

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADCETRIS 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin.

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat elke ml 5 mg brentuximab vedotin.

ADCETRIS is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat, bestaand uit een tegen CD30-gericht monoklonaal antilichaam (recombinant chimeer immunoglobuline G1 [IgG1], geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster) dat covalent gebonden is aan het antimicrotubulaire middel monomethylauristatine E (MMAE).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat ongeveer 13,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit(te) tot gebroken wit(te) cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hodgkinlymfoom

ADCETRIS is geïndiceerd voor volwassen patiënten met eerder onbehandeld CD30-positief hodgkinlymfoom (HL) Stadium IV in combinatie met doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD) (zie rubriek 4.2 en 5.1).

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30-positief HL die een verhoogd risico lopen op een recidief of progressie na autologe stamceltransplantatie (ASCT) (zie rubriek 5.1).

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair CD30-positief hodgkinlymfoom (HL):

1. na ASCT of
2. na ten minste twee eerdere therapieën wanneer ASCT of combinatiechemotherapie geen behandeloptie is.

Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom

ADCETRIS in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (CHP) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandeld systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom (sALCL) (zie rubriek 5.1).

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair sALCL.

Cutaan T-cel lymfoom

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30-positief cutaan T-cel lymfoom (CTCL) na ten minste 1 eerdere systemische therapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

ADCETRIS moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-kankermiddelen.

Dosering

Eerder onbehandeld HL

De aanbevolen dosis in combinatie met chemotherapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] en dacarbazine [D] [AVD]) is 1,2 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus gedurende 6 cycli (zie rubriek 5.1).

Primaire profylaxe met ondersteuning met groeifactoren (G-CSF), beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen voor alle patiënten met eerder onbehandeld HL die een combinatietherapie krijgen (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van de chemotherapeutische middelen die in combinatie met ADCETRIS worden toegediend voor patiënten met eerder onbehandeld HL.

HL met verhoogd risico op een recidief of progressie

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. Deze patiënten dienen maximaal 16 cycli te krijgen (zie rubriek 5.1).

Gerecidiveerd of refractair HL

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De aanbevolen startdosering voor de herbehandeling van patiënten die eerder reageerden op behandeling met ADCETRIS is 1,8 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, één keer om de 3 weken. Alternatief kan er ook gekozen worden om de behandeling te starten met de laatst getolereerde dosering (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt (zie rubriek 4.4).

Patiënten die stabiele ziekte of beter bereiken, dienen minimaal 8 cycli en maximaal 16 cycli (ongeveer 1 jaar) te krijgen (zie rubriek 5.1).

Eerder onbehandeld sALCL

De aanbevolen dosis in combinatie met chemotherapie (cyclofosfamide [C], doxorubicine [H] en prednison [P]; [CHP]) is 1,8 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 3 weken gedurende 6 tot 8 cycli (zie rubriek 5.1).

Primaire profylaxe met G-CSF, beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen voor alle patiënten met eerder onbehandeld sALCL die combinatietherapie krijgen (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van de chemotherapeutische middelen die in combinatie met ADCETRIS worden toegediend voor patiënten met eerder onbehandeld sALCL.

Gerecidiveerd of refractair sALCL

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De aanbevolen startdosering voor de herbehandeling van patiënten die eerder reageerden op behandeling met ADCETRIS is 1,8 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 3 weken. Als alternatief kan er ook gekozen worden om de behandeling te starten met de laatst getolereerde dosering (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt (zie rubriek 4.4).

Patiënten die stabiele ziekte of beter bereiken, dienen minimaal 8 cycli en maximaal 16 cycli (ongeveer 1 jaar) te krijgen (zie rubriek 5.1).

CTCL

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

Patiënten met CTCL dienen maximaal 16 cycli te krijgen (zie rubriek 5.1).

Algemeen

Als de patiënt meer dan 100 kg weegt, moet bij de dosisberekening een gewicht van 100 kg worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

Het volledige bloedbeeld dient vóór de toediening van elke dosis van deze behandeling gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten tijdens en na de infusie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen

Neutropenie

Indien tijdens de behandeling neutropenie ontstaat, is uitstel van de dosis aangewezen. Zie Tabel 1 en Tabel 2 voor passende dosisaanbevelingen voor respectievelijk monotherapie en combinatietherapie (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 1: Dosisaanbevelingen bij neutropenie met monotherapie

Graad van ernst van neutropenie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE ^a])	Aanpassing van doseringsschema
Graad 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Zet dosis en schema onveranderd voort.
Graad 3 (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Geef de dosis niet totdat de toxiciteit verminderd is tot ≤ Graad 2 of uitgangsniveau en hervat de behandeling dan met dezelfde dosis en hetzelfde schema ^b . Overweeg in volgende cycli G-CSF of GM-CSF bij patiënten die neutropenie Graad 3 of Graad 4 ontwikkelen.

^a. Gradering op basis van v3.0 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI); zie neutrofielen/granulocyten; LLN = ondergrens van normaal

^b. Patiënten die lymfopenie Graad 3 of Graad 4 ontwikkelen, kunnen de behandeling zonder onderbreking voortzetten.

Tabel 2: Dosisaanbevelingen bij neutropenie tijdens combinatietherapie

Graad van ernst van neutropenie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE ^a])	Aanpassing van doseringsschema
Graad 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Graad 3 (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Primaire profylaxe met G-CSF, beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen bij alle patiënten die combinatietherapie krijgen. Zet dosis en schema onveranderd voort.

^c. Gradering op basis van v4.03 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI); zie neutrofielen/granulocyten; LLN = ondergrens van normaal

Perifere neuropathie

Als tijdens de behandeling perifere sensorische of motorische neuropathie ontstaat of verergert, raadpleeg dan Tabel 3 en 4 voor passende dosisaanbevelingen voor respectievelijk monotherapie en combinatietherapie (zie rubriek 4.4).

Tabel 3: Dosisaanbevelingen bij nieuwe of verergerende perifere sensorische of motorische neuropathie met monotherapie

Ernst van perifere sensorische of motorische neuropathie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE^a])	Aanpassing van dosis en schema
Graad 1 (paresthesie en/of verlies van reflexen, zonder functieverlies)	Zet dosis en schema onveranderd voort.
Graad 2 (wel functiebeperking, maar geen beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Geef de dosis niet totdat de toxiciteit verminderd is tot \leq Graad 1 of uitgangsniveau en hervat de behandeling dan met een lagere dosis van 1,2 mg/kg tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken.
Graad 3 (beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Geef de dosis niet totdat de toxiciteit verminderd is tot \leq Graad 1 of uitgangsniveau en hervat de behandeling dan met een lagere dosis van 1,2 mg/kg tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken.
Graad 4 (invaliderende sensorische neuropathie of levensbedreigende dan wel tot paralyse leidende motorische neuropathie)	Staak de behandeling.

^a. Gradering gebaseerd op v3.0 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het National Cancer Institute (NCI); zie neuropathie: motorisch; neuropathie: sensorisch; en neuropathische pijn.

Tabel 4: Dosisaanbevelingen bij nieuwe of verergerende perifere sensorische of motorische neuropathie tijdens combinatietherapie

	Combinatietherapie met AVD	Combinatietherapie met CHP
Ernst van perifere sensorische of motorische neuropathie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE^a])	Aanpassing van dosis en schema	Aanpassing van dosis en schema
Graad 1 (paresthesie en/of verlies van reflexen, zonder functieverlies)	Zet dosis en schema onveranderd voort.	Zet dosis en schema onveranderd voort.
Graad 2 (wel functiebeperking, maar geen beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Verlaag de dosis tot 0,9 mg/kg tot een maximum van 90 mg eenmaal per 2 weken.	Sensorische neuropathie: Zet behandeling voort met zelfde dosisniveau. Motorische neuropathie: Verlaag de dosis tot 1,2 mg/kg, tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken.
Graad 3 (beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Geef de behandeling met ADCETRIS niet totdat de toxiciteit verminderd is tot ≤ Graad 2 en hervat de behandeling dan met een lagere dosis tot 0,9 mg/kg tot een maximum van 90 mg eenmaal per 2 weken.	Sensorische neuropathie: Verlaag de dosis tot 1,2 mg/kg tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken. Motorische neuropathie: Staak de behandeling.
Graad 4 (invaliderende sensorische neuropathie of levensbedreigende dan wel tot paralyse leidende motorische neuropathie)	Staak de behandeling.	Staak de behandeling.

^a Gradering gebaseerd op v4.03 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het National Cancer Institute (NCI); zie neuropathie: motorisch; neuropathie: sensorisch; en neuropathische pijn.

Speciale patiëntpopulaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

Combinatietherapie

Patiënten met een nierfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd. Er is geen bewijs uit klinisch onderzoek met ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met nierfunctiestoornissen, waarbij de serumcreatinine $\geq 2,0$ mg/dl is en/of creatinineklaring of berekende creatinineklaring ≤ 40 ml/minuut. Het gebruik van ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen dient te worden vermeden.

Patiënten met een leverfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd. De aanbevolen startdosis voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis die ADCETRIS in combinatie met AVD krijgen is 0,9 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 2 weken. De aanbevolen startdosis voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis die ADCETRIS in combinatie met CHP krijgen is 1,2 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 3 weken. Er is geen bewijs uit klinisch onderzoek met ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waarbij het totale bilirubine $> 1,5$ keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) bedraagt (uitgezonderd als dit wordt veroorzaakt door het Gilbert-syndroom), of aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 keer de ULN is of > 5 keer de ULN als de verhoging van deze

waarden redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van HL in de lever. Het gebruik van ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornissen dient te worden vermeden.

Monotherapie

De aanbevolen startdosis bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is 1,2 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, één keer in de 3 weken. Patiënten met een nierfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen startdosis bij patiënten met een leverfunctiestoornis is 1,2 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, één keer in de 3 weken. Patiënten met een leverfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd (zie rubriek 5.2).

Ouderen

De dosisaanbevelingen voor patiënten van 65 jaar en ouder zijn hetzelfde als die in het algemeen gelden voor volwassenen. De informatie die momenteel beschikbaar is, staat beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ADCETRIS bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De informatie die momenteel beschikbaar is, staat beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling over de dosering worden gedaan.

In niet-klinische onderzoeken is lymfoïde depletie van de thymus waargenomen (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

De aanbevolen dosis ADCETRIS wordt via een infuus gedurende 30 minuten toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

ADCETRIS mag niet als intraveneuze 'push' of bolus worden toegediend. ADCETRIS moet door een speciaal hiervoor bestemde intraveneuze lijn worden toegediend en mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gecombineerd gebruik van bleomycine en ADCETRIS veroorzaakt pulmonale toxiciteit (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Bij met ADCETRIS behandelde patiënten kan reactivatie van het John Cunningham-virus (JCV) optreden, met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en overlijden tot gevolg. PML is gerapporteerd bij patiënten die deze behandeling kregen na meerdere andere chemotherapieregimes te hebben ondergaan. PML is een zeldzame demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel die ontstaat als gevolg van reactivatie van het latente JCV en is vaak fataal.

Daarom moet nauwlettend worden gecontroleerd of patiënten tekenen of symptomen vertonen van nieuwe of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige afwijkingen die mogelijk op PML wijzen. Indien PML wordt vermoed, moet de toediening van ADCETRIS worden opgeschort. De voorgestelde evaluatie van PML omvat een neurologisch consult, een met gadolinium versterkte MRI van de hersenen en een PCR-analyse van de cerebrospinale vloeistof om DNA van het JCV aan te tonen of een hersenbiopsie waaruit de aanwezigheid van het JCV blijkt. Bij een negatieve PCR-test op JCV is PML nog niet uitgesloten. Als er geen andere diagnose kan worden gesteld, zijn aanvullende follow-up en evaluatie wellicht gerechtvaardigd. Als de diagnose van PML wordt bevestigd, is het aangewezen de toediening van ADCETRIS definitief stop te zetten.

De arts moet in het bijzonder alert zijn op symptomen die mogelijk op PML duiden, maar die de patiënt zelf wellicht niet opmerkt (bv. cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen).

Pancreatitis

Acute pancreatitis werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ADCETRIS. Gevallen met fatale afloop werden gemeld.

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op nieuwe of verergerende abdominale pijn, wat kan wijzen op acute pancreatitis. De evaluatie van de patiënt kan lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek naar serum amylase en serum lipase en abdominale beeldvorming, zoals echo's en andere geschikte diagnostische metingen, inhouden. ADCETRIS moet uitgesteld worden bij elk verdacht geval van acute pancreatitis. ADCETRIS moet gestopt worden indien een diagnose van acute pancreatitis is bevestigd.

Pulmonale toxiciteit

Gevallen van pulmonale toxiciteit, waaronder pneumonitis, interstitiële longziekte en ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), soms met dodelijke afloop, werden gemeld bij patiënten die ADCETRIS toegediend kregen. Hoewel een oorzakelijk verband met ADCETRIS niet werd vastgesteld, kan het risico op pulmonale toxiciteit niet worden uitgesloten. In het geval van nieuwe of verergerende pulmonale symptomen (bv. hoest, dyspneu), moet een onmiddellijke diagnostische evaluatie worden uitgevoerd en dienen patiënten gepast te worden behandeld. Overweeg om de toediening van ADCETRIS op te schorten tijdens de evaluatie en tot de symptomen verbeteren.

Ernstige infecties en opportunistische infecties

Er is melding gemaakt van ernstige infecties zoals pneumonie, stafylokokkemie, sepsis/septische shock (ook met dodelijke afloop) en herpes zoster, (gereactiveerde) infectie met het cytomegalovirus (CMV) en van opportunistische infecties zoals *pneumocystis jiroveci* en candidiasis in de mond bij patiënten die met ADCETRIS werden behandeld. Patiënten dienen tijdens de behandeling nauwkeurig te worden gecontroleerd op plotselinge, mogelijk ernstige en opportunistische infecties.

Infusiegerelateerde reacties

Er zijn onmiddellijke en vertraagde infusiegerelateerde reacties (IRR's) gemeld, evenals anafylactische reacties.

Zorgvuldige controle van patiënten tijdens en na de infusie is dan ook aangewezen. Indien er een anafylactische reactie optreedt, moet de toediening van ADCETRIS onmiddellijk en definitief worden gestaakt en moet een passende medische behandeling worden toegediend.

Als zich een IRR voordoet, moet de infusie worden onderbroken en moet een passende medische behandeling worden opgestart. Na verdwijnen van de symptomen kan de infusie in een langzamer tempo worden hervat. Patiënten die al eerder een IRR hebben doorgemaakt, dienen voorafgaand aan volgende infusies premedicatie te ontvangen. De premedicatie kan bestaan uit paracetamol, een antihistaminicum en een corticosteroid.

Bij patiënten met antistoffen tegen brentuximab vedotin komen IRR's vaker voor en zijn ze ernstiger van aard (zie rubriek 4.8).

Tumorlyssyndroom

Bij gebruik van ADCETRIS werd het tumorlyssyndroom (TLS) gerapporteerd. Patiënten met een snel prolifererende tumor en een hoge tumorlast behoren tot de risicogroep voor het tumorlyssyndroom. Deze groep moet nauwlettend worden opgevolgd en volgens de beste medische praktijk worden behandeld. De behandeling van TLS kan onder meer bestaan uit agressieve hydratatie, opvolging van de nierfunctie, herstellen van afwijkingen in de elektrolytenbalans, antihyperurikemische therapie en ondersteunende zorg.

Perifere neuropathie

ADCETRIS kan perifere neuropathie veroorzaken, zowel sensorische als motorische. Door ADCETRIS geïnduceerde perifere neuropathie is een kenmerkend effect van de cumulatieve blootstelling aan dit geneesmiddel en is in de meeste gevallen reversibel. In klinische studies verdwenen of verbeterden de symptomen bij de meerderheid van de patiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van neuropathie, zoals hypo-esthesie, hyperesthesie, paresthesie, ongemak, een branderig gevoel, neuropathische pijn of zwakte. Bij patiënten met nieuwe of verergerende perifere neuropathie kan het nodig zijn de toediening uit te stellen en de dosis ADCETRIS te verlagen of de behandeling helemaal te staken (zie rubriek 4.2).

Hematologische toxiciteiten

Bij gebruik van ADCETRIS kan anemie en trombocytopenie Graad 3 of Graad 4 en aanhoudende (≥ 1 week) neutropenie Graad 3 of Graad 4 voorkomen. Het volledige bloedbeeld dient vóór de toediening van elke dosis opgevolgd te worden. Raadpleeg rubriek 4.2 als er neutropenie Graad 3 of Graad 4 ontstaat.

Febriele neutropenie

Bij de behandeling met ADCETRIS werd febriele neutropenie (koorts met onbekende oorzaak, zonder klinisch of microbiologisch gedocumenteerde infectie, waarbij de absolute neutrofielentelling $< 1,0 \times 10^9/l$ bedraagt en de koorts $\geq 38,5$ °C; zie de CTCAE, v3) gerapporteerd. Het volledige bloedbeeld dient vóór de toediening van elke dosis te worden opgevolgd. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op de aanwezigheid van koorts en volgens de beste medische praktijk behandeld worden als er febriele neutropenie ontstaat.

In combinatietherapie met AVD of CHP bleek een gevorderde leeftijd een risicofactor voor febriele neutropenie. Wanneer ADCETRIS wordt toegediend in combinatie met AVD of CHP, wordt primaire profylaxe met G-CSF, beginnend met de eerste dosis, aanbevolen voor alle patiënten ongeacht hun leeftijd.

Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse

Er zijn gevallen van het stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld bij gebruik van ADCETRIS. Gevallen met fatale afloop zijn gemeld. Als SJS of TEN optreedt, moet ADCETRIS worden stopgezet en een passende medische behandeling worden toegediend.

Gastro-intestinale complicaties

Gastro-intestinale complicaties, waaronder darmobstructie, ileus, enterocolitis, neutropenische colitis, erosie, ulcus, perforatie en hemorrhagie, soms met dodelijke afloop, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ADCETRIS. In het geval van nieuwe of verergerende gastro-intestinale

symptomen moet een onmiddellijke diagnostische evaluatie worden uitgevoerd en dienen patiënten op de juiste wijze te worden behandeld.

Levertoxiciteit

Levertoxiciteit in de vorm van een stijging in alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) werd gerapporteerd met ADCETRIS. Ernstige gevallen van levertoxiciteit, waaronder sommige met dodelijke afloop, hebben zich ook voorgedaan. Ook al bestaande leverziekte, comorbiditeiten en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen het risico verhogen. De leverfunctie moet worden getest vóór de behandeling wordt opgestart en dient routinematig gecontroleerd te worden bij patiënten die ADCETRIS krijgen. Voor patiënten met levertoxiciteit kan het nodig zijn een dosis uit te stellen of te wijzigen, of het gebruik van ADCETRIS stop te zetten.

Hyperglykemie

Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met een verhoogde Body Mass Index (BMI) met of zonder diabetes mellitus in de voorgeschiedenis, werd hyperglykemie gemeld. Het is echter noodzakelijk om bij alle patiënten die een hyperglykemie hebben doorgemaakt de serumglucosewaarden nauwlettend te volgen. Zo nodig moet een antidiabetische behandeling worden toegediend.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er is beperkte ervaring bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen. Beschikbare data gaven aan dat de klaring van MMAE mogelijk wordt beïnvloed door ernstige nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen en door lage serumalbumineconcentraties (zie rubriek 5.2).

CD30-positief CTCL

De mate van het behandelingseffect bij andere subtypen van CD30-positief CTCL dan mycosis fungoides (MF) en primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (pcALCL) is niet duidelijk vanwege het ontbreken van degelijk bewijsmateriaal. In twee eenarmige fase 2-studies naar ADCETRIS werd de ziekteactiviteit aangetoond in de subtypen Sézary-syndroom (SS), lymfomatoïde papulose (LyP) en gecombineerde CTCL-histologie. Deze gegevens suggereren dat de werkzaamheid en veiligheid naar andere subtypen van CD30-positief CTCL kunnen worden geëxtrapoleerd. Toch is voorzichtigheid geboden wanneer ADCETRIS bij andere patiënten met CD30-positief CTCL wordt gebruikt. Voorafgaand aan het gebruik moeten de mogelijke voordelen en risico's per patiënt zorgvuldig worden afgewogen (zie rubriek 5.1).

Natriumgehalte in hulpstoffen

Per injectieflacon bevat dit geneesmiddel 13,2 mg natrium, wat gelijk is aan 0,7% van door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie met geneesmiddelen die via de CYP3A4-route worden gemetaboliseerd (CYP3A4-remmers/-inductoren)

Gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin en ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4 en P-gp, verhoogde de blootstelling aan de antimicrotubulaire stof MMAE met ongeveer 73%, zonder dat de plasmablootstelling aan brentuximab vedotin veranderde. De incidentie van neutropenie kan dan

ook toenemen bij gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin en sterke CYP3A4- en P-gp-remmers. Als er neutropenie ontstaat, raadpleeg dan Tabel 1 en 2 voor dosisaanbevelingen bij neutropenie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin en rifampicine, een sterke CYP3A4-induceerder, had geen effect op de plasmablootstelling aan brentuximab vedotin. Hoewel farmacokinetische gegevens beperkt zijn, leek gelijktijdige toediening van rifampicine de plasmaconcentraties van MMAE-metabolieten die konden worden gemeten, te verminderen.

Bij gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin en midazolam, een CYP3A4-substraat, trad geen verandering op in het metabolisme van midazolam. Daarom is de verwachting dat brentuximab vedotin de blootstelling van geneesmiddelen die door CYP3A4-enzymen worden gemetaboliseerd, niet verandert.

Doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD)

De farmacokinetische eigenschappen van respectievelijk antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) en MMAE in serum en plasma na toediening van brentuximab vedotin in combinatie met AVD waren soortgelijk aan die bij monotherapie.

Gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin had geen effect op de plasmablootstelling van AVD.

Cyclofosfamide, doxorubicine, en prednison (CHP)

De farmacokinetische eigenschappen van respectievelijk ADC en MMAE in serum en plasma na toediening van brentuximab vedotin in combinatie met CHP waren vergelijkbaar aan die bij monotherapie

Gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin zal naar verwachting geen effect hebben op de blootstelling aan CHP.

Bleomycine

Er zijn geen formele onderzoeken naar de wisselwerking tussen geneesmiddelen uitgevoerd met brentuximab vedotin en bleomycine (B). In een fase 1-studie voor het bepalen van de juiste dosis en naar veiligheid (SGN35-009) werd een onaantoonbare pulmonale toxiciteit (waaronder 2 fatale voorvallen) opgemerkt bij 11 van de 25 patiënten (44%) die werden behandeld met brentuximab vedotin + ABVD. Er werden geen pulmonale toxiciteit of fatale voorvallen gemeld bij brentuximab vedotin + AVD. Daarom geldt er een contra-indicatie voor de gelijktijdige toediening van ADCETRIS en bleomycine (zie rubriek 4.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten twee effectieve contraceptiemethoden gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met ADCETRIS.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ADCETRIS bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

ADCETRIS mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Als behandeling bij een zwangere vrouw noodzakelijk is, dient zij duidelijk geïnformeerd te worden over het mogelijke risico voor de foetus.

Zie de rubriek 'Vruchtbaarheid' hieronder voor advies aan vrouwen wier mannelijke partner met ADCETRIS wordt behandeld.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van brentuximab vedotin of zijn metabolieten in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat deze behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het mogelijke risico van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken heeft behandeling met brentuximab vedotin geleid tot testiculaire toxiciteit en het kan bij mannen de vruchtbaarheid aantasten. Er is aangetoond dat MMAE aneugene eigenschappen heeft (zie rubriek 5.3). Mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, krijgen daarom het advies voor aanvang van de behandeling spermamonters te laten invriezen en opslaan. Verder wordt mannen die een behandeling met dit geneesmiddel krijgen geadviseerd geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADCETRIS kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (bv. duizeligheid). Zie rubriek 4.8.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ADCETRIS is gebaseerd op de beschikbare gegevens van klinische studies, het *Named Patient Program* (NPP) en de huidige ervaring na het op de markt brengen. De hieronder beschreven en in Tabel 5 weergegeven frequenties van bijwerkingen werden bepaald aan de hand van gegevens die uit klinische studies werden gegenereerd.

Monotherapie

In de gepoolde gegevensset van ADCETRIS als monotherapie in studies naar HL, sALCL en CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 en C25007, zie rubriek 5.1) waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$): infecties, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, vermoeidheid, diarree, pyrexie, infectie van de bovenste luchtwegen, neutropenie, huiduitslag, hoest, braken, artralgie, perifere motorische neuropathie, infusiegerelateerde reacties, pruritus, obstipatie, dyspneu, gewichtsverlies, myalgie en buikpijn.

Bij 12% van de patiënten traden ernstige bijwerkingen op als reactie op het geneesmiddel. De frequentie van unieke ernstige bijwerkingen op het geneesmiddel was $\leq 1\%$.

Bijwerkingen leidden tot het staken van de behandeling bij 24% van de patiënten die ADCETRIS kregen.

De veiligheidsinformatie van patiënten, die opnieuw werden behandeld met ADCETRIS (SGN35-006, zie rubriek 5.1), was consistent met die uit de gecombineerde pivotale fase 2-studies; met uitzondering van perifere motorische neuropathie, dat een hogere incidentie (28% vs. 9% in de pivotale fase 2-studies) had en hoofdzakelijk als Graad 2 geclassificeerd werd. Patiënten hadden ook een

hogere incidentie artralgie, anemie Graad 3 en rugpijn in vergelijking met patiënten die in de gecombineerde pivotale fase 2-studies werden geobserveerd.

De veiligheidsinformatie van de patiënten met gerecidiveerd of refractair HL die geen autologe stamceltransplantatie gekregen hadden en die behandeld werden met de aanbevolen dosis van 1,8 mg/kg iedere drie weken uit een eenarmig fase 4-onderzoek (n = 60), de fase 1 dosisescalatie- en klinische farmacologiestudies (n = 15 patiënten) en uit het NPP (n = 26 patiënten) (zie rubriek 5.1), was consistent met het veiligheidsprofiel van de pivotale klinische studies.

Combinatietherapie

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor veiligheidsinformatie van de chemotherapeutische middelen (doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD) of cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (CHP) die in combinatie met ADCETRIS worden toegediend.

In de studies met ADCETRIS als combinatietherapie bij 662 patiënten met eerder onbehandeld gevorderd HL (C25003) en 223 patiënten met eerder onbehandeld CD30-positieve perifere T-cel lymfoom (PTCL) (SGN35-014) waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$): infecties, neutropenie, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, vermoeidheid, pyrexie, alopecie, anemie, gewichtsverlies, stomatitis, febrile neutropenie, buikpijn, verminderde eetlust, insomnie, botpijn, uitslag, hoest, dyspneu, artralgie, myalgie, rugpijn, perifere motorische neuropathie, infectie van de bovenste luchtwegen en duizeligheid.

Bij patiënten die ADCETRIS in combinatietherapie kregen toegediend, traden bij 34% ernstige bijwerkingen op. De ernstige bijwerkingen die bij $\geq 3\%$ van de patiënten optraden, omvatten febrile neutropenie (15%), pyrexie (5%) en neutropenie (3%).

Bij 10% van de patiënten leidden bijwerkingen tot stopzetting van de behandeling. De bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden bij $\geq 2\%$ van de patiënten, omvatten perifere sensorische neuropathie en perifere neuropathie.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen van ADCETRIS staan vermeld per systeem/orgaanklasse en voorkeursterm volgens MedDRA (zie Tabel 5). Binnen elk systeem/elke orgaanklasse worden de bijwerkingen ingedeeld in de volgende frequentie categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen van ADCETRIS

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (monotherapie)	Bijwerkingen (combinatietherapie)
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Zeer vaak:	Infectie ^a , infectie van de bovenste luchtwegen	Infectie ^a , infectie van de bovenste luchtwegen
Vaak:	Herpes zoster, pneumonie, herpex simplex, orale candidiasis	Pneumonie, orale candidiasis, sepsis/septische shock, herpes zoster
Soms:	Door <i>Pneumocystis jiroveci</i> veroorzaakte pneumonie, door stafylokokken veroorzaakte bacteriëmie, infectie of gereactiveerde infectie met het Cytomegalovirus, sepsis/septische shock	Herpes simplex, door <i>Pneumocystis jiroveci</i> veroorzaakte pneumonie
Frequentie niet bekend:	Progressieve multifocale leukoencefalopathie	

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (monotherapie)	Bijwerkingen (combinatietherapie)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak:	Neutropenie	Neutropenie ^a , anemie, febrile neutropenie
Vaak:	Anemie, trombocytopenie	Trombocytopenie
Soms:	Febriële neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen		
Soms:	Anafylactische reactie	Anafylactische transfusiëreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak:		Verminderde eetlust
Vaak:	Hyperglykemie	Hyperglykemie
Soms:	Tumorlyssyndroom	Tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen		
Zeer vaak:		Insomnie
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak:	Perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie	Perifere sensorische neuropathie ^a , perifere motorische neuropathie ^a , duizeligheid
Vaak:	Duizeligheid	
Soms:	Demyeliniserende polyneuropathie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak:	Hoest, dyspneu	Hoest, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak:	Misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn	Misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, buikpijn, stomatitis
Soms:	Acute pancreatitis	Acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen		
Vaak:	Toegenomen alanineaminotransferase/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT)	Toegenomen alanineaminotransferase/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT)
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak:	Huiduitslag ^a , pruritus	Alopecia, huiduitslag ^a
Vaak:	Alopecia	Pruritus
Soms:	Stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse	Stevens-johnsonsyndroom ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie	Botpijn, artralgie, myalgie, rugpijn
Vaak:	Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak:	Vermoeidheid, pyrexie, infusiegerelateerde reacties ^a	Vermoeidheid, pyrexie
Vaak:	Rillingen	Infusiegerelateerde reacties ^a , rillingen
Onderzoeken		
Zeer vaak:	Gewichtsverlies	Gewichtsverlies

^a. Staat voor pooling van de voorkeurstermen.

^b. In de setting met combinatietherapie werd geen toxische epidermale necrolyse gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie en febrile neutropenie

Monotherapie

In klinische studies resulteerde neutropenie bij 14% van de patiënten in uitstel van de dosis. Bij 13% werd neutropenie Graad 3 gemeld en neutropenie Graad 4 werd gemeld bij 5% van de patiënten. Er waren geen patiënten bij wie dosisreductie of stopzetten van de behandeling door neutropenie nodig was.

Bij deze behandeling kan zich ernstige en aanhoudende (≥ 1 week) neutropenie voordoen, die het risico op het krijgen van ernstige infecties kan verhogen. Bij $< 1\%$ van de patiënten werd febrile neutropenie gemeld (zie rubriek 4.2).

In de pivotale fase 2-populatie (SG035-0003 en SG035-0004) was de mediane duur van neutropenie Graad 3 of Graad 4 beperkt (1 week); 2% van de patiënten kreeg neutropenie Graad 4 die 7 dagen of langer duurde. Bij minder dan de helft van de patiënten uit de pivotale fase 2-populatie met neutropenie Graad 3 of Graad 4 was sprake van geassocieerde infecties, voor het merendeel Graad 1 of Graad 2.

Combinatietherapie

In klinische studies met ADCETRIS als combinatietherapie leidde neutropenie bij 19% van de patiënten tot uitstel van de dosis. Bij 17% werd neutropenie Graad 3 gemeld en neutropenie Graad 4 werd gemeld bij 41% van de patiënten. Bij 2% van de patiënten was dosisreductie en bij $< 1\%$ stopzetten van een of meerdere onderzoeksgeneesmiddelen nodig door neutropenie.

Bij 20% van de patiënten die geen primaire profylaxe met G-CSF kregen toegediend, werd febrile neutropenie gemeld (zie rubriek 4.2). De frequentie van febrile neutropenie bedroeg 13% bij patiënten die primaire profylaxe met G-CSF kregen toegediend.

Ernstige infecties en opportunistische infecties

Monotherapie

In klinische studies traden ernstige infecties en opportunistische infecties op bij 10% van de patiënten. Sepsis of septische shock trad op bij $< 1\%$ van de patiënten. De meest gemelde opportunistische infecties waren herpes zoster en herpes simplex.

Combinatietherapie

In klinische studies met ADCETRIS als combinatietherapie traden ernstige infecties en opportunistische infecties op bij 15% van de patiënten. Sepsis, neutropenische sepsis, septische shock of bacteriëmie trad op bij 4% van de patiënten. De meest gemelde opportunistische infecties waren herpesvirusinfecties.

Perifere neuropathie

Monotherapie

Bij 59% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie; bij 14% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 15% van de patiënten, dosisreducties bij 15% en uitstel van de dosis bij 17%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 12 weken. De mediane behandelduur voor patiënten bij wie de behandeling is gestaakt vanwege perifere neuropathie, was 12 cycli.

De mediane follow-up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie varieerde van 48,9 tot 98 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden in de pivotale fase 2-studies (SG035-0003 en SG035-0004) en gerandomiseerde fase 3-monotherapiestudies (SGN35-005 en C25001). Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (82-85%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verbeterd of verdwenen. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van alle bijwerkingen varieerde van 16 tot 23,4 weken.

Bij de meerderheid van de patiënten (80%) met gerecidiveerd of refractair HL of sALCL die werden herbehandeld met ADCETRIS (SGN35-006), waren de symptomen van perifere neuropathie op het tijdstip van de laatste evaluatie verbeterd of verdwenen.

Combinatietherapie

Bij 67% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie met ADCETRIS als combinatietherapie met AVD; bij 11% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 7% van de patiënten, dosisreducties bij 21% en uitstel van de dosis bij 1%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 8 weken. Patiënten die vanwege perifere neuropathie met de behandeling moesten stoppen, kregen gemiddeld 8 doses ADCETRIS +AVD (A+AVD) voordat een of meer geneesmiddelen werden stopgezet.

De mediane follow-up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie was ongeveer 91 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden. Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (76%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verdwenen of verbeterd. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 10 weken (variërend van 0 weken tot 139 weken).

Bij 52% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie met ADCETRIS als combinatietherapie met CHP; bij 9% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 1% van de patiënten, dosisreducties bij 7% en uitstel van de dosis bij < 1%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 9,1 weken. Patiënten die vanwege perifere neuropathie met de behandeling moesten stoppen, kregen gemiddeld 5 doses ADCETRIS + CHP (A + CHP) voordat een of meer geneesmiddelen werden stopgezet.

De mediane follow up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie was ongeveer 177 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden. Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (64%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verdwenen of verbeterd. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 19,0 weken (variërend van 0 weken tot 205 weken).

Infusiegerelateerde reacties

Monotherapie

IRR's, zoals hoofdpijn, huiduitslag, rugpijn, braken, rillingen, misselijkheid, dyspneu, pruritus en hoest, werden gemeld bij 13% van de patiënten. Anafylactische reacties werden gemeld (zie rubriek 4.4). Tot de symptomen van een anafylactische reactie behoren onder meer, maar niet uitsluitend, urticaria, angio-oedeem, hypotensie en bronchospasmen.

Combinatietherapie

IRR's, zoals hoofdpijn, huiduitslag, rugpijn, braken, rillingen, misselijkheid, dyspneu, pruritus, hoest, pijn op de infusieplaats en pyrexie werden gemeld bij 8% van de patiënten. Anafylactische reacties werden gemeld (zie rubriek 4.4). Tot de symptomen van een anafylactische reactie behoren onder meer, maar niet uitsluitend, urticaria, angio-oedeem, hypotensie en bronchospasmen.

Immunogeniciteit

In klinische studies werden patiënten periodiek getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin aan de hand van een gevoelige elektrochemiluminescentie-immunoassay. Er werd een hogere incidentie infusiegerelateerde reacties waargenomen bij patiënten met antistoffen tegen brentuximab vedotin in verhouding tot patiënten die tijdelijk positief of negatief testten.

De aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin stond niet in verband met een klinisch relevante afname van de serumspiegels van brentuximab vedotin en leidde niet tot een verminderde werkzaamheid van brentuximab vedotin. Hoewel de aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin niet automatisch het ontstaan van een infusiegerelateerde reactie (IRR) voorspelt, werd er wel een hogere incidentie van IRR's waargenomen bij blijvend ADA-positieve patiënten (AD = 'anti-drug antibodies' of antistoffen tegen het geneesmiddel) in verhouding tot tijdelijk ADA-positieve en nooit ADA-positieve patiënten. Bij ADA-positieve pediatrische patiënten bleek vaak sprake van een toegenomen klaring van brentuximab vedotin. Geen patiënten < 12 jaar (0 van 11) en 2 patiënten ≥ 12 jaar (2 van 23) werden blijvend ADA-positief.

Pediatrische patiënten

De veiligheid werd geëvalueerd in een fase 1/2-onderzoek bij pediatrische patiënten tussen 7 en 17 jaar oud (n = 36) met gerecidiveerd of refractair (r/r) HL en sALCL (zie rubriek 5.1). In dit onderzoek bij 36 patiënten werden geen nieuwe zorgen over de veiligheid gemeld.

Ouderen

Monotherapie

Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten is in het algemeen in lijn met dat van volwassen patiënten. Oudere patiënten kunnen echter gevoeliger zijn voor bijwerkingen als pneumonie, neutropenie en febrile neutropenie.

Combinatietherapie

Bij oudere patiënten (in de leeftijd van ≥ 60 jaar; n = 186 [21%]) was de incidentie van bijwerkingen soortgelijk in de behandelarmen. In vergelijking met de totale studiebevolking werden bij oudere patiënten meer ernstige bijwerkingen en dosisaanpassingen (waaronder uitstel, verlaging en stopzetting van de dosis) gemeld. Bij patiënten in beide armen was een hogere leeftijd een risicofactor voor febrile neutropenie. Oudere patiënten die G-CSF als primaire profylaxe kregen, hadden een lagere incidentie van neutropenie en febrile neutropenie dan de patiënten die geen G-CSF als primaire profylaxe kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van ADCETRIS. In geval van overdosering dient de patiënt nauwlettend op bijwerkingen te worden gecontroleerd, in het bijzonder op neutropenie, en dient een ondersteunende behandeling te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen; monoclonale antilichamen, ATC-code: L01XC12.

Werkingsmechanisme

Brentuximab vedotin is een ADC dat een antineoplastisch middel selectief in CD30-positieve tumorcellen aflevert, alwaar het apoptose teweegbrengt. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat de biologische activiteit van brentuximab vedotin voortvloeit uit een proces dat in meerdere stappen verloopt. Eerst bindt het ADC zich aan CD30 op het celoppervlak, wat de aanzet geeft tot het internaliseren van het ADC-CD30-complex. Dit complex wordt vervolgens naar het lysosoom getransporteerd. Eenmaal in de cel wordt door proteolytisch klieven van het complex één enkel actief middel, MMAE, vrijgezet. MMAE bindt zich aan tubuline en ontregelt zo het microtubulinetwerk in de cel, brengt de celcyclus tot stilstand en brengt apoptose teweeg van de tumorcel waarop CD30 tot expressie komt.

Klassieke HL, sALCL en subtypen van CTCL (waaronder MF en pcALCL) brengen CD30 als een antigeen op het oppervlak van hun kwaadaardige cellen tot expressie. Deze expressie is onafhankelijk van het ziektestadium, gevolgde therapieën of transplantatiestatus. Deze eigenschappen maken CD30 een target voor therapeutische interventie. Door het CD30-gericht werkingsmechanisme is het met brentuximab vedotin mogelijk om resistentie tegen chemotherapie te overwinnen doordat CD30 consistent tot expressie gebracht wordt bij patiënten die refractair zijn tegen combinatiechemotherapie, ongeacht de voorafgaande transplantatiestatus. Het CD30-gericht werkingsmechanisme van brentuximab vedotin, de consistente expressie van CD30 in het gehele ziekteproces van klassiek HL, sALCL en CD30-positieve CTCL-ziekte en therapeutische spectra en de klinische bewijzen in CD30-positieve maligniteiten na meerdere behandelingswijzen, verlenen een biologische rationale voor het gebruik bij patiënten met gerecidiveerd en refractair klassiek HL, sALCL met of zonder voorafgaande ASCT en CD30-positief CTCL na ten minste 1 eerdere systemische therapie.

Eventuele bijdragen van andere antilichaamgeassocieerde functies aan het werkingsmechanisme zijn niet uitgesloten.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Van de 52 patiënten die eenmaal in de 3 weken 1,8 mg/kg brentuximab vedotin kregen toegediend in het kader van een éénarmig, open-label, multicentrisch fase 1-onderzoek naar de cardiale veiligheid, waren er 46 patiënten met CD30-positieve hematologische maligniteiten evalueerbaar. Het primaire doel was het effect van brentuximab vedotin op de cardiale ventriculaire repolarisatie te beoordelen; de vooraf vastgestelde primaire analyse was de verandering in de QTc op diverse tijdstippen tijdens cyclus 1 ten opzichte van het uitgangsniveau.

De bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval (BI) rond het gemiddelde effect op de QTc was < 10 msec op alle tijdstippen na de uitgangsmeting, zowel in cyclus 1 als cyclus 3. Deze gegevens duiden erop dat driewekelijkse toediening van 1,8 mg/kg brentuximab vedotin aan patiënten met CD30-positieve maligniteiten geen klinisch relevante verlenging van het QT-interval teweegbrengt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hodgkin-lymfoom

Onderzoek C25003

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS werden beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek met 2 armen bij 1334 patiënten met eerder onbehandeld gevorderd HL in combinatie met chemotherapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] en dacarbazine [D] [AVD]). Alle patiënten hadden een histologisch bevestigde CD30-positieve aandoening. Bij 62% van de patiënten was er sprake van extranodale betrokkenheid. Van de 1334 patiënten werden 664 patiënten gerandomiseerd naar de arm met ADCETRIS + AVD en 670 patiënten werden gerandomiseerd naar de arm met ABVD (doxorubicine [A], bleomycine [B], vinblastine [V] en dacarbazine [D]) en gestratificeerd op aantal risicofactoren volgens het *International Prognostic Factor Project* (IPFP) en regio. Patiënten werden behandeld op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus met 1,2 mg/kg ADCETRIS toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten + doxorubicine 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m² en dacarbazine 375 mg/m². De mediaan van het aantal cycli dat patiënten kregen, was 6 (bereik 1 tot 6). Zie Tabel 6 voor een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

Er waren geen relevante verschillen in de patiënt- en ziektekenmerken tussen de twee armen.

Tabel 6: Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van het fase 3-onderzoek bij eerder onbehandeld HL

Patiëntkenmerken	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670
Mediane leeftijd (bereik)	35 jaar (18-82)	37 jaar (18-83)
Patiënten \geq 65 jaar oud n (%)	60 (9)	62 (9)
Geslacht, n (%)	378M (57) 286V (43)	398M (59) 272V (41)
ECOG-status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Ontbreekt	0	2
Ziektekenmerken		
Mediane tijd van HL-diagnose tot eerste dosis (bereik)	0,92 mnd. (0,1-21,4)	0,89 mnd. (0,0-81,4)
Stadium ^a van ziekte bij initiële diagnose van HL, n(%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Niet van toepassing	1 (< 1)	1 (< 1)
Ontbreekt	0	2 (< 1)
Extranodale betrokkenheid op moment van diagnose, n (%)	411 (62)	416 (62)
Risicofactoren volgens IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Betrokkenheid van beenmerg op moment van diagnose of toetreding tot het onderzoek, n (%)	147(22)	151 (23)
B-symptomen ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Ann-Arbor-classificatie.

^b IPFP = *International Prognostic Factor Project*.

Het primaire eindpunt in studie C25003 was een gemodificeerde PFS (mPFS) volgens een onafhankelijke beoordelingsinstantie (IRF), gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot ziekteprogressie, overlijden of bewijs van niet-complete respons (non-CR) na afronding van de eerstelijns therapie volgens IRF gevolgd door daaropvolgende anti-kankertherapie. De tijdsbepaling van het gemodificeerde voorval was de datum van de eerste PET-scan die werd uitgevoerd na voltooiing van de eerstelijns therapie en waaruit de afwezigheid van een complete respons (CR) bleek, gedefinieerd als Deauville-score van ≥ 3 . De mediane gemodificeerde PFS volgens beoordeling van de IRF werd in geen van de behandelarmen bereikt. De resultaten in de ITT-populatie (intent-to-treat) toonden een statistisch significante verbetering in gemodificeerde PFS voor ADCETRIS + AVD, met een gestratificeerde hazard ratio van 0,770 (95%-BI, 0,603; 0,983; $p = 0,035$), wat een verlaging van 23% aangeeft in het risico van gemodificeerde PFS-voorvallen voor ADCETRIS + AVD versus ABVD.

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van mPFS per ziektestadium toonde aan dat patiënten met ziekte in Stadium IV een groter effect hadden in vergelijking met de ITT-populatie, met een ongestratificeerde hazard ratio van 0,71 (95%-BI, 0,53; 0,96), compatibel met een verlaging van 29%

van het risico van gemodificeerde PFS-voorvallen voor ADCETRIS + AVD versus ABVD. Van de ITT-populatie hadden 846 patiënten (64%) ziekte in Stadium IV.

In Tabel 7 staan de werkzaamheidsresultaten voor gemodificeerde PFS en totale overleving (OS) in de ITT-populatie en patiënten met ziekte in Stadium IV.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor eerder onbehandelde patiënten met HL behandeld met 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD op dag 1 en 15 van een 28-daagse cyclus (ITT en Stadium IV)

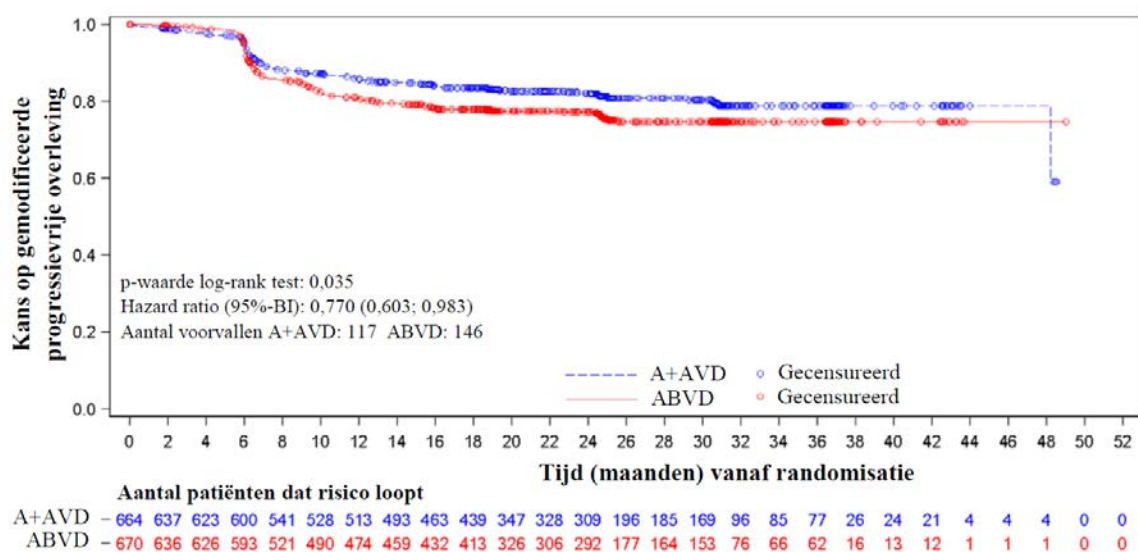
	Intent-to-treat-populatie (ITT)			Patiënten met ziekte Stadium IV		
	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670	Gestratificeerde hazard ratio en p-waarde	ADCETRIS + AVD N = 425	ABVD N = 421	Ongestratificeerde hazard ratio en p-waarde ^c
Aantal voorvallen (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95%-BI [0,60; 0,98]) p-waarde = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95%-BI [0,53; 0,96]) p-waarde = 0,023
Geschatte mPFS^a per IRF na 2 jaar (%)	82,1 (95%-BI [78,8; 85,0])	77,2 (95%-BI [73,7; 80,4])		82,0 (95%-BI [77,8; 85,5])	75,3 (95%-BI [70,6; 79,3])	
Totale overleving^b Aantal overlijdensgevallen (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95%-BI [0,45; 1,18]) p-waarde = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95%-BI [0,27; 0,97]) p-waarde = 0,037

^a Op het moment van de analyse bedroeg de mediane follow-up voor gemodificeerde PFS in beide armen 24,6 maanden

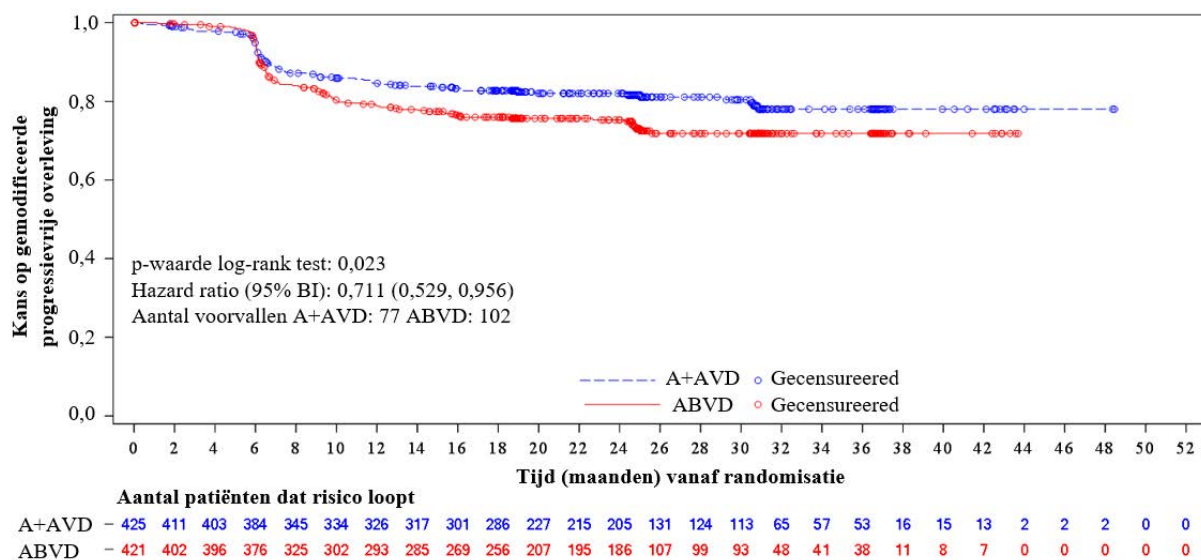
^b Gegevens van een tussentijdse OS-analyse

^c p-waarde voor ziekte in Stadium IV is niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

Figuur 1: Gemodificeerde progressievrije overleving per IRF bij de ITT-populatie (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Figuur 2: Gemodificeerde progressievrije overleving per IRF bij patiënten met ziekte Stadium IV (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Andere secundaire werkzaamheidseindpunten, waaronder het CR-percentage en ORR aan het einde van het randomisatieregime, CR-percentage aan het einde van de eerstelijns therapie, het percentage voor PET-negativiteit aan het einde van cyclus 2, de duur van de respons (DOR), de duur van complete remissie (DOCR), de ziekte-vrije overleving (DFS) en voorvalvrije overleving (EFS) vertoonden allemaal een tendens die in het voordeel was van ADCETRIS + AVD, zowel in de ITT-populatie als de populatie met ziekte in Stadium IV.

Vooraf gespecificeerde subgroep analyses van gemodificeerde PFS per IRF werden uitgevoerd bij de ITT-populatie, onder andere naar leeftijd, regio, kanker stadium bij aanvang, extranodale locaties in uitgangssituatie, aantal risicofactoren volgens IPFP, B-symptomen in uitgangssituatie, PET-beoordeling cyclus 2, Deauville-score van PET-cyclus 2 en ontvangst van alternatieve eerstelijnsmedicatie (AFM). De analyses toonden in de meeste subgroepen een constante tendens aan in het voordeel van de patiënten die ADCETRIS + AVD kregen in vergelijking met de patiënten die ABVD kregen. De werkzaamheid in de oudere populatie (patiënten ≥ 60 jaar oud [n = 186] [HR = 1,00, 95%-BI (0,58; 1,72)] en ≥ 65 jaar oud [n = 122] [HR = 1,01, 95%-BI (0,53; 1,94)]) en patiënten zonder extranodale locaties (n = 445) (HR = 1,04, 95%-BI [0,67; 1,62]) liet geen klinisch belangrijk verschil tussen de twee armen zien.

Post-hoc analyses van de subgroepen van gemodificeerde PFS per IRF voor patiënten met ziekte in Stadium IV werden uitgevoerd onder andere op leeftijd, regio, extranodale locaties in uitgangssituatie, aantal risicofactoren volgens IPFP, B-symptomen in uitgangssituatie, ECOG-status in uitgangssituatie en geslacht. De analyses toonden in de meeste subgroepen een constante tendens aan in het voordeel van de patiënten die ADCETRIS + AVD kregen in vergelijking met de patiënten die ABVD kregen. Patiënten met ziekte in Stadium IV, bij wie extranodale ziekte was gemeld ([n = 722] [HR = 0,69; 95%-BI (0,50; 0,94)]), vertoonden (per IRF) een mPFS-voordeel. Patiënten met ziekte in Stadium IV, bij wie geen extranodale ziekte was gemeld, is er geen voordeel aangetoond op het moment van analyse ([n = 85] [HR = 1,49; 95%-BI (0,51; 4,31)]). Vanwege het kleine aantal patiënten en de lage incidentiegraad (14 voorvallen) is de significantie van deze bevinding bij patiënten in Stadium IV HL zonder extranodale ziekte niet aangetoond. De werkzaamheid bij oudere patiënten met ziekte in Stadium IV in de arm A + AVD (patiënten ≥ 60 jaar oud [n = 118] [HR = 0,80; 95%-BI (0,42; 1,53)] en ≥ 65 jaar oud [n = 78] [HR = 0,78; 95%-BI (0,36; 1,67)]) toonde een groter voordeel aan in vergelijking met de oudere patiënten in de ITT-populatie.

In de ITT-populatie onderging 33% minder patiënten die werden behandeld met ADCETRIS + AVD, daarna *salvage* chemotherapie (n = 66) en een hoge dosis chemotherapie en transplantatie (n = 36) in vergelijking met patiënten die werden behandeld met ABVD (respectievelijk n = 99 en n = 54). In de

populatie in Stadium IV onderging 35% minder patiënten die werden behandeld met ADCETRIS + AVD, daarna *salvage* chemotherapie (n = 45) in vergelijking met de patiënten die werden behandeld met ABVD (n = 69) en 22% minder patiënten die werden behandeld met ADCETRIS + AVD, onderging een hoge dosis chemotherapie en transplantatie (n = 29) in vergelijking met de patiënten die werden behandeld met ABVD (n = 37).

De *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) liet geen klinisch betekenisvol verschil zien tussen de twee armen in de ITT-populatie en de populatie met ziekte in Stadium IV.

Onderzoek SG35-005

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd tweearmig multicentrisch onderzoek bij 329 patiënten met HL die een verhoogd risico hadden op een recidief of progressie na ASCT. Patiënten met een bestaande cerebrale/meningeale aandoening, met inbegrip van een voorgeschiedenis van PML, werden uitgesloten van het onderzoek. Zie tabel 8 voor de patiëntkenmerken. Van de 329 patiënten werden 165 patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsarm en werden 164 patiënten gerandomiseerd naar de placeboarm. In het onderzoek kregen patiënten hun eerste dosis na herstel van ASCT (tussen 30-45 dagen na ASCT). Patiënten werden behandeld met ADCETRIS 1,8 mg/kg of overeenkomstig placebo, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten om de 3 weken gedurende maximaal 16 cycli.

Patiënten die in aanmerking kwamen, dienden ten minste aan een van de volgende risicofactoren te voldoen:

- Refractair HL na eerstelijns therapie
- Gerecidiveerd of progressief HL dat < 12 maanden na het einde van de eerstelijns therapie optrad
- Extranodale betrokkenheid op het moment van gerecidiveerd pre-ASCT, waaronder extranodale uitbreiding van nodale massa naar aangrenzende vitale organen

Tabel 8: Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van het fase 3-HL post-ASCT-onderzoek

Patiëntkenmerken	ADCETRIS N = 165	Placebo N = 164
Mediane leeftijd, jaar (bereik)	33 jaar (18-71)	32 jaar (18-76)
Geslacht	76M (46%)/89V (54%)	97M (59%)/67V (41%)
ECOG-status		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Ziektekenmerken		
Mediaan eerdere chemotherapieregimes (bereik)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediane tijd van diagnose HL tot eerste dosis (bereik)	18,7 mnd (6,1-204,0)	18,8 mnd (7,4-180,8)
Ziektestadium bij initiële diagnose HL		
Stadium I	1 (1%)	5 (3%)
Stadium II	73 (44%)	61 (37%)
Stadium III	48 (29%)	45 (27%)
Stadium IV	43 (26%)	51 (31%)
Onbekend	0	2 (1%)
Status PET-scan voorafgaand aan ASCT		
FDG-AVID	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIEF	56 (34%)	57 (35%)
NIET UITGEVOERD	45 (27%)	56 (34%)
Extranodale betrokkenheid op moment van gerecidiveerd pre-ASCT	54 (33%)	53 (32%)
B-symptomen ^a	47 (28%)	40 (24%)
Beste respons op <i>salvage</i> therapie pre-ASCT ^b		
Volledige respons	61 (37%)	62 (38%)
Gedeeltelijke respons	57 (35%)	56 (34%)
Stabiele ziekte	47 (28%)	46 (28%)
HL-status na het einde van eerstelijns standaard chemotherapie ^b		
Refractair	99 (60%)	97 (59%)
Gerecidiveerd trad op < 12 maanden	53 (32%)	54 (33%)
Gerecidiveerd trad op ≥ 12 maanden	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Voor refractaire ziekte, of bij progressie of recidief na eerstelijns therapie.

^{b.} Stratificatiefactoren bij randomisatie.

De werkzaamheidsresultaten worden getoond in Tabel 9. Het primaire eindpunt van PFS werd behaald en liet een verschil zien in mediane PFS van 18,8 maanden in het voordeel van de behandelmarm.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten bij HL-patiënten met een verhoogd risico op recidief of progressie na ASCT, die om de 3 weken werden behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS

	ADCETRIS N = 165	Placebo N = 164	Gestratificeerde hazard ratio
Progressievrije overleving^a	Mediaan per IRF		
	42,9 maanden (95%-BI [30,4; 42,9])	24,1 maanden (95%-BI [11,5; -])	0,57 (95%-BI [0,40; 0,81]) Gestratificeerde log-rank test p = 0,001
	Mediaan per onderzoeker		
	Niet bereikt (95%-BI [26,4; -])	15,8 maanden (95%-BI [8,5; -])	0,5 (95%-BI [0,36; 0,70]) ^b
Totale overleving	Aantal overlijdensgevallen (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95%-BI [0,67; 1,97])

^{a.} Op het moment van de primaire analyse bedroeg de mediane follow-up voor beide groepen 30 maanden (bereik 0 tot 50).

^{b.} Gestratificeerde log-rank test werd niet uitgevoerd voor PFS per onderzoeker.

Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van PFS per IRF werden uitgevoerd op de beste respons van de patiënt op *salvage* therapie pre-ASCT, HL-status na eerstelijns therapie, leeftijd, geslacht, gewicht bij uitgangssituatie, ECOG-status bij uitgangssituatie, aantal behandelingen pre-ASCT, geografische regio, PET-status pre-ASCT, status B-symptomen na mislukken eerstelijns therapie en extranodale ziektestatus pre-ASCT. De analyses lieten een constante tendens zien in het voordeel van patiënten die ADCETRIS kregen vergeleken met patiënten die placebo kregen, met uitzondering van patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar (n = 8).

Er werden geen verschillen waargenomen in kwaliteit van leven tussen de behandelings- en placebogroepen. Analyse van het beroep op medische zorg (MRU) liet zien dat het aantal ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken, evenals het aantal gemiste werkdagen en gemiste andere activiteiten door patiënten en zorgverleners, bij HL-patiënten met een verhoogd risico op recidief, lager waren bij gebruik van ADCETRIS dan bij gebruik van placebo.

Een bijgewerkte analyse die na 3 jaar follow-up werd uitgevoerd, liet een aanhoudende verbetering in PFS zien per IRF (HR = 0,58 [95%-BI (0,41; 0,81)]).

Post-hoc risicofactor-analyses

Post-hocanalyses werden uitgevoerd om de invloed van een verhoogd risico (aantal risicofactoren) op het klinisch voordeel te evalueren (Tabel 10). Representatieve risicofactoren voor deze analyses waren:

- HL dat optrad < 12 maanden of HL dat refractair was voor eerstelijns therapie
- Beste respons van PR of SZ op de meest recente *salvage* therapie zoals vastgesteld met CT-en/of PET-scan
- Extranodale ziekte bij recidief pre-ASCT
- B-symptomen bij recidief pre-ASCT

- Twee of meer eerdere *salvage* therapieën.

De resultaten van deze post-hocanalyses suggereren een toegenomen klinisch voordeel voor patiënten met twee of meer risicofactoren, maar geen verschil op basis van een van de individuele risicofactoren. Er werd geen voordeel wat betreft progressievrije overleving of totale overleving waargenomen bij patiënten met één risicofactor voor recidief of progressie.

Tabel 10: Overzicht van PFS per IRF en OS op basis van aantal risicofactoren in het fase 3-HL post-ASCT-onderzoek

Progressievrije overleving (PFS) per IRF						
	Aantal risicofactoren = 1		Aantal risicofactoren ≥ 2		Aantal risicofactoren ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	Placebo N = 28	ADCETRIS N = 144	Placebo N = 136	ADCETRIS N = 82	Placebo N = 84
Aantal patiënten met ziekteprogressie of overlijden ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Gestratificeerde hazard ratio	1,65 (95%-BI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95%-BI [0,34; 0,71])		0,43 (95%-BI [0,27; 0,68])	
Totale overleving (OS)						
	Aantal risicofactoren = 1		Aantal risicofactoren ≥ 2		Aantal risicofactoren ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	Placebo N = 28	ADCETRIS N = 144	Placebo N = 136	ADCETRIS N = 82	Placebo N = 84
Aantal overlijdensgevallen ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Gestratificeerde hazard ratio	7,94 (95%-BI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95%-BI [0,53; 1,67])		0,92 (95%-BI [0,45; 1,88])	

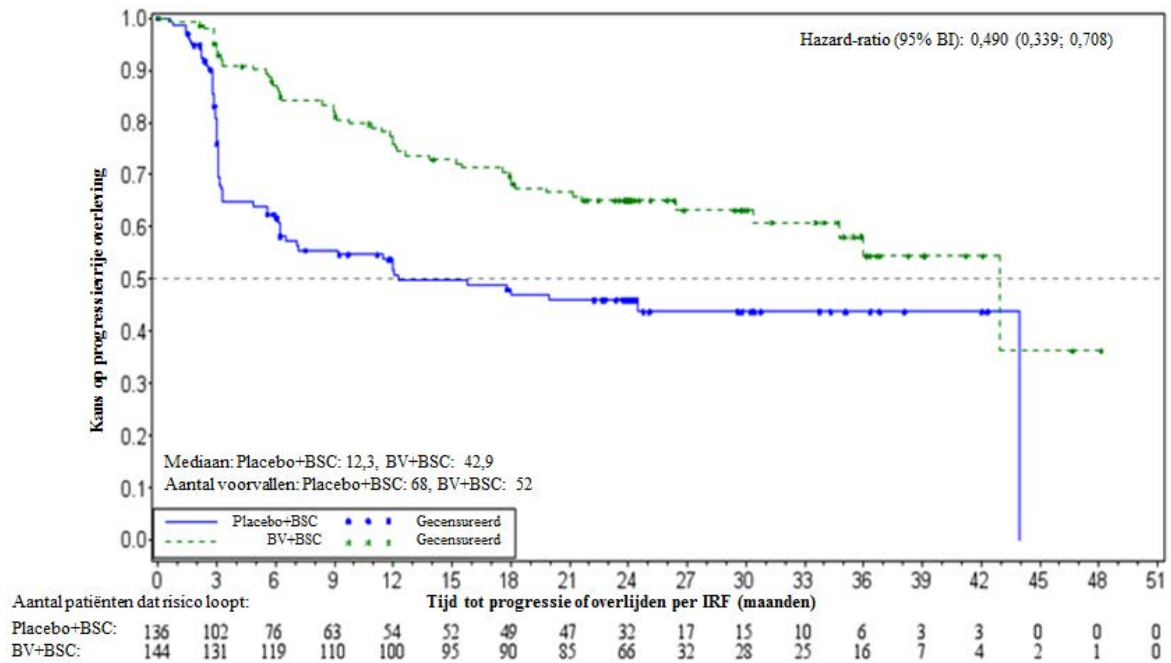
a. Overlijden zonder eerdere progressie of meer dan één gemist evaluatiebezoek.

b. Geeft resultaten van niet-gestratificeerde analyse aan.

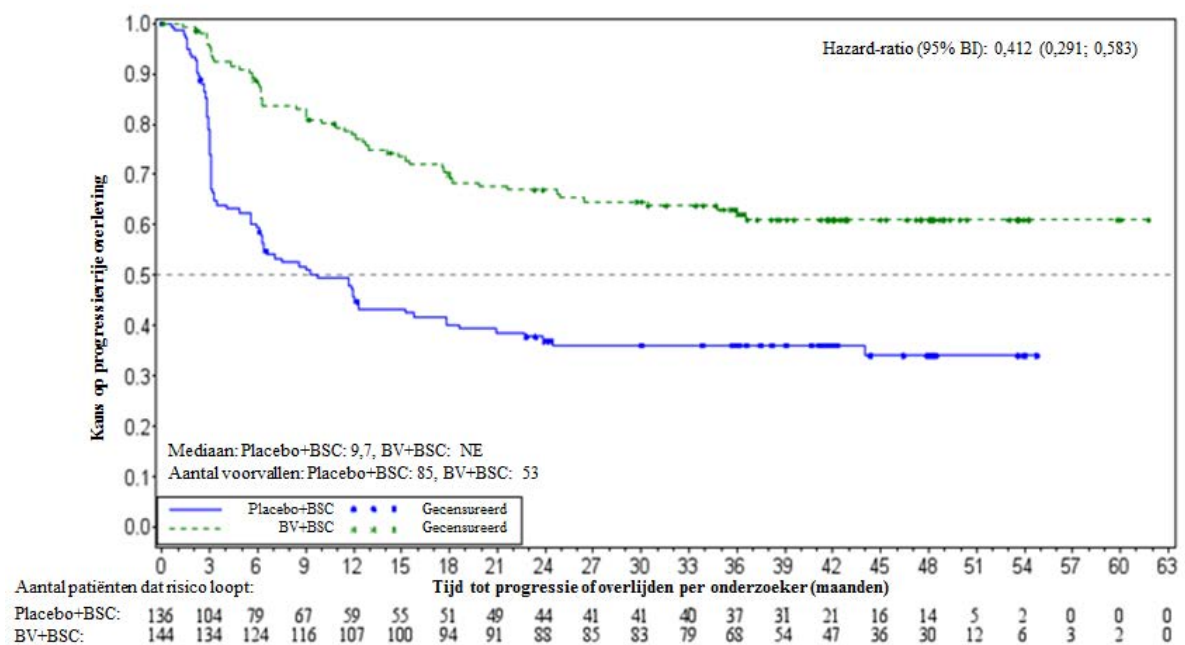
c. Gebeurtenissen zijn overlijdensgevallen ongeacht de oorzaak.

Op het moment van de bijgewerkte analyse (na 3 jaar follow-up) van patiënten met 2 of meer risicofactoren bedroeg de hazard-ratio voor PFS per IRF 0,49 (95%-BI [0,34; 0,71]) en bedroeg de hazard ratio voor PFS per onderzoeker 0,41 (95%-BI [0,29; 0,58]) (zie Figuren 3 en 4).

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van PFS per IRF bij patiënten met ≥ 2 risicofactoren



Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van PFS per onderzoeker bij patiënten met ≥ 2 risicofactoren



Onderzoek SG035-0003

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS als monotherapie zijn geëvalueerd in een open-label, éénarmig, pivotaal multicentrisch onderzoek bij 102 patiënten met gerecidiveerd of refractair HL. Zie Tabel 11 hieronder voor een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

Tabel 11: Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van het fase 2-onderzoek bij gerecidiveerd of refractair HL

Patiëntkenmerken	N = 102
Mediane leeftijd, jaar (bereik)	31 jaar (15-77)
Geslacht	48M (47%) / 54V (53%)
ECOG-status	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Eerdere ASCT	102 (100%)
Eerdere chemotherapieregimes	3,5 (1-13)
Tijd vanaf ASCT tot eerste recidief na transplantatie	6,7 mnd. (0-131)
Histologisch bevestigde CD30-positieve ziekte	102 (100%)
Ziektekenmerken	
Primair refractair voor eerstelijns therapie ^a	72 (71%)
Refractair voor de meest recente therapie	43 (42%)
B-symptomen in uitgangssituatie	35 (33%)
Stadium III bij initiële diagnose	27 (26%)
Stadium IV bij initiële diagnose	20 (20%)

^a. Primair refractair HL wordt gedefinieerd als het niet bereiken van complete remissie met eerstelijns therapie of het optreden van ziekteprogressie binnen 3 maanden na het voltooiën van eerstelijns therapie.

Achttien (18) patiënten (18%) ontvingen 16 cycli ADCETRIS; de mediaan van ontvangen cycli was 9 (bereik 1 tot 16).

De respons op de behandeling met ADCETRIS werd beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingsinstantie (IRF) aan de hand van de herziene responscriteria voor maligne lymfoom (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma; Cheson, 2007). De behandelrespons werd beoordeeld op basis van spiraal-CT's van borstkas, nek, buik en bekken, PET-scans en klinische gegevens. De responsbeoordelingen vonden plaats bij cyclus 2, 4, 7, 10, 13 en 16, waarbij PET-scans werden verricht bij cyclus 4 en 7.

Het objectieve responspercentage (ORR) per IRF-beoordeling bedroeg 75% (76 van de 102 patiënten in de intention-to-treat-set [ITT-set]) en bij 94% van de patiënten werd tumorreductie bereikt. Het percentage complete remissie (CR) was 33% (34 van de 102 patiënten in de ITT-set). De mediane totale overleving (OS) is 40,5 maanden (de mediane observatietijd (tijd tot overlijden of laatste contact) vanaf de eerste dosis bedroeg 35,1 maanden (bereik van 1,8 tot 72,9+ maanden). Het geschatte totale overlevingspercentage na 5 jaar bedroeg 41% (95% BI [31%, 51%]). Over het algemeen kwamen de beoordelingen door de onderzoeker overeen met de onafhankelijke beoordeling van de scans. Van de behandelde patiënten kregen er 8 alsnog een allogene SCT. Raadpleeg Tabel 12 voor de overige werkzaamheidsresultaten.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerd of refractair Hodgkin-lymfoom die eenmaal in de 3 weken werden behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS

Beste klinische respons (N = 102)	IRF N (%)	95% BI
Objectief responspercentage (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Complete remissie (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Partiële remissie (PR)	42 (41)	n.v.t.
Percentage ziektecontrole (CR + PR + SZ [stabiele ziekte])	98 (96)	90,3; 98,9
Responsduur	Mediaan per IRF	95% BI
Objectief responspercentage (CR + PR) ^a	6,7 maanden	3,6; 14,8
Complete remissie (CR)	27,9 maanden	10,8; NS ^b
Totale overleving	Mediaan	95% BI
Mediaan	40,5 maanden	28,7; 61,9
Geschatte totale overlevingspercentage na 5 jaar	41%	31%, 51%

^a. De responsduur had een bereik van 1,2+ maanden tot 43+ maanden en de mediane follow-up tijd vanaf de eerste dosis bedroeg 9,0 maanden voor patiënten die een objectieve respons (OR) bereikten.

^b. Niet schatbaar.

Een verkennende intra-patiëntanalyse liet zien dat bij ongeveer 64% van de HL-patiënten die in de klinische studie SG035-0003 met ADCETRIS werden behandeld een verbetering in klinisch voordeel optrad, gemeten als een langere progressievrije overleving (PFS), vergeleken met hun meest recente behandelregime.

Van de 35 patiënten (33%) die in de Ausgangssituatie B-symptomen hadden, werden er 27 (77%) volledig vrij van alle B-symptomen, na een mediane tijd van 0,7 maanden na aanvang van de behandeling met ADCETRIS.

Gegevens bij HL-patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie (SCT)

Onderzoek C25007

Een eenarmig fase 4-onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair HL (n = 60) die ten minste één eerdere chemotherapeutische behandeling hadden gekregen en op het moment dat de behandeling met ADCETRIS startte, niet in aanmerking kwamen voor SCT of multi-agens chemotherapie. Het mediane aantal cycli was 7 (bereik 1 tot 16 cycli). De patiënten werden eenmaal per 3 weken behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS. Per IRF was het objectieve responspercentage (ORR) in de ITT-populatie 50% (95% BI, 37; 63%). Een beste totale respons voor CR werd gemeld voor 7 patiënten (12%); PR werd gemeld voor 23 patiënten (38%). Onder deze 30 patiënten was de mediane tijd tot respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot ofwel PR ofwel CR (afhankelijk van welke eerder optreedt), 6 weken (bereik, 5 tot 39 weken). De mediane tijd tot beste totale respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot de klinisch beste respons van CR of PR, was 11 weken (bereik, 5 tot 60 weken). Achtentwintig patiënten (47%) ondergingen vervolgens een SCT na een mediaan van 7 cycli (bereik, 4 tot 16 cycli) ADCETRIS-behandeling. De 32 patiënten (53%) die geen opeenvolgende SCT ondergingen, ontvingen eveneens ADCETRIS gedurende een mediaan van 7 cycli (bereik, 1 tot 16 cycli).

Van de 60 patiënten die aan de studie deelnamen, ontvingen 49 patiënten (82%) > 1 eerdere kankergelateerde behandeling en 11 patiënten (18%) hadden 1 eerdere kankergelateerde behandeling gekregen. Per IRF was het ORR 51% (95% BI [36%, 66%]) voor de patiënten die > 1 eerdere kankergelateerde behandeling hadden ontvangen en 45% (95% BI [17%, 77%]) voor de patiënten die 1 eerdere kankergelateerde behandeling hadden ontvangen. Voor de patiënten die > 1 eerdere kankergelateerde behandeling hadden ontvangen, werd een beste totale respons van CR gemeld voor 6 patiënten (12%); PR werd gemeld voor 19 patiënten (39%). Voor de patiënten die 1 eerdere kankergelateerde behandeling hadden ontvangen, werd CR gemeld voor 1 patiënt (9%) en

werd PR gemeld voor 4 patiënten (36%). Van de 49 patiënten die > 1 eerdere behandeling hadden gekregen, ondergingen 22 patiënten (45%) aansluitend een SCT; van de 11 patiënten die 1 eerdere behandeling hadden gekregen, ondergingen 6 patiënten (55%) aansluitend een SCT.

Gegevens werden eveneens verzameld bij patiënten (n = 15) van de fase 1 dosisescalatie- en klinische farmacologiestudies, en bij patiënten (n = 26) in een NPP, met gerecidiveerd of refractair HL die geen ASCT gekregen hadden en die behandeld werden met 1,8 mg/kg ADCETRIS eenmaal per 3 weken.

De patiëntkenmerken in de uitgangssituatie toonden dat meerdere voorafgaande chemotherapieregimes niet gewerkt hadden (mediaan 3 met een bereik van 1 tot 7) vóór de eerste toediening met brentuximab vedotin. Bij de initiële diagnose had negenenvijftig procent (59%) van de patiënten een vergevorderd ziektestadium (Stadium III of IV).

De resultaten van deze fase 1-studies en uit de NPP-ervaring toonden aan dat bij patiënten met gerecidiveerd of refractair HL zonder voorafgaande ASCT klinisch relevante responsen bereikt konden worden, zoals bewezen middels een door de onderzoeker geëvalueerd objectief responspercentage van 54% en een complete-remissiepercentage van 22% na een mediaan van 5 cycli ADCETRIS.

Onderzoek SGN35-006 (herbehandelingsonderzoek)

In een multicentrisch fase 2-, open-labelonderzoek werd de werkzaamheid van een herbehandeling geëvalueerd bij patiënten die eerder hadden gereageerd (CR of PR) op een behandeling met ADCETRIS. Twintig patiënten met gerecidiveerd of refractair HL kregen een startdosering van 1,8 mg/kg en één patiënt kreeg een startdosering van 1,2 mg/kg ADCETRIS, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, één keer om de 3 weken. Het mediane aantal cycli bedroeg 7 (range, 2 tot 37 cycli). Van de 20 evalueerbare patiënten met HL bereikten 6 patiënten (30%) een CR en 6 patiënten (30%) een PR dankzij een herbehandeling met ADCETRIS, voor een ORR van 60%. De mediane duur van de respons bedroeg respectievelijk 9,2 en 9,4 maanden bij patiënten die een OR (CR+PR) en CR bereikten.

Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom

Onderzoek SGN35-014

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, multicentrisch onderzoek met werkzame controle bij 452 patiënten met eerder onbehandeld CD30-positief PTCL in combinatie met cyclofosfamide [C], doxorubicine [H] en prednison [P] (CHP). Voor deelname aan het onderzoek was een CD30-expressie van $\geq 10\%$ per immunohistochemie vereist. Alleen patiënten met CD30-positieve PTCLs die in aanmerking kwamen voor een behandelregime op basis van cyclofosfamide [C], doxorubicine [H], vincristine [O] en prednison [P] (CHOP) werden opgenomen. De combinatie van ADCETRIS + CHP is niet onderzocht bij alle PTCL-subtypen. Zie Tabel 13 voor de geïnccludeerde PTCL-subtypen. Van de 452 patiënten werden 226 patiënten gerandomiseerd naar de behandeling met ADCETRIS + CHP en werden 226 patiënten gerandomiseerd naar de behandeling met CHOP. Randomisatie was gestratificeerd op ALK-positief sALCL versus alle andere subtypen en op de *International Prognostic Index* (IPI)-score. Patiënten werden behandeld op dag 1 van elke 21-daagse cyclus gedurende 6 tot 8 cycli met ADCETRIS toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten + CHP. De mediaan van het aantal cycli dat patiënten kregen, was 6 (variërend van 1 tot 8 cycli); 70% van de patiënten kreeg 6 behandelingscycli en 18% kreeg 8 behandelingscycli. Zie Tabel 13 voor een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

Tabel 13: Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van het fase 3-onderzoek bij eerder onbehandeld PTCL (ITT en sALCL)

Patiëntkenmerken	ITT-populatie		sALCL-populatie ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediane leeftijd (bereik)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Patiënten ≥ 65 jaar oud (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Mannelijk geslacht, 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)
Ziektekenmerken				
Diagnose, zoals ter plaatse bepaald, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positief	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negatief	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifeer T-cel lymfoom (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angio-immunoblastisch T-cel lymfoom (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Volwassen T-cel leukemie/lymfoom (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Met enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediane tijd vanaf diagnose tot eerste dosis, maanden (bereik)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)	0.8 (0; 19)	0.9 (0; 10)
Ziektestadium bij initiële diagnose van 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-score				
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)
Extranodale betrokkenheid op moment van diagnose, n (%)				
≤ 1 locatie	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 locatie	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Betrokkenheid van beenmerg op moment van uitgangssituatie, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nee	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Volgens de WHO-classificatie van 2008.

^b Voor patiënten met lokaal gediagnosticeerd sALCL.

Het primaire eindpunt in SGN35-014 was PFS per IRF, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van ziekteprogressie, overlijden ongeacht de

oorzaak of ontvangst van een volgende antikanker-chemotherapie voor de behandeling van resterende ziekte of progressieve ziekte, wat zich het eerst voordoet. Het krijgen van consoliderende radiotherapie na de behandeling, chemotherapie na de behandeling met als doel de mobilisatie van perifere bloedstamcellen, of consoliderende autologe of allogene stamceltransplantatie werd niet beschouwd als ziekteprogressie of als begonnen met nieuwe antikankertherapie.

Belangrijke secundaire eindpunten omvatten PFS per IRF voor patiënten met centraal bevestigd sALCL, CR-percentages per IRF na beëindiging van de onderzoeksbehandeling, OS en ORR per IRF na beëindiging van de onderzoeksbehandeling die werden getest met een testprocedure met vaste volgorde na bepaling van de statistische significantie van PFS per IRF.

Het primaire eindpunt en de alfa-beschermd, belangrijke secundaire eindpunten, die hiërarchisch werden geëvalueerd, werden bereikt. De mediane PFS per IRF voor de ITT-populatie was 48,2 maanden in de ADCETRIS + CHP-arm versus 20,8 maanden in de CHOP-arm. De gestratificeerde hazard ratio was 0,71 (95%-BI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), wat duidt op een afname van 29% van het risico op PFS-voorvallen voor ADCETRIS + CHP versus CHOP. Voor de totale overleving (OS) was de gestratificeerde hazard ratio 0,66 (95%-BI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), wat een verlaging van 34% aangeeft in het risico op OS-voorvallen voor ADCETRIS + CHP versus CHOP.

PFS per IRF voor patiënten met centraal bevestigd sALCL was een vooraf gespecificeerd belangrijk secundair eindpunt. De mediane PFS per IRF was 55,7 maanden in de ADCETRIS + CHP-arm versus 54,2 maanden in de CHOP-arm. De gestratificeerde hazard ratio was 0,59 (95%-BI: 0,42; 0,84), compatibel met een statistisch significante afname van 41% in het risico op PFS-voorvallen voor ADCETRIS + CHP versus CHOP (p -waarde = 0,003); zie Figuur 5 en Tabel 14.

Subgroepanalyses werden uitgevoerd voor patiënten met lokaal gediagnosticeerd sALCL. Voor de totale overleving was de gestratificeerde hazard ratio 0,54 (95%-BI: 0,34; 0,87), wat een verlaging van 46% aangeeft in het risico op OS-voorvallen voor ADCETRIS + CHP versus CHOP; zie figuur 6. Aan het einde van de behandeling was het CR-percentages volgens beoordeling van de IRF 71,0% voor patiënten in de ADCETRIS + CHP-arm ten opzichte van 53,2% voor patiënten in de CHOP-arm, wat een verschil inhoudt van 17,7% (95%-BI: 7,2%; 28,3%). Aan het einde van de behandeling was het ORR-percentages volgens beoordeling van de IRF 87,7% voor patiënten in de ADCETRIS + CHP-arm ten opzichte van 70,8% voor patiënten in de CHOP-arm, wat een verschil inhoudt van 16,9% (95%-BI: 8,1%; 25,7%).

In de subgroepen van patiënten met ALK + sALCL en ALK-sALCL was de gestratificeerde hazard ratio voor PFS per IRF respectievelijk 0,29 (95%-BI: 0,11; 0,79) en 0,65 (95%-BI: 0,44; 0,95).

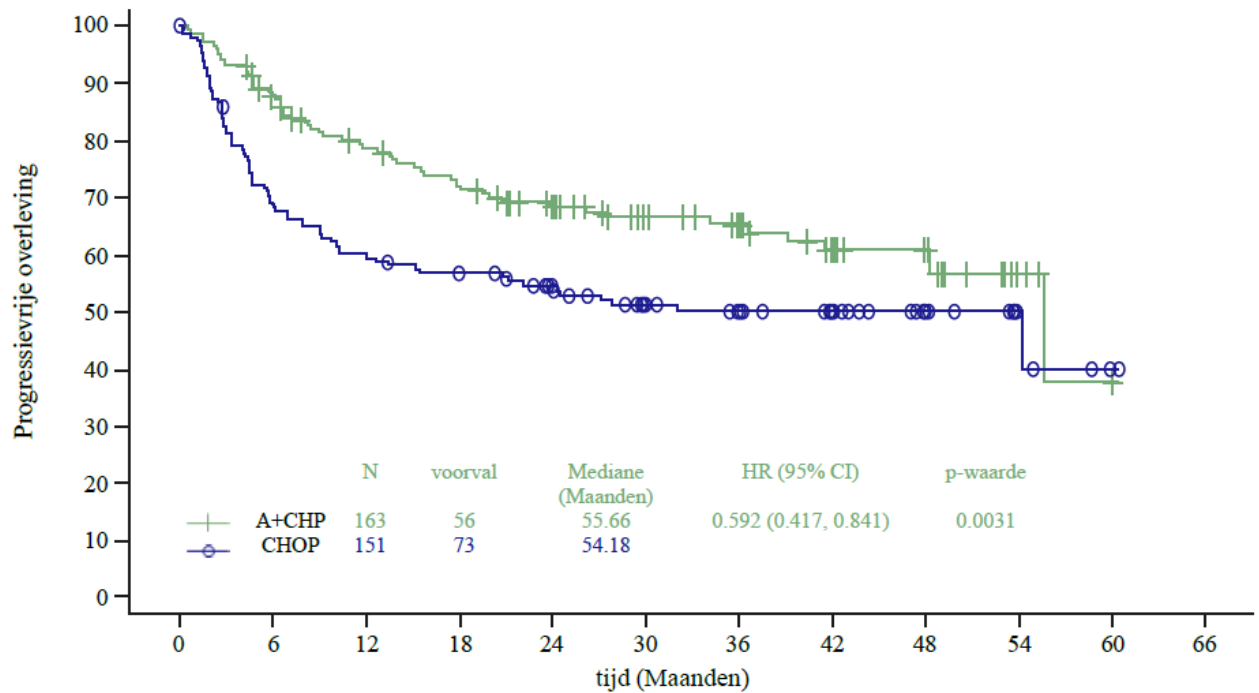
Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten voor patiënten met eerder onbehandeld sALCL behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS op dag 1 van een 3 weken durende cyclus

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS per IRF		
Aantal patiënten met een PFS-voorval, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	55,66 (48,20, NS)	54,18 (13,44; NS)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
p-waarde ^c	0,0031	
Geschatte PFS (95%-BI)^d na:		
6 maanden	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 maanden	78,7% (71,4%; 84,4%)	60,3% (51,9%; 67,6%)
24 maanden	68,4% (60,4%; 75,2%)	53,9% (45,5%; 61,5%)
36 maanden	65,5% (57,1%; 72,7%)	50,2% (41,6%; 58,1%)
OS^e		
Aantal overlijdens (%)	29 (18)	44 (29)
Mediane OS, maanden (95%-BI)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,54 (0,34; 0,87)	
p-waarde ^{c,f}	0,0096	
CR-percentage^g		
% (95%-BI)	71% (63,3%; 77,8%)	53% (45,0%; 61,3%)
p-waarde ^{f,h}	0,0004	
ORR^g		
% (95%-BI)	88% (81,6%; 92,3%)	71% (62,9%; 77,8%)
p-waarde ^{f,h}	< 0,0001	

CR = complete remissie; IRF = Independent Review Facility (onafhankelijke beoordelingsinstelling); NS = niet schatbaar; ORR = Objective Response Rate (objectieve responspercentage); PFS = Progression-Free Survival (progressievrije overleving).

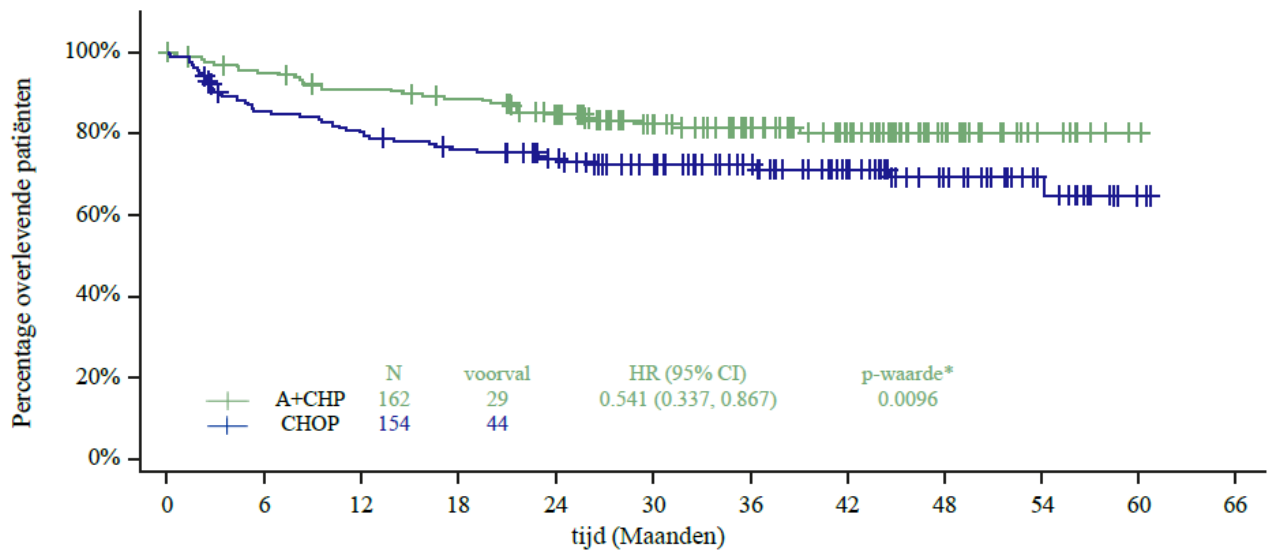
- a PFS per IRF wordt berekend op basis van patiënten met centraal bevestigd sALCL, waarbij n = 163 patiënten in de A + CHP-arm en n = 151 in de CHOP-arm. OS, CR en ORR worden berekend op basis van patiënten met lokaal gediagnosticeerd sALCL
- b Hazard ratio (A + CHP/CHOP) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn gebaseerd op een gestratificeerd proportioneel hazard-regressiemodel van Cox met stratificatiefactoren (ALK-positieve sALCL versus alle andere en *International Prognostic Index* [IPI]-score bij de uitgangssituatie). Hazard ratio < 1 het gunstigst in de A + CHP-arm.
- c p-waarde wordt berekend met behulp van een gestratificeerde log-rank-test.
- d PFS-percentage wordt geschat met behulp van Kaplan-Meier-methoden en het 95%-BI wordt berekend met behulp van de complementaire log-log-transformatiemethode.
- e Mediane OS-opvolging in de ADCETRIS + CHP-arm was 38,5 maanden, in de CHOP-arm 41,0 maanden.
- f p-waarde wordt niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.
- g Reactie volgens de 2007 *International Working Group Criteria* aan het eind van de behandeling.
- h p-waarde wordt berekend met behulp van een gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Figuur 5: Progressievrije overleving per IRF bij de sALCL-populatie (ADCETRIS + CHP vs. CHOP)



Aantal risicogevalen												
A+CHP:	163	135	117	106	87	64	50	28	17	5	2	0
CHOP:	151	101	89	82	64	53	44	30	16	5	1	0

Figuur 6: Algehele overleving in de sALCL-populatie (ADCETRIS + CHP vs CHOP)



Aantal risicogevalen												
A+CHP:	162	151	143	137	121	93	75	53	26	9	2	0
CHOP:	154	127	119	111	99	85	70	51	30	15	2	0

*p-waarde voor totale overleving wordt niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

Onderzoek SG035-0004

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS als monotherapie werd geëvalueerd in een open-label, éénarmig, multicentrisch onderzoek bij 58 patiënten met gerecidiveerd of refractair

sALCL. Zie Tabel 15 hieronder voor een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

Tabel 15: Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van het fase 2-onderzoek bij gerecidiveerd of refractair sALCL

Patiëntkenmerken	N = 58
Mediane leeftijd, jaar (bereik)	52 jaar (14-76)
Geslacht	33M (57%) / 25V (43%)
ECOG-status ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Eerdere ASCT	15 (26%)
Eerdere chemotherapieregimes (bereik)	2 (1-6)
Histologisch bevestigde CD30-positieve ziekte	57 (98%)
Anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-negatieve ziekte	42 (72%)
Ziektekenmerken	
Primair refractair voor eerstelijnstherapie ^b	36 (62%)
Refractair voor de meest recente therapie	29 (50%)
Recidief na de meest recente therapie	29 (50%)
B-symptomen in uitgangssituatie	17 (29%)
Stadium III bij initiële diagnose	8 (14%)
Stadium IV bij initiële diagnose	21 (36%)

a. Eén patiënt had in de uitgangssituatie een ECOG-status van 2, wat niet was toegestaan volgens het protocol. Deze patiënt is geregistreerd als 'Niet voldaan aan inclusiecriteria'.

b. Primair refractair sALCL wordt gedefinieerd als het niet bereiken van complete remissie met eerstelijnstherapie of het optreden van ziekteprogressie binnen 3 maanden na het voltooien van eerstelijnstherapie.

De mediane tijd tussen de diagnose van sALCL en de eerste dosis ADCETRIS was 16,8 maanden.

Tien (10) patiënten (17%) ontvingen 16 cycli ADCETRIS; het mediane aantal ontvangen cycli was 7 (bereik 1 tot 16).

De respons op de behandeling met ADCETRIS werd beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingsinstantie (IRF) aan de hand van de herziene responscriteria voor maligne lymfoom (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma; Cheson, 2007). De behandelrespons werd beoordeeld op basis van spiraal-CT's van borstkas, nek, buik en bekken, PET-scans en klinische gegevens. De responsbeoordelingen vonden plaats bij cyclus 2, 4, 7, 10, 13 en 16, waarbij PET-scans werden verricht bij cyclus 4 en 7.

Het ORR per IRF-beoordeling bedroeg 86% (50 van de 58 patiënten in de ITT-set). Het percentage CR was 59% (34 van de 58 patiënten in de ITT-set) en bij 97% van de patiënten werd (in meer of mindere mate) tumorreductie bereikt. De geschatte totale overleving na 5 jaar was 60% (95% BI [47%, 73%]). De mediane observatietijd (tijd tot overlijden of laatste contact) vanaf de eerste dosis bedroeg 71,4 maanden. Over het algemeen kwamen de beoordelingen door de onderzoeker overeen met de onafhankelijke beoordeling van de scans. Van de behandelde patiënten kregen 9 patiënten met een respons alsnog een allogene stamceltransplantatie (SCT), terwijl 9 andere patiënten met een respons alsnog een autologe SCT ondergingen. Raadpleeg Tabel 16 en Figuur 7 voor de overige werkzaamheidsresultaten.

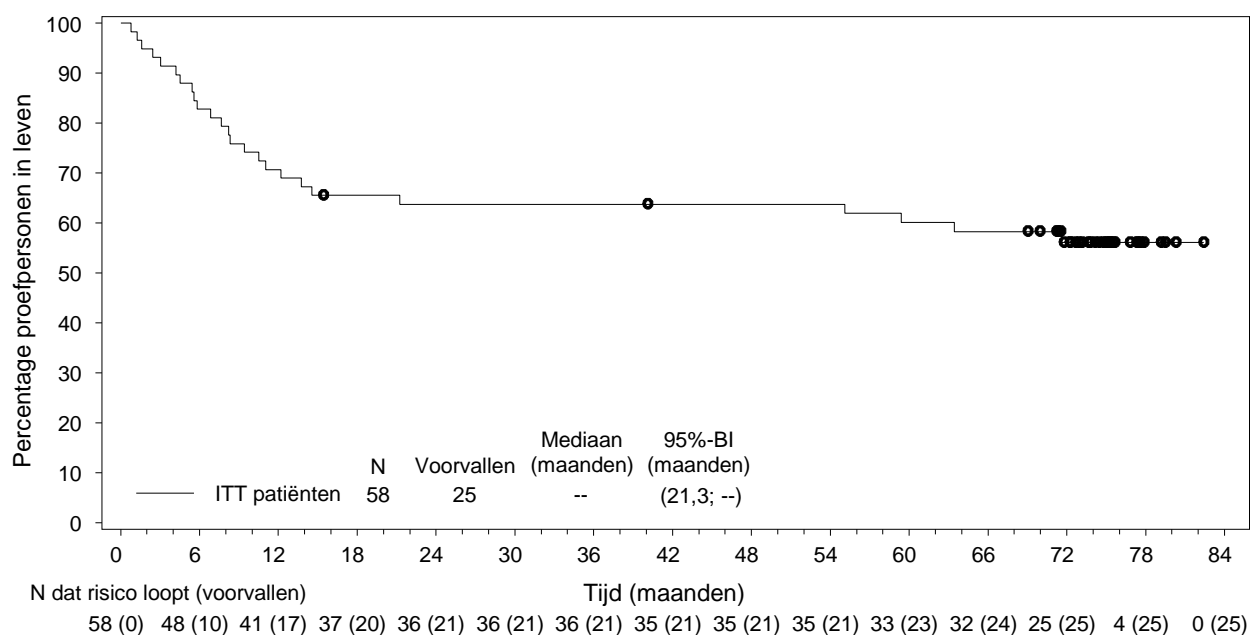
Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerd of refractair sALCL die eenmaal in de 3 weken werden behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS

Beste klinische respons (n = 58)	IRF n (%)	95%-BI
Objectief responspercentage (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Complete remissie (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Partiële remissie (PR)	16 (28)	n.v.t.
Percentage ziektecontrole (CR + PR + SZ [stabiele ziekte])	52 (90)	78,8; 96,1
Responduur	Mediaan per IRF	95%-BI
Objectief responspercentage (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Complete remissie (CR)	26,3	13,2; NS ^b
Progressievrije overleving	Mediaan per IRF	95%-BI
Mediaan	14,6	6,9; 20,6
Totale overleving	Mediaan	95%-BI
Mediaan	Niet bereikt	21,3; NS ^b

^a. De responduur had een bereik van 0,1 maanden tot 39,1+ maanden en de mediane follow-up tijd vanaf de eerste dosis bedroeg 15,5 maanden voor patiënten die een objectieve respons (OR) bereikten.

^b. Niet schatbaar.

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van OS



Een verkennende intra-patiënt analyse liet zien dat bij ongeveer 69% van de sALCL-patiënten die in de klinische studie SG035-0004 met ADCETRIS werden behandeld een verbetering in klinisch voordeel optrad, gemeten als een langere progressievrije overleving (PFS), vergeleken met hun meest recente behandelregime.

Van de 17 patiënten (29%) die in de Ausgangssituatie B-symptomen hadden, werden er 14 (82%) volledig vrij van alle B-symptomen na een mediane tijd van 0,7 maanden na aanvang van de behandeling met ADCETRIS.

Onderzoek SGN35-006 (Herbehandelingsonderzoek)

In een multicentrisch fase 2-, open-labelonderzoek werd de werkzaamheid van een herbehandeling geëvalueerd bij patiënten die eerder hadden gereageerd (CR of PR) op een behandeling met

ADCETRIS. Zeven patiënten met gerecidiveerd sALCL kregen een startdosering van 1,8 mg/kg en één patiënt kreeg een startdosering van 1,2 mg/kg ADCETRIS, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, één keer om de 3 weken. Het mediane aantal cycli bedroeg 8,5 (range, 2 tot 30 cycli). Van de 8 patiënten met sALCL werden er 3 tweemaal herbehandeld, wat in totaal 11 ervaringen met herbehandeling oplevert. Herbehandeling met ADCETRIS resulteerde in 6 gevallen van CR (55%) en 4 van PR (36%), voor een ORR van 91%. De mediane duur van de respons bedroeg respectievelijk 8,8 en 12,3 maanden bij patiënten die een OR (CR+PR) en CR bereikten.

Cutaan T-cellymfoom

Onderzoek C25001

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS als monotherapie werd geëvalueerd in een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch pivotaal fase 3-onderzoek bij 128 patiënten met histologisch bevestigd CD30-positief CTCL. CD30-positiviteit werd gedefinieerd als $\geq 10\%$ lymfoïde targetcellen waarop een membraan-, cytoplasmatisch en/of Golgi-kleuringspatroon werd aangetoond op basis van een immunohistochemische test (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Patiënten met een diagnose van mycosis fungoides (MF) of primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (pcALCL) kwamen in aanmerking voor het onderzoek. De patiënten werden gestratificeerd op basis van deze ziektypen en werden 1:1 gerandomiseerd naar ADCETRIS of, naar keuze van de arts, methotrexaat of bexaroteen. Patiënten met pcALCL ondergingen eerder stralingstherapie of ten minste 1 eerdere systemische therapie, en patiënten met MF ondergingen ten minste 1 eerdere systemische therapie. Patiënten met een gelijktijdige diagnose van systemisch ALCL, Sézary-syndroom en ander non-Hodgkin-lymfoom (behalve lymfomatoïde papulose [LyP]) werden uitgesloten van dit onderzoek. Patiënten werden behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten om de 3 weken gedurende maximaal 16 cycli, of met het geneesmiddel naar keuze van de arts gedurende maximaal 48 weken. Het mediane aantal cycli bedroeg circa 12 cycli in de ADCETRIS-groep. In de groep met het geneesmiddel naar keuze van de arts bedroeg de mediane behandelduur (aantal cycli) voor patiënten die bexaroteen kregen circa 16 weken (5,5 cycli) en 11 weken (3 cycli) voor de patiënten die methotrexaat kregen. In Tabel 17 staat een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

Tabel 17: Overzicht van patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie in de fase 3-CTCL-studie (ITT-populatie)

Patiëntkenmerken	ADCETRIS n = 64	Keuze van de arts (methotrexaat of bexaroteen) n = 64
Mediane leeftijd (bereik)	62 jaar (22-83)	58,5 jaar (22-83)
Patiënten ≥ 65 jaar oud n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Geslacht n (%)	33M (52%)/31V (48%)	37M (58%)/27V (42%)
ECOG-status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Ziektekenmerken		
Mediane aantal eerdere therapieën (bereik)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Mediane aantal op de huid gerichte therapieën (bereik)	1 (0-6)	1 (0-9)
Mediane aantal systemische therapieën (bereik)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Vroeg (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Gevorderd (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Alleen huid	9 (56)	11 (73)
Extracutane ziekte	7 (44)	4 (27)

^a De gegevens van één patiënt in elke groep waren onvolledig en zijn niet opgenomen in de tabel.

De meest voorkomende eerdere op de huid gerichte therapieën in de ITT-populatie waren radiotherapie (64%), fotherapie (48%) en topische steroïden (17%). De meest voorkomende eerdere systemische therapieën in de ITT-populatie waren chemotherapie (71%), immuuntherapie (43%) en bexaroteen (38%).

Het primaire eindpunt was een objectief responspercentage dat ten minste 4 maanden (ORR4) aanhield (duur vanaf de eerste respons tot de laatste respons \geq 4 maanden), zoals gedefinieerd door een onafhankelijke controle van de Global Response Score (GRS) die bestaat uit huidevaluaties (modified severity weighted assessment tool [mSWAT] zoals beoordeeld per onderzoeker), nodale en viscerale radiografische beoordeling, en detectie van circulerende Sézary-cellen (Olsen 2011). In Tabel 18 staan de resultaten voor ORR4 en andere belangrijke secundaire eindpunten.

Tabel 18: Resultaten van werkzaamheid bij CTCL-patiënten die elke 3 weken werden behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS (ITT-populatie)

	ADCETRIS (n = 64)	Keuze van de arts (methotrexaat of bexaroteen) n = 64
Objectief responspercentage dat ten minste 4 maanden aanhield (ORR4) per IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Percentage verschil (95%-BI)		43,8 (29,1; 58,4)
p-waarde		< 0,001
Volledige respons (CR) per IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Percentage verschil (95%-BI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Aangepaste p-waarde ^a		0,0046
Progressievrije overleving (PFS) per IRF		
Mediaan (maanden)	16,7	3,5
Hazard-ratio		0,270
95%-BI		(0,17; 0,43)
Aangepaste p-waarde ^a		< 0,001

^a Berekend aan de hand van een gewogen Holm-procedure.

Vooraf gespecificeerde subgroep analyses van ORR4 per IRF werden uitgevoerd op CTCL-subtype van de patiënt, behandelkeuze van de arts, ECOG-status in de uitgangssituatie, leeftijd, geslacht en geografisch gebied. De analyses lieten een constante tendens zien in het voordeel van patiënten die ADCETRIS kregen, vergeleken met patiënten die het geneesmiddel naar keuze van de arts kregen. ORR4 bedroeg 50% en 75% in de ADCETRIS-groep versus respectievelijk 10,2% en 20% in de groep met het geneesmiddel naar keuze van de arts voor MF en pcALCL.

Er werden geen betekenisvolle verschillen tussen de behandelgroepen waargenomen wat betreft de kwaliteit van leven (beoordeeld aan de hand van de EuroQol-vragenlijst voor vijf dimensies [EQ-5D] en Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]).

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS zijn geëvalueerd in twee aanvullende open-label onderzoeken bij 108 patiënten met gerecidiveerd CD30-positief CTCL (inclusief MF en pcALCL alsook SS, LyP en gecombineerde CTCL-histologie), ongeacht de mate van CD30-expressie. Patiënten werden behandeld met ADCETRIS 1,8 mg/kg, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten om de 3 weken gedurende maximaal 16 cycli. De resultaten met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid waren in deze studies consistent met de resultaten van onderzoek C25001. Totale responsepercentages voor MF waren 54-66%; pcALCL 67%; SS 50%; LyP 92% en gecombineerde CTCL-histologie 82-85%.

Pediatrische patiënten

De veiligheid, farmacokinetiek en antitumorwerking van ADCETRIS werden in een multicentrisch, open-label fase 1/2-onderzoek met monotherapie en dosisescalatie (C25002) geëvalueerd bij 36 pediatrische patiënten (7-17 jaar) met r/r HL en sALCL (kinderen tussen 7 en 11 jaar, n = 12; adolescenten tussen 12 en 17 jaar, n = 24). Fase 1 van het onderzoek beoordeelde het veiligheidsprofiel (zie rubriek 4.8), bepaalde de maximale verdragen dosis (MTD) en/of aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) bij pediatrische patiënten en evalueerde de farmacokinetiek van ADCETRIS (zie rubriek 5.2). In fase 1 werden 3 r/r HL-patiënten behandeld met 1,4 mg/kg en 9 patiënten (7 r/r HL en 2 sALCL) met 1,8 mg/kg. De MTD werd niet bereikt. De RP2D werd vastgelegd op 1,8 mg/kg. In het hele onderzoek werden in totaal 16 patiënten met r/r HL en 17 patiënten met r/r sALCL, van wie 10 met een eerste recidief, behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS. Het beste totale responspercentage (ORR) per onafhankelijke beoordelingsinstantie (IRF) werd in beide onderzoeksfasen aan de hand van de RP2D geanalyseerd. Van deze 33 patiënten die de RP2D kregen, kon bij 32 een respons worden geëvalueerd. Daarbij bedroeg de ORR 47% bij patiënten met r/r HL, 53% bij patiënten met r/r sALCL

en 60% bij sALCL-patiënten met een eerste recidief. Acht HL-patiënten en 9 sALCL-patiënten kregen na hun behandeling met ADCETRIS alsnog een stamceltransplantatie (SCT).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADCETRIS in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hodgkinlymfoom en met anaplastisch grootcellig lymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde ‘voorwaardelijke toelating’.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel minstens ieder jaar beoordelen en zo nodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Monotherapie

De farmacokinetiek van brentuximab vedotin is geëvalueerd in fase 1-studies en in een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van 314 patiënten. Brentuximab vedotin is in alle klinische onderzoeken toegediend als intraveneuze infusie.

Doorgaans werden maximale concentraties van het ADC brentuximab vedotin waargenomen aan het einde van de infusie of op het tijdstip van monsternamen dat het dichtst bij het einde van de infusie lag. Er werd een multi-exponentiële daling van de ADC-serumconcentraties gezien, met een terminale halfwaardetijd van circa 4 tot 6 dagen. De blootstellingen waren ongeveer evenredig aan de doses. Na meerdere doses volgens het driewekelijkse schema werd minimale dan wel geen cumulatie van het ADC waargenomen, wat overeenkomt met de geschatte terminale halfwaardetijd. Na een enkelvoudige dosis van 1,8 mg/kg in een fase 1-onderzoek bedroegen de C_{max} en de AUC van het ADC respectievelijk ongeveer 31,98 µg/ml en 79,41 µg/ml x dag.

MMAE is de belangrijkste metaboliet van brentuximab vedotin. Na een enkelvoudige dosis ADC van 1,8 mg/kg in een fase 1-onderzoek bedroegen de mediane C_{max} , de AUC en de T_{max} van MMAE respectievelijk ongeveer 4,97 ng/ml, (37,03 ng/ml) x dag en 2,09 dagen. Na toediening van meerdere doses brentuximab vedotin daalden de blootstellingen aan MMAE bij volgende doses met ongeveer 50% tot 80% ten opzichte van de blootstelling na de eerste dosis. MMAE wordt verder gemetaboliseerd tot voornamelijk een even krachtige metaboliet. De blootstelling is echter wel een rangorde lager dan die van MMAE. Een substantiële bijdrage aan de systemische effecten van MMAE is dan ook onwaarschijnlijk.

In de eerste cyclus was de verhoogde blootstelling aan MMAE geassocieerd met een absolute daling in het aantal neutrofielen.

Combinatietherapie

De farmacokinetiek van ADCETRIS in combinatie met AVD werd beoordeeld in een enkele fase 3-studie bij 661 patiënten. Farmacokinetische analyses van de populatie gaven aan dat de farmacokinetiek van ADCETRIS in combinatie met AVD consistent was met de farmacokinetiek bij monotherapie.

Na meervoudige doses van 1,2 mg/kg brentuximab vedotin via intraveneuze infusie eenmaal per twee weken, werden maximale serumconcentraties ADC waargenomen nagenoeg aan het einde van de infusie en vertoonden de eliminatie een multi-exponentiële daling met een $t_{1/2z}$ van circa 4 tot 5 dagen. De maximale plasmaconcentraties van MMAE werden ongeveer 2 dagen na het einde van de infusie waargenomen en vertoonden een mono-exponentiële daling met een $t_{1/2z}$ van ongeveer 3 tot 4 dagen.

Na een intraveneuze infusie van meervoudige doses 1,2 mg/kg brentuximab vedotin eenmaal per twee weken, werden in steady state dalconcentraties van ADC en MMAE bereikt bij cyclus 3. Na het

bereiken van steady state veranderde de farmacokinetiek van ADC niet meer na verloop van tijd. De ADC-accumulatie (beoordeeld aan de hand van AUC_{14D} tussen cyclus 1 en cyclus 3) was 1,27-voudig. De blootstelling aan MMAE (beoordeeld aan de hand van AUC_{14D} tussen cyclus 1 en cyclus 3) bleek na verloop van tijd te dalen met ongeveer 50%.

De farmacokinetiek van ADCETRIS in combinatie met CHP werd beoordeeld in een enkele fase 3-studie bij 223 patiënten (SGN35-014). Na een intraveneuze infusie van meervoudige doses 1,8 mg/kg ADCETRIS eenmaal per 3 weken, waren de farmacokinetiek van ADC en MMAE gelijkwaardig aan die van monotherapie.

Distributie

De binding van MMAE aan humane serum-/plasma-eiwitten varieerde *in vitro* van 68-82%. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat MMAE sterk eiwitgebonden geneesmiddelen zal verdringen of erdoor zal worden verdrongen. *In vitro* was MMAE een substraat van P-gp en remde het P-gp niet bij klinische concentraties.

Bij de mens bedroeg het gemiddelde steady-state-distributievolume van het ADC ongeveer 6-10 l. Op basis van een farmacokinetische populatieschatting bedroeg het doorsnee schijnbaar centraal distributievolume van MMAE 35,5 l.

Biotransformatie

Het ADC wordt vermoedelijk gekataboliseerd als een eiwit, waarbij de samenstellende aminozuren worden hergebruikt of uitgescheiden.

In-vivo gegevens bij mensen en dieren wijzen erop dat slechts een klein deel van het uit brentuximab vedotin vrijkomende MMAE wordt gemetaboliseerd. De spiegels van MMAE-metabolieten werden niet gemeten in menselijk plasma. Minstens één metaboliet van MMAE is werkzaam gebleken *in vitro*.

MMAE is een substraat van CYP3A4 en mogelijk ook van CYP2D6. *In-vitro* gegevens wijzen erop dat het aanwezige MMAE-metabolisme hoofdzakelijk via oxidatie door CYP3A4/5 verloopt. Uit *in-vitro*-onderzoeken met menselijke levermicrosomen blijkt dat MMAE CYP3A4/5 alleen remt bij veel hogere concentraties dan tijdens de klinische toepassing. MMAE remt geen andere isovormen.

MMAE induceerde geen belangrijke CYP450-enzymen in primaire kweken van menselijke hepatocyten.

Eliminatie

Het ADC wordt geëlimineerd door katabole processen. Doorgaans bedraagt de geschatte klaring (CL) 1,5 l/dag en de halfwaardetijd 4-6 dagen.

De eliminatie van MMAE was beperkt vanwege de snelheid waarmee het vrijkomt uit het ADC. De doorsnee schijnbare CL en de halfwaardetijd van MMAE bedroegen respectievelijk 19,99 l/dag en 3-4 dagen.

Er is een excretieonderzoek uitgevoerd bij patiënten die een dosis van 1,8 mg/kg brentuximab vedotin kregen. Ongeveer 24% van het totale MMAE dat als onderdeel van het ADC werd toegediend tijdens een infusie met brentuximab vedotin werd gedurende een periode van 1 week aangetroffen in zowel urine als feces. Van het aangetroffen MMAE bevond ongeveer 72% zich in de feces. Een kleiner deel van het MMAE (28%) werd uitgescheiden met de urine.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Uit PK-populatieanalyse bleek dat de serumalbumineconcentratie in de uitgangssituatie een significant covariaat voor de MMAE-kларing was. De analyse liet zien dat de MMAE-kларing twee keer lager was bij patiënten met lage serumalbumineconcentraties < 3.0 g/dl vergeleken met patiënten met serumalbumineconcentraties in het normaalbereik.

Leverfunctiestoornis

In een studie werd de PK van brentuximab vedotin en MMAE na toediening van 1,2 mg/kg ADCETRIS bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A; n = 1), matige (Child-Pugh B; n = 5) en ernstige (Child-Pugh C; n = 1) leverfunctiestoornis geëvalueerd. Vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie, nam de MMAE-blootstelling ongeveer 2,3-voudig (90%-BI 1,27-4,12-voudig) toe bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

In een studie werd de PK van brentuximab vedotin en MMAE na toediening van 1,2 mg/kg ADCETRIS bij patiënten met een lichte (n = 4), matige (n = 3) en ernstige (n = 3) nierfunctiestoornis geëvalueerd. Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie, nam de MMAE-blootstelling ongeveer 1,9-voudig (90%-BI 0,85-4,21-voudig) toe bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Er werd geen effect waargenomen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis.

Ouderen

De populatiefarmacokinetiek van brentuximab vedotin uit verschillende studies werd onderzocht. Hierin waren gegevens opgenomen van 380 patiënten tot 87 jaar oud (34 patiënten van ≥ 65 -< 75 en 17 patiënten van ≥ 75 jaar). Aanvullend werd de populatiefarmacokinetiek van brentuximab vedotin in combinatie met AVD onderzocht met gegevens van 661 patiënten tot 82 jaar (42 patiënten ≥ 65 -< 75 en 17 patiënten ≥ 75 jaar). De invloed van leeftijd op farmacokinetiek werd in elke analyse onderzocht en was geen significante covariantie.

Pediatische patiënten

De farmacokinetiek van het ADC brentuximab vedotin en MMAE na een intraveneuze infusie van 30 minuten met BV-doses van 1,4 mg/kg of 1,8 mg/kg elke 3 weken werd in een klinisch fase 1/2-onderzoek geëvalueerd bij 36 pediatische patiënten (7-17 jaar) met r/r HL en sALCL (kinderen tussen 7 en 11 jaar, n = 12; adolescenten tussen 12 en 17 jaar, n = 24) (zie rubriek 5.1). De C_{max} van ADC werd doorgaans waargenomen aan het einde van de infusie of bij de monsternamen die het dichtst bij het einde van de infusie lag. Er werd een multi-exponentiële daling van de ADC-serumconcentraties gezien, met een terminale halfwaardetijd van circa 4 tot 5 dagen. De blootstellingen waren ongeveer evenredig aan de doses, waarbij in de onderzoekspopulatie een trend werd waargenomen voor lagere ADC-blootstelling bij lagere leeftijd/lichaamsgewicht. De mediane AUC van het ADC bij kinderen en adolescenten uit dit onderzoek was respectievelijk ongeveer 14% en 3% lager dan bij volwassen patiënten, terwijl MMAE-blootstelling respectievelijk 53% lager en 13% hoger was dan bij volwassen patiënten. Na een enkelvoudige dosis ADC van 1,8 mg/kg bedroegen de mediane C_{max} en de AUC respectievelijk 29,8 $\mu\text{g/ml}$ en 67,9 $\mu\text{g}^*\text{dag/ml}$ bij patiënten < 12 jaar en respectievelijk 34,4 $\mu\text{g/ml}$ en 77,8 $\mu\text{g}^*\text{dag/ml}$ bij patiënten ≥ 12 jaar. Na een enkelvoudige dosis van 1,8 mg/kg bedroegen de mediane C_{max} , de AUC en de T_{max} van MMAE respectievelijk 3,73 ng/ml, 17,3 ng* dag/ml en 1,92 dagen bij patiënten < 12 jaar en respectievelijk 6,33 ng/ml, 42,3 ng* dag/ml en 1,82 dagen bij patiënten ≥ 12 jaar. Bij ADA-positieve pediatische patiënten bleek vaak sprake van een toegenomen kларing van brentuximab vedotin. Geen patiënten < 12 jaar (0 van 11) en 2 patiënten ≥ 12 jaar (2 van 23) werden blijvend ADA-positief.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een in-vivo-micronucleusonderzoek met beenmerg van ratten is aangetoond dat MMAE aneugene eigenschappen heeft. Die resultaten komen overeen met het farmacologische effect dat MMAE uitoefent op het mitotisch apparaat in de cellen (ontregeling van het microtubulinetwerk).

Bij de mens is geen onderzoek gedaan naar de effecten van brentuximab vedotin op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen. De resultaten van onderzoeken bij ratten naar toxiciteit bij herhaalde dosering duiden er echter op dat brentuximab vedotin de reproductie en de vruchtbaarheid bij mannen kan schaden. Na een periode van 16 weken zonder behandeling bleken testisatrofie en -degeneratie gedeeltelijk reversibel te zijn.

Brentuximab vedotin veroorzaakte embryofetale sterfte bij drachtige vrouwtjesratten.

In niet-klinische onderzoeken werden lymfoïde depletie en afname van het gewicht van de thymus waargenomen, wat strookt met de farmacologische ontregeling van de microtubuli door MMAE na vrijzetting uit brentuximab vedotin.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (voor pH-aanpassing)
Trinatriumcitraatdihydraat (voor pH-aanpassing)
 α,α -trehalosedihydraat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie/verduunning gebruikt te worden. Daartegenover is chemische en fysische stabiliteit na bereiding aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verduunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen type I-injectieflacon met een butylrubber stop en een aluminium/plastic flip-off verzegeling; bevat 50 mg poeder.

Verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Er moet rekening worden gehouden met de procedures voor correcte hantering en verwijdering van kankerbestrijdende geneesmiddelen.

Bij de hantering van dit geneesmiddel moeten continu geschikte aseptische technieken worden gebruikt.

Instructies voor het reconstitueren

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik moet worden gereconstitueerd met 10,5 ml water voor injecties om tot een definitieve concentratie van 5 mg/ml te komen. Elke injectieflacon bevat een 10% overmaat resulterend in 55 mg ADCETRIS per injectieflacon en een totaal gereconstitueerd volume van 11 ml.

1. Richt de straal op de wand van de injectieflacon en niet rechtstreeks op de cake of het poeder.
2. Zwenk de injectieflacon zachtjes om het oplossen te bevorderen. NIET SCHUDDEN.
3. De gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is een heldere tot licht opalescente, kleurloze oplossing met een finale pH van 6,6.
4. Controleer de gereconstitueerde oplossing visueel op eventueel aanwezig vreemde deeltjes en/of verkleuring. Gebruik het geneesmiddel niet als er verkleuring of deeltjes waarneembaar zijn.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Trek de juiste hoeveelheid gereconstitueerd ADCETRIS op uit de injectieflacon(s) en voeg deze toe aan een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om tot een finale concentratie ADCETRIS van 0,4-1,2 mg/ml te komen. Het aanbevolen volume verdunningsmiddel is 150 ml. Het reeds gereconstitueerde ADCETRIS kan eveneens worden verdund in dextrose 5% voor injectie of in ringerlactaat voor injectie.

Keer de infuuszak voorzichtig om, zodat de oplossing met ADCETRIS wordt gemengd. NIET SCHUDDEN.

Na het optrekken van het volume nodig voor de verdunning dient elke resterende hoeveelheid in de injectieflacon vernietigd te worden in overeenstemming met lokale voorschriften.

Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide ADCETRIS-oplossing voor infusie of het intraveneuze-infusiesysteem. Spoel de infuuslijn na de toediening door met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 5% voor injectie of ringerlactaat voor injectie.

Dien de ADCETRIS-oplossing na verdunning meteen toe met de aanbevolen infusiesnelheid.

Tussen het reconstitueren en het infunderen van de oplossing mag in totaal niet meer dan 24 uur zitten.

Bepalen van de benodigde dosis:

Berekening om de totale dosis ADCETRIS (ml) voor verdere verdunning te bepalen (zie rubriek 4.2):

$$\frac{\text{Dosis (mg/kg) ADCETRIS} \times \text{lichaamsgewicht patiënt (kg)}}{\text{Concentratie gereconstitueerde injectieflacon (5 mg/ml)}} = \text{Totale dosis (ml) ADCETRIS voor verdere verdunning}$$

NB: Als een patiënt meer dan 100 kg weegt, moet bij de dosisberekening een gewicht van 100 kg worden gebruikt. De maximaal aanbevolen dosis is 180 mg.

Berekening om het totale aantal benodigde injectieflacons ADCETRIS te bepalen:

$$\frac{\text{Totale dosis (ml) toe te dienen ADCETRIS}}{\text{Totaal volume per injectieflacon (10 ml/injectieflacon)}} = \text{Aantal benodigde injectieflacons ADCETRIS}$$

Tabel 19: Voorbeeldberekeningen bij een lichaamsgewicht variërend van 60 kg tot 120 kg voor patiënten die de aanbevolen dosis van 1,8 mg/kg ADCETRIS krijgen

Gewicht patiënt (kg)	Totale dosis = gewicht patiënt vermenigvuldigd met aanbevolen dosis [1,8 mg/kg ^a]	Totaal te verdunnen volume ^b = totale dosis gedeeld door concentratie gereconstitueerde injectieflacon [5 mg/ml]	Aantal benodigde injectieflacons = totale te verdunnen volume gedeeld door totaal volume per injectieflacon [10 ml/injectieflacon]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 injectieflacons
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 injectieflacons
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 injectieflacons
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 injectieflacons

- Gebruik bij de berekening 1,2 mg/kg voor een verlaagde dosis.
- Verdunnen in 150 ml verdunningsmiddel en eenmaal per 3 weken toedienen als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.
- Als een patiënt meer dan 100 kg weegt, moet bij de dosisberekening een gewicht van 100 kg worden gebruikt.
- De maximaal aanbevolen dosis is 180 mg.

Tabel 20: Voorbeeldberekeningen bij een lichaamsgewicht variërend van 60 kg tot 120 kg voor patiënten die de aanbevolen dosis van 1,2 mg/kg ADCETRIS krijgen als combinatietherapie of wanneer een lagere dosis nodig is

Gewicht patiënt (kg)	Totale dosis = gewicht patiënt vermenigvuldigd met aanbevolen dosis [1,2 mg/kg ^a]	Totaal te verdunnen volume ^b = totale dosis gedeeld door concentratie gereconstitueerde injectieflacon [5 mg/ml]	Aantal benodigde injectieflacons = totaal te verdunnen volume gedeeld door totaal volume per injectieflacon [10 ml/injectieflacon]
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injectieflacons
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 injectieflacons
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 injectieflacons
120 kg ^c	120 mg ^d	24 ml	2,4 injectieflacons

- Gebruik 0,9 mg/kg om een verlaagde dosis te berekenen.
- Verdunnen in 150 ml verdunningsmiddel en eenmaal per 2 weken toedienen als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten als combinatietherapie of eenmaal per 3 weken indien een gereduceerde dosis van de monotherapie nodig is.
- Als een patiënt meer dan 100 kg weegt, moet bij de dosisberekening een gewicht van 100 kg worden gebruikt.
- De maximaal aanbevolen dosis voor combinatietherapie is 120 mg.

Verwijderen

ADCETRIS is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/794/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2012
Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Piramal Healthcare UK. Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Schotland FK3 8XG
Verenigd Koninkrijk

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Oostenrijk

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14a, lid 4 van Verordening (EG) nr. 726/2004, moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Het uitvoeren van een eenarmige studie bij een soortgelijke patiëntenpopulatie als bij de sALCL-populatie waarbij het responspercentage, de responsduur, het percentage van (secundaire) ASCT en de gegevens bij de subpopulaties (inclusief maar niet noodzakelijk beperkt tot de ALK-status en leeftijd) onderzocht worden, gebaseerd op een met het CHMP overeengekomen protocol (Studie C25006).	Finaal studieverslag: Q1 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADCETRIS 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
brentuximab vedotin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin

Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 5 mg/ml brentuximab vedotin

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Citroenzuurmonohydraat, trinitriumcitraatdihydraat, α,α -trehalosedihydraat, polysorbaat 80.

Voor meer informatie, zie bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Lees de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/794/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaard

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADCETRIS 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
brentuximab vedotin
IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Adcetris 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie brentuximab vedotin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Adcetris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wat u dient te weten voordat Adcetris aan u toegediend wordt
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Adcetris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Adcetris bevat de werkzame stof **brentuximab vedotin**, een middel tegen kanker. Het bestaat uit een monoklonaal antilichaam dat gebonden is aan een stof die bedoeld is om kankercellen te doden. Die stof wordt door het monoklonale antilichaam tot bij de kankercellen gebracht. Een monoklonaal antilichaam is een eiwit dat bepaalde kankercellen herkent.

Hodgkinlymfoom, systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom en cutaan T-cel lymfoom zijn soorten kanker van de witte bloedcellen.

Bij klassiek hodgkinlymfoom bevinden zich specifieke eiwitten op het celoppervlak die verschillen van de cellen bij niet-klassiek hodgkinlymfoom.

Adcetris wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met gevorderd klassiek hodgkinlymfoom die nog geen eerdere behandeling hebben ondergaan. U krijgt Adcetris samen met doxorubicine, vinblastine en dacarbazine. Dat zijn andere chemotherapeutische geneesmiddelen die gebruikt worden om hodgkinlymfoom te behandelen.

Adcetris zonder andere chemotherapeutische middelen wordt gebruikt om de kans op het terugkeren van klassiek hodgkinlymfoom na autologe stamceltransplantatie te verkleinen bij patiënten met bepaalde risicofactoren.

Adcetris zonder andere chemotherapeutische middelen wordt ook gebruikt voor de behandeling van klassiek hodgkinlymfoom dat:

- is teruggekomen na of niet heeft gereageerd op een infusie met uw eigen, gezonde stamcellen in uw lichaam (een autologe stamceltransplantatie), of
- is teruggekomen na of nooit heeft gereageerd op minstens twee eerdere behandelingen, en wanneer u geen bijkomende combinatiebehandelingen tegen kanker of een autologe stamceltransplantatie kan ondergaan.

Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom is een type non-hodgkinlymfoom dat wordt aangetroffen in uw lymfeklieren en/of andere delen van uw lichaam.

Adcetris wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom die nog geen eerdere behandeling hebben ondergaan. U krijgt Adcetris samen met cyclofosfamide, doxorubicine en prednison. Dat zijn andere chemotherapeutische geneesmiddelen die gebruikt worden om deze aandoeningen te behandelen.

Adcetris wordt ook gebruikt voor de behandeling van systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom dat:

- niet heeft gereageerd op andere soorten behandelingen tegen kanker, of
- is teruggekomen na een eerdere behandeling tegen kanker.

Cutaan T-cel lymfoom is een bepaald type kanker in een witte bloedcel, T-cel genaamd, die voornamelijk de huid aantast. Adcetris wordt gebruikt voor het behandelen van cutaan T-cel lymfoom waarbij een specifiek eiwittype aanwezig is op het celoppervlak.

Adcetris wordt gebruikt voor de behandeling van cutaan T-cel lymfoom bij patiënten die eerder ten minste één geneesmiddel tegen kanker hebben gekregen dat door de bloedbaan wordt vervoerd.

2. Wat u dient te weten voordat Adcetris aan u toegediend wordt?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt op dit moment bleomycine, een middel tegen kanker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel uw arts als één van de onderstaande situaties op u van toepassing is, zowel bij de eerste keer dat u dit geneesmiddel krijgt als tijdens de rest van de kuur:

- U heeft last van verwardheid, moeite met nadenken, geheugenverlies, wazig of minder goed zien, krachtsverlies, verminderde controle over of gevoel in een arm of been, een verandering in de manier van lopen, of evenwichtsverlies. Dit kunnen namelijk symptomen zijn van een ernstige, mogelijk dodelijke aandoening van de hersenen, die ‘progressieve multifocale leuko-encefalopathie’ (PML) heet. Heeft u deze symptomen al voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint? Vertel uw arts dan als er iets verandert in deze symptomen. Verder is het belangrijk dat u uw partner of verzorgers vertelt dat u deze behandeling krijgt. Zij kunnen namelijk symptomen opmerken waar u zich zelf niet bewust van bent.
- U heeft ernstige en aanhoudende buikpijn, met of zonder misselijkheid en braken, aangezien dit symptomen kunnen zijn van een ernstige en mogelijk fatale toestand die gekend is als pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier).
- U heeft nieuwe of verergerende kortademigheid of hoest. Dat kunnen namelijk symptomen van een ernstige en mogelijk dodelijke longcomplicatie zijn (pulmonale toxiciteit).
- U gebruikt op dit moment geneesmiddelen die uw natuurlijke afweersysteem kunnen aantasten of u heeft in het verleden zulke geneesmiddelen gebruikt. Voorbeelden hiervan zijn chemotherapie en middelen die het afweersysteem onderdrukken (immunosuppressiva).
- U heeft een infectie of denkt er één te hebben. Sommige infecties kunnen ernstig zijn. Ze kunnen worden veroorzaakt door virussen, bacteriën of andere oorzaken die mogelijk levensbedreigend zijn.
- U hoort een fluitend geluid tijdens het ademen (piepen), u heeft moeite met ademen, u heeft last van netelroos, jeuk of zwelling (tekenen van een reactie op de infusie). Zie de paragraaf ‘Reacties op de infusie’ in rubriek 4 voor uitgebreidere informatie over dit onderwerp.

- U heeft last van een veranderde gevoeligheid van de huid, vooral op uw handen of voeten. Het gaat dan bijvoorbeeld om gevoelloosheid, een tintelend of branderig gevoel, pijn, ongemak of zwakte (neuropathie, een zenuwaandoening).
- U heeft last van hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, u ziet bleek (bloedarmoede), er zijn bij u ongewone bloedingen of blauwe plekken onder de huid aanwezig, u bloedt langer dan gewoonlijk nadat er bloed bij u is afgenomen, of u heeft last van tandvleesbloedingen (trombocytopenie, een tekort aan bloedplaatjes).
- U krijgt last van rillen of bibberen of u krijgt het warm. Meet in die gevallen uw temperatuur; misschien heeft u koorts. Het hebben van koorts in combinatie met een laag aantal witte bloedcellen kan een teken van een ernstige infectie zijn.
- U heeft last van duizeligheid, minder plassen, verwardheid, overgeven, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritmestoornissen (dit kunnen tekenen zijn van een mogelijk levensbedreigende complicatie, het zogenoemde ‘tumorlyssyndroom’).
- U heeft griepachtige symptomen die worden gevolgd door een pijnlijke, rode of paarsachtige huiduitslag die zich uitbreidt en blaren vormt, inclusief uitgebreide loslating van de huid, wat levensbedreigend kan zijn (dit kan wijzen op een ernstige huidreactie, het zogeheten ‘stevens-johnsonsyndroom’ en toxische epidermale necrolyse).
- U heeft last van nieuwe of verergerende maagpijn, misselijkheid, braken of obstipatie. Dat kunnen namelijk symptomen van een ernstige en mogelijk dodelijke maag- of darmcomplicatie zijn (gastro-intestinale complicaties).
- De resultaten van uw levertesten vertonen afwijkingen. Dat kan namelijk verband houden met een ernstig en mogelijk dodelijk leverletsel (levertoxiciteit). Leverziekte en andere medische aandoeningen die u mogelijk al had vóór u Adcetris begon te gebruiken, en bepaalde geneesmiddelen die u tegelijkertijd neemt, kunnen het risico op leverletsel verhogen.
- U bent moe, moet vaak plassen, u heeft meer dorst dan anders, u heeft meer eetlust en valt onbedoeld af, of bent prikkelbaar (hyperglykemie, een te hoog suikergehalte in het bloed).
- U heeft nier- of leverproblemen.

Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek doen om er zeker van te zijn dat het voor u veilig is om dit geneesmiddel toegediend te krijgen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Adcetris nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U en uw partner moeten twee effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel. Vrouwen moeten na de laatste dosis Adcetris nog 6 maanden anticonceptie blijven gebruiken.

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u zwanger bent, behalve als u samen met uw arts besluit dat het voordeel voor u duidelijk opweegt tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, krijgen het advies om vóór de start van de behandeling spermamonsters te laten invriezen en opslaan. Verder krijgen mannen het advies geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en dit tot 6 maanden na de laatste dosis van dit geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw behandeling kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen machines te bedienen. Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u zich tijdens de behandeling onwel voelt.

Adcetris bevat natrium

Per injectieflacon bevat dit geneesmiddel 13,2 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout). Dit komt overeen met 0,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

Heeft u vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Stel ze dan aan de arts of verpleegkundige die de infusie toedient.

Dosering en frequentie

De dosis geneesmiddel die u krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht.

- De gebruikelijke dosis Adcetris die wordt toegediend in combinatie met doxorubicine, vinblastine en dacarbazine is 1,2 mg/kg één keer in de 2 weken toegediend gedurende 6 maanden.
- De gebruikelijke dosis Adcetris die wordt toegediend in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine en prednison is 1,8 mg/kg één keer in de 3 weken toegediend gedurende ongeveer 4 tot 6 maanden.

Raadpleeg de bijsluiters van deze geneesmiddelen wanneer toegediend in combinatie met Adcetris voor meer informatie over het gebruik en de effecten. Na de eerste dosis Adcetris in combinatie met chemotherapie geeft uw arts u mogelijk een geneesmiddel dat helpt bij het voorkomen van neutropenie of dat helpt de ernst van de symptomen van neutropenie te verminderen. Neutropenie is een lager aantal witte bloedcellen waardoor het risico op infecties kan toenemen. Zeg het tegen uw arts als u nier- of leverproblemen heeft, omdat uw arts uw startdosis misschien moet verlagen of Adcetris mogelijk afraadt.

- De gebruikelijke dosering van Adcetris zonder andere chemotherapeutische middelen is 1,8 mg/kg één keer in de 3 weken, gedurende maximaal een jaar. Uw arts kan uw startdosering verlagen naar 1,2 mg/kg indien u nier- of leverproblemen heeft.

Adcetris mag alleen aan volwassenen worden toegediend. Het is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen.

Hoe krijgt u Adcetris toegediend?

U krijgt dit geneesmiddel toegediend als een infusie in een ader (intraveneus). Uw arts of verpleegkundige dient de infusie toe; dit duurt 30 minuten. Tijdens en na de infusie houdt de arts of verpleegkundige u goed in de gaten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Reacties op de infusie

Bij dit type geneesmiddelen (monoklonale antilichamen) kunnen reacties op de infusie ontstaan, bijvoorbeeld:

- huiduitslag
- kortademigheid
- moeite met ademen
- hoest
- een beklemmend gevoel op de borst
- koorts
- rugpijn
- rillingen
- hoofdpijn
- misselijkheid of overgeven.

Bij dit geneesmiddel kunnen reacties op de infusie voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen.

Over het algemeen ontstaan dit soort reacties een paar minuten tot een paar uur na voltooiing van de infusie. Het is wel mogelijk dat er nog reacties ontstaan langer dan een paar uur na voltooiing van de infusie, maar dat gebeurt niet vaak. Deze reacties op de infusie kunnen ernstig zijn, soms zelfs dodelijk (bekend als anafylactische reacties). Het is onbekend hoe vaak infusiegerelateerde reacties op dit geneesmiddel ernstig of fataal zijn.

Het kan zijn dat u er andere geneesmiddelen bij krijgt, zoals

- antihistaminica, corticosteroiden of paracetamol,
- om de hierboven genoemde reacties te verminderen. Dit wordt gedaan als u eerder ook al reacties vertoonde op een soortgelijk geneesmiddel.

Denkt u dat u al eerder een dergelijke reactie heeft gehad? Vertel het dan uw arts VOORDAT u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Als bij u reacties op de infusie (zoals hierboven beschreven) ontstaan, kan het zijn dat uw arts de behandeling met dit geneesmiddel stopzet en een ondersteunende behandeling opstart.

Als de infusie opnieuw wordt opgestart, kan het zijn dat de arts de infusie nu langzamer laat inlopen (de infusie duurt dus langer) dan daarvoor, zodat u de infusie beter verdraagt.

Merkt u één of meer van de volgende symptomen op? Vertel dat dan meteen aan uw arts. Sommige van deze symptomen kunnen namelijk tekenen van een ernstige of mogelijk dodelijke aandoening zijn.

- Symptomen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zoals verwardheid, moeite met nadenken, geheugenverlies, wazig zien of minder goed zien, verlies van kracht, verminderde controle over of gevoel in een arm of been, een verandering in de manier van lopen of evenwichtsverlies (zie rubriek 2 voor uitgebreidere informatie) (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)
- Symptomen van ontsteking van de alveesklier (pancreatitis) zoals ernstige en aanhoudende buikpijn, met of zonder misselijkheid en braken (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen).
- Kortademigheid of hoest (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
- Griepachtige symptomen die worden gevolgd door een pijnlijke, rode of paarsachtige huiduitslag die zich uitbreidt en blaren vormt, inclusief uitgebreide loslating van de huid (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen).
- Een veranderd gevoel of veranderde gevoeligheid, vooral van de huid, gevoelloosheid, een tintelend of branderig gevoel, ongemak, zwakte, of pijn in handen of voeten (neuropathie; komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
- Een gevoel van zwakte (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
- Obstipatie (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
- Diarree, overgeven (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
- Rillen of bibberen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen).

- Vermoeidheid, vaak moeten plassen, meer dorst hebben dan anders, grotere eetlust en onbedoeld gewichtsverlies, en prikkelbaarheid (dit kunnen tekenen zijn van hyperglykemie; komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen).
- Ongewone bloedingen of blauwe plekken onder de huid, u bloedt langer dan gewoonlijk na een bloedafname, of u heeft last van tandvlesbloedingen (dit kunnen tekenen zijn van trombocytopenie; komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen).
- Hoofdpijn, duizeligheid, bleek zien (dit kunnen tekenen zijn van bloedarmoede; komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).

Dit geneesmiddel kan de volgende bijwerkingen hebben:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij alleen Adcetris:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- infectie van de bovenste luchtwegen
- gewichtsafname
- infectie
- misselijkheid
- buikpijn
- jeuk
- spierpijn
- gewrichtspijn of pijnlijke, gezwollen gewrichten

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- longontsteking
- pijnlijke, crèmekleurige tot gele, iets verheven plekken in de mond (spruw)
- verlaagd aantal bloedplaatjes
- duizeligheid
- blaren waar korsten op kunnen komen
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- verhoogde leverenzymwaarden
- ongewone haaruitval of dunner worden van haar

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Tumorlysisyndroom – een mogelijk levensbedreigende aandoening waarbij u last kunt hebben van duizeligheid, minder plassen, verwardheid, overgeven, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritmestoornissen.
- infectie of terugkerende infectie met het cytomegalovirus (CMV)
- een infectie in het bloed (sepsis) en/of septische shock (een levensbedreigende vorm van sepsis)
- Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse – een zeldzame maar ernstige aandoening waarbij u last kunt hebben van griepachtige symptomen die worden gevolgd door een pijnlijke, rode of paarsachtige huiduitslag die zich uitbreidt en blaren vormt inclusief uitgebreide loslating van de huid.
- verlaagd niveau van witte bloedcellen met koorts
- letsel aan de zenuwen en zenuwschedes (demyeliniserende polyneuropathie)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij Adcetris in combinatie met chemotherapeutische middelen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal bloedplaatjes
- verlaagd aantal witte bloedcellen met koorts
- infectie van de bovenste luchtwegen
- gewichtsafname
- infectie
- misselijkheid

- buikpijn
- ongewone haaruitval of dunner worden van haar
- spierpijn
- gewrichtspijn of pijnlijke, gezwollen gewrichten
- duizeligheid
- verminderde eetlust
- slapeloosheid
- botpijn
- blaren waar korsten op kunnen komen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- een infectie in het bloed (sepsis) en/of septische shock (een levensbedreigende vorm van sepsis); longontsteking
- zweren of ontstekingen in de mond
- pijnlijke, crèmekleurige tot gele, iets verheven plekken in de mond (spruw)
- jeuk
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- verhoogde leverenzymwaarden

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Tumorlyssyndroom – een mogelijk levensbedreigende aandoening waarbij u last kunt hebben van duizeligheid, minder plassen, verwardheid, overgeven, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritestoornissen
- Stevens-johnsonsyndroom – een zeldzame maar ernstige aandoening waarbij u last kunt hebben van griepachtige symptomen die worden gevolgd door een pijnlijke, rode of paarsachtige huiduitslag die zich uitbreidt en blaren vormt, inclusief uitgebreide loslating van de huid.
- infectie of terugkerende infectie met het cytomegalovirus (CMV)

Als u een oudere patiënt bent (65 jaar of ouder) kunt u vaker last hebben van ernstige bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon: Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde/verdunde oplossing: Meteen gebruiken of in de koelkast bewaren (2 °C-8 °C) en binnen de 24 uur gebruiken.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de bereide oplossing deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. De arts of verpleegkundige zal dit geneesmiddel weggooien. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is brentuximab vedotin. Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 5 mg Adcetris.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat, trinatriumcitraatdihydraat, α,α -trehalosedihydraat en polysorbaat 80. Zie rubriek 2 voor meer informatie over natrium.

Hoe ziet Adcetris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Adcetris is een wit(te) tot gebroken wit(te) cake of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het zit in een glazen injectieflacon.

Elke verpakking van Adcetris bevat één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

Fabrikant

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Oostenrijk

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infororge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel: + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar

nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Verwijderen

Adcetris is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor het reconstitueren

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik moet worden gereconstitueerd met 10,5 ml water voor injecties tot een finale concentratie van 5 mg/ml. Elke injectieflacon bevat een 10% overmaat resulterend in 55 mg Adcetris per injectieflacon en een totaal gereconstitueerd volume van 11 ml.

1. Richt de straal op de wand van de injectieflacon en niet rechtstreeks op de cake of het poeder.
2. Zwenk de injectieflacon zachtjes om het oplossen te bevorderen. NIET SCHUDDEN.
3. De gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is een heldere tot licht opalescente, kleurloze oplossing met een finale pH van 6,6.
4. Controleer de gereconstitueerde oplossing visueel op eventueel vreemde aanwezige deeltjes en/of verkleuring. Gooi het geneesmiddel weg als één van beide waarneembaar zijn.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Trek de juiste hoeveelheid gereconstitueerd Adcetris op uit de injectieflacon(s) en voeg deze toe aan een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om tot een definitieve concentratie Adcetris van 0,4-1,2 mg/ml te komen. Het aanbevolen volume verdunningsmiddel is 150 ml. Het reeds gereconstitueerde Adcetris kan eveneens worden verdund in dextrose 5% voor injectie of in ringerlactaat voor injectie.

Keer de infuuszak voorzichtig om, zodat de oplossing met Adcetris wordt gemengd. NIET SCHUDDEN.

Na het optrekken van het volume nodig voor de verdunning, dient elke resterende hoeveelheid in de injectieflacon vernietigd te worden in overeenstemming met lokale voorschriften.

Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide Adcetris-oplossing voor infusie of het intraveneuze-infusiesysteem. Spoel de infuuslijn na de toediening door met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 5% voor injectie of ringerlactaat voor injectie.

Dien de Adcetris-oplossing na verdunning meteen toe op de aanbevolen infusiesnelheid.

Tussen het reconstitueren en het infunderen van de oplossing mag in totaal niet meer dan 24 uur zitten.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het niet-interventionele opgelegde definitieve PASS-onderzoeksrapport voor het hierboven genoemde geneesmiddel, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Momenteel staat het volgende beschreven in rubriek 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken met betrekking tot het veiligheidsprofiel bij ouderen die worden behandeld met brentuximab vedotin als monotherapie: “Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten was in overeenstemming met dat bij volwassen patiënten.” Gebaseerd op de door de vergunninghouder verstrekte gegevens wordt deze bewering als niet toereikend beschouwd. Het is gebleken dat de incidentie van pneumonie, febriele neutropenie en neutropenie aanzienlijk verschillend waren voor patiënten ≥ 65 jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar. Daarnaast is een hogere leeftijd een belangrijke risicofactor voor o.a. het optreden van neutropenie en febriele neutropenie, zoals ook vermeld door de vergunninghouder.

Daarom achtte het PRAC de wijzigingen in de productinformatie gerechtvaardigd, met het oog op de beschikbare gegevens in het definitieve PASS-onderzoeksrapport.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies van de resultaten van het onderzoek naar het hierboven vermelde geneesmiddel, is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP is van mening dat de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van het hierboven genoemde geneesmiddel gewijzigd moeten worden.