

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab vedotin.

Nach Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält jeder ml 5 mg Brentuximab vedotin.

ADCETRIS ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem auf CD30 gerichteten monoklonalen Antikörper (rekombinantes chimäres Immunglobulin G1 [IgG1], das durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird) und dem Antimikrotubuli-Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE), der kovalent daran gebunden ist.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält etwa 13,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hodgkin-Lymphom

ADCETRIS wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium III oder IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) (siehe Abschnitt 5.1).

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer ASCT, oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

ADCETRIS wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL.

Kutanes T-Zell-Lymphom

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (cutaneous t-cell lymphoma, CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von ADCETRIS sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Bislang unbehandeltes HL

Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) beträgt 1,2 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten am 1. und 15. Tag jedes 28-Tage-Zyklus über 6 Zyklen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei allen erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) der Chemotherapeutika, die in Kombination mit ADCETRIS zur Behandlung von bislang unbehandelten Patienten mit HL verabreicht werden.

HL mit erhöhtem Risiko für Rezidiv oder Progression

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg, als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht.

Die Behandlung mit ADCETRIS sollte gemäß klinischer Beurteilung nach der Erholung von der ASCT einsetzen. Die Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Rezidiviertes oder refraktäres HL

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung für die Wiederholungsbehandlung von Patienten, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen haben, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt tolerierten Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bislang unbehandeltes sALCL

Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Cyclophosphamid [C],

Doxorubicin [H] und Prednison [P]; [CHP]) beträgt 1,8 mg/kg und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für 6 bis 8 Zyklen verabreicht (siehe Abschnitt 5.1).

Bei allen erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) der Chemotherapeutika, die in Kombination mit ADCETRIS zur Behandlung von bislang unbehandelten Patienten mit sALCL verabreicht werden.

Rezidiviertes oder refraktäres sALCL

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung für die Wiederholungsbehandlung von Patienten, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen hatten, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt vertragenen Dosierung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

CTCL

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg, als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht.

Patienten mit CTCL sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Allgemein

Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikaments sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und nach der Infusion (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 1 bzw. Tabelle 2 für entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bzw. Kombinationstherapie (siehe auch Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 1 und 2 auf Seite 2.

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung


Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE ^a])	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (< 1500–1000/mm ³ < 1,5–1,0 × 10 ⁹ /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 3 (< 1000–500/mm ³ < 1,0–0,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen ^b . Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, können in den folgenden Zyklen G-CSF oder GM-CSF in Betracht gezogen werden.

^a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs (lower limit of normal).

^b. Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE ^a])	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (< 1500–1000/mm ³ < 1,5–1,0 × 10 ⁹ /l) Grad 3 (< 1.000–500/mm ³ < 1,0–0,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	Bei allen erwachsenen Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen. Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.

^a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.03 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs.

Periphere Neuropathie

Tabelle 3 bzw. Tabelle 4 enthalten Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bzw. die Kombinationstherapie für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 3 und 4 auf Seite 3.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Kombinationstherapie

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Es gibt keine Erfahrungswerte aus klinischen Studien mit ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen das Serumkreatinin $\geq 2,0$ mg/dl und/oder die Kreatinin-Clearance oder die errechnete Kreatinin-Clearance ≤ 40 ml/min beträgt. Der Einsatz von ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vermieden werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, die ADCETRIS in Kombination mit AVD erhalten, beträgt 0,9 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen verabreicht wird. Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, die ADCETRIS in Kombination mit CHP erhalten, beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Es gibt keine Erfahrungswerte aus klinischen Studien mit ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei denen der Bilirubinwert die Obere Normalgrenze (ON) $> 1,5$ -fach übersteigt (ausgenommen sind Patienten mit Gilbert Syndrom), oder wenn der Alanin-Aminotransferase(ALT)- oder der Aspartat-Aminotransferase(AST)-Wert die ON > 3 -fach übersteigt, oder > 5 -fach, wenn es gute Gründe gibt, diese Erhöhung auf Leber-lokalisierendes HL zurückzuführen. Der Einsatz von ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung vermieden werden.

Monotherapie

Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 65 Jahren sind dieselben wie bei Erwachsenen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADCETRIS bei Kindern (unter 18 Jahren) sind nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

ADCETRIS darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. ADCETRIS muss durch eine dafür reservierte intravenöse Leitung verabreicht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und ADCETRIS verursacht pulmonale Toxizität (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei mit ADCETRIS behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Ver-


Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE ^a])	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf $\leq$ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.
Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf $\leq$ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen.

^a Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorisch; und neuropathische Schmerzen.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

	Kombinationstherapie mit AVD	Kombinationstherapie mit CHP
Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE ^a])	Änderung der Dosis und des Zeitplans	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Dosis auf 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen verringern.	Sensorische Neuropathie: Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen. Motorische Neuropathie: Dosis auf 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen verringern.
Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Behandlung mit ADCETRIS aussetzen bis Toxizität $\leq$ Grad 2, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen wieder aufnehmen.	Sensorische Neuropathie: Dosis auf 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen verringern. Motorische Neuropathie: Behandlung abbrechen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen.	Behandlung abbrechen.

^a Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.03 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorisch; und neuropathische Schmerzen.

haltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von ADCETRIS sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung von ADCETRIS Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Pankreatitis

Bei Patienten, die mit ADCETRIS behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Diese Schmerzen könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten. Für die Abklärung am Patienten sollten körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen auf Serumamylase und Serumlipase, und bildgebende Verfahren des Abdomens, solche wie Ultraschall und andere geeignete Untersuchungsmethoden, herangezogen werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von ADCETRIS ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss ADCETRIS abgesetzt werden.

Pulmonale Toxizität

Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit ADCETRIS behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit ADCETRIS nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden die Dosierung von ADCETRIS während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit ADCETRIS behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen), Herpes zoster und Cytomegalovirus (CMV) (Reaktivierung) sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten wäh-

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



rend der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (immediate and delayed infusion-related reactions, IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von ADCETRIS sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.

Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Tumorlyse-Syndrom

Unter Behandlung mit ADCETRIS wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.

Periphere Neuropathie

ADCETRIS kann sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch ADCETRIS ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel. In den klinischen Studien zeigte sich bei einem Großteil der Patienten ein vollständiges Abklingen oder eine Verbesserung der Symptome (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von ADCETRIS oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Toxizität

Unter ADCETRIS können Grad 3 oder Grad 4 Anämie, Thrombozytopenie und anhaltende (≥ 1 Woche) Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt

werden. Wenn sich eine Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie entwickelt, siehe Abschnitt 4.2.

Febrile Neutropenie

Unter Behandlung mit ADCETRIS wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit $< 1,0 \times 10^9/l$ neutrophile Granulozyten, Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit AVD oder CHP, war ein fortgeschrittenes Alter ein Risikofaktor für febrile Neutropenie. Wenn ADCETRIS in Kombination mit AVD oder CHP gegeben wird, wird bei allen erwachsenen Patienten unabhängig von deren Alter ab der ersten Dosis eine vorhergehende Prophylaxe mit G-CSF empfohlen.

Schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Unter Behandlung mit ADCETRIS wurden Fälle schwerer Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN) sowie Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) gemeldet. Über tödliche Ausgänge von SJS und TEN wurde berichtet. Wenn ein SJS, TEN oder DRESS auftritt, muss ADCETRIS abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Gastrointestinale Komplikationen

Gastrointestinale (GI) Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Erosionen, Geschwüre, Perforationen und Hämorrhagie, einige mit Todesfolge, wurden bei Patienten, die mit ADCETRIS behandelt wurden, berichtet. Bei dem Auftreten von neuen oder sich verschlechternden GI-Symptomen sollte umgehend eine diagnostische Auswertung und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

Hepatotoxizität

Im Zusammenhang mit ADCETRIS wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten berichtet. Es sind auch schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, einschließlich Todesfällen, aufgetreten. Vorbestehende Lebererkrankungen, Komorbiditäten und begleitende medikamentöse Behandlung können das Risiko ebenfalls erhöhen. Die Leberfunktion sollte vor dem Beginn einer Behandlung untersucht und bei Patienten, die ADCETRIS erhalten, regelmäßig überprüft werden. Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen eventuell eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung mit ADCETRIS.

Hyperglykämie

In klinischen Studien wurde bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder

ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

Paravasation an der Infusionsstelle

Es ist zu einem Paravasat während intravenösen Infusionen gekommen. Angesichts der Möglichkeit eines Paravasats wird empfohlen, die Infusionsstelle während der Arzneimittelverabreichung genau auf eine mögliche Infiltration zu überwachen.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Verfügbare Daten ergeben, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei schweren Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.2).

CD30+ CTCL

Das Ausmaß der Behandlungsauswirkungen bei anderen CD30+ CTCL-Subtypen außer Mycosis fungoides (MF) und primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) ist aufgrund fehlender belastbarer Nachweise nicht klar. In zwei einarmigen Phase-2-Studien mit ADCETRIS konnte die Krankheitsaktivität in den Subtypen Sézary-Syndrom (SS), lymphomatoide Papulose (LyP) und gemischte CTCL-Histologie nachgewiesen werden. Diese Daten legen nahe, dass die Wirksamkeit und Sicherheit auf andere CTCL CD30+ -Subtypen extrapoliert werden können. Dennoch sollte ADCETRIS erst nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Einzelfall und mit Vorsicht bei anderen CD30+ CTCL-Patienten eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 13,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg (CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren) metabolisiert werden

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 % und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zu-



nimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 für Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab vedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, veränderte die Plasmaexposition von Brentuximab vedotin nicht. Obwohl die PK-Daten nur begrenzt sind, scheint die gleichzeitige Gabe von Rifampicin zu einer reduzierten Plasma-Konzentration von nachweisbaren MMAE-Metaboliten zu führen.

Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximab vedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximab vedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.

Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (antibody drug conjugate, ADC) und von MMAE im Serum bzw. Plasma nach einer Verabreichung von Brentuximab vedotin in Kombination mit AVD ähnelten denen bei der Monotherapie.

Die gleichzeitige Anwendung von Brentuximab vedotin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von AVD.

Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des ADC und von MMAE im Serum bzw. Plasma nach einer Verabreichung von Brentuximab vedotin in Kombination mit CHP ähnelten denen der Monotherapie.

Es wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Brentuximab vedotin Einfluss auf die Exposition von CHP hat.

Bleomycin

Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Brentuximab vedotin und Bleomycin (B) durchgeführt. In einer Phase-1-Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie (SGN35-009) wurde bei 11 von 25 Patienten (44 %), die mit Brentuximab vedotin plus ABVD behandelt wurden, eine nicht akzeptable pulmonale Toxizität (einschließlich 2 tödlicher Ereignisse) festgestellt. Bei Brentuximab vedotin + AVD wurden keine pulmonale Toxizität oder tödliche Ereignisse gemeldet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von ADCETRIS und Bleomycin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit ADCETRIS zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ADCETRIS bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

ADCETRIS darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Der Abschnitt Fertilität weiter unten enthält Hinweise zur Beratung von Frauen, deren männliche Partner mit ADCETRIS behandelt werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximab vedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl das potentielle Risiko des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximab vedotin Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADCETRIS kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (z. B. Schwindelgefühl) haben, siehe Abschnitt 4.8.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ADCETRIS basiert auf den verfügbaren Daten klinischer Studien, dem Named Patient Programm (NPP) und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten der unten und in Tabelle 5 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.

Monotherapie

Im gepoolten Datensatz von ADCETRIS als Monotherapie in den HL-, sALCL- und CTCL-Studien (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 und C25007, siehe Abschnitt 5.1) waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Infektionen, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Müdigkeit, Durchfall, Fieber, Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgie, Hautausschlag, Husten, Erbrechen, Juckreiz, periphere motorische Neuropathie, infusionsbedingte Reaktionen, Ver-

stopfung, Dyspnoe, Myalgie, Gewichtsverlust und Bauchschmerzen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 12 % der Patienten auf. Die Häufigkeit von einmaligen, schwerwiegenden Nebenwirkungen lag bei $\leq 1\%$.

Unerwünschte Ereignisse führten bei 24 % der Patienten, die ADCETRIS erhielten, zum Abbruch der Behandlung.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS (SGN35-006, siehe Abschnitt 5.1) behandelt wurden, entsprachen denen, die in den kombinierten Phase-2-Zulassungsstudien beobachtet wurden, mit Ausnahme der peripheren motorischen Neuropathie, die eine höhere Inzidenz aufwies (28 % gegenüber 9 % in den Phase-2-Zulassungsstudien) und hauptsächlich Grad 2 war. Patienten hatten auch eine höhere Inzidenz von Arthralgie, Anämie Grad 3 und Rückenschmerzen im Vergleich zu den in den kombinierten Phase-2-Zulassungsstudien beobachteten Patienten.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten mit rezipiertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation und mit einer Behandlung in der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen in einer einarmigen Phase-4-Studie (n = 60), in der Phase 1 in Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15 Patienten) sowie bei dem NPP (n = 26 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1) entsprachen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Kombinationstherapie

Informationen zur Sicherheit von Chemotherapeutika, die in Kombination mit ADCETRIS (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) oder Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)) verabreicht werden, finden sich in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

In den Studien zu ADCETRIS als Kombinationstherapie bei 662 Patienten mit fortgeschrittenem, bislang unbehandeltem HL (C25003) und 223 Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Peripheres T-Zell-Lymphom ohne weitere Spezifizierung (PTCL) (SGN35-014), waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$): Infektionen, Neutropenie, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Diarrhoe, Erschöpfung, Pyrexie, Haarausfall, Anämie, Gewichtsverlust, Stomatitis, febrile Neutropenie, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Husten, Dyspnoe, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, periphere motorische Neuropathie, Infektionen der oberen Atemwege und Schwindel.

Bei Patienten, die eine ADCETRIS-Kombinationstherapie erhielten, traten bei 34 % der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei mindestens 3 % der Patienten auftraten, waren febrile Neutropenie (15 %), Pyrexie (5 %) und Neutropenie (3 %).

Unerwünschte Ereignisse führten bei 10 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Zu den unerwünschten Ereignissen, die bei

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



≥ 2 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, gehörten periphere sensorische Neuropathie und periphere Neuropathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 5). Innerhalb der Systemorgan-

klassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie und febrile Neutropenie

Monotherapie

Neutropenie führte in klinischen Studien bei 13 % der Patienten zu Dosisverzögerungen. Neutropenie vom Grad 3 wurde bei 13 % und Neutropenie vom Grad 4 bei 5 % der Patienten berichtet. Bei einem Patienten

Tabelle 5: Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	Nebenwirkungen (Monotherapie)	Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis	Pneumonie, orale Candidiasis, Sepsis/septischer Schock, Herpes zoster
Gelegentlich	Pneumonie durch <i>Pneumocystis jiroveci</i> , Staphylokokken-Bakteriämie, Cytomegalovirusinfektion oder Reaktivierung dieser Infektion, Sepsis/septischer Schock	Herpes simplex, Pneumonie durch <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Häufigkeit nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie	Neutropenie ^a , Anaemie, febrile Neutropenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie	Thrombozytopenie
Gelegentlich	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig		Appetitlosigkeit
Häufig	Hyperglykämie	Hyperglykämie
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom	Tumorlyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie	Periphere sensorische Neuropathie ^a , periphere motorische Neuropathie ^a , Schwindel
Häufig	Schwindel	
Gelegentlich	Demyelinisierende Polyneuropathie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen	Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Stomatitis
Gelegentlich	Akute Pankreatitis	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag ^a , Juckreiz	Haarausfall, Hautausschlag ^a
Häufig	Haarausfall	Pruritus
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch-epidermale Nekrolyse	Stevens-Johnson-Syndrom ^b
Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (DRESS)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Häufig	Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen ^a	Müdigkeit, Fieber
Häufig	Schüttelfrost	infusionsbedingte Reaktionen ^a , Schüttelfrost
Nicht bekannt	Extravasion an der Infusionsstelle ^c	
Untersuchungen		
Sehr häufig	Gewichtsverlust	Gewichtsverlust

^a. Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe.

^b. Toxisch-epidermale Nekrolyse wurde im Bereich der Kombinationstherapie nicht berichtet.

^c. Ein Paravasat kann zu Hautrötung, Schmerzen, Schwellung, Blasenbildung, Exfoliation und Zellulitis an der bzw. um die Infusionsstelle herum führen.



musste wegen Neutropenie die Dosis verringert und bei einem weiteren Patienten die Behandlung aufgrund von Neutropenie abgebrochen werden.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwerwiegende Infektionen erhöhen kann. Febrile Neutropenie wurde bei weniger als 1 % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und SG035-0004) war die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die ≥ 7 Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Kombinationstherapie

In den klinischen Studien mit ADCETRIS als Kombinationstherapie führte Neutropenie bei 19 % der Patienten zum Aussetzen der Behandlung. Eine Neutropenie Grad 3 wurde bei 17 % und eine Neutropenie Grad 4 bei 41 % der Patienten gemeldet. Zwei Prozent der Patienten benötigten eine Dosisverringerng und < 1 % setzten eines oder mehrere der Studienarzneimittel aufgrund von Neutropenie ab.

Eine febrile Neutropenie wurde bei 20 % der Patienten gemeldet, die vorab keine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2). Die Häufigkeit febriler Neutropenie betrug bei den Patienten, die vorab eine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten, 13 %.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Monotherapie

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen traten in klinischen Studien bei 10 % der Patienten auf, Sepsis und septischer Schock traten bei < 1 % der Patienten auf. Die am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen waren Herpes zoster und Herpes simplex.

Kombinationstherapie

In den klinischen Studien zu ADCETRIS als Kombinationstherapie traten bei 15 % der Patienten schwerwiegende Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen auf; Sepsis, neutropenische Sepsis, septischer Schock oder Bakteriämie traten bei 4 % der Patienten auf. Die am häufigsten gemeldeten opportunistischen Infektionen waren Herpesvirusinfektionen.

Periphere Neuropathie

Monotherapie

In klinischen Studien trat bei 57 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf, eine periphere motorische Neuropathie trat bei 13 % der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 15 % zu einem Abbruch der Behandlung, bei 15 % zu einer Dosisverringerng und bei 16 % zu Dosisverzögerungen. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat,

betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 12 Wochen. Die mediane Dauer der Behandlung von Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, betrug 11 Zyklen.

Bei denjenigen Patienten, bei denen in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und SG035-0004) und in den randomisierten Phase-3-Monotherapiestudien (SGN35-005 und C25001) eine periphere Neuropathie auftrat, reichte die mediane Nachverfolgungszeit ab dem Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung von 48,9 bis zu 98 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei den meisten Patienten (82–85 %), bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 16 bis 23,4 Wochen.

Bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL oder sALCL, die erneut mit ADCETRIS (SGN35-006) behandelt wurden, zeigte sich bei einem Großteil der Patienten (80 %) zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ebenfalls eine Verbesserung bzw. ein völliges Abklingen der Symptome der peripheren Neuropathie.

Kombinationstherapie

In der klinischen Studie zu ADCETRIS als Kombinationstherapie mit AVD trat bei 67 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf; eine periphere motorische Neuropathie trat bei 11 % der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 7 % zu einem Abbruch der Behandlung, bei 21 % zu einer Dosisverringerng und bei 1 % der Patienten zu einem Aussetzen der Behandlung. Bei den Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 8 Wochen. Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, erhielten im Median 8 Dosen ADCETRIS+AVD (A+AVD) bevor die Behandlung mit einem oder mehreren Wirkstoffen abgebrochen wurde.

Bei den Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, lag die mediane Nachverfolgungszeit vom Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung bei ca. 286 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei den meisten Patienten (86 %), bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der Symptome einer peripheren Neuropathie 17 Wochen (Bereich von 0 Wochen bis 283 Wochen).

In der klinischen Studie mit ADCETRIS als Kombinationstherapie mit CHP trat bei 52 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf; eine periphere motorische Neuropathie trat bei 9 % der Patienten auf. Eine periphere Neuropathie führte bei 1 % zu einem Abbruch der Behandlung, bei 7 % zu einer Dosisverringerng und bei < 1 % der Patienten zu einem Aussetzen der Behandlung. Bei den Patienten, bei denen eine

periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 9,1 Wochen. Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, erhielten im Median 5 Dosen A+CHP, bevor die Behandlung mit einem oder mehreren Wirkstoffen abgebrochen wurde.

Bei denjenigen Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, lag die mediane Nachverfolgungszeit vom Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung bei ca. 177 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 64 % der Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 19 Wochen (Bereich von 0 Wochen bis 205 Wochen).

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Monotherapie

IRR wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten wurden von 12 % der Patienten berichtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Kombinationstherapie

IRRs, wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Dyspnoe, Pruritus, Husten, Schmerzen an der Infusionsstelle und Pyrexie wurden bei 8 % der Patienten berichtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus sein.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen mit einem empfindlichen elektrochemisch lumineszierenden Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab vedotin untersucht. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Brentuximab vedotin wurde eine höhere Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen beobachtet als bei Patienten, die als temporär positiv oder negativ getestet wurden.

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab vedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximab vedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximab vedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab vedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend Anti-Drug-Antikörper-positiv (ADA) waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv bzw. niemals ADA-positiv waren.

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Monotherapie-Studie C25002

Bei den pädiatrischen Patienten, die als ADA-positiv bestätigt wurden, gab es einen Trend zu einer erhöhten Brentuximab-vedotin-Clearance. Es wurden keine Patienten im Alter unter 12 Jahren (0 von 11) und 2 Patienten im Alter ab 12 Jahren (2 von 23) anhaltend ADA-positiv.

Studie zur kombinierten Anwendung C25004

Der Anteil an ADA-Positivität war in der Studie C25004 gering; 4 Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) von 59 Patienten wurden vorübergehend ADA-positiv, und kein Patient wurde anhaltend ADA-positiv. Aufgrund der geringen Anzahl von vorübergehend ADA-positiven Patienten ist die Auswirkung von ADA auf die Wirksamkeit uneindeutig.

Kinder und Jugendliche

Monotherapie-Studie C25002

Die Sicherheit wurde in einer Phase-1/2-Studie an pädiatrischen Patienten im Alter von 7–17 Jahren ($n = 36$) mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) HL und sALCL untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Im Rahmen dieser Studie an 36 Patienten wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gemeldet.

Studie zur kombinierten Anwendung C25004

Die Sicherheit wurde in einer offenen, multizentrischen Studie an 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit zuvor unbehandelter klassischer CD30+ HL-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit einer Chemotherapie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In dieser Studie wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gemeldet. Die in dieser Studie am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war febrile Neutropenie (17 %). Eine G-CSF-Prophylaxe wurde in das Ermessen des Arztes gestellt. In dieser Studie wurden bei 24 % der pädiatrischen Patienten Periphere Neuropathie-Ereignisse (gemäß standardisierter MedDRA-Abfrage) gemeldet.

Ältere Patienten

Monotherapie

Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht im Wesentlichen dem von erwachsenen Patienten. Allerdings sind ältere Patienten möglicherweise anfälliger für Ereignisse wie Pneumonie, Neutropenie und febrile Neutropenie.

Kombinationstherapie

Bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre; $n = 186$ [21 %]), war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in allen Behandlungsarmen ähnlich. Bei älteren Patienten wurden mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Dosisveränderungen (einschließlich Aussetzen der Verabreichung, Dosisreduktionen und Behandlungsabbrüche) im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie berichtet. Das fortgeschrittene Alter stellte bei den Patienten in beiden Armen einen Risikofaktor für febrile Neutropenie dar. Bei älteren Patienten, die eine G-CSF-Primärprophylaxe erhalten hatten, lag die Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie unter derjenigen, die keine G-CSF-Primärprophylaxe erhalten hatten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel -- Paul-Ehrlich-Institut -- Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit ADCETRIS. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, überwacht werden und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; ATC-Code: L01FX05

Wirkmechanismus

Brentuximab vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das ein Zytostatikum freisetzt, und selektiv bei CD30-tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die biologische Aktivität von Brentuximab vedotin auf einem mehrstufigen Prozess beruht. Durch Bindung des ADC an CD30 auf der Zelloberfläche wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung ein klar definierter aktiver Bestandteil, MMAE, freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird.

Bei klassischem HL, sALCL und CTCL-Subtypen (einschließlich MF und pcALCL) ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus. Diese Eigenschaften machen aus CD30 ein Ziel für eine therapeutische Intervention. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximab vedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab vedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL-, sALCL- bzw. CD30+ CTCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen voraus-

gegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem HL und sALCL mit und ohne vorausgegangener autologen Stammzelltransplantation und CD30+ CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung.

Die Beteiligung von anderen Antikörper-assoziierten Funktionen am Wirkmechanismus wurde nicht ausgeschlossen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Von 52 Patienten, die alle 3 Wochen 1,8 mg/kg Brentuximab vedotin in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1-Studie zur kardiologischen Verträglichkeit erhielten, waren 46 Patienten mit CD30-exprimierenden malignen hämatologischen Erkrankungen auswertbar. Das primäre Ziel bestand darin, die Wirkung von Brentuximab vedotin auf die kardiale ventrikuläre Repolarisation zu beurteilen. Die vorher festgelegte primäre Analyse war die QTc-Veränderung vom Ausgangswert gemessen zu mehreren Zeitpunkten in Zyklus 1.

Das obere 90 %-Konfidenzintervall (KI) um die mittlere Wirkung auf QTc betrug zu jedem Messzeitpunkt nach Beginn der Studie in Zyklus 1 und Zyklus 3 < 10 ms. Diese Daten deuten darauf hin, dass Brentuximab vedotin in einer Dosierung von 1,8 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit CD30-exprimierenden Tumoren keine klinisch relevante QT-Verlängerung verursacht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hodgkin-Lymphom

Studie C25003

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS wurden in einer randomisierten, offenen, zweiarmigen, multizentrischen Studie an 1334 Patienten mit fortgeschrittenem, bislang unbehandeltem HL in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) untersucht. Patienten mit lymphozytenprädominantem nodulärem HL (NLPHL) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Alle Patienten hatten eine histologisch bestätigte CD30-exprimierende Erkrankung. Bei 62 % der Patienten lag ein extranodaler Befall vor. Von den 1334 Patienten wurden 664 Patienten in den ADCETRIS + AVD-Arm und 670 Patienten in den ABVD-Arm (Doxorubicin [A], Bleomycin [B], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D]) randomisiert und nach der Anzahl der Risikofaktoren gemäß dem International Prognostic Factor Project (IPFP) und nach der geografischen Region stratifiziert. Die Patienten wurden jeweils am 1. und am 15. Tag eines 28-tägigen Zyklus mit 1,2 mg/kg ADCETRIS als intravenöse Infusion über 30 Minuten + 25 mg/m² Doxorubicin, 6 mg/m² Vinblastin und 375 mg/m² Dacarbazin behandelt. Die mediane Anzahl der erhaltenen Zyklen lag bei 6 (Bereich 1 bis 6 Zyklen). Tabelle 6 enthält eine Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale am Ausgangspunkt. Zwischen den beiden Studienarmen gab es keine relevanten Unterschiede bei den Patienten- und Krankheitsmerkmalen.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9.

Der primäre Endpunkt in Studie C25003 war das modifizierte progressionsfreie Überleben (modified progression-free survival, mPFS) durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (independent review facility, IRF), definiert als Zeitpunkt von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krankheit, Tod oder bis zum Erhalt einer anschließenden Krebsbehandlung falls nach Durchführung der Erstlinienbehandlung gemäß IRF keine komplette Remission (non-complete response [non-CR]) erreicht wurde. Der Zeitpunkt des modifizierten Ereignisses war das Datum der ersten PET (positron emission tomography)-Untersuchung nach Beendigung der Erstlinienbehandlung, die das Fehlen einer kompletten Remission (CR), definiert als Deauville-Score ≥ 3 , zeigte. Das mediane modifizierte PFS gemäß IRF-Beurteilung wurde in keinem Behandlungsarm erreicht. Die Ergebnisse in der Intent-to-treat (ITT)-Population zeigten bei ADCETRIS + AVD eine statistisch signifikante Verbesserung des modifizierten progressionsfreien Überlebens mit einer stratifizierten Hazard Ratio (HR) von 0,770 (95%-KI, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), was einer 23%igen Verringerung des Risikos von modifizierten PFS-Ereignissen für ADCETRIS + AVD im Vergleich zu ABVD entspricht.

Tabelle 7 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse in Bezug auf modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der ITT-Population.

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 1 auf Seite 10.

Weitere sekundäre Wirksamkeitseindpunkte, einschließlich CR-Rate und ORR (objective response rate) zum Ende des randomisierten Behandlungsplans, CR-Rate am Ende der Erstlinienbehandlung und Rate der PET-Negativität am Ende des 2. Zyklus, Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR), Dauer der vollständigen Remission (duration of complete remission, DOCR), krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) sowie ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) tendierten alle zugunsten von ADCETRIS + AVD in der ITT-Population.

Vorab festgelegte Subgruppenanalysen des modifizierten PFS nach IRF zeigten keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den beiden Armen bei älteren Patienten (Alter der Patienten ≥ 60 Jahre [$n = 186$] [HR = 1,00, 95%-KI (0,58, 1,72)] und Alter ≥ 65 Jahre [$n = 122$] [HR = 1,01, 95%-KI (0,53, 1,94)]) und Patienten ohne extranodale Lokalisation ($n = 445$) (HR = 1,04, 95%-KI [0,67, 1,62]).

Zum Stichtag 01. Juni 2021, d. h. circa 5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten, zeigten die Ergebnisse in der ITT-Population eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, im ADCETRIS + AVD-Arm im Vergleich zu den mit ABVD behandelten Patienten [HR = 0,59, 95%-KI (0,396, 0,879)], siehe Abbildung 2.

In der Population im Stadium III zeigten die OS-Ergebnisse eine 14%ige Verringerung des Sterberisikos im A + AVD-Arm im Vergleich zu den Patienten im ABVD-Arm

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale am Ausgangspunkt der Phase-3-HL-Studie mit bislang unbehandelten Patienten

Patientenmerkmale	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Mittleres Alter (Bereich)	35 Jahre (18–82)	37 Jahre (18–83)
Patienten ≥ 65 Jahre n (%)	60 (9)	62 (9)
Geschlecht, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Fehlend	0	2
Krankheitsmerkmale		
Mittlere Zeit von der Diagnose HL bis zur ersten Verabreichung (Bereich)	0,92 Mo (0,1–21,4)	0,89 Mo (0,0–81,4)
Krankheitsstadium ^a bei der Diagnose HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
nicht zutreffend	1 (< 1)	1 (< 1)
Fehlend	0	2 (< 1)
Extranodaler Befall zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b -Risikofaktoren, n (%)		
0–1	141 (21)	141 (21)
2–3	354 (53)	351 (52)
4–7	169 (25)	178 (27)
Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. der Aufnahme in die Studie, n (%)	147 (22)	151 (23)
B-Symptome ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^aGemäß der Ann Arbor Stadieneinteilung.

^bIPFP = International Prognostic Factor Project.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse bei bislang unbehandelten HL-Patienten die mit 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD am jeweils 1. und 15. Tag eines 28-tägigen Behandlungszyklusses (ITT) behandelt wurden

	Intent to Treat (ITT) Population		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratifizierte Hazard Ratio und p-Wert
Anzahl Ereignisse (%)	117 (18)	146 (22)	0,77
Geschätztes mPFS ^a gem. IRF nach 2 Jahren (%)	82,1 (95%-KI [78,8, 85,0])	77,2 (95%-KI [73,7, 80,4])	(95%-KI [0,60, 0,98]) p-Wert = 0,035
Gesamtüberleben ^b Anzahl Todesfälle (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95%-KI [0,45, 1,18]) p-Wert = 0,199

^aZum Zeitpunkt der Untersuchung betrug die mediane modifizierte PFS-Nachverfolgungszeit für beide Arme 24,6 Monate.

^bDaten aus einer vorläufigen OS-Analyse.

(HR = 0,86, 95%-KI [0,452, 1,648]); in der Population in Stadium IV gab es eine 52%ige Verringerung des Sterberisikos (HR = 0,48, 95%-KI [0,286, 0,799]). Eine Untergruppenanalyse des OS zeigte keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für Patienten ohne extranodale Lokalisation ($n = 445$) (HR = 1,18, 95%-KI [0,641, 2,187]).

Das mediane Gesamtüberleben wurde weder für A + AVD- noch für ABVD-Patienten erreicht (95%-KI (NE, NE)).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 10.

Eine deskriptive Analyse des Gesamtüberlebens wurde anhand von Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren für das Gesamtüberleben durchgeführt. In der ITT-Population war ein geringerer Anteil der zu A + AVD randomisierten Patienten gestorben (44 Todesfälle, 7 %) als bei den zu ABVD randomisierten Patienten (67 Todesfälle, 10 %; HR = 0,61, 95%-KI [0,414, 0,892]). Der Anteil der verstorbenen Patienten in Stadium III, die A + AVD

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Abbildung 1: Modifiziertes progressionsfreies Überleben gemäß IRF in der ITT-Population (ADCETRIS + AVD im Vergleich zu ABVD)

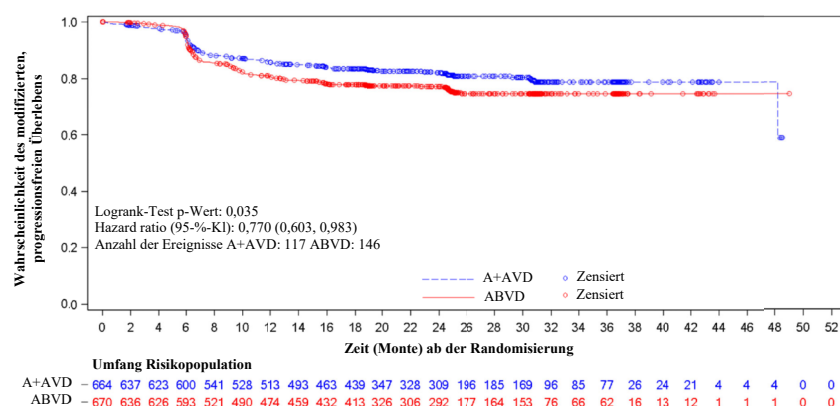
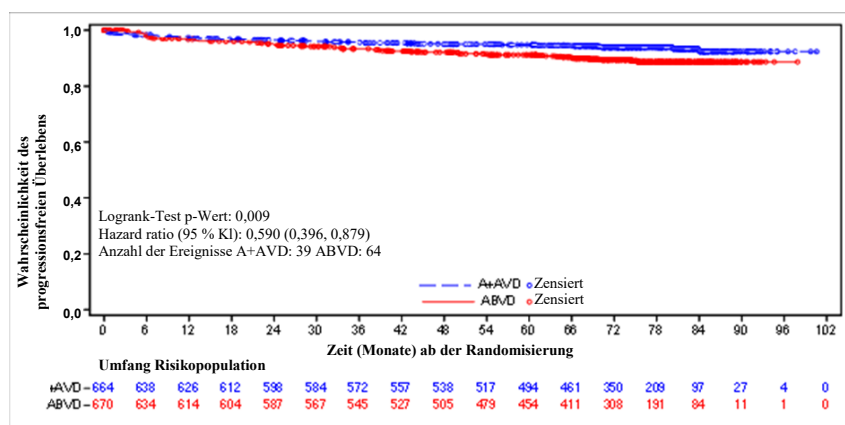


Abbildung 2: Gesamtüberleben (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (6 Jahre mediane Nachverfolgungszeit)



(20 Todesfälle, 8 %) und ABVD (20 Todesfälle, 8 %) erhielten, war ähnlich hoch (HR = 1,00, 95 %-KI [0,540, 1,866]). Ein geringerer Anteil der Patienten im Stadium IV, die zu A + AVD randomisiert worden waren (24 Todesfälle, 6 %), war im Vergleich zu den Patienten, die zu ABVD randomisiert worden waren, gestorben (46 Todesfälle, 11 %; HR = 0,48, 95 %-KI [0,291, 0,784]).

In der ITT-Population erhielten 33 % weniger Patienten, die in der ITT-Population mit ADCETRIS + AVD behandelt worden waren, eine anschließende Salvage-Chemotherapie (n = 66) und eine Hochdosis-Chemotherapie und Transplantation (n = 36) verglichen mit denen, die mit ABVD behandelt worden waren (n = 99 und n = 54). Von den Patienten mit Stadium IV erhielten 35 % weniger Patienten, die mit ADCETRIS + AVD behandelt worden waren, eine anschließende Salvage-Chemotherapie (n = 45) im Vergleich zu denen mit ABVD (n = 69) und 22 % weniger der mit ADCETRIS + AVD behandelten Patienten erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie und Transplantation (n = 29) verglichen mit denen, die mit ABVD behandelt worden waren (n = 37).

Studie SGN35-005

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, zweiarmigen, multizentrischen Studie bei 329 Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- und

Progressionsrisiko nach einer ASCT untersucht. Patienten mit bekannter zerebraler/meningealer Erkrankung, einschließlich PML in der Vorgeschichte, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Merkmale der Patientenpopulation sind in Tabelle 8 aufgeführt. Von den 329 Patienten wurden per Randomisierung 165 Patienten dem Verum- und 164 dem Placeboarm zugeteilt. In der Studie erhielten die Patienten planmäßig ihre erste Dosis nach der Erholung von der ASCT (30–45 Tage nach der ASCT). Die Patienten erhielten 1,8 mg/kg ADCETRIS oder entsprechendes Placebo intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen für bis zu 16 Zyklen.

Um die Teilnahmevoraussetzungen zu erfüllen, musste bei den Patienten mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorliegen:

- HL refraktär gegenüber der Erstlinientherapie.
- HL-Rezidiv oder –Progression < 12 Monate nach dem Ende der Erstlinientherapie.
- Extranodaler Befall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT, einschließlich extranodaler Ausbreitung nodaler Neoplasie in benachbarte lebenswichtige Organe.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 11.

Die Wirksamkeitsergebnisse gemäß der primären Analyse des primären Endpunkts sind in Tabelle 9 aufgeführt. Der primäre Endpunkt des PFS nach IRF wurde erreicht. Hier

bestand ein Unterschied im medianen PFS von 18,8 Monaten zugunsten des Verum-Behandlungsarms.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 11.

Vorab festgelegte Subgruppenanalysen des PFS nach IRF erfolgten im Hinblick auf bestes Ansprechen auf Salvage-Therapie vor der ASCT, HL-Status nach Erstlinientherapie, Lebensalter, Geschlecht, Körpergewicht bei Studienbeginn, ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn, Zahl der vorhergehenden Therapien vor der ASCT, geografische Region, PET-Status vor der ASCT, B-Symptomatik-Status nach Versagen vorhergehender Therapien sowie extranodaler Beteiligungstatus vor der ASCT. Die Analysen ergaben einen durchgängigen Trend zugunsten der Patienten, die mit ADCETRIS behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten die Placebo erhielten, mit Ausnahme der Altersgruppe ≥ 65 Jahre (n = 8).

Im Hinblick auf die Lebensqualität wurden keine Unterschiede zwischen Verum- und Placeboarm festgestellt. Die Auswertung der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen (MRU) ergab, dass stationäre und ambulante Behandlungen sowie Fehlzeiten z. B. am Arbeitsplatz von Patienten und Betreuungspersonen unter ADCETRIS bei HL mit erhöhtem Rezidivrisiko geringer waren als unter Placebo.

Eine aktualisierte Analyse nach 3-jähriger Nachverfolgung ergab einen anhaltenden Vorteil beim PFS nach IRF (HR = 0,58 [95 %-KI (0,41; 0,81)]).

Zum Ende der Studie, etwa 10 Jahre nach der Aufnahme des ersten Patienten, zeigte das PFS nach Prüfarzt weiterhin einen Nutzen (HR = 0,51 [95 %-KI (0,37, 0,71)]). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben passten zu denen, die zum Zeitpunkt der primären Analyse berichtet wurden (HR = 1,11 [95 %-KI (0,72, 1,70)]).

Abbildung 3 zeigt das PFS nach Prüfarzt in der ITT-Population zum Zeitpunkt des Studienendes.

Abbildung 3 auf Seite 12.

Post-hoc-Risikofaktoranalysen

In Post-hoc-Analysen wurden anhand der primären Analyse des primären Endpunkts die Auswirkungen eines erhöhten Risikos (Zahl der Risikofaktoren) auf den klinischen Nutzen untersucht (Tabelle 10). Die repräsentativen Risikofaktoren für diese Analyse waren:

- Auftreten des HL < 12 Monate nach oder HL refraktär gegenüber der vorhergehenden Therapie.
- PR oder Krankheitsstabilisierung als bestes Ansprechen auf die letzte Salvage-Therapie laut CT- und/oder PET-Scan.
- Extranodaler Befall bei Rezidivierung vor der ASCT.
- B-Symptomatik bei Rezidivierung vor der ASCT.
- Zwei oder mehr vorausgehende Salvage-Therapien.

Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen deuten auf einen größeren klinischen Nutzen bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hin, wobei zwischen den einzelnen Risikofaktoren keine Unterschiede bestehen. Bei


Tabelle 8: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale zu Beginn der Phase-3-Studie zu HL nach ASCT

Patientenmerkmale	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)	33 Jahre (18–71)	32 Jahre (18–76)
Geschlecht	76 M (46 %)/89 W (54 %)	97 M (59 %)/67 W (41 %)
ECOG-Status		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Krankheitsmerkmale		
Mediane Anzahl vorausgegangener Chemotherapien (Bereich)	2 (2–8)	2 (2–7)
Mediane Dauer von der HL-Diagnose bis zur ersten Dosis (Bereich)	18,7 Mo. (6,1–204,0)	18,8 Mo. (7,4–180,8)
HL-Stadium bei Erstdiagnose		
Stadium I	1 (1 %)	5 (3 %)
Stadium II	73 (44 %)	61 (37 %)
Stadium III	48 (29 %)	45 (27 %)
Stadium IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Unbekannt	0	2 (1 %)
PET-Scan-Status vor ASCT		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIV	56 (34 %)	57 (35 %)
NICHT ERMITTELT	45 (27 %)	56 (34 %)
Extranodaler Befall zum Zeitpunkt der Rezidivierung vor der ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
B-Symptome ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Bestes Ansprechen auf Salvage-Therapie vor der ASCT ^b		
Komplette Remission	61 (37 %)	62 (38 %)
Partielle Remission	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabile Erkrankung	47 (28 %)	46 (28 %)
HL-Status am Ende der vorhergehenden Standard-Chemotherapie ^b		
Refraktär	99 (60 %)	97 (59 %)
Rezidivierung nach < 12 Monaten	53 (32 %)	54 (33 %)
Rezidivierung nach ≥ 12 Monaten	13 (8 %)	13 (8 %)

a. Bei refraktärer Erkrankung oder bei Progression oder Rezidivierung nach vorhergehender Therapie.

b. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg ADCETRIS behandelt wurden (ITT, primäre Analyse)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratifizierte Hazard Ratio
Progressionsfreies Überleben^a	Median nach IRF		
	42,9 Monate (95 %-KI [30,4; 42,9])	24,1 Monate (95 %-KI [11,5; –])	0,57 (95 %-KI [0,40; 0,81]) Stratifizierter Log-Rank-Test P = 0,001
	Median nach Prüfarzt		
	Nicht erreicht (95 %-KI [26,4; –])	15,8 Monate (95 %-KI [8,5; –])	0,5 (95 %-KI [0,36; 0,70]) ^b
Gesamtüberleben	Zahl der Todesfälle (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95 %-KI [0,67; 1,97])

a. Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die mediane Nachverfolgungszeit für beide Studienarme 30 Monate (Bereich 0–50).

b. Für den Parameter PFS nach Prüfarzt wurde kein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.

Patienten mit nur einem Risikofaktor für Rezidivierung und Progression war kein Nutzen beim PFS oder OS festzustellen.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 12.

Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse (3 Jahre Nachverfolgungszeit) betrug bei den Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren die Hazard Ratio des PFS nach IRF 0,49 (95 %-KI [0,34; 0,71]) und die Hazard Ratio des PFS nach Prüfarzt 0,41 (95 %-KI [0,29; 0,58]) (siehe Abbildungen 4 und 5).

Siehe Abbildungen 4 und 5 auf Seite 13.

Zum Ende der Studie, etwa 10 Jahre nach der Aufnahme des ersten Patienten, betrug die Hazard Ratio für das PFS nach Prüfarzt bei Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren 0,41 (95 %-KI [0,29; 0,58]). Die Hazard Ratio für das PFS nach Prüfarzt bei Patienten mit 3 oder mehr Risikofaktoren betrug 0,38 (95 %-KI [0,25; 0,59]). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben passten weiterhin zu denen, die in der primären Analyse beobachtet wurden.

Studie SG035-0003

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS als Monotherapie wurde in einer zulassungsrelevanten offenen, einarmigen, multizentrischen Studie bei 102 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL untersucht. Siehe Tabelle 11 unten für eine Zusammenfassung der Patienten- und der Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 13.

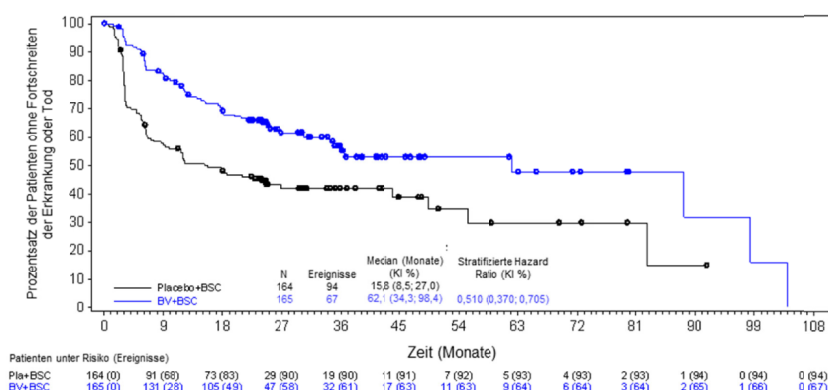
18 Patienten (18 %) erhielten 16 Zyklen mit ADCETRIS, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 9 (Bereich von 1 bis 16).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit ADCETRIS wurde von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF) auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) beurteilt. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT von Thorax, Hals, Abdomen und Becken, mittels PET-Scans und klinischer Daten beurteilt. Das Ansprechen wurde in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Nach der IRF-Beurteilung lag die objektive Ansprechrates (ORR) bei 75 % (76 von 102 Patienten in der Intent-to-Treat [ITT]-Population), und in 94 % der Patienten wurde eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Eine komplette Remission (CR) wurde bei 33 % (34 von 102 Patienten in der ITT-Gruppe) erzielt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 40,5 Monate (die mittlere Beobachtungszeit [Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt] ab der ersten Dosis betrug 35,1 Monate [von 1,8 bis 72,9+ Monate]). Das erwartete Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 41 % (95 %-KI [31 %, 51 %]). Die Beurteilung der Prüfarzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. 8 der behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 12.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 14.

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 64 % der HL-Patienten, die mit ADCETRIS innerhalb der klinischen

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS nach Prüfarzt (ITT, Studienende)


Studie SG035-0003 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangenen Therapie.

Von den 35 Patienten (33 %), die zu Beginn der Studie B-Symptome aufwiesen, kam es bei 27 Patienten (77 %) in einer mittleren Zeit von 0,7 Monaten nach Behandlungsbeginn mit ADCETRIS zum Verschwinden aller B-Symptome.

Daten von HL-Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation (SCT) infrage kommen

Studie C25007

Eine einarmige Phase-4-Studie wurde bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL (n = 60) durchgeführt, die zuvor mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten und zum Zeitpunkt der Behandlung mit ADCETRIS nicht für eine Stammzelltransplantation oder Kombinationschemotherapie in Betracht gezogen wurden. Infrage kommende Patienten durften keine Stammzelltransplantation erhalten haben. Die mittlere Anzahl Zyklen lag bei 7 (Bereich 1–16 Zyklen). Die Patienten erhielten alle 3 Wochen 1,8 mg/kg ADCETRIS.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse des primären Endpunkts nach IRF lag die objektive Ansprechrate (ORR) in der ITT-Population bei 50 % (95 %-KI [37; 63 %]). Das beste Gesamtansprechen, eine komplette Remission, wurde bei 7 Patienten (12 %) berichtet; eine partielle Remission wurde bei 23 Patienten (38 %) berichtet. Bei diesen 30 Patienten lag die mittlere Ansprechzeit, definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis bis zur partiellen Remission bzw. bis zur kompletten Remission, je nachdem was als erstes eintritt, bei 6 Wochen (Bereich 5–39 Wochen). Die mittlere Zeit bis zum besten Gesamtansprechen, die als die Zeit von der ersten Dosis bis zum besten klinischen Gesamtansprechen in Form einer partiellen bzw. kompletten Remission definiert ist, lag bei 11 Wochen (Bereich 5–60 Wochen). 28 Patienten (47 %) erhielten nach der Behandlung mit ADCETRIS mit einer mittleren Anzahl von 7 Zyklen (Bereich 4–16 Zyklen) eine Stammzelltransplantation. Die 32 Patienten (53 %), die nachfolgend keine Stammzelltransplantation erhielten, erhielten ebenfalls ADCETRIS mit einer mittleren Anzahl von 7 Zyklen (Bereich 1–16 Zyklen).

49 (82 %) der 60 Patienten in der Studie hatten zuvor mehr als eine Krebsbehandlung erhalten und 11 Patienten (18 %) hatten zuvor genau eine Krebsbehandlung erhalten. Nach IRF lag die objektive Ansprechrate (ORR) der Patienten, die zuvor mehr als eine Krebsbehandlung erhalten hatten, bei 51 % (95 %-KI [36 %, 66 %]) und bei den Patienten, die zuvor genau eine Krebsbehandlung erhalten hatten, bei 45 % (95 %-KI [17 %, 77 %]). Bei den Patienten, die zuvor mehr als eine Krebsbehandlung erhalten hatten, wurde bei 6 Patienten (12 %) das beste Gesamtansprechen mit einer kompletten Remission berichtet; eine teilweise Remission wurde bei 19 Patienten (39 %) berichtet. Bei den Patienten, die zuvor genau eine Krebsbehandlung erhalten hatten, wurde bei einem Patienten (9 %) eine komplette Remission berichtet; eine partielle Remission wurde bei 4 Patienten (36 %) berichtet. 22 der 49 Patienten (45 %), die zuvor mehr als eine Krebsbehandlung erhalten hatten, erhielten nachfolgend eine Stammzelltransplantation; 6 der 11 Patienten (55 %), die zuvor genau eine Krebsbehandlung erhalten hatten, erhielten nachfolgend eine Stammzelltransplantation.

Daten von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL, ohne vorherige autologe Stammzelltransplantation, und unter einer Behandlung mit 1,8 mg/kg ADCETRIS alle 3 Wochen wurden ebenfalls von Phase-1-Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15) sowie aus einem NPP (n = 26) gewonnen.

Analyse der Patientenmerkmale ergab ein Versagen von mehreren vorangegangenen Chemotherapien (Median 3 in einem Bereich von 1–7) vor der ersten Gabe von ADCETRIS. Neunundfünfzig Prozent (59 %) der Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Grad III oder IV).

Die Ergebnisse dieser Phase-1-Studien und die Erfahrungen aus dem NPP zeigten, dass bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene autologe

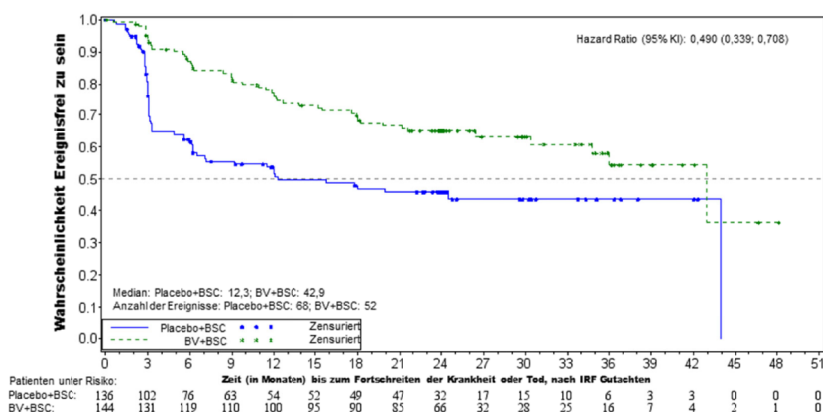
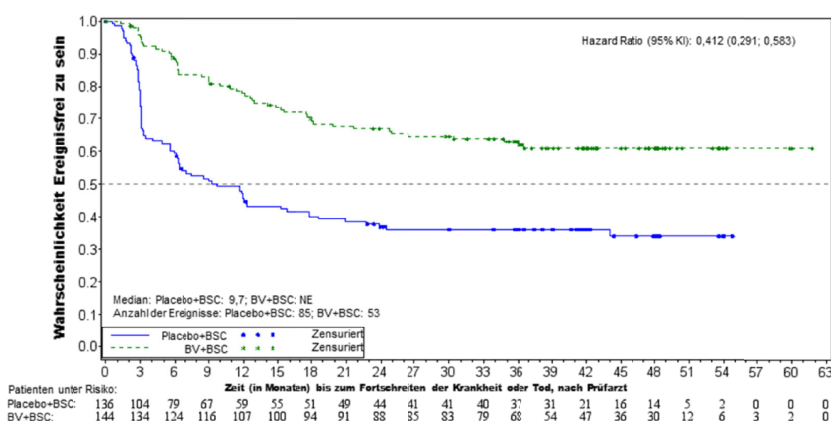
Tabelle 10: Zusammenfassung des PFS nach IRF sowie des OS, jeweils nach Zahl der Risikofaktoren, in der Phase-3-Studie zu HL nach ASCT (primäre Analyse)

Progressionsfreies Überleben nach IRF						
	Anzahl Risikofaktoren = 1		Anzahl Risikofaktoren ≥ 2		Anzahl Risikofaktoren ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Anzahl Patienten mit Progression und Todesfälle ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifizierte Hazard Ratio	1,65 (95-%-KI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95-%-KI [0,34; 0,71])		0,43 (95-%-KI [0,27; 0,68])	
Gesamtüberleben						
	Anzahl Risikofaktoren = 1		Anzahl Risikofaktoren ≥ 2		Anzahl Risikofaktoren ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Anzahl Todesfälle ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifizierte Hazard Ratio	7,94 (95-%-KI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95-%-KI [0,53; 1,67])		0,92 (95-%-KI [0,45; 1,88])	

a. Todesfall ohne vorherige Progression und mit höchstens einem ausgefallenen Untersuchungstermin.

b. Beschreibt Ergebnisse aus einer nicht-stratifizierten Analyse.

c. Als Ereignisse zählen Todesfälle aller Ursachen.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des PFS nach IRF bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (3-Jahres-Nachverfolgung)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des PFS nach Prüfarzt bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (3-Jahres-Nachverfolgung)

Tabelle 11: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL

Patientenmerkmale		n = 102
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)		31 Jahre (15–77)
Geschlecht		48 M (47 %) / 54 W (53 %)
ECOG-Status		
0		42 (41 %)
1		60 (59 %)
Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation (ASCT)		102 (100 %)
Vorausgegangene Chemotherapien		3,5 (1–13)
Zeit von ASCT bis zum ersten Rezidiv nach der Transplantation		6,7 Mo (0–131)
Histologisch gesicherte CD30-exprimierende Krankheit		102 (100 %)
Krankheitsmerkmale		
Primär refraktär nach Erstlinien-Therapie ^a		72 (71 %)
Refraktär nach letzter Therapie		43 (42 %)
B-Symptome bei Studienbeginn		35 (33 %)
Stadium III bei Erstdiagnose		27 (26 %)
Stadium IV bei Erstdiagnose		20 (20 %)

^a Eine primär refraktäre HL wird definiert als das Nicht-Erreichen einer kompletten Remission oder als Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie.

Stammzelltransplantation ein klinisch relevantes Ansprechen erreicht werden kann. Dies wurde durch eine von Studienärzten beurteilte objektive Ansprechrates von 54 % und einer kompletten Remission von 22 % nach im Mittel 5 Zyklen von ADCETRIS belegt.

Studie SGN35-006 (Studie zur Wiederholungsbehandlung)

Die Wirksamkeit der erneuten Behandlung von Patienten, die zuvor auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen hatten (CR oder PR), wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-2-Studie untersucht. Zwanzig Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL erhielten eine Anfangsdosis von 1,8 mg/kg und ein Patient erhielt eine Anfangsdosis von 1,2 mg/kg ADCETRIS, das intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wurde. Die mittlere Anzahl von Zyklen betrug 7 (Bereich 2–37 Zyklen). Von den 20 auswertbaren Patienten mit HL, erreichten 6 Patienten (30 %) eine CR und 6 Patienten (30 %) eine PR unter der Wiederholungsbehandlung mit ADCETRIS bei einer ORR von 60 %. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 9,2 und 9,4 Monate bei Patienten, die eine OR (CR + PR) bzw. CR erreichten.

Systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom

Studie SGN35-014

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS wurden in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, multizentrischen Double-Dummy-Studie an 452 Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ PTCL in Kombination mit Cyclophosphamid [C], Doxorubicin [H] und Prednison [P] (CHP) untersucht. Für die Aufnahme in die Studie war eine CD30-Expression von ≥ 10 % pro immunhistochemischem Verfahren erforderlich. Nur Patienten mit CD30+ PTCLs, die für ein (CHOP)-basiertes Behandlungsschema mit Cyclophosphamid [C], Doxorubicin [H], Vincristin [O] und Prednison [P] infrage kamen, wurden in die Studie aufgenommen. Die Kombination ADCETRIS + CHP wurde nicht für alle PTCL-Subtypen untersucht. Die in die Studie aufgenommenen PTCL-Subtypen sind in Tabelle 13 aufgeführt. Von den 452 Patienten wurden 226 zur Behandlung mit ADCETRIS + CHP randomisiert und 226 zur Behandlung mit CHOP. Die Randomisierung wurde nach ALK-positivem sALCL im Vergleich zu allen anderen Subtypen und nach dem Internationalen Prognostischen Index (IPI) stratifiziert. Die Patienten erhielten 1,8 mg/kg ADCETRIS jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten + CHP (750 mg/m² Cyclophosphamid alle 3 Wochen als intravenöse Infusion; 50 mg/m² Doxorubicin alle 3 Wochen als intravenöse Infusion; und 100 mg orales Prednison an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 3-wöchigen Zyklus) 6 bis 8 Zyklen lang. Die mediane Anzahl der erhaltenen Zyklen lag bei 6 (Bereich 1 bis 8 Zyklen); 70 % der Patienten erhielten 6 Behandlungszyklen und 18 % 8 Behandlungszyklen. Tabelle 13 enthält eine Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 15.

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 12: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg ADCETRIS behandelt wurden

Bestes klinisches Ansprechen (n = 102)	IRF n (%)	95%-KI
Objektive Ansprechrates (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Komplette Remission (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Partielle Remission (PR)	42 (41)	Nicht zutreffend
Gesamtansprechrates (CR + PR + Krankheitsstabilisierung)	98 (96)	90,3; 98,9
Ansprechdauer	Median nach IRF	95%-KI
Objektive Ansprechrates (CR + PR) ^a	6,7 Monate	3,6; 14,8
Komplette Remission (CR)	27,9 Monate	10,8; NA ^b
Gesamtüberleben		95%-KI
Median	40,5 Monate	28,7; 61,9
Erwartete 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate	41 %	31 %, 51 %

^a. Die Ansprechdauer lag zwischen 1,2+ Monaten bis 43+ Monaten, und die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten, betrug 9,0 Monate.

^b. Nicht abschätzbar.

Der primäre Endpunkt in der Studie SGN35-014 war das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (IRF), definiert als Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten dokumentierten Fortschreitens der Krankheit, bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Erhalt einer anschließenden Chemotherapie zur Behandlung der verbleibenden oder fortschreitenden Erkrankung (je nachdem, was zuerst eintritt). Eine konsolidierende Bestrahlung nach der Behandlung, eine Chemotherapie nach der Behandlung zum Zweck der Mobilisierung peripherer Blutstammzellen und eine konsolidierende autologe oder allogene Stammzelltransplantation wurden nicht als Fortschreiten der Krankheit oder als Beginn einer neuen Krebstherapie angesehen.

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das PFS gemäß Beurteilung des IRF für Patienten mit zentral bestätigtem sALCL, die CR-Rate gemäß IRF nach Abschluss der Studienbehandlung, das OS und die ORR gemäß IRF nach Abschluss der Studienbehandlung. Die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden in einer sequenziellen Analyse hierarchisch statistisch getestet nachdem die statistische Signifikanz des PFS gemäß IRF festgestellt wurde.

Der primäre Endpunkt und die alpha-geschützten, wichtigsten sekundären Endpunkte, die hierarchisch ausgewertet wurden, wurden erreicht. Das mediane PFS gemäß Beurteilung eines IRF für die ITT-Population betrug 48,2 Monate in der Gruppe ADCETRIS + CHP gegenüber 20,8 Monaten in der CHOP-Gruppe. Die stratifizierte Hazard Ratio betrug 0,71 (95%-KI: 0,54; 0,93; p = 0,011), was auf eine 29%ige Verringerung des Risikos von PFS-Ereignissen für ADCETRIS + CHP im Vergleich zu CHOP hinweist. Beim Gesamtüberleben betrug die stratifizierte Hazard Ratio 0,66 (95%-KI: 0,46; 0,95, p = 0,024), was auf eine 34%ige Verringerung des Risikos von OS-Ereignissen für ADCETRIS + CHP im Vergleich zu CHOP hinweist.

Das PFS gemäß IRF für Patienten mit zentral bestätigtem sALCL war ein vordefinierter sekundärer Endpunkt. Das mediane PFS gemäß IRF betrug 55,7 Monate im ADCETRIS + CHP-Arm gegenüber 54,2 Monaten im CHOP-Arm. Die stratifizierte Hazard Ratio betrug 0,59 (95%-KI: 0,42; 0,84), was einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos von PFS-Ereignissen für ADCETRIS+CHP gegenüber CHOP von 41 % (p-Wert = 0,003) entspricht, siehe Abbildung 6 und Tabelle 14.

Für Patienten mit lokal diagnostiziertem sALCL wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Beim Gesamtüberleben betrug die stratifizierte Hazard Ratio 0,54 (95%-KI: 0,34; 0,87), was einer 46%igen Verringerung des Risikos von OS-Ereignissen für ADCETRIS + CHP im Vergleich zu CHOP entspricht (siehe Abbildung 7). Zum Behandlungsende betrug die CR-Rate nach IRF-Bewertung 71,0 % bei Patienten im ADCETRIS+CHP-Arm im Vergleich zu 53,2 % bei Patienten im CHOP-Arm mit einer Differenz von 17,7 % (95%-KI: 7,2 %; 28,3 %). Zum Behandlungsende betrug die ORR-Rate nach IRF-Bewertung 87,7 % bei Patienten im ADCETRIS+CHP-Arm im Vergleich zu 70,8 % bei Patienten im CHOP-Arm mit einer Differenz von 16,9 % (95%-KI: 8,1 %; 25,7 %). In der Subgruppe der Patienten mit ALK+ sALCL bzw. ALK- sALCL betrug die stratifizierte Hazard Ratio für PFS gemäß IRF 0,29 (95%-KI: 0,11; 0,79) bzw. 0,65 (95%-KI: 0,44; 0,95).

Siehe Tabelle 14 auf Seite 16 und Abbildung 6 und 7 auf Seite 17.

Bei Studienende, mehr als 7 Jahre nach der Aufnahme des ersten Patienten, zeigten die PFS-Ergebnisse nach Prüfarzt in der ITT-Population eine 30%ige Verringerung des Risikos eines PFS-Ereignisses im ADCETRIS+CHP-Arm im Vergleich zu Patienten, die mit CHOP behandelt wurden (HR = 0,70 [95%-KI (0,53, 0,91)]). Die PFS-Ergebnisse nach Prüfarzt in der sALCL-Population zeigten eine 45%ige Verringerung des Risikos eines PFS-Ereignisses im ADCETRIS+CHP-Arm im Vergleich zu den

mit CHOP behandelten Patienten (HR = 0,55 [95%-KI (0,39, 0,79)]).

Bei Studienende zeigten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben weiterhin eine Verbesserung und entsprachen denen, die zum Zeitpunkt der primären Analyse berichtet wurden. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der ITT-Population zeigten eine 28%ige Verringerung des Sterberisikos im ADCETRIS+CHP-Arm im Vergleich zu den mit CHOP behandelten Patienten (HR = 0,72 [95%-KI (0,53 bis 0,99)]). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der sALCL-Population zeigten eine 34%ige Verringerung des Sterberisikos in der ADCETRIS+CHP-Gruppe im Vergleich zu den mit CHOP behandelten Patienten (HR = 0,66 [95%-KI (0,43, 1,01)]), siehe Abbildung 8.

Siehe Abbildung 8 auf Seite 17.

Studie SG035-0004

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS als Monotherapie wurde in einer offenen, einarmigen, multizentrischen Studie bei 58 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL untersucht. Siehe Tabelle 15 unten für eine Zusammenfassung der Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 18.

Die mittlere Zeit zwischen der Erstdiagnose von sALCL bis zur ersten Dosis mit ADCETRIS betrug 16,8 Monate.

Zehn (10) Patienten (17 %) erhielten 16 Zyklen mit ADCETRIS, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 7 (Bereich von 1 bis 16).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit ADCETRIS wurde von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF) auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) beurteilt. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT von Thorax, Hals, Abdomen und Becken, mittels PET-Scans und klinischer Daten beurteilt. Das Ansprechen wurde in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Die objektive Ansprechrates betrug nach der IRF-Beurteilung 86 % (50 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe). Bei 59 % (34 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe) wurde eine komplette Remission und bei 97 % der Patienten eine Reduktion (jeglichen Grades) der Tumorlast erreicht. Das geschätzte 5 Jahres-Gesamtüberleben betrug 60 % (95%-KI [47 %, 73 %]). Die mittlere Beobachtungszeit (Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt) ab der ersten Dosis betrug 71,4 Monate. Die Beurteilung der Prüfarzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. Von den behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erhielten 9 eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) und 9 eine autologe Stammzelltransplantation. Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 16 und Abbildung 9.

Siehe Tabelle 16 und Abbildung 9 auf Seite 18.

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 69 % der sALCL-Patienten, die mit ADCETRIS innerhalb der kli-


Tabelle 13: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale am Ausgangspunkt der Phase-3-PTCL-Studie mit bislang unbehandelten Patienten (ITT und sALCL)

Patientenmerkmale	ITT-Population		sALCL-Population ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mittleres Alter (Bereich)	58,0 (18–85)	58,0 (18–83)	55,0 (18–85)	54,0 (18–83)
Patienten ≥ 65 Jahre (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Männlich, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG-Status, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Krankheitsmerkmale				
Diagnose, nach lokaler Beurteilung, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positiv	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Peripheres T-Zell-Lymphom ohne weitere Spezifizierung (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	n. z. (nicht zutreffend)	n. z.
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)	30 (13)	24 (11)	n. z.	n. z.
Adulte/s T-Zell-Leukämie/-Lymphom (ATLL)	4 (2)	3 (1)	n. z.	n. z.
Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)	1 (0)	2 (1)	n. z.	n. z.
Mediane Dauer von der Diagnose bis zur ersten Dosis, in Monaten (Bereich)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)
Krankheitsstadium bei der Diagnose von PTCL, n (%)				
Stadium I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadium II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadium III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadium IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI				
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)
Extranodaler Befall zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)				
≤ 1 Herd	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 Herd	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Mittels Biopsie erkannte Knochenmarkbeteiligung bei Studienbeginn, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nein	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Gemäß WHO-Klassifikation von 2008.

^b Bei Patienten mit lokal diagnostiziertem sALCL.

nischen Studie SG035-0004 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangenen Therapie.

Von den 17 Patienten (29 %), die zu Beginn der Studie B-Symptome aufwiesen, kam es bei 14 Patienten (82 %) in einer mittleren Zeit von 0,7 Monaten nach Behandlungsbeginn mit ADCETRIS zum Verschwinden aller B-Symptome.

Studie C25006

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS als Monotherapie wurde auch in einer offenen, einarmigen multizentrischen Phase-4-Studie bei 50 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem sALCL untersucht. Die ORR gemäß IRF-Beurteilung betrug 64 % (32 von 50 Patienten in der ITT-Gruppe). Die mediane Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) gemäß IRF wurde nicht erreicht (95 % KI 19,71 Monate, NE). Die CR-Rate lag bei 30 % (15 von 50 Patienten in der ITT-Gruppe), und bei 93 % der auswertbaren Patienten wurde eine Tumorreduktion (jeglichen Grades) erreicht. Die mediane DOCR gemäß IRF wurde nicht erreicht (95 %-KI 10,61 Monate, NE). Im Allgemeinen stimmten die Beurteilungen über das Ansprechen durch IRF und den Prüfarzt überein. Von den behandelten Patienten erhielten 13 anschließend eine hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Die gepoolten Daten der Studien C25006 und SG035-0004 (N = 108) zeigen gemäß IRF eine ORR von 76 % (82 von 108 Patienten in der ITT-Gruppe). Die mediane DOR gemäß IRF betrug 17,0 Monate (95 %-KI 12,62, 32,46). Die CR lag bei 45 % (49 von 108 Patienten in der ITT-Gruppe), und bei 96 % der auswertbaren Patienten wurde eine Tumorreduktion (jeglichen Grades) erreicht. Die mediane DOCR gemäß IRF betrug 26,3 Monate (95 %-KI 16,16, NE). Im Allgemeinen war die Beurteilung über das Ansprechen durch IRF und den Prüfarzt einheitlich.

Studie SGN35-006 (Studie zur Wiederholungsbehandlung)

Die Wirksamkeit der erneuten Behandlung von Patienten, die zuvor auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen hatten (CR oder PR), wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-2-Studie untersucht. Sieben Patienten mit rezidiertem sALCL erhielten eine Anfangsdosis von 1,8 mg/kg und ein Patient erhielt eine Anfangsdosis von 1,2 mg/kg ADCETRIS, das intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wurde. Die mittlere Anzahl von Zyklen betrug 8,5 (Bereich 2–30 Zyklen). Von den 8 sALCL Patienten wurden 3 jeweils zweimal erneut behandelt, in Summe 11 Erfahrungswerte einer Wiederholungsbehandlung. Die erneute Behandlung mit ADCETRIS führte zu 6 CRs (55 %) und 4 PRs (36 %), bei einer OR von 91 %. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 8,8 und 12,3 Monate bei Patienten, die eine OR (CR + PR) bzw. CR erreichten.

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 14: Wirksamkeitsergebnisse bei bislang unbehandelten sALCL-Patienten, die jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus mit 1,8 mg/kg ADCETRIS behandelt wurden (primäre Analyse)

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS gemäß IRF		
Anzahl der Patienten mit einem PFS-Ereignis, n (%)	56 (34)	73 (48)
Medianes PFS, in Monaten (95-%-KI)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Hazard Ratio (95-%-KI) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
p-Wert ^c	0,0031	
Geschätztes PFS (95-%-KI) ^d zum Zeitpunkt:		
6 Monate	88,0% (81,8 %, 92,2 %)	68,4 % (60,3 %, 75,2 %)
12 Monate	78,7 % (71,4 %, 84,4 %)	60,3 % (51,9 %, 67,6 %)
24 Monate	68,4 % (60,4 %, 75,2 %)	53,9 % (45,5 %, 61,5 %)
36 Monate	65,5 % (57,1 %, 72,7 %)	50,2 % (41,6 %, 58,1 %)
OS ^e		
Todesfälle (%)	29 (18)	44 (29)
Medianes OS, in Monaten (95-%-KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95-%-KI) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
p-Wert ^{c,f}	0,0096	
CR-Rate ^g		
% (95-%-KI)	71 % (63,3 %, 77,8 %)	53 % (45,0 %, 61,3 %)
p-Wert ^{f,h}	0,0004	
ORR ^g		
% (95-%-KI)	88 % (81,6 %, 92,3 %)	71 % (62,9 %, 77,8 %)
p-Wert ^{f,h}	< 0,0001	

CR = vollständige Remission; IRF = unabhängiges Gutachterkomitee; NE = not estimable, nicht abschätzbar; ORR = objektive Ansprechrates; PFS = progressionsfreies Überleben.

- Das PFS gemäß IRF wird anhand von Patienten mit zentral bestätigtem sALCL berechnet, wobei n = 163 Patienten im A+CHP-Arm und n = 151 im CHOP-Arm ist. OS, CR und ORR werden anhand von Patienten mit lokal diagnostiziertem sALCL berechnet.
- Die Hazard Ratio (A + CHP/CHOP) und die 95%-Konfidenzintervalle (KI) basieren auf einem stratifizierten Cox-Modell der proportionalen Hazard-Regression mit Stratifizierungsfaktoren (ALK-positive sALCL im Vergleich zu allen anderen und dem Wert des Internationalen Prognostischen Index [IPI] zu Studienbeginn). Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt A+CHP-Gruppe.
- Der p-Wert wird mit einem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.
- Die PFS-Rate wird unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern geschätzt und das 95%-KI wird unter Verwendung der komplementären Log-Log-Transformationsmethode berechnet.
- Die mediane OS-Nachverfolgungszeit in der ADCETRIS+CHP-Gruppe betrug 38,5 Monate; in der CHOP-Gruppe waren es 41,0 Monate.
- Der p-Wert wurde nicht für multiples Testen adjustiert.
- Ansprechen gemäß den Kriterien der International Working Group 2007 am Ende der Behandlung.
- Der p-Wert wird mit einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Kutanes T-Zell-Lymphom

Studie C25001

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS als Monotherapie wurde in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Zulassungstudie an 128 Patienten mit histologisch gesichertem CD30+ CTCL untersucht. Die CD30-Positivität wurde so definiert, dass ≥ 10 % lymphoide Zielzellen ein Membran-, Zytoplasma- und/oder Golgi-Färbemuster aufweisen basierend auf einem immunhistochemischen Verfahren (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Patienten mit der Diagnose Mycosis fungoides [MF] oder primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom [pcALCL] wurden als für die Studie

geeignet eingestuft. Die Patienten wurden gemäß diesen Krankheitstypen stratifiziert und 1:1 randomisiert und erhielten entweder ADCETRIS oder nach Wahl des Arztes entweder Methotrexat oder Bexaroten. Patienten mit pcALCL erhielten zuvor entweder eine Strahlenbehandlung oder mindestens eine systemische Vorbehandlung, und Patienten mit MF erhielten mindestens 1 systemische Vorbehandlung. Patienten, bei denen gleichzeitig eine systemische ALCL, Sézary-Syndrom und andere Non-Hodgkin-Lymphome (außer lymphomatoide Papulose [LyP]) diagnostiziert wurden, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Patienten erhielten alle 3 Wochen 1,8 mg/kg ADCETRIS intravenös über 30 Minuten bis

zu 16 Zyklen oder nach Wahl des Arztes bis zu 48 Wochen lang. Die mediane Anzahl der Zyklen betrug im ADCETRIS-Arm ca. 12 Zyklen. Im Arm nach Wahl des Arztes betrug die mediane Behandlungsdauer (Anzahl der Zyklen) bei den Patienten, die Bexaroten erhielten, etwa 16 Wochen (5,5 Zyklen) und 11 Wochen (3 Zyklen) bei den Patienten, die Methotrexat erhielten. Tabelle 17 enthält eine Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale am Ausgangspunkt.

Siehe Tabelle 17 auf Seite 19.

Die häufigsten vorangegangenen hautbezogenen Behandlungen bei der ITT-Population waren Strahlenbehandlung (64 %), Phototherapie (48 %) und topische Steroide (17 %). Die häufigsten vorangegangenen systemischen Behandlungen bei der ITT-Population waren Chemotherapie (71 %), Immuntherapie (43 %) und Bexaroten (38 %).

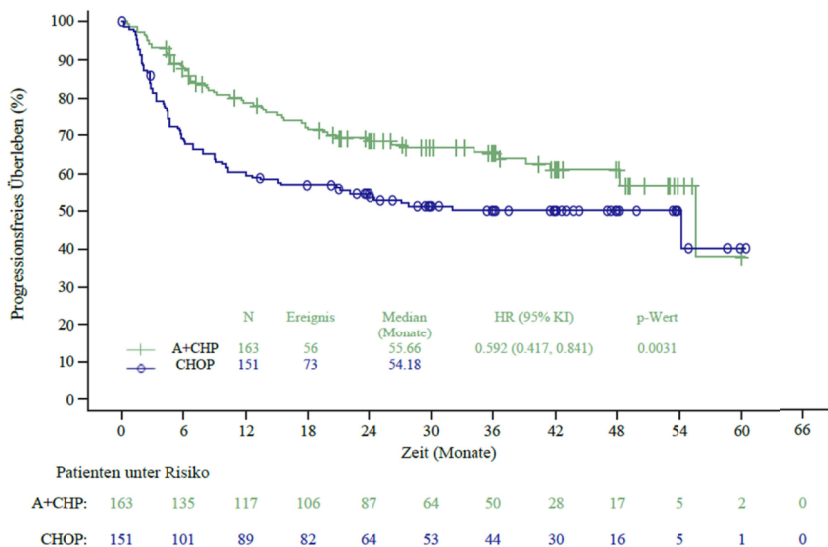
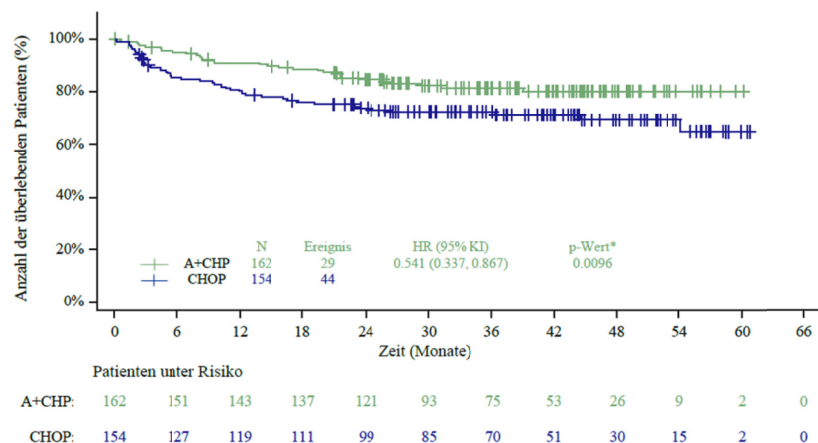
Der primäre Endpunkt war eine objektive Ansprechrates, die mindestens 4 Monate anhält (ORR4) (Dauer vom ersten bis zum letzten Ansprechen ≥ 4 Monate), ermittelt durch eine unabhängige Überprüfung des Globalen Ansprechwerts (GRS), die aus Hautuntersuchungen (modifiziertes Werkzeug zur Bestimmung des gewichteten Schweregrads, [mSWAT], nach Bewertung des Prüfarztes), der Beurteilung der Lymphknoten und einer viszeral-röntgenologischen Beurteilung sowie dem Nachweis von zirkulierenden Sézary-Zellen besteht (Olsen 2011). Tabelle 18 enthält die Ergebnisse für ORR4 und andere wichtige sekundäre Endpunkte.

Siehe Tabelle 18 auf Seite 19.

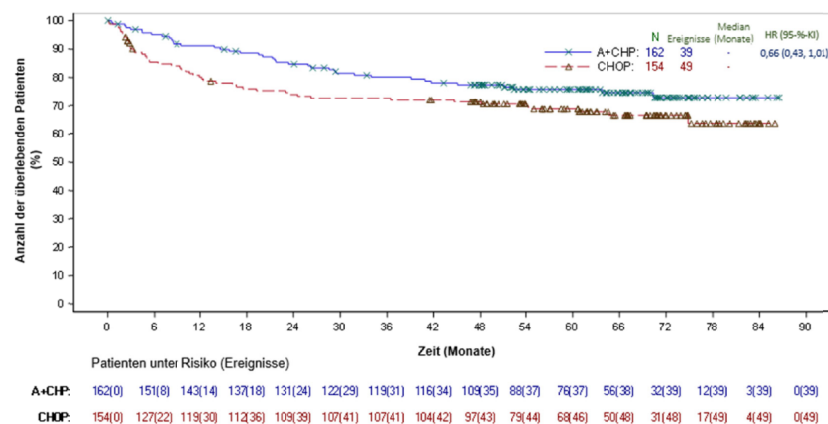
Vorab festgelegte Subgruppenanalysen von ORR4 nach IRF wurden anhand des CTCL-Subtyps der Patienten, der Behandlung nach Wahl des Arztes, des ECOG-Ausgangsstatus, des Alters, des Geschlechts und der geografischen Region durchgeführt. Die Analysen zeigten einen durchgängigen Trend in Richtung eines Nutzens für Patienten, die ADCETRIS erhielten, im Vergleich zu Patienten, die ein Medikament nach Wahl des Arztes erhalten hatten. ORR4 betrug im ADCETRIS-Arm 50 % und 75 % gegenüber 10,2 % und 20 % bei MF bzw. pcALCL im Arm nach Wahl des Arztes.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität (bewertet anhand des fünfdimensionalen EuroQoL-Fragebogens [EQ-5D] und der Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie [FACT-G]) zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADCETRIS wurde in zwei weiteren offenen Studien an 108 Patienten mit rezidivierender CD30+ CTCL (einschließlich Patienten mit MF und pcALCL sowie SS, LyP und gemischter CTCL-Histologie) unabhängig von der Höhe der CD30-Expression untersucht. Die Patienten erhielten alle 3 Wochen 1,8 mg/kg ADCETRIS intravenös über 30 Minuten bis zu 16 Zyklen lang. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse dieser Studien entsprachen den Ergebnissen der Studie C25001. Die Ansprechrates für MF betrug 54–66 %, für pcALCL 67 %, für SS 50 %, für


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF in der sALCL-Population (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primäre Analyse)

Abbildung 7: Gesamtüberleben in der sALCL-Population (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primäre Analyse)


* Der p-Wert für das Gesamtüberleben wurde nicht auf multiples Testen adjustiert.

Abbildung 8: Gesamtüberleben in der sALCL-Population (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (Studienende)


für LyP 92 % und für gemischte CTCL-Histologie 82–85 %.

Kinder und Jugendliche

Kombinationstherapie

C25004

Die Sicherheit und die Anti-Tumor-Aktivität von ADCETRIS wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 59 pädiatrischen Patienten (6 bis 17 Jahre) mit zuvor unbehandelter klassischer CD30+ HL-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) untersucht. Alle Patienten hatten eine histologisch bestätigte CD30-exprimierende Erkrankung. Bei 59 % der Patienten (n = 35) lag ein extranodaler Befall vor. Alle 59 pädiatrischen Patienten wurden jeweils am 1. und am 15. Tag eines jeden 28-tägigen Zyklus mit 48 mg/m² ADCETRIS behandelt, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten + 25 mg/m² Doxorubicin, 6 mg/m² Vinblastin und 375 mg/m² Dacarbazin. Die Körperoberflächen-basierte Dosis von ADCETRIS wurde so gewählt, dass sie den in der Studie C25003 beobachteten pharmakokinetischen Expositionen bei Erwachsenen entspricht. Die maximal verträgliche pädiatrische Dosis (maximum tolerated dose, MTD) wurde nicht erreicht. Die Mehrheit der Patienten (88 %) erreichte ein objektives Ansprechen bis zum Ende der Behandlung gemäß IRF-Bewertung, wobei 76 % eine komplette Remission erreichten. Kein Patient starb. Insgesamt 13 Patienten (22 %) in der Sicherheitspopulation erhielten Berichten zufolge nach dem 6. Zyklus eine Bestrahlung.

Monotherapie

C25002

Die Sicherheit, Pharmakokinetik und Antitumoraktivität von ADCETRIS bei 36 pädiatrischen Patienten (im Alter von 7–17 Jahren) mit r/r HL und sALCL (Kinder im Alter von 7–11 Jahren, n = 12 und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, n = 24) wurden im Rahmen einer offenen, multizentrischen Phase-1/2-Dosis- Eskalationsstudie (C25002) als Monotherapie untersucht. In Phase 1 der Studie wurden das Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8), die maximalverträgliche Dosis (MTD) bei Kindern und Jugendlichen bzw. die empfohlene Phase-2-Dosis (RP2D) ermittelt sowie die Pharmakokinetik von ADCETRIS bewertet (siehe Abschnitt 5.2). Phase 1 umfasste 3 r/r HL-Patienten, die mit 1,4 mg/kg behandelt wurden, und 9 Patienten (7 r/r HL und 2 sALCL), die mit 1,8 mg/kg behandelt wurden. Die MTD wurde nicht erreicht. Als RP2D wurde 1,8 mg/kg bestimmt. Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 16 Patienten mit r/r HL und 17 Patienten mit r/r sALCL, von denen sich 10 im ersten Rezidiv befanden, mit 1,8 mg/kg ADCETRIS behandelt. Die Gesamtansprechrate (ORR), bewertet von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF), wurde in beiden Studienphasen bei RP2D untersucht. Von 33 Patienten, die die RP2D erhielten, konnte das Ansprechen bei 32 Patienten ausgewertet werden. Die ORR der Patienten mit auswertbarem Ansprechen betrug bei r/r HL-Patienten 47 %, bei r/r sALCL Patienten 53 % und bei sALCL-Patienten beim ersten

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 15: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem sALCL

Patientenmerkmale	n = 58
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)	52 Jahre (14–76)
Geschlecht	33 M (57 %)/25 W (43 %)
ECOG-Status ^a	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Vorangegangene ASCT	15 (26 %)
Vorausgegangene Chemotherapien (Bereich)	2 (1–6)
Histologisch gesicherte CD30-exprimierende Krankheit	57 (98 %)
Anaplastische Lymphom Kinase (ALK)-negative Erkrankung	42 (72 %)
Krankheitsmerkmale	
Primär refraktär für Erstlinien-Therapie ^b	36 (62 %)
Refraktär nach letzter Therapie	29 (50 %)
Rückfall nach der letzten Therapie	29 (50 %)
B-Symptome bei Studienbeginn	17 (29 %)
Stadium III bei Erstdiagnose	8 (14 %)
Stadium IV bei Erstdiagnose	21 (36 %)

a. Ein Patient mit einem ECOG-Status von 2, was laut Protokoll nicht erlaubt war, wurde als „Einschlusskriterien nicht erfüllt“ erfasst.

b. Eine primär refraktäre sALCL wird definiert als Nicht-Erreichen einer kompletten Remission oder als Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie.

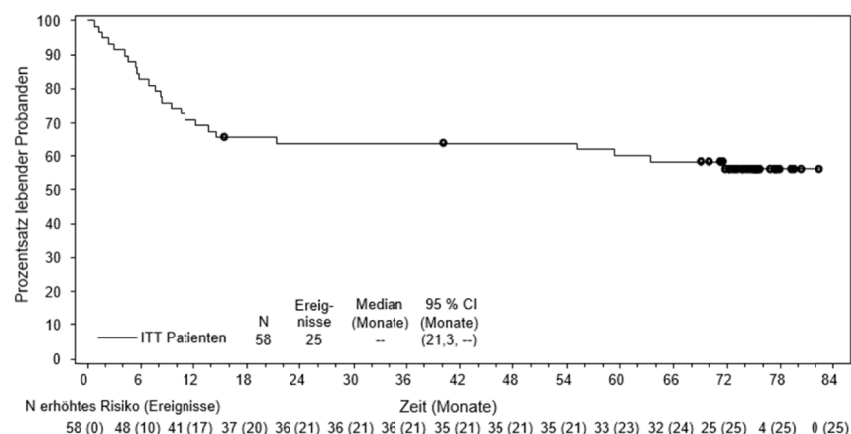
Tabelle 16: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiertem oder refraktärem sALCL bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg ADCETRIS behandelt wurden

Bestes klinisches Ansprechen (n = 58)	IRF n (%)	95%-KI
Objektive Ansprechrates (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Komplette Remission (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Partielle Remission (PR)	16 (28)	Nicht zutreffend
Gesamtansprechrates (CR + PR + Krankheitsstabilisierung)	52 (90)	78,8; 96,1
Ansprechdauer	Median nach IRF	95%-KI
Objektive Ansprechrates (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Komplette Remission (CR)	26,3	13,2; NA ^b
Progressionsfreies Überleben	Median nach IRF	95%-KI
Median	14,6	6,9; 20,6
Gesamtüberleben	Median	95%-KI
Median	Nicht erreicht	21,3; NA ^b

a. Die Ansprechdauer lag zwischen 0,1 Monaten bis 39,1+ Monaten, die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 15,5 Monate für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten.

b. Nicht abschätzbar.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



Rezidiv 60 %. 8 HL-Patienten und 9 sALCL-Patienten erhielten nach der Behandlung mit ADCETRIS eine Stammzelltransplantation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Monotherapie

Die Pharmakokinetik von Brentuximab vedotin wurde in Phase-1-Studien und in einer populations-pharmakokinetischen Analyse von 314 Patientendaten untersucht. In allen klinischen Studien wurde Brentuximab vedotin als intravenöse Infusion verabreicht.

Maximale Konzentrationen des Brentuximab vedotin Antikörper-Wirkstoff-Konjugates (ADC) wurden in der Regel am Ende der Infusion oder zu dem Zeitpunkt der Probenahme, der dem Ende der Infusion am nächsten lag, beobachtet. Es wurde ein multiexponentieller Abfall der ADC-Serumkonzentration mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 bis 6 Tagen beobachtet. Die Exposition war in etwa proportional zur Dosis. Bei der Verabreichung von mehreren 3-wöchigen Dosen wurde in Übereinstimmung mit der geschätzten Halbwertszeit nur eine minimale bis keine Akkumulation von ADC beobachtet. Typische C_{max} - und $AUC(0-\infty)$ -Werte von ADC nach Gabe einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg in einer Phase-1-Studie betrugen ca. 31,98 µg/ml bzw. 79,41 µg/ml × Tag.

MMAE ist der Hauptmetabolit von Brentuximab vedotin. Die mittleren Werte für C_{max} , $AUC(0-\infty)$ und T_{max} von MMAE nach Gabe einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg ADC in einer Phase-1-Studie betrugen ca. 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml × Tag bzw. 2,09 Tage. Die MMAE-Exposition nahm nach mehreren Dosen von Brentuximab vedotin ab, dabei wurden bei nachfolgenden Dosen etwa 50 % bis 80 % der Exposition nach der ersten Dosis beobachtet. MMAE wird weiter zu einem gleichermaßen wirksamen Metaboliten umgewandelt. Die Exposition des Metaboliten ist jedoch um eine Größenordnung geringer als die von MMAE. Daher ist es unwahrscheinlich, dass er einen wesentlichen Einfluss auf den systemischen Effekt von MMAE hat.

Im ersten Zyklus wurde eine höhere MMAE Exposition von einem Rückgang der absoluten Neutrophilenanzahl begleitet.

Kombinationstherapie

Die Pharmakokinetik von ADCETRIS in Kombination mit AVD wurde in einer einzelnen Phase-3-Studie an 661 Patienten untersucht. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass die Pharmakokinetik von ADCETRIS in Kombination mit AVD mit der der Monotherapie übereinstimmte.

Nach mehrmaliger intravenöser (i. v.-) Infusion von 1,2 mg/kg Brentuximab vedotin alle zwei Wochen wurden die maximalen Serumkonzentrationen von ADC gegen Ende der Infusion beobachtet und die Elimination zeigte einen mehrfach exponentiellen Abfall mit einer $t_{1/2z}$ von etwa 4 bis 5 Tagen. Die höchsten Plasmakonzentrationen von MMAE wurden ungefähr 2 Tage nach dem Ende der Infusion beobachtet und wiesen einen einfach exponentiellen Abfall mit einem $t_{1/2z}$ von ungefähr 3 bis 4 Tagen auf.


Tabelle 17: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale am Ausgangspunkt in der Phase-3-CTCL-Studie (ITT-Population)

Patientenmerkmale	ADCETRIS N = 64	Wahl des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) N = 64
Mittleres Alter (Bereich)	62 Jahre (22–83)	58,5 Jahre (22–83)
Patienten ≥ 65 Jahre n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Geschlecht n (%)	33M (52 %)/31W (48 %)	37M (58 %)/27W (42 %)
ECOG-Status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Krankheitsmerkmale		
Mediane Anzahl der vorangegangenen Behandlungen (Bereich)	4 (0–13)	3,5 (1–15)
Mediane Anzahl der hautbezogenen Behandlungen (Bereich)	1 (0–6)	1 (0–9)
Mediane Anzahl der systemischen Behandlungen (Bereich)	2 (0–11)	2 (1–8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Frühstadium (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Fortgeschritten (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
nur Haut	9 (56)	11 (73)
Extrakutane Erkrankung	7 (44)	4 (27)

^a Bei jeweils einem Patienten in jedem Arm waren die Daten zum Stadium unvollständig und wurden nicht in die Tabelle aufgenommen.

Table 18: Wirksamkeitsergebnisse bei CTCL-Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg ADCETRIS/kg (ITT-Population) behandelt worden waren

	ADCETRIS N = 64	Wahl des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) N = 64
Objektive Ansprechrate von mindestens 4 Monaten (ORR4) nach IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Prozentualer Unterschied (95 %-KI)	43,8 (29,1; 58,4)	
p-Wert	< 0,001	
Gesamtansprechrate (CR) nach IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Prozentualer Unterschied (95 %-KI)	14,1 (–4,0; 31,5)	
Angepasster p-Wert ^a	0,0046	
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach IRF		
Median (Monate)	16,7	3,5
Risikoquotient	0,270	
95 %-KI	(0,17; 0,43)	
Angepasster p-Wert ^a	< 0,001	

^a Mit einem gewichteten Holm-Verfahren berechnet.

Nach mehrmaliger i. v.-Infusion von 1,2 mg/kg Brentuximab vedotin alle zwei Wochen wurden im 3. Zyklus stationäre Talkonzentrationen von ADC und MMAE erreicht. Nach dem Erreichen des stationären Zustands schien sich die PK des ADC nicht über den Zeitraum zu ändern. Die ADC-Akkumulation (über AUC_{14D} zwischen dem 1. und dem 3. Zyklus ermittelt) lag beim 1,27-Fachen. Die MMAE-Exposition (über AUC_{14D} zwischen dem 1. und dem 3. Zyklus ermittelt) schien über den Zeitraum um etwa 50 % zu sinken.

Die Pharmakokinetik von ADCETRIS in Kombination mit CHP wurde in einer Phase-3-Studie an 223 Patienten (SGN35-014) untersucht. Nach der intravenösen Infusion mehrerer Dosen von 1,8 mg/kg ADCETRIS alle 3 Wochen war die Pharmakokinetik des ADC und von MMAE mit der Pharmakokinetik der Monotherapie vergleichbar.

Verteilung

In vitro wurde MMAE zu 68–82 % an humane Plasmaproteine gebunden. Es ist unwahr-

scheinlich, dass MMAE stark proteingebundene Arzneimittel verdrängt oder von diesen aus der Bindung verdrängt wird. *In vitro* war MMAE ein Substrat von P-gp und in klinischen Konzentrationen kein Inhibitor von P-gp.

Beim Menschen lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen des ADC im Gleichgewicht bei etwa 6–10 l. Basierend auf populationspharmakokinetischen Schätzungen betrug das typische zentrale scheinbare Verteilungsvolumen von MMAE 35,5 l.

Biotransformation

Der Immunglobulinanteil des ADC wird voraussichtlich als Protein abgebaut, und die Aminosäure-Komponenten werden wieder verwendet oder ausgeschieden.

In-vivo-Daten bei Tieren und Menschen weisen darauf hin, dass nur ein Bruchteil des von Brentuximab vedotin freigesetzten MMAE metabolisiert wird. Die Konzentrationen der MMAE-Metaboliten wurden in humanem Plasma nicht gemessen. Es wurde gezeigt, dass mindestens ein Metabolit von MMAE *in vitro* aktiv ist.

MMAE ist ein Substrat von CYP3A4 und möglicherweise von CYP2D6. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass MMAE hauptsächlich durch Oxidation durch CYP3A4/5 metabolisiert wird. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Leber-Mikrosomen deuten darauf hin, dass MMAE CYP3A4/5 nur in Konzentrationen hemmt, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erzielten Konzentrationen liegen. MMAE hemmt keine anderen Isoformen.

MMAE induzierte in Primärkulturen von menschlichen Hepatozyten keine wichtigen CYP450-Enzyme.

Elimination

Das ADC wird mit einer geschätzten typischen CL und Halbwertszeit von 1,5 l/Tag bzw. 4–6 Tagen eliminiert.

Die Elimination von MMAE wird durch seine Freisetzung aus dem ADC limitiert, die geschätzte typische scheinbare CL und Halbwertszeit von MMAE betrug 19,99 l/Tag bzw. 3–4 Tage.

Bei Patienten, die eine Dosis von 1,8 mg/kg Brentuximab vedotin erhielten, wurde eine Ausscheidungsstudie durchgeführt. Ungefähr 24 % des gesamten MMAE, das als Teil des ADC während einer Brentuximab vedotin-Infusion zugeführt wird, konnte über einen Zeitraum von 1 Woche im Urin und in den Faeces wiedergefunden werden. Hiervon wurden ungefähr 72 % des MMAE in den Faeces nachgewiesen. Ein geringerer Anteil an MMAE (28 %) wurde im Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Serum-Albumin-Konzentration vor der Verabreichung von Brentuximab vedotin eine signifikante Kovariable der MMAE-Clearance darstellt. Die Analyse ergab, dass die MMAE-Clearance bei Patienten mit niedrigen Serum-Albumin-Konzentrationen < 3,0 g/dl zweimal niedriger war

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



als bei Patienten mit Serum-Albumin Konzentrationen im Normalbereich.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie wurde die PK von Brentuximab vedotin und MMAE nach Verabreichung von 1,2 mg/kg ADCETRIS an Patienten mit leichter (Child-Pugh A; $n = 1$), mittelschwerer (Child-Pugh B; $n = 5$) und schwerer (Child-Pugh C; $n = 1$) Leberfunktionsstörung untersucht. Verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion, stieg die MMAE Exposition etwa um das 2,3-Fache (90%-KI 1,27–4,12-fach) bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Studie wurde die PK von Brentuximab vedotin und MMAE nach Verabreichung von 1,2 mg/kg ADCETRIS an Patienten mit leichter ($n = 4$), mittelschwerer ($n = 3$) und schwerer ($n = 3$) Nierenfunktionsstörung untersucht. Verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion, stieg die MMAE Exposition etwa um das 1,9-Fache (90%-KI 0,85–4,21-fach) bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Es wurden keine Effekte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet.

Ältere Patienten

Die Populationspharmakokinetik von Brentuximab vedotin aus verschiedenen Studien wurde untersucht, darunter Daten von 380 Patienten bis zu 87 Jahren (34 Patienten ≥ 65 - < 75 und 17 Patienten ≥ 75 Jahre alt). Darüber hinaus wurde die Populationspharmakokinetik von Brentuximab vedotin in Kombination mit AVD untersucht, einschließlich Daten von 661 Patienten bis zum Alter von 82 Jahren (42 Patienten ≥ 65 - < 75 und 17 Patienten ≥ 75 Jahre alt). Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik wurde in jeder Analyse untersucht und war keine signifikante Kovariate.

Kinder und Jugendliche

Monotherapie

C25002

Die Pharmakokinetik von Brentuximab vedotin (BV), ADC und MMAE nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 1,4 mg BV/kg oder 1,8 mg BV/kg alle 3 Wochen wurde in einer klinischen Phase-1/2-Studie an 36 pädiatrischen Patienten (7–17 Jahre) mit r/r HL und sALCL untersucht ($n = 12$ Kinder im Alter von 7–11 Jahren und $n = 24$ Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) (siehe Abschnitt 5.1). Maximale Konzentrationen (C_{max}) des ADC wurden in der Regel am Ende der Infusion oder zum Zeitpunkt der Probennahme, der dem Ende der Infusion am nächsten lag, beobachtet. Es wurde ein multiexponentieller Abfall der ADC-Serumkonzentration mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 bis 5 Tagen beobachtet. Die Exposition war in etwa proportional zur Dosis, wobei ein Trend zu einer niedrigeren ADC-Exposition bei niedrigerem Alter/niedrigerem Körpergewicht in der Studienpopulation beobachtet wurde. Die mittleren Werte für ADC AUC bei den Kindern und Jugendlichen in dieser Studie lagen ca. 14 % bzw. 3 %

niedriger als der bei erwachsenen Patienten, wohingegen die MMAE-Exposition um 53 % unter bzw. um 13 % über der von erwachsenen Patienten lag. Die mittleren Werte für C_{max} und AUC von ADC nach einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg betrugen 29,8 μ g/ml bzw. 67,9 μ g*Tag/ml bei Patienten unter 12 Jahren und 34,4 μ g/ml bzw. 77,8 μ g*Tag/ml bei Patienten ab 12 Jahren. Die mittleren Werte für C_{max} , AUC und T_{max} von MMAE nach einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg betrugen 3,73 ng/ml, 17,3 ng*Tag/ml bzw. 1,92 Tage bei Patienten unter 12 Jahren und 6,33 ng/ml, 42,3 ng*Tag/ml bzw. 1,82 Tage bei Patienten ab 12 Jahren. Bei den pädiatrischen Patienten, die als ADA-positiv bestätigt wurden, gab es einen Trend zu einer erhöhten Brentuximab-vedotin-Clearance. Es wurden keine Patienten im Alter unter 12 Jahren (0 von 11) und 2 Patienten im Alter ab 12 Jahren (2 von 23) anhaltend ADA-positiv.

Kombinationstherapie

C25004

Die Pharmakokinetik von Brentuximab vedotin, ADC und MMAE nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion von BV, verabreicht in einer Dosierung von 48 mg/m² alle 2 Wochen in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD), wurden in einer klinischen Phase-1/2-Studie an 59 pädiatrischen Patienten (6 bis 17 Jahre) mit neu diagnostiziertem CD30+ klassischem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium untersucht (Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, $n = 11$ und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, $n = 48$). Die maximalen Konzentrationen (C_{max}) des ADC im Serum traten etwa am Ende der Infusion auf und nahmen multiexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 4 Tagen ab. Die C_{max} von MMAE im Plasma trat etwa 2 Tage nach der BV-Verabreichung auf und hatte eine Halbwertszeit von etwa 2 Tagen. Der geometrische Mittelwert von C_{max} bzw. AUC von ADC nach einer einzelnen Dosis von 48 mg/m² betrug 22,5 μ g/ml bzw. 46,7 μ g*Tag/ml. Der geometrische Mittelwert von C_{max} bzw. AUC von MMAE nach einer einzelnen Dosis von 48 mg/m² betrug 4,9 ng/ml bzw. 27,2 ng*Tag/ml. In den pädiatrischen Altersgruppen (< 12 Jahre, 12–16 Jahre und > 16 Jahre) wurden nach einer Körperoberflächen-bezogenen Dosierung von BV von 48 mg/m² in Kombination mit AVD ähnliche ADC-Expositionen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einem *In-vivo*-Knochenmark-Mikrokanaltest bei Ratten wurde nachgewiesen, dass MMAE aeneugische Eigenschaften besitzt. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der pharmakologischen Wirkung von MMAE auf den mitotischen Spindelapparat (Unterbrechung des Mikrotubuli-Netzes) in den Zellen.

Die Auswirkungen von Brentuximab vedotin auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht im Menschen untersucht. Allerdings weisen die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Ratten, denen wiederholt Dosen von Brentuximab vedotin verabreicht wurden, auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit hin. Testikuläre Atrophie und

Degeneration waren nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Phase teilweise reversibel.

Brentuximab vedotin verursachte Embryo-fetale Letalität bei trächtigen weiblichen Ratten.

In präklinischen Studien wurden lymphoide Depletion und ein verringertes Gewicht des Thymus beobachtet, was durch die pharmakologische Störung der Mikrotubuli verursacht durch das aus Brentuximab vedotin freigesetzte MMAE erklärt werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumcitrat (Ph. Eur.) (zur pH-Wert-Einstellung)
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung bei 2 °C–8 °C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas Durchstechflasche mit Butyl-Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit Kunststoffkappe, die 50 mg Pulver enthält.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Vorschriften für die sachgerechte Handhabung und Entsorgung von Krebsarzneimitteln müssen beachtet werden. Beim Umgang mit dem Arzneimittel ist eine aseptische Vorgehensweise einzuhalten.

Anleitung zur Rekonstitution

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml rekon-



stituiert werden. Jede Durchstechflasche enthält eine 10%ige Überfüllung, resultierend in 55 mg ADCETRIS pro Durchstechflasche und einer Gesamtrekonstitutionsmenge von 11 ml.

1. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt in den Kuchen oder das Pulver.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung mit einem End-pH von 6,6.
4. Die rekonstituierte Lösung muss visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Sollte eines von beiden festgestellt werden, muss das Arzneimittel verworfen werden.

Zubereitung der Infusionslösung

Die entsprechende Menge an rekonstituiertem ADCETRIS muss aus der/den Durchstechflasche(n) entnommen und in einen Infusionsbeutel mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion gegeben werden, um eine Endkonzentration von 0,4–1,2 mg/ml ADCETRIS zu erreichen. Das empfohlene Volumen des Verdünnungsmittels beträgt 150 ml. Bereits rekonstituiertes ADCETRIS kann auch in 5 %-Dextrose zur Injektion oder in Ringer-Laktat-Injektionslösung verdünnt werden.

Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die ADCETRIS-Lösung zu mischen. NICHT SCHÜTTELN.

Nach der Entnahme der zu verdünnenden Menge muss der nicht verwendete Inhalt der Durchstechflasche entsprechend den nationalen Richtlinien entsorgt werden.

Zu der vorbereiteten ADCETRIS-Infusionslösung oder dem intravenösen Infusionsset dürfen keine anderen Arzneimittel hinzugefügt werden. Die Infusionsleitung muss nach der Verabreichung mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion, 5 %-Dextrose-Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung gespült werden.

Nach dem Verdünnen sollte die ADCETRIS-Lösung sofort mit der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit infundiert werden.

Die Zeitspanne zwischen der Rekonstitution bis zur Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten.

Bestimmung der Dosis:

Siehe Formel 1.

Hinweis: Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden. Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

Siehe Formel 2.

Siehe Tabelle 19.

Entsorgung

ADCETRIS ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallsenbaek Strand
Dänemark
medinfo@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/794/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

Formel 1: Berechnung der gesamten ADCETRIS-Dosis (ml), die weiter verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS Dosis (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche (5 mg/ml)}} = \text{ADCETRIS Gesamtdosis (ml), die weiter verdünnt werden muss}$$

Formel 2: Berechnung der Zahl der benötigten ADCETRIS Durchstechflaschen:

$$\frac{\text{ADCETRIS Gesamtdosis (ml), die verabreicht werden soll}}{\text{Gesamtvolumen pro Durchstechflasche (10 ml/Durchstechflasche)}} = \text{Anzahl der benötigten Durchstechflaschen}$$

Tabelle 19: Beispielberechnungen für Patienten mit einem Gewicht von 60 kg bis 120 kg, die die empfohlene Dosis von 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg oder 0,9 mg/kg ADCETRIS erhalten.^{a, b}

Empfohlene Dosis	Gewicht des Patienten (kg)	Gesamtdosis = Gewicht des Patienten multipliziert mit der empfohlenen Dosis	Zu verdünnendes Gesamtvolumen ^c = Gesamtdosis geteilt durch die Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche [5 mg/ml]	Anzahl der benötigten Durchstechflaschen = Zu verdünnendes Gesamtvolumen geteilt durch das Gesamtvolumen pro Durchstechflasche [10 ml/Durchstechflasche]
1,8 mg/kg (bis höchstens 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 Durchstechflaschen
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 Durchstechflaschen
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 Durchstechflaschen
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 Durchstechflaschen
1,2 mg/kg (bis höchstens 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 Durchstechflaschen
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 Durchstechflaschen
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 Durchstechflaschen
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 Durchstechflaschen
0,9 mg/kg (bis höchstens 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 Durchstechflaschen
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 Durchstechflaschen
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 Durchstechflaschen
	120 kg ^b	90 mg	18 ml	1,8 Durchstechflaschen

^a Diese Tabelle enthält Berechnungsbeispiele für erwachsene Patienten.

^b Bei pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien untersucht wurden (6 bis 17 Jahre), wurde die Körperoberflächen-bezogene Dosierung von 48 mg/m² alle zwei Wochen in Kombination mit AVD in einem 28-Tage-Zyklus oder 72 mg/m² alle drei Wochen als Monotherapie berechnet. (Informationen über klinische Studien, die bei pädiatrischen Patienten durchgeführt wurden, siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

^c In 150 ml Verdünnungslösung verdünnen und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreichen.

^d Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden.

**ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Artikelnummer 1107103066

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt