazów PET i danych klinicznych. Oceny odpowiedzi dokonywano po 2., 4., 7., 10., 13. i 16. cyklu, a za pomocą PET po 4. i 7. cyklu.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) w ocenie Niezależnej Komisji Opiniującej wynosił 75% (76 ze 102 pacjentów w grupie zakwalifikowanej do badania [ang. *intent-to-treat*, ITT]) a zmniejszenie guza nowotworowego uzyskano u 94% pacjentów. Całkowita remisja (ang. *complete remission*, CR) wynosiła 33% (34 z 102 pacjentów w populacji ITT). Mediana ogólnego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wynosiła 40,5 miesiąca (mediana czasu obserwacji [czas do zgonu lub ostatniego kontaktu] od podania pierwszej dawki wynosiła 35,1 miesiąca [zakres od 1,8 do 72,9+ miesiąca]). Szacowany współczynnik ogólnego przeżycia po 5 latach wynosił 41% (95% CI [31%, 51%]). Oceny badaczy generalnie były zgodne z niezależnym przeglądem badań obrazowych. Spośród leczonych pacjentów, 8 pacjentów z odpowiedzią zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia allo-SCT. Dodatkowe wyniki skuteczności podano w Tabeli 17.

Tabela 17: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym leczonych dawką 1,8 mg/kg produktu ADCETRIS co 3 tygodnie

Najlepszy wynik kliniczny (n = 102)	NKO n (%)	95% CI
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Całkowita remisja (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Częściowa remisja (PR)	42 (41)	Nie dotyczy
Odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Czas trwania odpowiedzi	Mediana wg NKO	95% CI
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR) ^a	6,7 miesiąca	3,6; 14,8
Całkowita remisja (CR)	27,9 miesiąca	10,8; BO ^b
Ogólne przeżycie		95% CI
Mediana	40,5 miesiąca	28,7; 61,9
Szacowany współczynnik 5-letniego ogólnego przeżycia	41%	31%, 51%

- a. Zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił 1,2+ miesiąca do 43+ miesiąca, a mediana czasu obserwacji od podania pierwszej dawki w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź według NKO wynosiła 9,0 miesięcy.
- b. Brak możliwości oceny.

Wewnątrzsobnicza analiza eksploracyjna wykazała, że u około 64% pacjentów z HL leczonych produktem ADCETRIS w ramach badania klinicznego SG035-0003, nastąpiła poprawa kliniczna mierzona jako dłuższy okres przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) choroby w porównaniu do ostatniej wcześniejszej terapii.

Spośród 35 pacjentów (33%) z objawami B w chwili włączenia, u 27 pacjentów (77%) ustąpiły wszystkie objawy B w medianie czasu 0,7 miesiąca od rozpoczęcia leczenia produktem ADCETRIS.

Dane zebrane od pacjentów z HL niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych

Badanie C25007

W grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL (n = 60), u których zastosowano uprzednio co najmniej jeden schemat chemioterapii i którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia komórek macierzystych ani chemioterapii wielolekowej w momencie rozpoczęcia leczenia produktem ADCETRIS, przeprowadzono badanie fazy IV. Kwalifikujący się pacjenci nie otrzymali wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła 7 (zakres od 1 do 16 cykli). Pacjentom podawano produkt ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie.

W czasie analizy głównej pierwszorzędnego punktu końcowego według NKO odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w populacji ITT wyniósł 50% (95% CI, 37; 63%). Najlepszy wynik kliniczny w postaci remisji całkowitej uzyskano u 7 pacjentów (12%); remisję częściową zaobserwowano u 23 pacjentów (38%). U tych 30 pacjentów mediana czasu do odpowiedzi, definiowanego jako czas od podania pierwszej dawki do remisji częściowej lub całkowitej w zależności od tego, która z nich wystąpi wcześniej, wyniosła 6 tygodni (zakres od 5 do 39 tygodni). Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi, definiowanej jako czas od podania pierwszej dawki do uzyskania najlepszego wyniku klinicznego w postaci remisji całkowitej lub częściowej, wyniosła 11 tygodni (zakres od 5 do 60 tygodni). U dwudziestu ośmiu pacjentów (47%) przeprowadzono następnie przeszczepienia komórek macierzystych po zastosowaniu cykli leczenia produktem ADCETRIS, których mediana wyniosła 7 (zakres od 4 do 16 cykli). Trzydziestu dwóch pacjentów (53%), u których nie przeprowadzono późniejszego przeszczepienia komórek macierzystych, również otrzymało cykle leczenia produktem ADCETRIS, których mediana wyniosła 7 (zakres od 1 do 16 cykli).

Spośród 60 uczestników badania 49 pacjentów (82%) otrzymało uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej, a 11 pacjentów (18%) otrzymało uprzednio 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej. Według NKO odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 51% (95% CI [36%, 66%]) w grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej i 45% (95% CI [17%, 77%]) w grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej. W grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej najlepszą odpowiedź w postaci remisji całkowitej uzyskano u 6 (12%) pacjentów; remisję częściową uzyskało 19 (39%) pacjentów. W grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej remisję całkowitą zaobserwowano u 1 pacjenta (9%), a remisję częściową u 4 pacjentów (36%). W grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia u 22 osób (45%) przeprowadzono następnie przeszczepienie komórek macierzystych. W grupie 11 pacjentów, którzy otrzymali uprzednio 1 schemat leczenia u 6 pacjentów (55%) przeprowadzono następnie przeszczepienie komórek macierzystych.

Dane zebrano także od pacjentów (n = 15) w badaniach 1 fazy dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej oraz od pacjentów (n = 26) w NPP, z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, u których nie przeprowadzono autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, a byli leczeni 1,8 mg/kg produktu ADCETRIS co 3 tygodnie.

Początkowa charakterystyka pacjentów wykazała niepowodzenie wielu wcześniejszych schematów chemioterapii (mediana 3, zakres od 1 do 7) przed pierwszym podaniem produktu ADCETRIS. U pięćdziesięciu dziewięciu procent (59%) pacjentów podczas wstępnej diagnozy stwierdzono chorobę w zaawansowanym stadium (III lub IV stadium).

Wyniki z badań 1 fazy i NPP wskazują, że u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL bez wcześniejszego ASCT, można uzyskać klinicznie istotną odpowiedź, o czym świadczą obiektywna, oceniana przez badaczy odpowiedź na poziomie 54% i całkowita remisja na poziomie 22% po 5 cyklach (mediana) produktem ADCETRIS.

Badanie SGN35-006 (badanie oceniające wznowienie leczenia)

Skuteczność wznowienia leczenia u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź (remisja całkowita lub częściowa) na leczenie produktem ADCETRIS oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym 2 fazy. Dwudziestu pacjentom z nawrotowym lub opornym na leczenie HL podawano ADCETRIS w dawce początkowej wynoszącej 1,8 mg/kg, a jednemu pacjentowi w dawce początkowej wynoszącej 1,2 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Mediana liczby cykli wyniosła 7 (zakres od 2 do 37 cykli). Spośród kwalifikujących się do oceny 20 pacjentów z HL w trakcie wznowionego leczenia produktem ADCETRIS u 6 pacjentów (30%) uzyskano całkowitą remisję, a u 6 pacjentów (30%) uzyskano remisję częściową, przy czym odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 60%. Mediana czasu utrzymania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 9,2 i 9,4 miesiące u pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (CR+PR) i całkowitą remisję.

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Badanie SGN35-014

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADCETRIS oceniono w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnej ślepej, podwójnie maskowanej próby, z randomizacją i aktywnym leczeniem w ramieniu kontrolnym z udziałem 452 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+ w skojarzeniu z cyklofosfamidem (C), doksorubicyną (H) i prednizonem (P) (CHP). Kryteria włączenia do badania wymagały ekspresji CD30 $\geq$ 10% w badaniu immunohistochemicznym. Do badania włączono wyłącznie pacjentów z podtypami PTCL z limfocytów CD30+, którzy kwalifikowali się do leczenia schematem CHOP (cyklofosfamid [C], doksorubicyna [H], winkrystyna [O] i prednizon [P]). Skojarzenie ADCETRIS +

CHP nie było oceniane we wszystkich podtypach PTCL. Podtypy PTCL włączone do badania podane są w Tabeli 18. Spośród 452 pacjentów, 226 zrandomizowano do leczenia produktem ADCETRIS w skojarzeniu z CHP, zaś 226 pacjentów zrandomizowano do leczenia schematem CHOP. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją dla ALK-dodatniego układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w porównaniu do wszystkich innych podtypów oraz według wartości Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ang. *International Prognostic Index*, IPI). Pacjenci byli leczeni produktem ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg mc. we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w ciągu 6 do 8 cykli + CHP (cyklofosfamid 750 mg/m² pc. co 3 tygodnie w infuzji dożylniej; doksorubicyna 50 mg/m² pc. co 3 tygodnie w infuzji dożylniej; prednizon 100 mg w dniach 1–5 każdego 3-tygodniowego cyklu, doustnie) przez 6–8 cykli. Mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 6 cykli (zakres: od 1 do 8 cykli); 70% pacjentów otrzymało 6 cykli leczenia, a 18% otrzymało 8 cykli leczenia. Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby podano w Tabeli 18.

Tabela 18: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu fazy 3 wcześniej nieleczonego PTCL (ITT i sALCL)

Charakterystyka pacjentów	Populacja ITT		Populacja sALCL ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediana wieku, lata (zakres)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Pacjenci ≥ 65 lat (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Płeć męska, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Stan ogólny w skali ECOG, 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)
Charakterystyka choroby				
Rozpoznanie, według oceny lokalnej, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-dodatni	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-ujemny	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Chłoniak z obwodowych limfocytów T (PTCL), nieokreślony			ND	ND
Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL)	30 (13)	24 (11)	ND	ND
Białaczka/chłoniak T-komórkowy dorosłych (ATLL)	4 (2)	3 (1)	ND	ND
Chłoniak T-komórkowy związany z enteropatią (EATL)	1 (0)	2 (1)	ND	ND
Mediana czasu od rozpoznania do podania pierwszej dawki, miesiące (zakres)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Stadium choroby w momencie wstępnego rozpoznania PTCL, n (%)				
I stadium	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
II stadium	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
III stadium	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
IV stadium	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
wartość Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI)				
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)
Zajęcie tkanek pozawęzłowych w momencie rozpoznania, n (%)				
≤ 1 miejsc	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 miejsc	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Zajęcie szpiku kostnego chłoniakiem w biopsji wyjściowej, n (%)				
Tak	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nie	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 r.

^b Dotyczy pacjentów z lokalnie rozpoznanym sALCL.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w SGN35-014 był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego NKO (ang. *Independent Review Facility*, IRF) zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub otrzymania kolejnego leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia choroby resztkowej lub progresji, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze. Otrzymanie po leczeniu radioterapii konsolidującej lub chemioterapii w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej lub konsolidującego przeszczepienia autologicznego lub allogenicznego komórek macierzystych nie było uważane za progresję choroby ani za rozpoczęcie nowego leczenia przeciwnowotworowego.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia wolny od progresji (ang. PFS) według NKO u pacjentów z centralnie potwierdzonym układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. sALCL), całkowitej remisji według NKO po zakończeniu badanego leczenia oraz ogólne przeżycie i odsetek obiektywnych odpowiedzi wg NKO, po zakończeniu badanego leczenia, który został przetestowany za pomocą procedury testowej o ustalonej sekwencji po uzyskaniu znamienności statystycznej dla PFS w ocenie NKO.

Główny punkt końcowy i kontrolowane poziomem istotności kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, które były ocenione hierarchicznie, zostały spełnione. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji według NKO w populacji ITT wyniosła 48,2 miesiąca w grupie otrzymującej produkt ADCETRIS w skojarzeniu z CHP w porównaniu do 20,8 miesiąca w grupie otrzymującej CHOP. Stratyfikowany współczynnik ryzyka wynosił 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), wskazując na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń PFS o 29% w grupie otrzymującej produkt ADCETRIS w skojarzeniu z CHP w porównaniu do grupy otrzymującej CHOP. Stratyfikowany współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia wynosił 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), co odpowiada 34% zmniejszeniu ryzyka zdarzenia OS dla skojarzenia ADCETRIS + CHP w porównaniu z CHOP.

PFS wg NKO dla pacjentów z centralnie potwierdzonym sALCL był z góry określonym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Mediana PFS wg NKO wynosiła 55,7 miesiąca w ramieniu ADCETRIS + CHP wobec 54,2 miesiąca w ramieniu CHOP. Stratyfikowany współczynnik ryzyka wynosił 0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), co było zgodne ze statystycznie znamionym 41% zmniejszeniem ryzyka zdarzeń PFS w ramieniu ADCETRIS + CHP w porównaniu z ramieniem CHOP (wartość $p = 0,003$), patrz Rycina 6 i Tabela 19.

Analizy podgrup przeprowadzono w przypadku pacjentów z lokalnie rozpoznany sALCL. Stratyfikowany współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia wynosił 0,54 (95% CI: 0,34; 0,87), co odpowiada 46% zmniejszeniu ryzyka zdarzenia OS dla skojarzenia ADCETRIS + CHP w porównaniu z CHOP, patrz Rycina 7. Po zakończeniu leczenia odsetek CR wg NKO wynosił 71,0% dla pacjentów w ramieniu ADCETRIS + CHP w porównaniu do 53,2% dla pacjentów w ramieniu CHOP, z różnicą 17,7% (95% CI: 7,2%; 28,3%). Po zakończeniu leczenia odsetek ORR wg NKO wynosił 87,7% dla pacjentów w ramieniu ADCETRIS + CHP w porównaniu do 70,8% dla pacjentów w ramieniu CHOP, z różnicą 16,9% (95% CI: 8,1%; 25,7%). W podgrupie pacjentów z ALK-dodatnim sALCL i ALK-ujemnym sALCL, stratyfikowany współczynnik ryzyka dla PFS wg NKO wynosił, odpowiednio, 0,29 (95% CI: 0,11; 0,79) i 0,65 (95% CI: 0,44; 0,95).

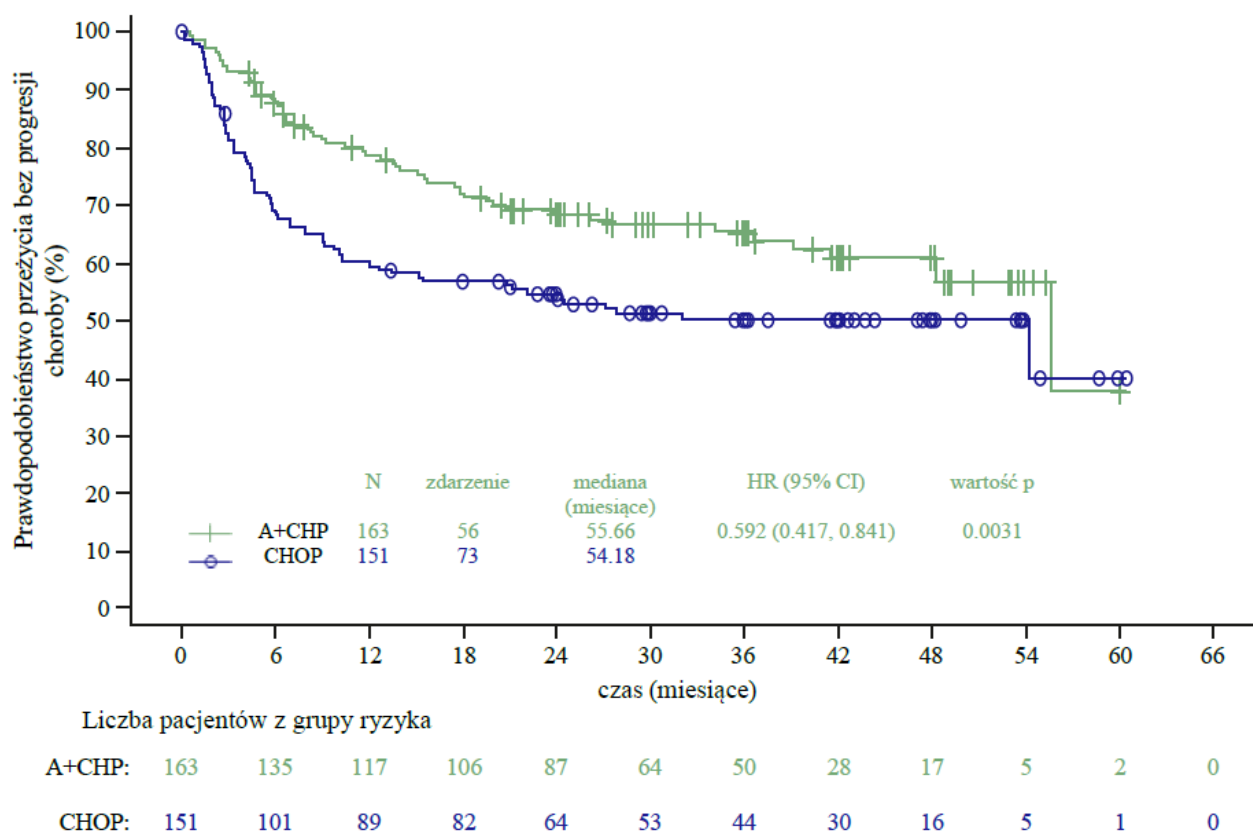
Tabela 19: Wyniki skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL leczonych produktem ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu (analiza pierwszorzędowa)

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
Czas przeżycia wolny od progresji według NKO		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	55,66 (48,20; NE)	54,18 (13,44; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
wartość p ^c	0,0031	
Szacowany PFS (95% CI) ^d w ciągu:		
6 miesięcy	88,0% (81,8%; 92,2%)	68,4% (60,3%; 75,2%)
12 miesięcy	78,7% (71,4%; 84,4%)	60,3% (51,9%; 67,6%)
24 miesiące	68,4% (60,4%; 75,2%)	53,9% (45,5%; 61,5%)
36 miesięcy	65,5% (57,1%; 72,7%)	50,2% (41,6%; 58,1%)
Ogólne przeżycie (OS) ^e		
Liczba zgonów (%)	29 (18)	44 (29)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,54 (0,34; 0,87)	
wartość p ^{c, f}	0,0096	
Odsetek całkowitych remisji (CR) ^g		
% (95% CI)	71% (63,3%; 77,8%)	53% (45,0%; 61,3%)
wartość p ^{f, h}	0,0004	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) ^g		
% (95% CI)	88% (81,6%; 92,3%)	71% (62,9%; 77,8%)
wartość p ^{f, h}	< 0,0001	

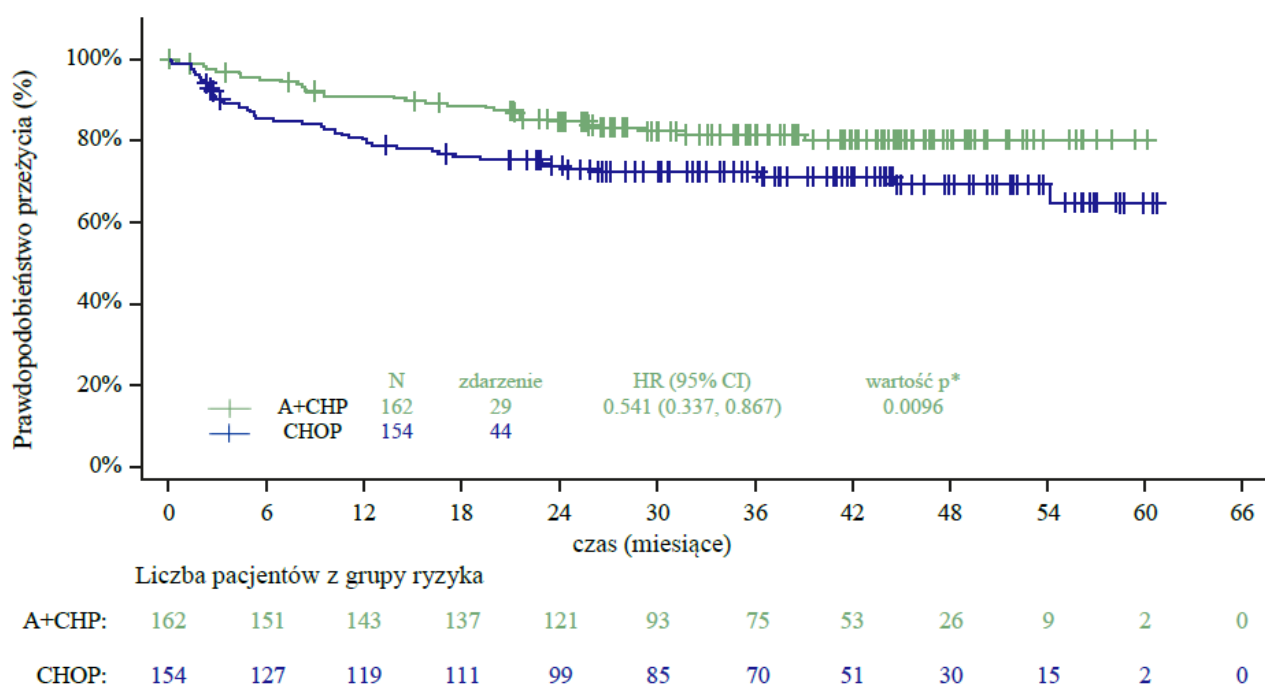
CR = całkowita remisja; NKO = Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Facility*, IRF); NE: Nie oszacowano; ORR = Odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS = czas przeżycia wolny od progresji.

- a Wartość PFS wg NKO wyliczona została na podstawie pacjentów z centralnie potwierdzonym sALCL, gdzie n = 163 pacjentów było w ramieniu A+CHP, a n = 151 w ramieniu CHOP. OS, CR i ORR wyliczono na podstawie pacjentów z miejscowo rozpoznany sALCL
- b Współczynnik ryzyka (A + CHP / CHOP) i 95% przedziały ufności są oparte na stratyfikowanym modelu proporcjonalnej regresji hazardu Coxa z czynnikami stratyfikacji (ALK-dodatni sALCL w porównaniu do pozostałych postaci i wyjściowej oceny wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego [IPI]). Współczynnik ryzyka < 1 sprzyja grupie otrzymującej A+CHP.
- c Wartość p oblicza się za pomocą stratyfikowanego testu logarytmicznego rang.
- d Odsetek PFS jest szacowany za pomocą metody Kaplana-Meiera, zaś 95% CI oblicza się za pomocą logarytmu uzupełniającego metodę transformacji.
- e Mediana czasu obserwacji ogólnego przeżycia w grupie otrzymującej produkt leczniczy ADCETRIS w skojarzeniu z CHP wyniosła 38,5 miesiąca; w grupie otrzymującej CHOP wyniosła 41,0 miesięcy.
- f Wartość p nie jest skorygowana względem porównań wielokrotnych.
- g Odpowiedź według Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej 2007 r. po zakończeniu leczenia.
- h Wartość p oblicza się za pomocą stratyfikowanego testu Cochra-Mantela-Haenszela.

Rycina 6: Czas przeżycia wolny od progresji według NKO w populacji sALCL (ADCETRIS + CHP vs CHOP) (analiza pierwszorzędowa)



Rycina 7: Czas ogólnego przeżycia według NKO w populacji sALCL (ADCETRIS + CHP vs CHOP) (analiza pierwszorzędowa)

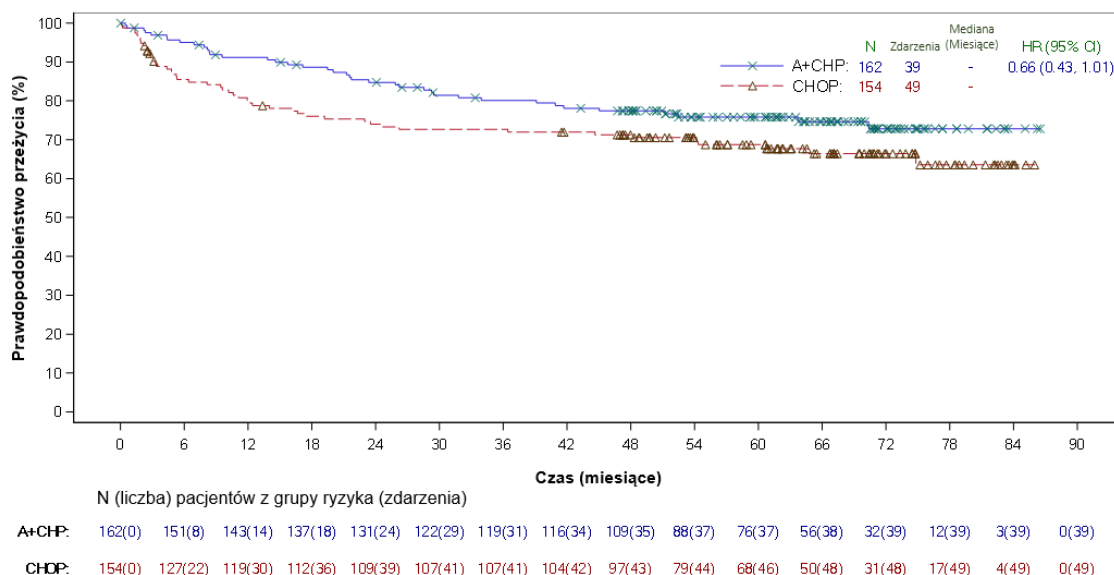


* Wartość p dla całkowitego przeżycia nie jest skorygowana względem porównań wielokrotnych.

Po zamknięciu badania, po ponad 7 latach od czasu włączenia do badania pierwszego pacjenta, PFS zgodnie z oceną badacza w populacji ITT wykazywało zmniejszenie o 30% ryzyka wystąpienia zdarzenia PFS w grupie ADCETRIS + CHP w porównaniu do pacjentów leczonych CHOP (HR = 0,70 [95% CI (0,53; 0,91)]). PFS zgodnie z oceną badacza w populacji sALCL wykazało zmniejszenie o 45% ryzyka wystąpienia zdarzenia PFS w grupie ADCETRIS + CHP w porównaniu do pacjentów leczonych CHOP (HR = 0,55 [95% CI (0,39; 0,79)]).

Po zamknięciu badania ogólne wyniki przeżycia nadal wykazywały korzyści i były zgodne z wynikami zgłoszonymi podczas analizy pierwszorzędowej. Ogólne wyniki przeżycia w populacji ITT wskazują zmniejszenie o 28% ryzyka zgonu w grupie ADCETRIS + CHP w porównaniu do pacjentów leczonych CHOP (HR = 0,72 [95% CI (od 0,53 do 0,99)]). Ogólne wyniki przeżycia w populacji sALCL wskazują zmniejszenie o 34% ryzyka zgonu w grupie ADCETRIS + CHP w porównaniu do pacjentów leczonych CHOP (HR = 0,66 [95% CI (0,43; 1,01)]), patrz Rycina 8

Rycina 8: Czas ogólnego przeżycia w populacji sALCL (ADCETRIS + CHP vs CHOP) (zamknięcie badania)



Badanie SG035-0004

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ADCETRIS w monoterapii oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu z jedną grupą badaną prowadzonym u 58 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL. Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby podano poniżej w Tabeli 20.

Tabela 20: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 2 fazy nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

Charakterystyka pacjentów	n = 58
Mediana wieku, lata (zakres)	52 lata (14-76)
Płeć	33 M (57%)/25 K (43%)
Stan ogólny w skali ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Wcześniejszy ASCT	15 (26%)
Wcześniejsze schematy chemioterapii (zakres)	2 (1-6)
Histologiczne potwierdzenie choroby z ekspresją CD30	57 (98%)
Anaplastyczny chłoniak bez ekspresji ALK	42 (72%)
Charakterystyka choroby	
Główna oporna na leczenie terapią pierwszego rzutu ^b	36 (62%)
Oporna na ostatnią terapię	29 (50%)
Nawrót po ostatniej terapii	29 (50%)
Objawy B w ocenie początkowej	17 (29%)
III stadium we wstępnym rozpoznaniu	8 (14%)
IV stadium we wstępnym rozpoznaniu	21 (36%)

- a. U jednego pacjenta stwierdzono stan ogólny 2 w skali ECOG w ocenie początkowej przed badaniem, zabroniony w protokole i odnotowany jako niespełnianie kryteriów włączenia.
- b. Pierwotnie oporny na leczenie sALCL jest definiowany jako niepowodzenie osiągnięcia pełnej remisji lub progresja w ciągu 3 miesięcy od ukończenia terapii pierwszego rzutu.

Mediana czasu od pierwotnego rozpoznania sALCL do podania pierwszej dawki produktu ADCETRIS wynosiła 16,8 miesiąca.

Dziesięciu (10) pacjentów (17%) otrzymało 16 cykli produktu ADCETRIS; mediana liczby podanych cykli wynosiła 7 (zakres od 1 do 16).

Odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS oceniała Niezależna Komisja Opiniująca wykorzystując Zmienione Kryteria Odpowiedzi w Chłoniakach Złośliwych (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą spiralnej TK klatki piersiowej, szyi, jamy brzusznej i miednicy, obrazów PET i danych klinicznych. Oceny odpowiedzi dokonywano po 2., 4., 7., 10., 13. i 16. cyklu, a za pomocą PET po 4. i 7. cyklu.

ORR według NKO wynosił 86% (50 z 58 pacjentów w populacji ITT). CR wynosił 59% (34 z 58 pacjentów populacji ITT), a zmniejszenie guza nowotworowego (dowolnego stopnia) uzyskano u 97% pacjentów. Szacowane ogólne przeżycie po 5 latach wynosiło 60% (95% CI [47%, 73%]). Mediana czasu obserwacji (czas do zgonu lub ostatniego kontaktu) od podania pierwszej dawki wynosiła 71,4 miesiąca. Oceny badaczy generalnie były zgodne z niezależnym przeglądem badań obrazowych. Spośród leczonych pacjentów 9 pacjentów z odpowiedzią zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia SCT i 9 pacjentów z odpowiedzią zakwalifikowano do autologicznego przeszczepienia SCT. Dodatkowe wyniki skuteczności podano w Tabeli 21 i na Rycinie 9.

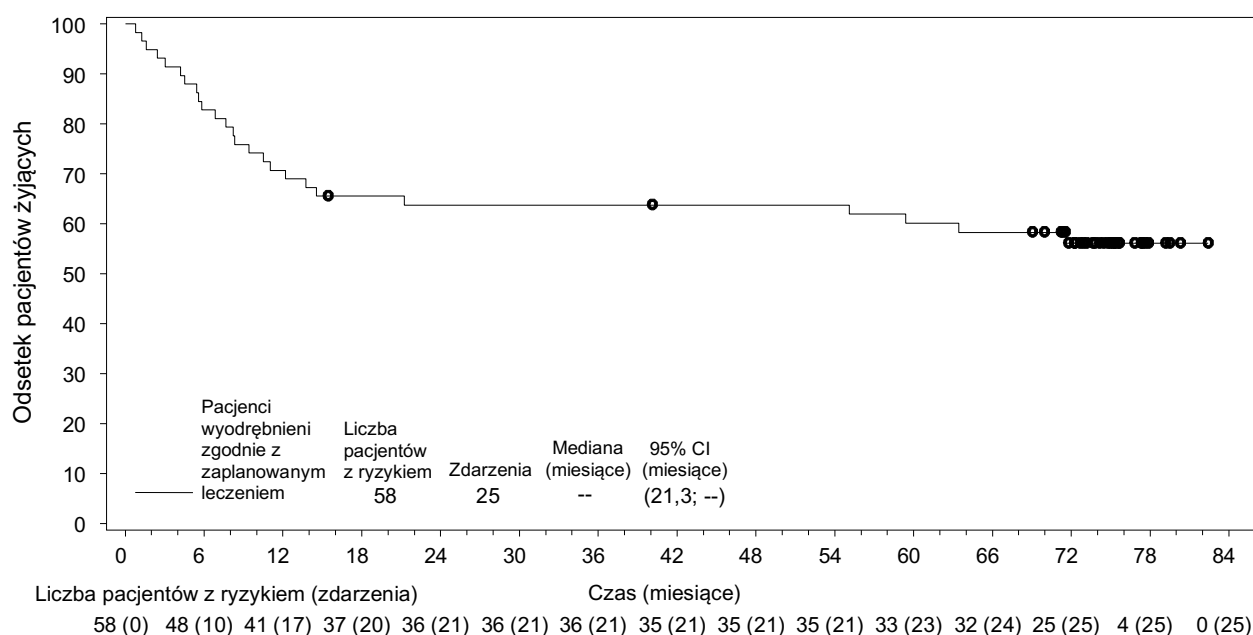
Tabela 21: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL leczonych dawką 1,8 mg/kg produktu ADCETRIS co 3 tygodnie

Najlepszy wynik kliniczny (n = 58)	NKO n (%)	95% CI
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Całkowita remisja (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Częściowa remisja (PR)	16 (28)	Nie dotyczy
Odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Czas trwania odpowiedzi	Mediana wg NKO	95% CI
Obiektywna odpowiedź (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Całkowita remisja (CR)	26,3	13,2; BO ^b
Czas przeżycia bez progresji	Mediana wg NKO	95% CI
Mediana	14,6	6,9; 20,6
Ogólne przeżycie	Mediana	95% CI
Mediana	Nieosiągnięta	21,3; BO ^b

a. Zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił od 0,1 miesiąca do 39,1+ miesiąca, a mediana czasu obserwacji od podania pierwszej dawki w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź według NKO, wynosiła 15,5 miesiąca.

b. Brak możliwości oceny.

Rycina 9: Wykres Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia



Wewnątrzsobnicza analiza wyników wykazała, że u około 69% pacjentów z sALCL leczonych produktem ADCETRIS w ramach badania klinicznego SG035-0004, nastąpiła poprawa kliniczna mierzona jako dłuższy okres przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do ostatniej wcześniejszej terapii.

Spośród 17 pacjentów (29%) z objawami B w chwili włączenia, u 14 pacjentów (82%) ustąpiły wszystkie objawy B w medianie czasu 0,7 miesiąca od rozpoczęcia leczenia produktem ADCETRIS.

Badanie C25006

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADCETRIS jako pojedynczego leku oceniano również w wieloośrodkowym, otwartym badaniu IV fazy, z jedną grupą leczenia, prowadzonym u 50 pacjentów z nawrotem lub opornym na leczenie sALCL. ORR według NKO wynosił 64% (32 z 50 pacjentów w populacji ITT). Mediana DOR według NKO nie została osiągnięta (95% CI 19,71 miesiąca, NE). Odsetek CR wynosił 30% (15 z 50 pacjentów w populacji ITT), a zmniejszenie guza nowotworowego (niezależnie od stopnia) uzyskano u 93% pacjentów kwalifikujących się do oceny. Mediana DOCR według NKO nie została osiągnięta (95% CI 10,61 miesiąca, NE). Oceny odpowiedzi były zasadniczo spójne między NKO a badaczem. Spośród leczonych pacjentów 13 pacjentów zakwalifikowano do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zbiórce dane z badań C25006 i SG035-0004 (n = 108) wykazują ORR według NKO na poziomie 76% (82 z 108 pacjentów w populacji ITT). Mediana DOR według NKO wynosiła 17,0 miesięcy (95% CI 12,62, 32,46). Odsetek CR wynosił 45% (49 z 108 pacjentów w populacji ITT), a zmniejszenie guza nowotworowego (niezależnie od stopnia) uzyskano u 96% pacjentów kwalifikujących się do oceny. Mediana DOCR według NKO wynosiła 26,3 miesiąca (95% CI 16,16, NE). Oceny odpowiedzi według NKO i badacza były zasadniczo spójne.

Badanie SGN35-006 (badanie oceniające ponowne leczenie)

Skuteczność ponownego leczenia u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź (remisja całkowita lub częściowa) na leczenie produktem ADCETRIS oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym 2 fazy. Siedmiu pacjentom z nawrotowym sALCL podawano ADCETRIS w dawce początkowej wynoszącej 1,8 mg/kg, a jednemu pacjentowi w dawce początkowej wynoszącej 1,2 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Mediana liczby cykli wyniosła 8,5 (zakres od 2 do 30 cykli). Spośród 8 pacjentów z sALCL, u 3 dwukrotnie powtórzono leczenie, przy czym łączna liczba cykli powtórnego leczenia wyniosła 11. Powtórzenie leczenia produktem ADCETRIS spowodowało całkowitą remisję u 6 pacjentów (55%) i częściową remisję u 4 pacjentów (36%), przy czym odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 91%. Mediana czasu utrzymania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 8,8 i 12,3 miesięcy u pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (CR+PR) i całkowitą remisję.

Skórny chłoniak T-komórkowy

Badanie C25001

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu ADCETRIS w monoterapii oceniono w kluczowym, otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 3 fazy przeprowadzonym z udziałem 128 pacjentów z histologicznie potwierdzonym CD30+ chłoniakiem skórnym T-komórkowym. Obecność ekspresji antygenu CD30 zdefiniowano jako stwierdzenie w co najmniej 10% ocenianych komórek limfoidalnych wzoru barwienia błony komórkowej, cytoplazmy i (lub) aparatu Golgiego w badaniu immunohistochemicznym (przeciwciała przeciwko CD30 Ventana [klon Ber-H2]). Pacjentów z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego (MF) lub pierwotnie skórno-lymforeaktywnego z dużych komórek T (pcALCL) uznano za kwalifikujących się do badania. Pacjentów pogrupowano zgodnie z podtypami choroby i randomizowano w stosunku 1:1 do grupy pacjentów leczonych produktem ADCETRIS albo grupy pacjentów leczonych metotreksatem lub beksarotenem wedle uznania lekarza. Pacjenci z pcALCL otrzymali uprzednio schemat radioterapii lub co najmniej 1 uprzednie leczenie systemowe, zaś pacjenci z MF otrzymali co najmniej 1 uprzednie leczenie systemowe. Pacjentów z równoczesnym rozpoznaniem układowego ALCL, zespołem Sezary'ego i chłoniaka innego niż chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina) (za wyjątkiem grudkowatości limfoidalnej [LyP]) wyłączono z badania. Pacjentów leczono produktem ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg podawanym dożylnie przez 30 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 16 cykli leczenia lub maksymalnie 48 tygodni, wedle uznania lekarza. Mediana liczby cykli leczenia u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS wyniosła około 12 cykli. Wśród pacjentów leczonych wedle uznania lekarza mediana czasu trwania leczenia (liczba cykli) u pacjentów otrzymujących beksaroten

wyniosła około 16 tygodni (5,5 cykli), zaś u pacjentów otrzymujących metotreksat 11 tygodni (3 cykle). Tabela 22 przedstawia podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentów i choroby.

Tabela 22: Podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 3 fazy prowadzonym z udziałem pacjentów z CTCL (populacja ITT)

Charakterystyka pacjentów	ADCETRIS n = 64	Wybór lekarza (metotreksat lub beksaroten) n = 64
Mediana wieku (zakres)	62 lata (22-83)	58,5 roku (22-83)
Pacjenci w wieku ≥ 65 lat (%)	28 (44%)	24 (38%)
Płeć (%)	33M (52%)/31K (48%)	37M (58%)/27K (42%)
Stan ogólny w skali ECOG (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Charakterystyka choroby		
Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia (zakres)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Mediana liczby schematów leczenia celowanego bezpośrednio na skórę (zakres)	1 (0-6)	1 (0-9)
Mediana liczby schematów leczenia systemowego (zakres)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n(%)	48 (75)	49 (77)
Stadium wczesne (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Stadium zaawansowane (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n(%)	16 (25)	15 (23)
Tylko skóra	9 (56)	11 (73)
Choroba pozaskórna	7 (44)	4 (27)

^a Jeden pacjent w każdym ramieniu badania miał niepełne dane dotyczące zaawansowania choroby, które nie zostały ujęte w tabeli.

W populacji ITT do najczęstszych wcześniejszych schematów leczenia celowanego bezpośrednio na skórę należały radioterapia (64%), fototerapia (48%) i miejscowe leki steroidowe (17%), zaś do najczęstszych wcześniejszych schematów leczenia systemowego należały chemioterapia (71%), immunoterapia (43%) i leczenie beksarotenem (38%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi, które trwały co najmniej 4 miesiące (ORR4) (czas od pierwszej odpowiedzi do ostatniej odpowiedzi wynosił co najmniej 4 miesiące), zgodnie z niezależną oceną przeprowadzoną przez Global Response Score (GRS) obejmującą ocenę stanu skóry (modyfikowane narzędzie oceny ważonej ciężkością [mSWAT] zgodnie z oceną badacza), ocenę radiograficzną węzłów i narządów wewnętrznych, i wykrycie krążących komórek Sezary'ego (Olsen 2011). Tabela 23 przedstawia wyniki dla ORR4 i pozostałe kluczowe drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 23: Wyniki badania skuteczności u pacjentów z CTCL leczonych produktem ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg podawanym co 3 tygodnie (populacja ITT)

	ADCETRIS (n = 64)	Wybór lekarza (metatreksat lub beksaroten) n = 64
Odsetek obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (ORR4) wg NKO		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Różnica procentowa (95% CI)		43,8 (29,1; 58,4)
Wartość p		< 0,001
Odpowiedź całkowita (CR) wg NKO		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Różnica procentowa (95% CI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Skorygowana wartość p ^a		0,0046
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) wg NKO		
Mediana (miesiące)	16,7	3,5
Współczynnik ryzyka		0,270
95% CI		(0,17; 0,43)
Skorygowana wartość p ^a		< 0,001

^a Wyliczono z ważonej procedury Holma.

Analizy ORR4 według NKO w uprzednio wyszczególnionych podgrupach pacjentów przeprowadzono według podtypu CTCL, leczenia wybranego przez lekarza, początkowego stanu w skali ECOG, wieku, płci i regionu geograficznego. Analizy wykazały zgodną tendencję dotyczącą korzyści u pacjentów otrzymujących produkt ADCETRIS względem pacjentów otrzymujących leczenie wybrane przez lekarza. W grupie pacjentów leczonych produktem ADCETRIS ORR4 wyniosła 50% i 75% porównaniu z 10,2% i 20% odpowiednio u pacjentów z MF i pcALCL leczonych zgodnie z decyzją lekarza.

Nie obserwowano znaczących różnic w jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza EuroQol oceniającego pięć wymiarów jakości życia [EQ-5D] i ankiety funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – ogólna [FACT-G]) między grupami leczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADCETRIS oceniono w dwóch dodatkowych otwartych badaniach przeprowadzonych w grupie 108 pacjentów z nawrotowym CTCL CD30+ (włączając MF i pcALCL, jak również SS, LyP i CTCL o mieszanej histologii), niezależnie od poziomu ekspresji CD30. Pacjentów leczono produktem leczniczym ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg podawanej dożylnie przez 30 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 16 cykli leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące z tych badań były zgodne z wynikami badania C25001. Odsetek całkowitych odpowiedzi na MF wynosił 54-66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; i CTCL o mieszanej histologii, 82-85%.

Dzieci i młodzież

Terapia skojarzona C25004

Bezpieczeństwo stosowania i działanie przeciwnowotworowe produktu leczniczego ADCETRIS oceniono w otwartym badaniu wieloośrodkowym u 59 dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z zaawansowaną, klasyczną postacią chłoniaka CD30+ HL, u których wcześniej nie stosowano leczenia w skojarzeniu z chemioterapią (doksorubicyna [A], winblastyna [V] i dakarbazyna [D] [AVD]). U wszystkich pacjentów potwierdzono histologicznie chorobę z ekspresją CD30. U pięćdziesięciu dziewięciu procent pacjentów (n = 35) obecne były pozawęzłowe ogniska choroby. Każde z 59 dzieci otrzymywało leczenie w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu obejmujące dawkę 48 mg/m² pc. produktu leczniczego ADCETRIS podawanego w postaci infuzji dożylnej trwającej 30 minut + doksorubicynę w dawce 25 mg/m² pc., winblastynę w dawce 6 mg/m² pc. i dakarbazynę w dawce

375 mg/m² pc. Dawkę produktu leczniczego ADCETRIS dobierano na podstawie powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) w celu dopasowania do obserwowanych ekspozycji farmakokinetycznych u osób dorosłych w badaniu C25003. Nie osiągnięto maksymalnej dopuszczalnej dawki u dzieci i młodzieży (ang. maximum tolerated dose, MTD). U większości pacjentów (88%) uzyskano obiektywną odpowiedź na podstawie oceny IRF (ang. Independent Radiology Facility, niezależna komisja oceniająca wyniki badań radiologicznych) w czasie ZL, przy czym 76% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (ang. complete response, CR). Żaden pacjent nie zmarł. Po zakończeniu 6. cyklu leczenia łącznie 13 pacjentów (22%) z populacji objętej analizą bezpieczeństwa stosowania otrzymało napromienianie.

Monoterapia C25002

Bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne i działanie przeciwnowotworowe produktu ADCETRIS oceniono u 36 dzieci (w wieku 7-17 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (dzieci w wieku od 7 do 11 lat, n = 12 i młodzież w wieku od 12 do 17 lat, n = 24) w otwartym, wieloośrodkowym badaniu I/II fazy z zastosowaniem leku w monoterapii z eskalacją dawki (C25002). W I fazie badania oceniono profil bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8), oznaczono maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) u dzieci i młodzieży i (lub) dawkę zalecaną w badaniach II fazy (ang. *recommended phase 2 dose*, RP2D) oraz oceniono właściwości farmakokinetyczne produktu ADCETRIS (patrz punkt 5.2). W badaniu fazy I uczestniczyło trzech pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL leczonych brentuksymabem vedotin w dawce 1,4 mg/kg i dziewięciu pacjentów (w tym siedmiu z nawrotowym lub opornym na leczenie HL oraz dwóch z sALCL) leczonych produktem ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg. Nie uzyskano maksymalnej tolerowanej dawki (MTD). Dawkę zalecaną w badaniu fazy II (RP2D) oznaczono jako 1,8 mg/kg. W całym badaniu leczono brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg łącznie szesnastu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i siedemnastu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL, spośród których u dziesięciu wystąpił pierwszy nawrót choroby. Odsetek ogólnych odpowiedzi (ang. *best overall response rate*, ORR) według NKO (ang. *Independent Review Facility*, IRF) przeanalizowano w badaniach obu faz przy dawce zalecanej dla badania II fazy. Spośród 33 pacjentów, którzy otrzymali dawkę zalecaną w badaniu fazy II (RP2D), 32 pacjentów kwalifikowało się do oceny pod kątem odpowiedzi. U kwalifikujących się do oceny pod kątem odpowiedzi pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47%, 53% u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL i 60% pacjentów z sALCL, u których wystąpił pierwszy nawrót. U ośmiu pacjentów z HL i dziewięciu pacjentów z sALCL po leczeniu produktem ADCETRIS wykonano SCT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Monoterapia

Farmakokinetykę brentuksymabu vedotin oceniano w badaniach 1 fazy i w analizie danych farmakokinetycznych populacji 314 pacjentów. We wszystkich badaniach klinicznych brentuksymab vedotin podawano jako wlew dożylny.

Maksymalne stężenia brentuksymabu vedotin ADC zwykle obserwowano pod koniec wlewu lub podczas punktów czasowych pobierania próbek najbliższych zakończeniu wlewu. Zmniejszenie wielowykładnicze w zakresie stężenia ADC w surowicy obserwowano przy okresie półtrwania w fazie końcowej wynoszącym od 4 do 6 dni. Ekspozycja była w przybliżeniu proporcjonalna do dawek. Minimalną lub brak kumulacji ADC obserwowano po wielokrotnym podaniu dawek po zakończeniu schematu podawania co 3 tygodnie, co było zgodne z szacunkowym okresem półtrwania w fazie końcowej. Typowo C_{max} i AUC ADC po pojedynczym podaniu 1,8 mg/kg w badaniu 1 fazy wynosiły odpowiednio około 31,98 µg/ml i 79,41 µg/ml x dobę.

MMAE jest głównym metabolitem brentuksymabu vedotin. Mediany C_{max}, AUC i T_{max} MMAE po pojedynczym podaniu ADC w dawce 1,8 mg/kg w badaniu 1 fazy wynosiły odpowiednio około

4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dobę i 2,09 dnia. Obserwowana ekspozycja na MMAE malała po podaniu wielokrotnym brentuksymabu vedotin do około 50%-80% wartości ekspozycji po pierwszej dawce. MMAE jest następnie metabolizowany głównie do równie silnego metabolitu; niemniej ekspozycja na ten metabolit jest o jeden rząd wielkości mniejsza niż ekspozycja na MMAE. Dlatego metabolit ten nie ma prawdopodobnie znaczącego wpływu na ogólnoustrojowe efekty działania MMAE.

W pierwszym cyklu większa ekspozycja na MMAE wiązała się z bezwzględnym zmniejszeniem liczby neutrofili.

Terapia skojarzona

Farmakokinetykę produktu leczniczego ADCETRIS w skojarzeniu z AVD oceniano w pojedynczym badaniu 3 fazy z udziałem 661 pacjentów. Analiza farmakokinetyki w populacji wykazała, że farmakokinetyka produktu leczniczego ADCETRIS w skojarzeniu z AVD była spójna z farmakokinetyką w monoterapii.

Po wielokrotnym podaniu brentuksymabu vedotin we wlewie dożylnym w dawce 1,2 mg/kg co dwa tygodnie maksymalne stężenie ADC w surowicy krwi obserwowano bezpośrednio przed zakończeniem wlewu, zaś eliminacja wykazała wielowykładniczy spadek o czasie $t_{1/2z}$ wynoszącym około 4 do 5 dni. Maksymalne stężenia MMAE w osoczu obserwowano około 2 dni po zakończeniu wlewu i wykazywały one jednowykładniczy spadek czasu $t_{1/2z}$ wynoszący około 3 do 4 dni.

Po wielokrotnym podaniu brentuksymabu vedotin we wlewie dożylnym w dawce 1,2 mg/kg co dwa tygodnie średnie stężenia ADC i MMAE w stanie stacjonarnym osiągnęto w 3. cyklu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego właściwości farmakokinetyczne ADC nie zmieniały się w czasie. Akumulacja ADC (według oceny AUC_{14D} między 1. a 3. cyklem leczenia) była 1,27-krotna. Ekspozycja MMAE (według oceny AUC_{14D} między 1. a 3. cyklem leczenia) zmniejszała się w czasie o około 50%.

Farmakokinetykę produktu leczniczego ADCETRIS w skojarzeniu z CHP oceniano w pojedynczym badaniu 3 fazy z udziałem 223 pacjentów (SGN35-014). Po podaniu we wlewie dożylnym wielokrotnej dawki produktu leczniczego ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg, co 3 tygodnie, właściwości farmakokinetyczne ADC i MMAE były podobne do tych w monoterapii.

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego ADCETRIS w schemacie leczenia BrECADD.

Dystrybucja

In vitro wiązanie MMAE z białkami ludzkiego osocza wynosi 68-82%. Nie jest prawdopodobne, aby MMAE wypierał lub był wypierany przez produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami. *In vitro* MMAE był substratem P-gp i nie był inhibitorem P-gp w stężeniach klinicznych.

U ludzi średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła około 6-10 l w przypadku ADC. Na podstawie szacunkowej oceny farmakokinetyki populacji typowa pozorna centralna objętość dystrybucji MMAE wynosiła odpowiednio 35,5 l.

Metabolizm

Oczekuje się katabolizmu ADC jako białka z odzyskiem lub eliminacją aminokwasów będących komponentami.

Dane z badań *in vivo* u zwierząt i ludzi sugerują, że jedynie mała część MMAE uwalniana z brentuksymabu vedotin podlega metabolizmowi. Nie mierzono stężeń metabolitów MMAE w osoczu ludzkim. Wykazano, że co najmniej jeden metabolit MMAE jest czynny *in vitro*.

MMAE jest substratem cytochromu CYP3A4 i prawdopodobnie CYP2D6. Dane z badań *in vitro* wskazują, że metabolizm MMAE zachodzi głównie za pośrednictwem oksydacji przez CYP3A4/5.

Badania *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że MMAE hamuje jedynie CYP3A4/5 w stężeniach dużo większych niż osiągnięte podczas klinicznego stosowania produktu leczniczego. MMAE nie hamuje innych izoform.

MMAE nie indukował ważnych enzymów CYP450 w podstawowych hodowlach ludzkich hepatocytów.

Eliminacja

ADC jest eliminowany poprzez katabolizm przy typowym szacunkowym CL i okresie półtrwania wynoszącym odpowiednio 1,5 l/dobę i 4-6 dni.

Eliminację MMAE ogranicza szybkość uwalniania z ADC, typowy pozorny CL i okres półtrwania MMAE wynosił odpowiednio 19,99 l/dobę i 3-4 dni.

Badanie wydalania wykonano u pacjentów otrzymujących dawkę 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin. W przybliżeniu 24% z łącznie podanego MMAE jako części ADC podczas wlewu brentuksymabu vedotin odzyskano zarówno w moczu jak i w kale w okresie 1 tygodnia. Z odzyskanego MMAE, w przybliżeniu 72% odzyskano w kale. Mniejsza ilość MMAE (28%) była wydalana w moczu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że stężenie albuminy w surowicy w pomiarze wyjściowym było istotną zmienną klirensu MMAE. Analiza wykazała, że klirens MMAE był 2-krotnie mniejszy u pacjentów z niskim stężeniem albuminy w surowicy < 3,0 g/dl w porównaniu do pacjentów ze stężeniem albuminy w surowicy w granicach normy.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu oceniano farmakokinetykę brentuksymabu vedotin i MMAE po podaniu 1,2 mg/kg produktu ADCETRIS pacjentom z łagodnymi (klasa A wg Child-Pugh; n = 1), umiarkowanymi (klasa B wg Child-Pugh; n = 5) i ciężkimi (klasa C wg Child-Pugh; n = 1) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na MMAE zwiększała się około 2,3-krotnie (90% CI 1,27-4,12-krotnie) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu oceniano farmakokinetykę brentuksymabu vedotin i MMAE po podaniu 1,2 mg/kg produktu ADCETRIS pacjentom z łagodnymi (n = 4), umiarkowanymi (n = 3) i ciężkimi (n = 3) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ekspozycja na MMAE zwiększała się około 1,9-krotnie (90% CI 0,85-4,21-krotnie) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie obserwowano żadnego wpływu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetykę populacyjną brentuksymabu vedotin oceniano w różnych badaniach, w tym w analizie danych 380 pacjentów w wieku do 87 lat (34 pacjentów w wieku $\geq 65 < 75$ i 17 pacjentów w wieku ≥ 75). Ponadto oceniano farmakokinetykę w populacji pacjentów otrzymujących brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD, w tym dane pochodzące od 661 pacjentów w wieku poniżej 82 lat (42 pacjentów w wieku $\geq 65 < 75$ lat i 17 pacjentów w wieku ≥ 75 lat). W każdym przypadku przeanalizowano wpływ wieku na farmakokinetykę i nie stanowił on znaczącej zmiennej.

Monoterapia
C25002

Właściwości farmakokinetyczne brentuksymabu vedotin ADC i MMAE po 30-minutowym wlewie dożylnym brentuksymabu vedotin w dawce 1,4 mg/kg lub 1,8 mg/kg podawanym co 3 tygodnie oceniono w badaniu klinicznym fazy I/II przeprowadzonym na grupie 36 pacjentów w populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 7 do 17 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (dzieci w wieku od 7 do 11 lat, n = 12 i młodzież w wieku od 12 do 17 lat, n = 24) (patrz punkt 1). $C_{\max}$ ADC obserwowano zwykle pod koniec wlewu lub w próbce pobieranej najbliżej końca wlewu. Wielowykładniczy spadek stężenia ADC w surowicy zaobserwowano w końcowej fazie okresu półtrwania wynoszącej około 4 do 5 dni. Ekspozycje były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki, przy czym, w populacji badania, zaobserwowano tendencję do mniejszych ekspozycji na ADC u pacjentów młodszych o mniejszej masie ciała. Mediana ADC AUC u dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu była odpowiednio mniejsza o około 14% i 3% w porównaniu do pacjentów dorosłych, podczas gdy ekspozycja na MMAE była odpowiednio niższa o 53% i wyższa o 13% w porównaniu do pacjentów dorosłych. Mediany $C_{\max}$ i AUC ADC po jednorazowym podaniu dawki 1,8 mg/kg wyniosły odpowiednio 29,8 $\mu\text{g/ml}$ and 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$ u pacjentów w wieku poniżej 12 lat oraz 34,4 $\mu\text{g/ml}$ i 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$ u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Mediany $C_{\max}$ AUC i $T_{\max}$ MMAE po jednorazowym podaniu dawki 1,8 mg/kg wyniosły odpowiednio 3,73 ng/ml, 17,3 ng*dobę/ml i 1,92 doby u pacjentów w wieku poniżej 12 lat oraz 6,33 ng/ml, 42,3 ng*dobę/ml i 1,82 doby u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Zaobserwowano tendencję do zwiększenia klirensu brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży z potwierdzonym dodatnim wynikiem ADA. Utrzymujący się dodatni wynik ADA nie został stwierdzony u żadnego z pacjentów w wieku (0 z 11), a w grupie wiekowej 12 lat i powyżej wystąpił u dwóch pacjentów (2 z 23).

Terapia skojarzona
C25004

Farmakokinetyka brentuksymabu vedotin ADC i MMAE po infuzji dożylną BV podawanej w dawce 48 mg/m² pc. przez 30 minut co 2 tygodnie w połączeniu z dokсорubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) była oceniona w badaniu klinicznym I/II fazy, z udziałem 59 dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z nowo rozpoznaną zaawansowaną klasyczną postacią chłoniaka CD30+ HL (dzieci w wieku od 6 do 11 lat, n = 11 i młodzież w wieku od 12 do 17 lat, n = 48). Wartość $C_{\max}$ ADC występowała w surowicy w przybliżeniu pod koniec infuzji i zmniejszała się w sposób wielowykładniczy z okresem półtrwania wynoszącym około 4 dni. Maksymalna wartość $C_{\max}$ MMAE występowała w osoczu w ciągu około 2 dni od podania produktu leczniczego BV z okresem półtrwania wynoszącym około 2 dni. Średnia geometryczna wartości $C_{\max}$ i AUC ADC po podaniu pojedynczej dawki 48 mg/m² pc. wynosiła odpowiednio 22,5 $\mu\text{g/ml}$ i 46,7 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$. Średnia geometryczna wartości $C_{\max}$ i AUC MMAE po podaniu pojedynczej dawki 48 mg/m² pc. wynosiła odpowiednio 4,9 ng/ml i 27,2 ng*dobę/ml. Podobne ekspozycje na ADC uzyskano po podaniu dawki BV na podstawie powierzchni ciała w dawce 48 mg/m² pc. w skojarzeniu z AVD w grupach wiekowych dzieci (< 12 lat, od 12 do 16 lat i > 16 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu mikrojądrowym *in vivo* szpiku kostnego szczurów wykazano, że MMAE ma właściwości aneugeniczne. Wyniki te były spójne z działaniem farmakologicznym MMAE na aparat mitotyczny (rozerwanie sieci mikrotubuli) w komórkach.

Nie badano działania brentuksymabu vedotin na płodność mężczyzn i kobiet. Jednak badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wskazują na potencjalną możliwość uszkodzenia przez brentuksymab vedotin funkcji rozrodczej i płodności u mężczyzn. Atrofia jąder i zwyrodnienie były częściowo odwracalne po 16-tygodniowym okresie bez podawania produktu leczniczego.

Brentuksymab vedotin powodował śmiertelność zarodków i płodów w badaniach ciężarnych samic szczurów.

W badaniach nieklinicznych obserwowano zmniejszenie czynności limfatycznej i zmniejszenie masy grasicy, zgodne z farmakologicznym rozerwaniem mikrotubuli powodowanym przez MMAE pochodzącym z brentuksymabu vedotin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (do dostosowania pH) (E330)

Sodu cytrynian dwuwodny (do dostosowania pH) (E331)

α,α -trehaloza dwuwodna

Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po rekonstytucji i (lub) rozcieńczeniu, ze względu na zachowanie czystości mikrobiologicznej, produkt należy zużyć niezwłocznie. Jednakże wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2 °C-8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana (szkło typu I) z gumowym korkiem butylowym i aluminiowym lub plastikowym kapslem zawierająca 50 mg proszku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Należy przestrzegać zasad prawidłowego postępowania i usuwania produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Należy przestrzegać zasad techniki aseptycznej podczas postępowania z tym produktem leczniczym.

Instrukcja rekonstytucji

Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić w 10,5 ml wody do wstrzykiwań do uzyskania końcowego stężenia 5 mg/ml. Każda fiolka zawiera 10% nadmiar, co daje 55 mg produktu ADCETRIS na fiolkę i 11 ml całkowitej objętości roztworu po rekonstytucji.

1. Kierować strumień na ścianę fiolki, a nie bezpośrednio na zbrylony proszek lub proszek.
2. Delikatnie obracać fiolkę w celu ułatwienia rozpuszczenia. NIE WSTRZĄSAĆ.
3. Po rekonstytucji roztwór w fiolce jest klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny, o końcowym pH wynoszącym 6,6.
4. Gotowy roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i (lub) odbarwień. W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości, produkt leczniczy należy wylać.

Przygotowanie roztworu do wlewu

Odpowiednią ilość rozpuszczonego produktu ADCETRIS należy pobrać z fiolki (fiolek) i dodać do worka do wlewów zawierającego 0,9% roztwór sodu chlorku (9 mg/ml) do wstrzykiwań w celu osiągnięcia końcowego stężenia 0,4-1,2 mg/ml produktu ADCETRIS. Zalecana objętość rozcieńczalnika wynosi 150 ml. Po rekonstytucji ADCETRIS można również rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub w roztworze Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu.

Delikatnie odwrócić worek w celu wymieszania roztworu zawierającego ADCETRIS.
NIE WSTRZĄSAĆ.

Wszelkie resztki, które pozostały w fiolce po pobraniu odpowiedniej objętości do rozcieńczenia muszą być usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie dodawać innych produktów leczniczych do przygotowanego do wlewu roztworu produktu ADCETRIS ani do zestawu do podawania wlewu. Wklucie do wlewu należy przepłukać po podaniu 0,9% roztworem sodu chlorku (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub roztworem Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu.

Po rozcieńczeniu niezwłocznie podać roztwór ADCETRIS we wlewie z zalecaną szybkością podawania.

Łączny czas przechowywania roztworu od rekonstytucji do wlewu nie powinien przekraczać 24 godzin.

Określanie wielkości dawki:

Obliczenie w celu określenia łącznej dawki produktu ADCETRIS (ml) do dalszego rozcieńczenia (patrz punkt 4.2):

$$\frac{\text{Dawka ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie w fiolce po rekonstytucji (5 mg/ml)}} = \text{Łączna dawka ADCETRIS (ml) do dalszego rozcieńczenia}$$

Uwaga: Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 180 mg.

Obliczenie w celu określenia łącznej liczby wymaganych fiolek produktu ADCETRIS:

$$\frac{\text{Łączna dawka ADCETRIS (ml) do podania}}{\text{Łączna objętość na fiolkę (10 ml/fiolkę)}} = \text{Liczba potrzebnych fiolek produktu ADCETRIS}$$

Tabela 24: Przykładowe wyliczenia dla pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 1,8 mg/kg mc., 1,2 mg/kg mc. lub 0,9 mg/kg mc. produktu leczniczego ADCETRIS przy masie ciała od 60 kg do 120 kg^{a, b}

Zalecana dawka	Masa ciała pacjenta (kg)	Łączna dawka = masa ciała pacjenta pomnożona przez zalecaną dawkę	Łączna objętość do rozcieńczenia ^c = łączna dawka podzielona przez stężenie w fiolce po rekonstytucji (5 mg/ml)	Liczba potrzebnych fiolek = łączna objętość do rozcieńczenia podzielona przez łączną objętość na fiolkę (10 ml/fiolkę)
1,8 mg/kg (maksymalnie do 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 fiolek
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 fiolek
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 fiolek
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 fiolek
1,2 mg/kg (maksymalnie do 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 fiolek
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 fiolek
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 fiolek
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 fiolek
0,9 mg/kg mc. (maksymalnie do 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 fiolek
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 fiolek
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 fiolek
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 fiolek

- a. W tej tabeli przedstawiono przykładowe obliczenia dla dorosłych pacjentów.
b. W przypadku dzieci i młodzieży biorącej udział w badaniach klinicznych (w wieku od 6 do 17 lat) dawkowanie na podstawie powierzchni ciała obliczono jako dawkę 48 mg/m² pc. podawaną co dwa tygodnie w skojarzeniu z AVD w 28-dniowym cyklu lub jako dawkę 72 mg/m² pc. co trzy tygodnie w monoterapii. (Informacje dotyczące badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci można znaleźć w punktach 5.1 i 5.2).
c. Do rozcieńczenia w 150 ml rozcieńczalnika i podawania w infuzji dożylną trwającej 30 minut.
d. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do wyliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.

Usuwanie

ADCETRIS jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/794/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2021 roku.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2 czerwca 2025 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.