

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADCETRIS 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg brentuximab vedotin.

Efter rekonstituering (se avsnitt 6.6) innehåller varje ml 5 mg brentuximab vedotin.

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

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller cirka 13,2 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till benvit kaka eller pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Hodgkins lymfom

ADCETRIS är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium IV CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) (se avsnitt 5.1).

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

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

#### Systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom

ADCETRIS i kombination med cyklofosamid, doxorubicin och prednison (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL) (se avsnitt 5.1).

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

### Kutant T-cellslymfom

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling (se avsnitt 5.1).

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

### Dosering

#### *Tidigare obehandlat HL*

Den rekommenderade dosen i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD] är 1,2 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel under 6 cykler (se avsnitt 5.1).

Primärprofylax med tillägg av tillväxfaktor (G-CSF), med start vid den första dosen, rekommenderas till alla patienter med tidigare obehandlat HL som får kombinationsbehandling (se avsnitt 4.4).

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

#### *HL med ökad risk för återfall eller progression*

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

Behandlingen med ADCETRIS ska inledas efter återhämtning från ASCT baserat på klinisk bedömning. Dessa patienter ska ges upp till 16 cykler (se avsnitt 5.1).

#### *Återfall i eller refraktär HL*

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

Den rekommenderade startdosen vid upprepad behandling av patienter som tidigare svarat på behandling med ADCETRIS är 1,8 mg/kg administrerad som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Alternativt kan behandlingen inledas med den senast tolererade dosen (se avsnitt 5.1).

Behandlingen ska fortgå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.4).

Patienter vars sjukdom stabiliseras eller förbättras ska ges minst 8 cykler och upp till maximalt 16 cykler (cirka 1 år) (se avsnitt 5.1).

#### *Tidigare obehandlat sALCL*

Den rekommenderade dosen i kombination med kemoterapi (cyklofosamid [C], doxorubicin [H] och prednison [P]; [CHP]) är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka under 6 till 8 cykler (se avsnitt 5.1).

Primärprofylax med G-CSF, med start vid den första dosen, rekommenderas till alla patienter med tidigare obehandlat sALCL som får kombinationsbehandling (se avsnitt 4.4).

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

#### *Återfall i eller refraktär sALCL*

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

Rekommenderad startdos vid förnyad behandling till patienter som tidigare svarat på behandling med ADCETRIS är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Alternativt kan behandlingen inledas med den senast tolererade dosen (se avsnitt 5.1).

Behandlingen ska fortgå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.4).

Patienter vars sjukdom stabiliseras eller förbättras ska ges minst 8 och högst 16 cykler (cirka 1 år) (se avsnitt 5.1).

#### *CTCL*

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

Patienter med CTCL ska ges upp till 16 cykler (se avsnitt 5.1).

#### *Allmänt*

Om patienten väger över 100 kg ska dosen beräknas för 100 kg (se avsnitt 6.6).

Fullständig blodbild ska monitoreras före administreringen av varje dos av denna behandling (se avsnitt 4.4).

Patienterna ska övervakas under och efter infusionen (se avsnitt 4.4).

#### Dosjusteringar

##### *Neutropeni*

Om neutropeni utvecklas under behandlingen bör detta hanteras genom uppskjuten behandling. Se tabell 1 och tabell 2 för lämpliga doseringsrekommendationer vid monoterapi respektive kombinationsbehandling (se även avsnitt 4.4).

**Tabell 1: Doseringsrekommendationer vid neutropeni under monoterapi**

| <b>Svårighetsgrad av neutropeni<br/>(tecken och symptom [förkortad beskrivning av<br/>CTCAE<sup>a</sup>])</b>  | <b>Anpassat doseringsschema</b>   |
|--|---|
| Grad 1 (< LLN-1 500/mm <sup>3</sup><br>< LLN-1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) eller<br>Grad 2 (< 1 500-1 000/mm <sup>3</sup><br>< 1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l) | Fortsätt med samma dos och schema   |
| Grad 3 (< 1 000-500/mm <sup>3</sup><br>< 1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) eller<br>Grad 4 (< 500/mm <sup>3</sup><br>< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)           | Avvakta med dosen tills toxiciteten återgår till ≤ grad 2 eller utgångsläget. Återuppta därefter behandlingen med samma dos och schema <sup>b</sup> . Överväg G-CSF eller GM-CSF i efterföljande cykler för patienter som utvecklar neutropeni grad 3 eller grad 4. |

<sup>a</sup>. Graderingen är baserad på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se neutrofiler/granulocyter. LLN = lower limit of normal (nedre normalgränsen)

<sup>b</sup>. Patienter som utvecklar lymfopeni grad 3 eller grad 4 kan fortsätta behandlingen utan avbrott.

**Tabell 2: Doseringsrekommendationer vid neutropeni under kombinationsbehandling**

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

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

### *Perifer neuropati*

Om perifer sensorisk eller motorisk neuropati uppträder eller försämras under behandlingen, se tabell 3 och 4 för lämpliga doseringsrekommendationer vid monoterapi respektive kombinationsbehandling (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

|   | <b>Kombinationsbehandling med AVD</b>   | <b>Kombinationsbehandling med CHP</b>   |
|---|---|---|
| <b>Svårighetsgrad för perifer sensorisk eller motorisk neuropati (tecken och symtom [förkortad beskrivning av CTCAE<sup>a</sup>])</b> | <b>Anpassat doseringsschema</b>   | <b>Anpassat doseringsschema</b>   |
| Grad 1 (parestesi och/eller bortfall av reflexer, utan funktionsnedsättning)  | Fortsätt med samma dos och schema.  | Fortsätt med samma dos och schema.  |
| Grad 2 (funktionsstörningar som inte påverkar vardagslivet)   | Reducera dosen till 0,9 mg/kg upp till högst 90 mg varannan vecka.  | <u>Sensorisk neuropati</u> : fortsätt behandlingen med samma dosnivå.<br><u>Motorisk neuropati</u> : reducera dosen till 1,2 mg/kg upp till högst 120 mg var 3:e vecka. |
| Grad 3 (funktionsstörningar som påverkar vardagslivet)  | Avvakta med behandling med ADCETRIS tills toxiciteten är ≤ grad 2, starta därefter om behandlingen med en reducerad dos på 0,9 mg/kg upp till högst 90 mg varannan vecka. | <u>Sensorisk neuropati</u> : reducera dosen till 1,2 mg/kg upp till högst 120 mg var 3:e vecka.<br><u>Motorisk neuropati</u> : avbryt behandlingen.                     |
| Grad 4 (sensorisk neuropati som är handikappande eller motorisk neuropati som är livshotande eller leder till förlamning)             | Avbryt behandlingen.  | Avbryt behandlingen.  |

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

### Särskilda patientpopulationer

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

#### Kombinationsbehandling

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

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

## Monoterapi

Rekommenderad startdos för patienter med svår njurfunktionsnedsättning är 1,2 mg/kg som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad startdos för patienter med nedsatt leverfunktion är 1,2 mg/kg som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt 5.2).

## Äldre

Doseringsrekommendationerna för patienter i åldern 65 år och äldre är samma som för vuxna. Aktuella data redovisas i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

## Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ADCETRIS för barn som är yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

I prekliniska studier har nedbrytning av thymus observerats (se avsnitt 5.3).

## Administreringssätt

Den rekommenderade dosen ADCETRIS infunderas under 30 minuter.

Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

ADCETRIS får inte administreras som intravenös push eller bolus. ADCETRIS ska administreras genom en separat intravenös slang och får inte blandas med andra läkemedel (se avsnitt 6.2).

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombinerad användning av bleomycin och ADCETRIS orsakar pulmonell toxicitet (se avsnitt 4.5).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Progressiv multifokal leukoencefalopati

Reaktivering av John Cunningham-virus (JCV) som resulterar i progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) och dödsfall kan inträffa hos patienter som behandlas med ADCETRIS. PML har rapporterats hos patienter som fått denna behandling efter att ha fått flera tidigare kemoterapiregimer. PML är en sällsynt demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet och är resultatet av reaktivering av latent JCV. PML är ofta dödlig.

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



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

### Pankreatit

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

Patienter ska noggrant kontrolleras för nyuppkommen eller försämrad buksmärta, vilket kan vara tecken på akut pankreatit. Undersökning av patienten kan inbegripa hälsoundersökning, laboratorisk utvärdering av serumamylas och serumlipas och bilddiagnostik, såsom ultraljud och andra lämpliga diagnostiska verktyg för buken. Avvakta med administrering av ADCETRIS vid misstänkt akut pankreatit. ADCETRIS ska avslutas om diagnosen akut pankreatit bekräftas.

### Pulmonell toxicitet

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

### Allvarliga infektioner och opportunistiska infektioner

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

### Infusionsrelaterade reaktioner

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

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

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

IRR:er är vanligare och allvarligare hos patienter med antikroppar mot brentuximab vedotin (se avsnitt 4.8).

### Tumörlyssyndrom

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

## Perifer neuropati

ADCETRIS kan leda till perifer neuropati, såväl sensorisk som motorisk. ADCETRIS-inducerad neuropati är normalt en effekt av ackumulerad exponering för detta läkemedel och är i de flesta fall reversibel. I kliniska studier gick symtomen över eller förbättrades hos största delen av patienterna (se avsnitt 4.8). Patienterna bör övervakas för symtom på neuropati, t.ex. hypoestesi, hyperestesi, parestesi, obehagskänsla, brännande känsla, neuropatisk smärta eller svaghet. Patienter som upplever nytillkommen eller försämrad perifer neuropati kan behöva en senarelagd eller sänkt dos, alternativt att behandlingen med ADCETRIS avbryts (se avsnitt 4.2).

## Hematologiska toxiciteter

Anemi grad 3 eller 4, trombocytopeni och utdragen ( $\geq 1$  vecka) neutropeni grad 3 eller 4 kan uppträda med ADCETRIS. Fullständig blodbild ska monitoreras före administrering av varje dos. Om neutropeni grad 3 eller grad 4 utvecklas, se avsnitt 4.2.

## Febril neutropeni

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

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

## Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats för ADCETRIS. Fall med dödlig utgång har rapporterats. Om SJS eller TEN uppstår, ska ADCETRIS avbrytas och lämplig medicinsk behandling ska sättas in.

## Gastrointestinala komplikationer

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

## Levertoxicitet

Levertoxicitet i form av förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) har rapporterats för ADCETRIS. Allvarliga fall av levertoxicitet, inkluderande fall med dödlig utgång, har också rapporterats. Befintlig leversjukdom, komorbiditet och samtidig läkemedelsbehandling kan också öka risken. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får ADCETRIS. Patienter som drabbas av levertoxicitet kan behöva en senarelagd dosering, ändring av dosen eller att behandlingen med ADCETRIS avbryts.

## Hyperglykemi

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

## Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns begränsad erfarenhet av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Tillgängliga data tyder på att MMAE-clearance kan påverkas av svår nedsättning av njurfunktionen, nedsatt leverfunktion och vid låga serumalbuminnivåer (se avsnitt 5.2).

## CD30+ CTCL

Storleken av behandlingseffekten för andra undertyper av CD30+ CTCL än mycosis fungoides (MF) och primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (pcALCL) är inte klarlagd på grund av brist på bevis på hög nivå. I två enarmsstudier i fas II med ADCETRIS har behandlingseffekt mot sjukdomen visats för undertyperna Sézarys syndrom, lymfomatoid papulos och blandad histologi av CTCL. Dessa data tyder på att effekt och säkerhet kan extrapoleras till andra undertyper av CD30+ CTCL. Trots detta ska ADCETRIS användas med försiktigheter hos andra patienter med CD30+ CTCL efter noggrant övervägande av möjlig individuell nytta-risk (se avsnitt 5.1).

## Natriuminnehåll i hjälpämnen

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

## Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska den administrerade produktens namn och tillverkningsplats tydligt noteras.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

Samtidig administrering av brentuximab vedotin med ketokonazol, en stark CYP3A4- och P-glykoprotein (P-gp)-hämmare, ökade exponeringen för den antimikrotubulära substansen MMAE med cirka 73 % och förändrade inte plasmaexponeringen för brentuximab vedotin. Därför kan samtidig administrering av brentuximab vedotin med starka CYP3A4- och P-gp-hämmare öka förekomsten av neutropeni. Om neutropeni utvecklas, se tabell 1 och 2 för doseringsrekommendationer vid neutropeni (se avsnitt 4.2).

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

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

### Doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD)

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

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

### Cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (CHP)

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

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

### Bleomycin

Inga formella studier av läkemedelsinteraktioner mellan brentuximab vedotin och bleomycin (B) har utförts. I en dosfinnande fas I-säkerhetsstudie (SGN35-009) noterades oacceptabel pulmonell toxicitet (två fall med dödlig utgång) hos 11 av 25 patienter (44 %) som behandlades med brentuximab vedotin plus ABVD. Ingen pulmonell toxicitet eller några fatala händelser rapporterades med brentuximab vedotin + AVD. Samtidig administrering av ADCETRIS och bleomycin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

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

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av ADCETRIS till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

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

### Amning

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

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

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

### Fertilitet

I prekliniska studier har behandling med brentuximab vedotin resulterat i testikeltoxicitet vilket kan förändra den manliga fertiliteten. MMAE har visats sig ha aneugena egenskaper (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas män som behandlas med detta läkemedel att frysa in spermaprover för förvaring före behandlingen. Män som behandlas med detta läkemedel får rådet att inte bli fäder under behandlingen eller under de följande sex månaderna efter sista dosen.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

ADCETRIS har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

#### *Monoterapi*

I den poolade datamängden för ADCETRIS som monoterapi i HL-, sALCL- och CTCL-studier (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 och C25007, se avsnitt 5.1) var de vanligaste biverkningarna ( $\geq 10\%$ ) infektioner, perifer sensorisk neuropati, illamående, trötthet, diarré, feber, övre luftvägsinfektion, neutropeni, utslag, hosta, kräkningar, artralgi, perifer motorisk neuropati, infusionsrelaterade reaktioner, pruritus, förstoppning, dyspné, viktminskning, myalgi och buksmärta.

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

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

Säkerhetsdata hos patienter som behandlades på nytt med ADCETRIS (SGN35-006, se avsnitt 5.1) var överensstämmande med data från de kombinerade pivotala fas II-studierna, med undantag för perifer motorisk neuropati som hade en högre incidens (28 % vs. 9 % i de pivotala fas II-studierna) och var främst av grad 2. Patienter hade också en högre incidens av artralgi, anemi grad 3 och ryggvärk jämfört med patienter i de kombinerade pivotala fas II-studierna.

Säkerhetsdata från en enarmad fas IV-studie (n = 60), doseskalerings- och kliniska farmakologistudier i fas I (n = 15 patienter) och från NPP (n = 26 patienter) hos patienter med återfall av eller refraktär HL som inte hade genomgått autolog stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1) och behandlades med den rekommenderade dosen 1,8 mg/kg var tredje vecka, överensstämde med säkerhetsprofilen från de pivotala kliniska studierna.

#### *Kombinationsbehandling*

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

I studierna av ADCETRIS som kombinationsbehandling givet till 662 patienter med tidigare obehandlat avancerat HL (C25003) och 223 patienter med tidigare obehandlat CD30+ perifert T-cellslymfom (PTCL) (SGN35-014), var de vanligaste biverkningarna ( $\geq 10\%$ ) infektioner, neutropeni, perifer sensorisk neuropati, illamående, förstoppning, kräkningar, diarré, trötthet, pyrex, alopeci, anemi, viktminskning, stomatit, febril neutropeni, buksmärta, minskad aptit, insomni, skelettsmärta, utslag, hosta, dyspné, artralgi, myalgi, ryggvärk, perifer motorisk neuropati, övre luftvägsinfektion samt yrsel.

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

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

## Tabell över biverkningar

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

**Tabell 5: Biverkningar av ADCETRIS**

| Klassificering av organsystem                  | Biverkningar (monoterapi)   | Biverkningar (kombinationsbehandling)  |
|--|---|--|
| <b>Infektioner och infestationer</b>           |   |  |
| Mycket vanliga:                                | Infektion <sup>a</sup> , infektion i övre luftvägarna   | Infektion <sup>a</sup> , infektion i övre luftvägarna                                      |
| Vanliga:                                       | Herpes zoster, pneumoni, herpes simplex, oral candidiasis   | Pneumoni, oral candidiasis, sepsis/septisk chock, herpes zoster                            |
| Mindre vanliga:                                | Pneumocystis jiroveci-pneumoni, stafylokockbakteremi, infektion med eller reaktivering av cytomegalovirus, sepsis/septisk chock | Herpes simplex, Pneumocystis jiroveci-pneumoni   |
| Ingen känd frekvens:                           | Progressiv multifokal leukoencefalopati   |  |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |   |  |
| Mycket vanliga:                                | Neutropeni  | Neutropeni <sup>a</sup> , anemi, febril neutropeni   |
| Vanliga:                                       | Anemi, trombocytopeni   | Trombocytopeni   |
| Mindre vanliga:                                | Febril neutropeni   |  |
| <b>Immunsystemet</b>                           |   |  |
| Mindre vanliga:                                | Anafylaktisk reaktion   | Anafylaktisk transfusionsreaktion  |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |   |  |
| Mycket vanliga:                                |   | Minskad aptit  |
| Vanliga:                                       | Hyperglykemi  | Hyperglykemi   |
| Mindre vanliga:                                | Tumörlyssyndrom   | Tumörlyssyndrom  |
| <b>Psykiska störningar</b>                     |   |  |
| Mycket vanliga                                 |   | Insomni  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |   |  |
| Mycket vanliga:                                | Perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati   | Perifer sensorisk neuropati <sup>a</sup> , perifer motorisk neuropati <sup>a</sup> , yrsel |
| Vanliga:                                       | Yrsel   |  |
| Mindre vanliga:                                | Demyeliniserande polyneuropati  |  |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |   |  |
| Mycket vanliga:                                | Hosta, dyspné   | Hosta, dyspné  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |   |  |
| Mycket vanliga:                                | Illamående, diarré, kräkning, obstipation, buksmärta  | Illamående, förstoppning, kräkning, diarré, buksmärta, stomatit                            |
| Mindre vanliga:                                | Akut pankreatit   | Akut pankreatit  |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |   |  |
| Vanliga:                                       | Förhöjt alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT)   | Förhöjt alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT)                          |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  |  |
| Mycket vanliga:  | Utslag <sup>a</sup> , pruritus                                 | Alopeci, utslag <sup>a</sup>                                 |
| Vanliga:   | Alopeci  | Pruritus   |
| Mindre vanliga:  | Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys             | Stevens-Johnsons syndrom <sup>b</sup>                        |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |  |  |
| Mycket vanliga:  | Artralgi, myalgi   | Skelettsmärta, artralgi, myalgi, ryggsmärta                  |
| Vanliga:   | Ryggsmärta   |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  |  |
| Mycket vanliga:  | Trötthet, pyrexia, infusionsrelaterade reaktioner <sup>a</sup> | Trötthet, pyrexia  |
| Vanliga:   | Frossbrytningar  | Infusionsrelaterade <sup>a</sup> reaktioner, frossbrytningar |
| <b>Undersökningar</b>  |  |  |
| Mycket vanliga:  | Viktninskning  | Viktninskning  |

<sup>a</sup>. Representerar pooling av föredragna termer.

<sup>b</sup>. Toxisk epidermal analys rapporterades inte vid kombinationsbehandling.

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Neutropeni och febril neutropeni*

##### Monoterapi

I kliniska studier ledde neutropeni till uppskjuten behandling hos 14 % av patienterna. Neutropeni grad 3 rapporterades hos 13 % och neutropeni grad 4 hos 5 % av patienterna. Dosminskning eller utsättande av behandlingen på grund av neutropeni krävdes inte hos några patienter.

Svår och utdragen ( $\geq 1$  vecka) neutropeni kan inträffa under denna behandling vilket kan öka risken för att patienterna utvecklar allvarliga infektioner. Febril neutropeni rapporterades hos < 1 % av patienterna (se avsnitt 4.2).

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

##### Kombinationsbehandling

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

Febril neutropeni rapporterades hos 20 % av patienterna som inte fick primärprofylax med G-CSF (se avsnitt 4.2). Febril neutropeni förekom hos 13 % av patienterna som fick primärprofylax med G-CSF.

#### *Allvarliga infektioner och opportunistiska infektioner*

##### Monoterapi

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

## Kombinationsbehandling

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

## *Perifer neuropati*

### Monoterapi

I kliniska studier förekom behandlingsrelaterad neuropati hos 59 % av patienterna och perifer motorisk neuropati hos 14 % av patienterna. Perifer neuropati ledde till avbrytande av behandlingen hos 15 %, dosminskningar hos 15 % och uppskjuten behandling hos 17 % av patienterna. För patienter som fick perifer neuropati var mediantiden till uppkomst av tillståndet 12 veckor. Medianbehandlingslängden för patienter som avslutade behandlingen på grund av perifer neuropati var 12 cykler.

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

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

## Kombinationsbehandling

I den kliniska studien av ADCETRIS som kombinationsbehandling med AVD förekom behandlingsrelaterad neuropati hos 67 % av populationen: perifer motorisk neuropati förekom hos 11 % av patienterna. Perifer neuropati ledde till avbrytande av behandlingen hos 7 %, dosminskningar hos 21 % och uppskjuten dos hos 1 % av patienterna. För patienter som fick perifer neuropati var mediantiden till uppkomst av tillståndet 8 veckor. Patienter som avbröt behandlingen på grund av perifer neuropati fick i median 8 doser ADECTRIS + AVD (A+AVD) innan de avbröt ett eller flera av läkemedlen.

Bland patienterna som utvecklade perifer neuropati var medianuppföljningstiden från behandlingens slut till den sista utvärderingen cirka 91 veckor. Vid den sista utvärderingen hade största delen av patienterna (76 %) som utvecklade perifer neuropati blivit bättre eller helt fria från den perifera neuropatin. Mediantiden från start till fri från eller förbättring av perifer neuropati var 10 veckor (varierade från 0 till 139 veckor).

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

Bland de patienter som utvecklade perifer neuropati var medianuppföljningstiden från behandlingens slut till den sista utvärderingen cirka 177 veckor. Vid den sista utvärderingen hade 64 % som utvecklade perifer neuropati blivit bättre eller helt fria från den perifera neuropatin. Mediantiden från



debut till fri från eller förbättring av perifer neuropati var 19,0 veckor (varierade från 0 till 205 veckor).

### *Infusionsrelaterade biverkningar*

#### *Monoterapi*

Infusionsrelaterade biverkningar såsom huvudvärk, utslag, ryggsmärta, kräkningar, frossbrytningar, illamående, dyspné, pruritus och hosta rapporterades hos 13 % av patienterna.

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4). Symtom på en anafylaktisk reaktion kan vara, men är inte begränsade till, urtikaria, angioödem, hypotension och bronkospasm.

#### *Kombinationsbehandling*

Infusionsrelaterade biverkningar såsom huvudvärk, utslag, ryggsmärta, kräkningar, frossbrytningar, illamående, dyspné, pruritus, hosta, smärta vid infusionsstället och pyrexia rapporterades hos 8 % av patienterna. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4). Symtom på en anafylaktisk reaktion kan bland annat vara urtikaria, angioödem, hypotoni och bronkospasm.

### *Immunogenicitet*

I kliniska studier testades patienter regelbundet för antikroppar mot brentuximab vedotin med elektrokemiluminiscent immunoanalys med hög känslighet. En högre incidens av infusionsrelaterade biverkningar sågs hos patienter med antikroppar mot brentuximab vedotin jämfört med patienter med övergående positiva eller negativa testresultat.

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

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

### Pediatrisk population

Säkerhet utvärderades i en fas I/II-studie hos barn i åldern 7–17 år (n = 36) med återfall av eller refraktärt HL och sALCL (se avsnitt 5.1). I denna studie på 36 patienter rapporterades inga nya säkerhetsfrågor.

### Äldre

#### *Monoterapi*

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

#### *Kombinationsbehandling*

Hos äldre patienter (≥ 60 år, n = 186 [21 %]), var biverkningsincidensen likartad mellan behandlingsarmarna. Fler allvarligare biverkningar och dosjusteringar (såsom uppskjuten, minskad och avbruten behandling) rapporterades hos äldre patienter jämfört med den totala studiepopulationen.

Hög ålder var en riskfaktor för febril neutropen hos patienterna i båda studiearmarna. Äldre patienter som fick primärprofylax med G-CSF hade lägre incidens neutropeni och febril neutropeni än patienter som inte fick primärprofylax med G-CSF.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

### **4.9 Överdoser**

Det finns inte något känt antidot vid överdos av ADCETRIS. Vid överdos ska patienten noggrant övervakas för biverkningar, särskilt neutropeni, och stödjande behandling ska ges (se avsnitt 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC12.

#### Verkningsmekanism

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

Klassisk HL, sALCL och undertyper av CTCL (bl.a. MF och pcALCL) uttrycker CD30 som ett antigen på cellytan till maligna celler. Detta uttryck är oberoende av sjukdomsstadium, behandlingsregim eller transplantationsstatus. Dessa egenskaper gör CD30 till en måltavla för behandling. Tack vare den CD30-inriktade verkningsmekanismen hos brentuximab vedotin undviks kemoterapieresistens då CD30 genomgående uttrycks hos patienter som är refraktära till kombinerad kemoterapi, oavsett deras transplantationsstatus. Brentuximab vedotins CD30-inriktade verkningsmekanism, det genomgående uttrycket av CD30 under hela sjukdomsförloppet av HL, sALCL och CD30+ CTCL, det terapeutiska spektrat och den kliniska evidensen i CD30-uttryckande sjukdomar som behandlats med flera linjer ger en biologisk rational för behandling av patienter med återfall av och refraktär klassisk HL, sALCL med eller utan tidigare ASCT och CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling.

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

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Kardiell elektrofysiologi*

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Hodgkins lymfom*

##### Studie C25003

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

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

| <b>Patientkaraktistika</b>  | <b>ADCETRIS + AVD<br/>n = 664</b> | <b>ABVD<br/>n = 670</b>  |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| Medianålder (intervall)   | 35 år (18–82)                     | 37 år (18–83)            |
| Patienter ≥ 65 år n (%)   | 60 (9)                            | 62 (9)                   |
| Kön, n (%)  | 378 M (57)<br>286 K (43)          | 398 M (59)<br>272 K (41) |
| ECOG-status n (%)   |                                   |                          |
| 0   | 376 (57)                          | 378 (57)                 |
| 1   | 260 (39)                          | 263 (39)                 |
| 2   | 28 (4)                            | 27 (4)                   |
| Okänt   | 0                                 | 2                        |
| <b>Sjukdomskaraktistika</b>   |                                   |                          |
| Mediantid från HL-diagnos till första dos (intervall)                     | 0,92 mån. (0,1–21,4)              | 0,89 mån. (0,0–81,4)     |
| Sjukdomsstadium <sup>a</sup> vid initial HL-diagnos, n (%)                |                                   |                          |
| III   | 237 (36)                          | 246 (37)                 |
| IV  | 425 (64)                          | 421 (63)                 |
| Ej relevant   | 1 (< 1)                           | 1 (< 1)                  |
| Okänt   | 0                                 | 2 (< 1)                  |
| Extranodulärt engagemang vid diagnostidpunkten, n (%)                     | 411 (62)                          | 416 (62)                 |
| IPFP <sup>b</sup> -riskfaktorer, n (%)                                    |                                   |                          |
| 0–1   | 141 (21)                          | 141 (21)                 |
| 2–3   | 354 (53)                          | 351 (52)                 |
| 4–7   | 169 (25)                          | 178 (27)                 |
| Benmärgsengagemang vid diagnostidpunkt eller inskrivning i studien, n (%) | 147(22)                           | 151 (23)                 |
| B-symtom <sup>a</sup> n (%)   | 400 (60)                          | 381 (57)                 |

<sup>a</sup> Enligt Ann Arbor-stadieindelning

<sup>b</sup> IPFP = International Prognostic Factor Project.

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

En förspecificerad subgruppsanalys av mPFS per sjukdomsstadium visade att patienter med sjukdom i stadium IV fick en bättre effekt än ITT-populationen med en ostratifierad riskkvot på 0,71 (95 % KI, 0,53; 0,96), vilket innebär en 29-procentig minskning av risken för modifierade PFS-händelser för ADCETRIS + AVD jämfört med ABVD. I ITT-populationen hade 846 patienter (64 %) sjukdom i stadium IV.

I tabell 7 redovisas effektresultat avseende modifierad PFS och total överlevnad (OS) i ITT-populationen och hos patienter med sjukdom i stadium IV.

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

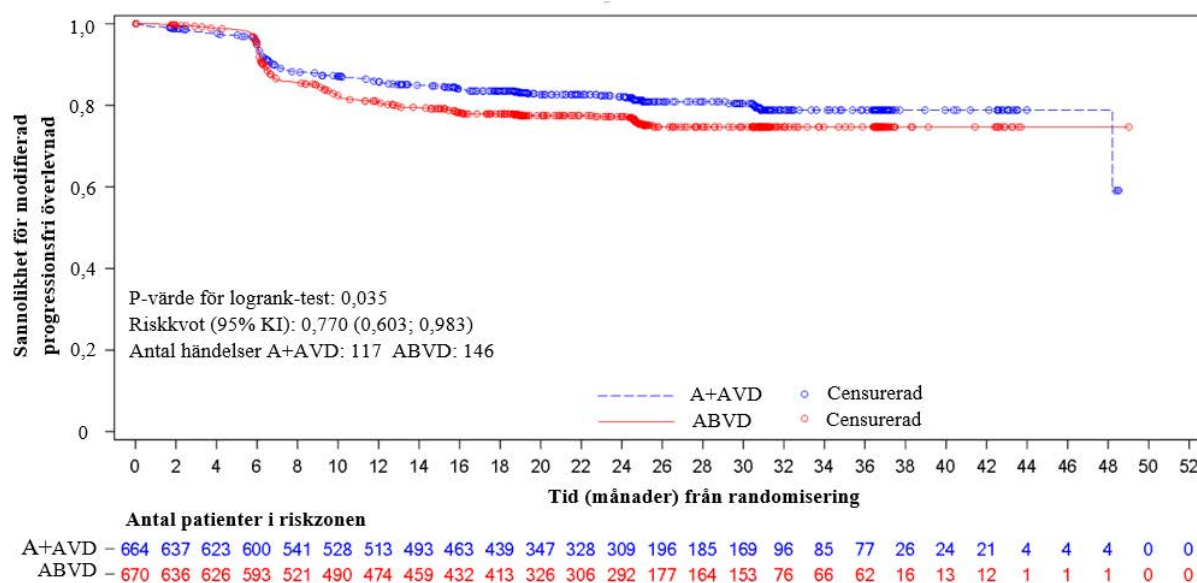
|  | Intention to Treat- (ITT-) population |                                |   | Patienter med sjukdom i stadium IV |                                |   |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------|---|
|  | ADCETRIS + AVD<br>n = 664             | ABVD<br>n = 670                | Stratifierad riskkvot och p-värde                 | ADCETRIS + AVD<br>n = 425          | ABVD<br>n = 421                | Ostratifierad riskkvot och p-värde <sup>c</sup>   |
| <b>Antal händelser (%)</b>                                 | 117 (18)                              | 146 (22)                       | 0,77<br>(95 % KI [0,60; 0,98])                    | 77 (18)                            | 102 (24)                       | 0,71<br>(95 % KI [0,53; 0,96])                    |
| <b>Beräknat mPFS<sup>a</sup> per IRF vid år 2 (%)</b>      | 82,1<br>(95 % KI [78,8; 85,0])        | 77,2<br>(95 % KI [73,7; 80,4]) | p-värde = 0,035                                   | 82,0 (95 % KI [77,8; 85,5])        | 75,3<br>(95 % KI [70,6; 79,3]) | p-värde = 0,023                                   |
| <b>Total överlevnad<sup>b</sup><br/>Antal dödsfall (%)</b> | 28 (4)                                | 39 (6)                         | 0,73<br>(95 % KI [0,45; 1,18])<br>p-värde = 0,199 | 14 (3)                             | 26 (6)                         | 0,51<br>(95 % KI [0,27; 0,97])<br>p-värde = 0,037 |

<sup>a</sup> Vid tidpunkten för analysen var median modifierad PFS-uppföljningstid för båda armarna 24,6 månader

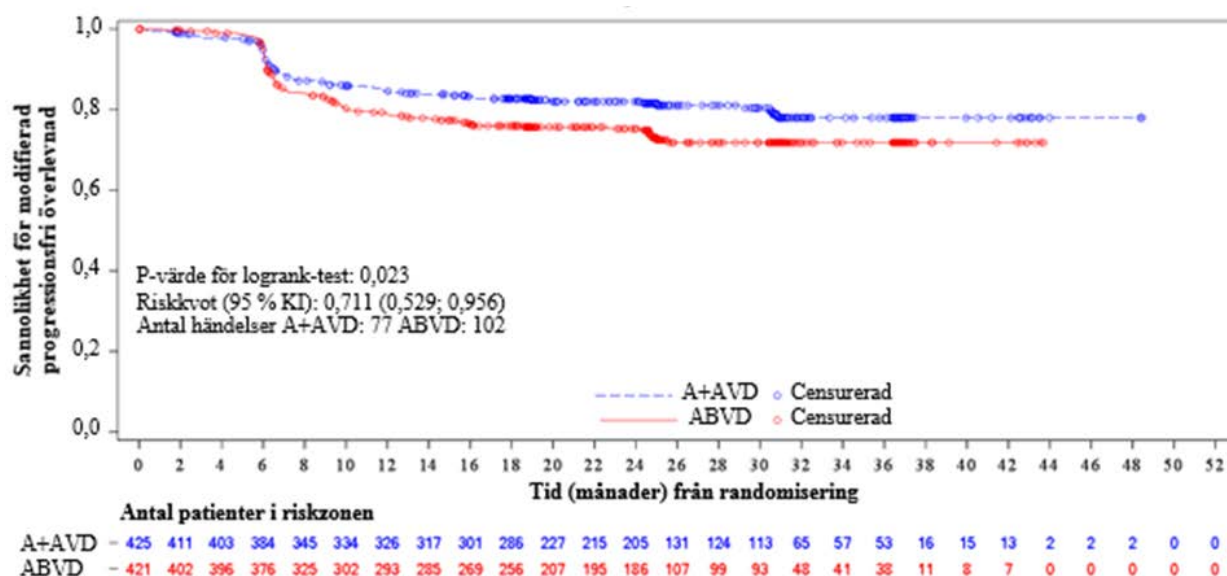
<sup>b</sup> Data från interimanalys av OS

<sup>c</sup> p-värde för stadium IV-sjukdom är inte justerad för multiplicitet.

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



**Bild 2: Modifierad progressionsfri överlevnad enligt IRF hos patienter med sjukdom i stadium IV (ADCETRIS + AVD jämfört med ABVD)**



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

Förspecificerade undergruppsanalyser av modifierad PFS enligt IRF utfördes på ITT-populationen och omfattade ålder, region, cancerstadium i utgångsläget, extranodulärt engagemang i utgångsläget, antal IPFP-riskfaktorer, B-symtom i utgångsläget, PET-analys i cykel 2, Deauville-poäng i cykel 2, samt insättning av alternativt första linjens läkemedel (AFM). Analyserna visade en konsekvent trend mot bättre nytta för patienterna som fick ADCETRIS + AVD än för patienterna som fick ABVD i de flesta undergrupperna. Inga betydelsefulla skillnader mellan de två behandlingsarmarna sågs för den äldre patientpopulationen (patienter  $\geq 60$  år [n = 186] [HR = 1,00, 95 % KI (0,58; 1,72)] och  $\geq 65$  år [n = 122] [HR = 1,01, 95 % KI (0,53; 1,94)]) eller för patienter med extranodulärt engagemang (n = 445) (HR = 1,04, 95 % KI [0,67; 1,62]).

Post-hoc-undergruppsanalyser av modifierad PFS enligt IRF för patienter med sjukdom i stadium IV utfördes och omfattade ålder, region, extranodulärt engagemang i utgångsläget, antal IPFP-riskfaktorer, B-symtom i utgångsläget, ECOG-status i utgångsläget samt kön. Analyserna visade en konsekvent trend mot bättre nytta för patienterna som fick ADCETRIS + AVD än för patienterna som fick ABVD i de flesta undergrupperna. Patienter med sjukdom i stadium IV med extranodulärt engagemang ([n = 722] [HR = 0,69, 95 % KI (0,50; 0,94)]) fick bättre resultat avseende mPFS. Hos patienter med sjukdom i stadium IV utan extranodulärt engagemang påvisade ingen bättre nytta vid tidpunkten för analys ([n = 85] [HR = 1,49, 95 % KI (0,51; 4,31)]). Betydelsen av detta resultat hos HL-patienter med sjukdom i stadium IV utan extranodulärt engagemang är inte fastställd på grund av lågt patientantal och få händelser (14 händelser). För äldre patienter med sjukdom i stadium IV i A + AVD-armen (patienter  $\geq 60$  år [n = 118] [HR = 0,80, 95 % KI (0,42; 1,53)] och  $\geq 65$  år [n = 78] [HR = 0,78; 95 % KI (0,36; 1,67)]) påvisades bättre nytta än för äldre patienter i ITT-populationen.

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

fick högdoskemoterapi och transplantation (n = 29) jämfört med dem som behandlades med ABVD (n = 37).

Frågeformuläret European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) visade ingen kliniskt betydelsefull skillnad mellan de två behandlingsarmarna i både ITT- och stadium IV-populationen.

#### Studie SGN35-005

Effekt och säkerhet för ADCETRIS utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 2 grupper på 329 patienter med HL och risk för återfall eller progression efter ASCT. Patienter med känd cerebral/meningeal sjukdom, inklusive anamnes på PML, uteslöts från studien. Se tabell 8 for patientkaraktistika. Av de 329 patienterna randomiserades 165 patienter till behandlingsgruppen och 164 patienter randomiserades till placebogruppen. I studien skulle patienterna få sin första dos efter att de återhämtat sig från ASCT (dag 30-45 efter ASCT). Patienterna behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS eller matchande placebo intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i upp till 16 cykler.

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

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

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

| <b>Patientkaraktistika</b>  | <b>ADCETRIS<br/>n = 165</b>         | <b>Placebo<br/>n = 164</b>          |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Medianålder, år (intervall)   | 33 år (18–71)                       | 32 år (18–76)                       |
| Kön   | 76 män (46 %)/<br>89 kvinnor (54 %) | 97 män (59 %)/<br>67 kvinnor (41 %) |
| ECOG-status   |                                     |                                     |
| 0   | 87 (53 %)                           | 97 (59 %)                           |
| 1   | 77 (47 %)                           | 67 (41 %)                           |
| 2   | 1 (1 %)                             | 0                                   |
| <b>Sjukdomskaraktistika</b>   |                                     |                                     |
| Medianantal tidigare kemoterapiregimer (intervall)                                  | 2 (2–8)                             | 2 (2–7)                             |
| Mediantid från HL-diagnos till första dos (intervall)                               | 18,7 mån (6,1–204,0)                | 18,8 mån (7,4–180,8)                |
| Sjukdomsstadium vid initial HL-diagnos  |                                     |                                     |
| Stadium I   | 1 (1 %)                             | 5 (3 %)                             |
| Stadium II  | 73 (44 %)                           | 61 (37 %)                           |
| Stadium III   | 48 (29 %)                           | 45 (27 %)                           |
| Stadium IV  | 43 (26 %)                           | 51 (31 %)                           |
| Okänt   | 0                                   | 2 (1 %)                             |
| PET-status före ASCT  |                                     |                                     |
| FDG-AVID  | 64 (39 %)                           | 51 (31 %)                           |
| FDG-NEGATIV   | 56 (34 %)                           | 57 (35 %)                           |
| EJ UTFÖRD   | 45 (27 %)                           | 56 (34 %)                           |
| Extranodulärt engagemang vid tidpunkten för återfall före ASCT                      | 54 (33 %)                           | 53 (32 %)                           |
| B-symtom <sup>a</sup>   | 47 (28 %)                           | 40 (24 %)                           |
| Bästa svar på salvage-terapi före ASCT <sup>b</sup>                                 |                                     |                                     |
| Komplett respons  | 61 (37 %)                           | 62 (38 %)                           |
| Partiell respons  | 57 (35 %)                           | 56 (34 %)                           |
| Stabil sjukdom  | 47 (28 %)                           | 46 (28 %)                           |
| HL-status efter avslutad förstahands-behandling med standardkemoterapi <sup>b</sup> |                                     |                                     |
| Refraktärt  | 99 (60 %)                           | 97 (59 %)                           |
| Återfall < 12 månader   | 53 (32 %)                           | 54 (33 %)                           |
| Återfall ≥ 12 månader   | 13 (8 %)                            | 13 (8 %)                            |

<sup>a.</sup> För refraktär sjukdom eller vid progression eller återfall efter förstahandsbehandling.

<sup>b.</sup> Stratifieringsfaktorer vid randomisering.

Resultat avseende effekt visas i tabell 9. Det primära effektmåttet PFS uppfylldes och visade en skillnad i median-PFS på 18,8 månader till fördel för behandlingsgruppen.



**Tabell 9: Effektsresultat hos HL-patienter med ökad risk för återfall eller progression efter ASCT som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var tredje vecka**

|   | <b>ADCETRIS</b><br>n = 165             | <b>Placebo</b><br>n = 164           | <b>Stratifierad riskkvot (HR)</b>  |
|---|--|-------------------------------------|--|
| <b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a</sup></b> | <b>Median enligt IRF</b>               |                                     |  |
|   | 42,9 månader<br>(95 % KI [30,4; 42,9]) | 24,1 månader<br>(95 % KI [11,5; -]) | 0,57<br>(95 % KI [0,40; 0,81])<br>Stratifierat logrank-test<br>p = 0,001 |
|   | <b>Median enligt prövare</b>           |                                     |  |
|   | Ej uppnått<br>(95 % KI [26,4; -])      | 15,8 månader<br>(95 % KI [8,5; -])  | 0,5<br>(95 % KI [0,36; 0,70]) <sup>b</sup>                               |
| <b>Total överlevnad (OS)</b>                        | <b>Antal dödsfall (%)</b>              |                                     |  |
|   | 28 (17)                                | 25 (15)                             | 1,15<br>(95 % KI [0,67; 1,97])   |

<sup>a</sup>. Vid tidpunkten för analysen var medianuppföljningstiden för båda grupperna 30 månader [intervall 0-50].

<sup>b</sup>. Stratifierat logrank-test utfördes inte för PFS enligt prövare.

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

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

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

#### *Post hoc-analys av riskfaktorer*

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

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

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

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

| Progressionsfri överlevnad enligt IRF                                   |  |                   |                                |                    |                                |                   |
|---|--|-------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|
|   | Antal riskfaktorer = 1                       |                   | Antal riskfaktorer ≥ 2         |                    | Antal riskfaktorer ≥ 3         |                   |
|   | ADCETRIS<br>n = 21                           | Placebo<br>n = 28 | ADCETRIS<br>n = 144            | Placebo<br>n = 136 | ADCETRIS<br>n = 82             | Placebo<br>n = 84 |
| Antal patienter med sjukdomsprogression eller dödsfall <sup>a</sup> (%) | 9 (43)                                       | 7 (25)            | 51 (35)                        | 68 (50)            | 32 (39)                        | 49 (58)           |
| Stratifierad riskkvot (HR)  | 1,65<br>(95 % KI [0,60; 4,55]) <sup>b</sup>  |                   | 0,49<br>(95 % KI [0,34; 0,71]) |                    | 0,43<br>(95 % KI [0,27; 0,68]) |                   |
| Total överlevnad (OS)   |  |                   |                                |                    |                                |                   |
|   | Antal riskfaktorer = 1                       |                   | Antal riskfaktorer ≥ 2         |                    | Antal riskfaktorer ≥ 3         |                   |
|   | ADCETRIS<br>n = 21                           | Placebo<br>n = 28 | ADCETRIS<br>n = 144            | Placebo<br>n = 136 | ADCETRIS<br>n = 82             | Placebo<br>n = 84 |
| Antal dödsfall <sup>c</sup> (%)   | 5 (24)                                       | 1 (4)             | 23 (16)                        | 24 (18)            | 15 (18)                        | 16 (19)           |
| Stratifierad riskkvot (HR)  | 7,94<br>(95 % KI [0,93; 68,06]) <sup>b</sup> |                   | 0,94<br>(95 % KI [0,53; 1,67]) |                    | 0,92<br>(95 % KI [0,45; 1,88]) |                   |

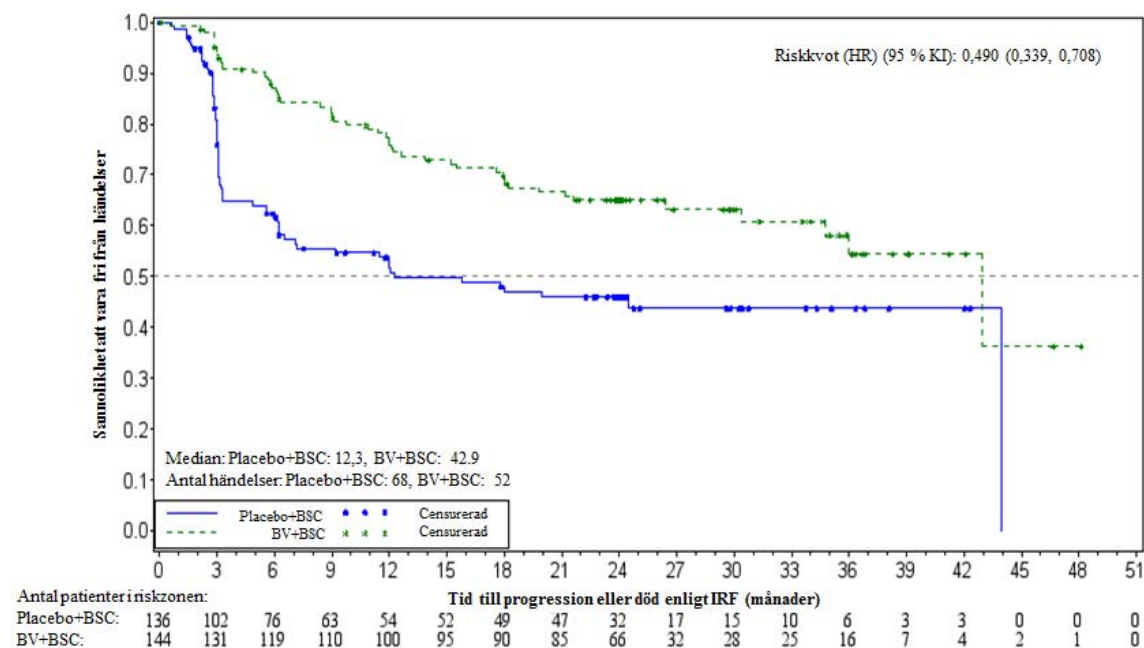
a. Dödsfall utan antingen föregående progression eller fler än ett missat utvärderingsbesök.

b. Indikerar resultat från icke-stratifierad analys.

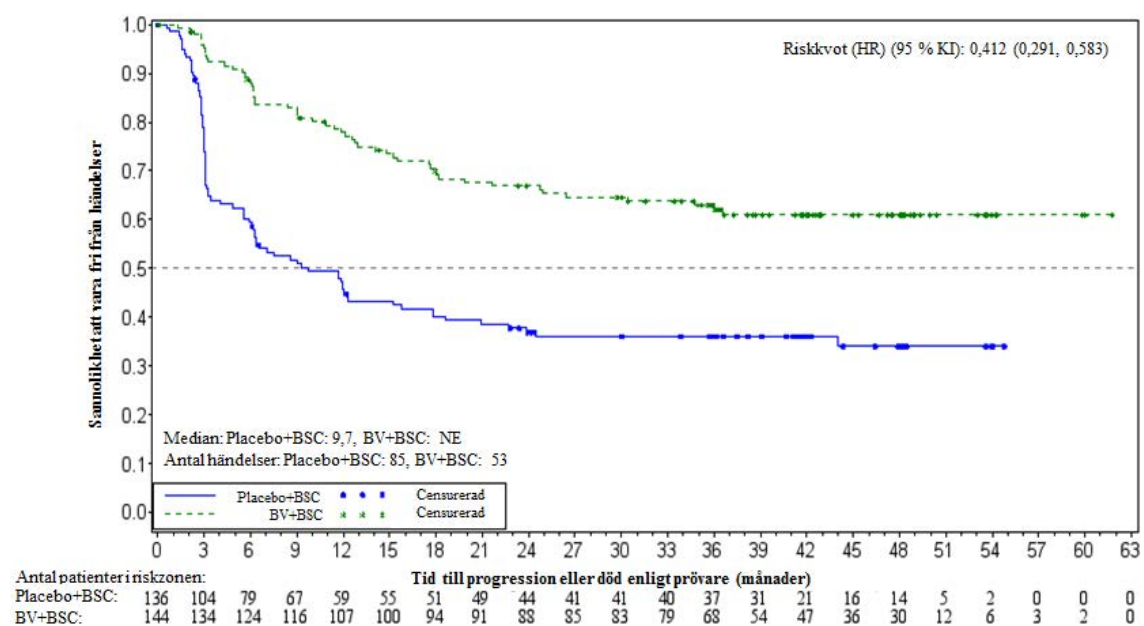
c. Händelser är dödsfall oavsett orsak.

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

**Bild 3: Kaplan-Meier-diagram över PFS enligt IRF hos patienter med  $\geq 2$  riskfaktorer**



**Bild 4: Kaplan-Meier-diagram över PFS enligt prövare hos patienter med  $\geq 2$  riskfaktorer**



**Studie SG035-0003**

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

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

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

<sup>a</sup> Primär refraktär HL definieras som att patienten inte erhållit komplett remission vid, eller återfallit inom 3 månader efter, avslutad primärbehandling.

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

Behandlingssvaret på ADCETRIS utvärderades av Independent Review Facility (IRF) med användning av Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007).

Behandlingssvaret utvärderades med spiral-CT av bröstorg, hals, buk och bäcken samt PET-scanningar och kliniska data. Utvärderingar av behandlingssvaren utfördes vid cyklerna 2, 4, 7, 10, 13 och 16, samt med PET vid cyklerna 4 och 7.

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

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

| <b>Bästa kliniska respons (n = 102)</b>                              | <b>IRF n (%)</b>       | <b>95 % KI</b>        |
|--|------------------------|-----------------------|
| Objektiv respons (komplett remission [CR] + partiell remission [PR]) | 76 (75)                | 64,9; 82,6            |
| Komplett remission (CR)  | 34 (33)                | 24,3; 43,4            |
| Partiell remission (PR)  | 42 (41)                | NA                    |
| Sjukdomskontroll (CR + PR + stabil sjukdom [stable disease (SD)])    | 98 (96)                | 90,3; 98,9            |
| <b>Varaktighet för responsen</b>                                     | <b>Median enl. IRF</b> | <b>95 % KI</b>        |
| Objektiv respons (CR + PR) <sup>a</sup>                              | 6,7 månader            | 3,6; 14,8             |
| Komplett remission (CR)  | 27,9 månader           | 10,8; EU <sup>b</sup> |
| <b>Total överlevnad</b>  |                        | <b>95 % KI</b>        |
| Median   | 40,5 månader           | 28,7; 61,9            |
| Beräknad 5-årig överlevnad   | 41 %                   | 31 %; 51 %            |

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

b. Ej uppskattningsbar (EU).

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

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

Data från HL-patienter som inte är kandidater för stamcellstransplantation

Studie C25007

En enarmad fas IV-studie genomfördes på patienter med återfall av eller refraktär HL (n = 60) som hade fått minst en tidigare kemoterapiregim och som inte ansågs vara kandidater för stamcellstransplantation eller kombinerad kemoterapi när behandlingen med ADCETRIS inleddes. Medianantalet cykler var 7 (intervall 1–16 cykler). Patienterna behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var tredje vecka. Enligt IRF var den objektiva responsen (ORR) i ITT-populationen 50 % (95 % KI, 37; 63 %). Den bästa uppnådda responsen för komplett remission rapporterades hos 7 patienter (12 %); partiell remission rapporterades hos 23 patienter (38 %). Bland dessa 30 patienter var mediantiden till respons, definierat som tiden från första dosen till tidigaste partiell remission eller komplett remission, 6 veckor (intervall 5–39 veckor). Mediantiden till bästa uppnådda respons, definierat som tiden från första dosen till kliniskt bästa svaret för komplett remission eller partiell remission, var 11 veckor (intervall 5–60 veckor). Tjugoåtta patienter (47 %) gick vidare för stamcellstransplantation efter en median på 7 cykler (intervall 4–6 cykler) av ADCETRIS-behandling. De 32 patienter (53 %) som inte genomgick efterföljande stamcellstransplantation fick också i median 7 ADCETRIS-cykler (intervall 1–16 cykler).

Av studiens 60 patienter hade 49 patienter (82 %) fått > 1 tidigare cancerrelaterad behandling och 11 patienter (18 %) hade fått 1 tidigare cancerrelaterad behandling. Enligt IRF var ORR 51 % (95 % KI [36 %, 66 %]) hos patienter som fått > 1 tidigare cancerrelaterad behandling och 45 % (95 % KI [17 %, 7 %]) hos patienter som fått 1 tidigare cancerrelaterad behandling. För de patienter som fått > 1 tidigare cancerrelaterad behandling rapporterades en bästa uppnådda respons för komplett remission hos 6 patienter (12 %); partiell remission rapporterades hos 19 patienter (39 %). För de patienter som fått 1 tidigare cancerrelaterad behandling rapporterades komplett remission hos 1 patient (9 %) och partiell remission rapporterades hos 4 patienter (36 %). Av de 49 patienter som fått > 1 tidigare behandling genomgick 22 patienter (45 %) efterföljande stamcellstransplantation; av

de 11 patienter som fått 1 tidigare behandling genomgick 6 patienter (55 %) efterföljande stamcellstransplantation.

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

Patientkaraktäristika vid utgångsläget visade flertalet tidigare kemoterapiregimer utan komplett remission (median 3 med ett intervall 1–7) före första behandling med ADCETRIS. 59 % av patienterna hade vid initial diagnos avancerad sjukdom (stadie III eller IV).

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

#### Studie SGN35-006 (upprepad behandling)

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

#### *Systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom*

#### Studie SGN35-014

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

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

| Patientkaraktäristika                                       | ITT-population               |                 | sALCL-population <sup>b</sup> |                 |
|---|------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
|   | ADCETRIS<br>+ CHP<br>n = 226 | CHOP<br>n = 226 | ADCETRIS<br>+ CHP<br>n = 162  | CHOP<br>n = 154 |
| Medianålder (intervall)                                     | 58,0 (18–85)                 | 58,0 (18–83)    | 55,0 (18–85)                  | 54,0 (18–83)    |
| Patienter ≥ 65 år (%)                                       | 69 (31)                      | 70 (31)         | 38 (23)                       | 36 (23)         |
| Manligt kön, n (%)  | 133 (59)                     | 151 (67)        | 95 (59)                       | 110 (71)        |
| ECOG-status, n (%)  |                              |                 |                               |                 |
| 0   | 84 (37)                      | 93 (41)         | 58 (36)                       | 53 (34)         |
| 1   | 90 (40)                      | 86 (38)         | 62 (38)                       | 61 (40)         |
| 2   | 51 (23)                      | 47 (21)         | 41 (25)                       | 40 (26)         |
| <b>Sjukdomskaraktäristika</b>                               |                              |                 |                               |                 |
| Diagnos, enligt lokal bedömning, n (%) <sup>a</sup>         |                              |                 |                               |                 |
| sALCL   | 162 (72)                     | 154 (68)        | 162 (100)                     | 154 (100)       |
| ALK-positivt  | 49 (22)                      | 49 (22)         | 49 (30)                       | 49 (32)         |
| ALK-negativt  | 113 (50)                     | 105 (46)        | 113 (70)                      | 105 (68)        |
| Perifert T-cellslymfom (PTCL-NOS)                           | 29 (13)                      | 43 (19)         | NA                            | NA              |
| Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (AITL)                   | 30 (13)                      | 24 (11)         | NA                            | NA              |
| Adult T-cellsleukemi/lymfom (ATLL)                          | 4 (2)                        | 3 (1)           | NA                            | NA              |
| Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL)                   | 1 (0)                        | 2 (1)           | NA                            | NA              |
| Mediantid från diagnos till första dos, månader (intervall) | 0,8 (0, 19)                  | 0,9 (0, 10)     | 0,8 (0, 19)                   | 0,9 (0, 10)     |
| Sjukdomsstadium vid initial PTCL-diagnos, n (%)             |                              |                 |                               |                 |
| Stadium I   | 12 (5)                       | 9 (4)           | 12 (7)                        | 7 (5)           |
| Stadium II  | 30 (13)                      | 37 (16)         | 22 (14)                       | 27 (18)         |
| Stadium III   | 57 (25)                      | 67 (30)         | 29 (18)                       | 46 (30)         |
| Stadium IV  | 127 (56)                     | 113 (50)        | 99 (61)                       | 74 (48)         |
| IPI-poäng   |                              |                 |                               |                 |
| 0   | 8 (4)                        | 16 (7)          | 7 (4)                         | 14 (9)          |
| 1   | 45 (20)                      | 32 (14)         | 34 (21)                       | 18 (12)         |
| 2   | 74 (33)                      | 78 (35)         | 58 (36)                       | 60 (39)         |
| 3   | 66 (29)                      | 66 (29)         | 37 (23)                       | 40 (26)         |
| 4   | 29 (13)                      | 25 (11)         | 22 (14)                       | 16 (10)         |
| 5   | 4 (2)                        | 9 (4)           | 4 (2)                         | 6 (4)           |
| Extranodulärt engagemang vid diagnostidpunkten, n (%)       |                              |                 |                               |                 |
| ≤ 1 engagemang  | 142 (63)                     | 146 (65)        | 94 (58)                       | 95 (62)         |
| > 1 engagemang  | 84 (37)                      | 80 (35)         | 68 (42)                       | 59 (38)         |
| Lymfomengagemang vid benmärgsbiopsi i utgångsläget, n (%)   |                              |                 |                               |                 |
| Ja  | 30 (13)                      | 34 (15)         | 15 (9)                        | 13 (8)          |
| Nej   | 196 (87)                     | 192 (85)        | 147 (91)                      | 141 (92)        |

<sup>a</sup> I enlighet med WHO:s klassificering från 2008.

<sup>b</sup> För patienter med lokalt diagnostiserat sALCL.

Primärt effektmått i SGN35-014 var PFS enligt IRF, definierad som tid från randomiseringsdatum till datum för första dokumentation av sjukdomsprogression, dödsfall oavsett orsak eller efterföljande

cancerkemoterapi för att behandla kvarvarande eller progressiv sjukdom, beroende på vilken som inträffar först. Konsoliderande strålbehandling efter behandlingen, kemoterapi efter behandlingen i syfte att mobilisera perifera blodstamceller eller konsoliderande autolog eller allogen stamcellstransplantation ansågs inte utgöra sjukdomsprogression eller inledning av en ny cancerbehandling.

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

Primärt effektmått och alfa-skyddade viktiga sekundära effektmått, som utvärderades hierarkiskt, uppnåddes. Median-PFS enligt IRF för ITT-populationen var 48,2 månader för gruppen som fick ADCETRIS + CHP jämfört med 20,8 månader för gruppen som fick CHOP. Stratifierad riskkvot var 0,71 (95 % KI: 0,54; 0,93,  $p = 0,011$ ), vilket innebär en 29-procentig minskning av risken för PFS-händelser med ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP. För total överlevnad var den stratifierade riskkvoten 0,66 (95 % KI: 0,46; 0,95,  $p = 0,024$ ), en minskning med 34 % av risken för OS-händelser för ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP.

PFS per IRF för patienter med centralt bekräftat sALCL var ett fördefinierat, viktigt sekundärt effektmått. Median-PFS per IRF var 55,7 månader på ADCETRIS + CHP-armen jämfört med 54,2 månader på CHOP-armen. Den stratifierade riskkvoten var 0,59 (95 % KI: 0,42; 0,84), kompatibelt med en statistiskt signifikant minskning med 41 % av riskerna för PFS-händelser för ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP ( $p$ -värde = 0,003), se bild 5 och tabell 14.

Undergruppsanalyser utfördes för patienter med lokalt diagnostiserat sALCL. För total överlevnad var den stratifierade riskkvoten 0,54 (95 % KI: 0,34; 0,87), en minskning med 46 % av risken för OS-händelser för ADCETRIS + CHP jämför med CHOP, se bild 6. I slutet av behandlingen var CR-frekvensen för IRF-bedömning 71,0 % för patienter på ADCETRIS + CHP-armen jämfört med 53,2 % för patienter på CHOP-armen med en skillnad på 17,7 % (95 % KI: 7,2 %; 28,3 %). I slutet av behandlingen var ORR-frekvensen för IRF-bedömning 87,7 % för patienter på ADCETRIS + CHP-armen jämfört med 70,8 % för patienter på CHOP-armen med en skillnad på 16,9 % (95 % KI: 8,1 %; 25,7 %). I undergruppen av patienter med ALK+ sALCL och ALK- sALCL var den stratifierade riskkvoten för PFS per IRF 0,29 (95 % KI: 0,11; 0,79) respektive 0,65 (95 % KI: 0,44; 0,95).



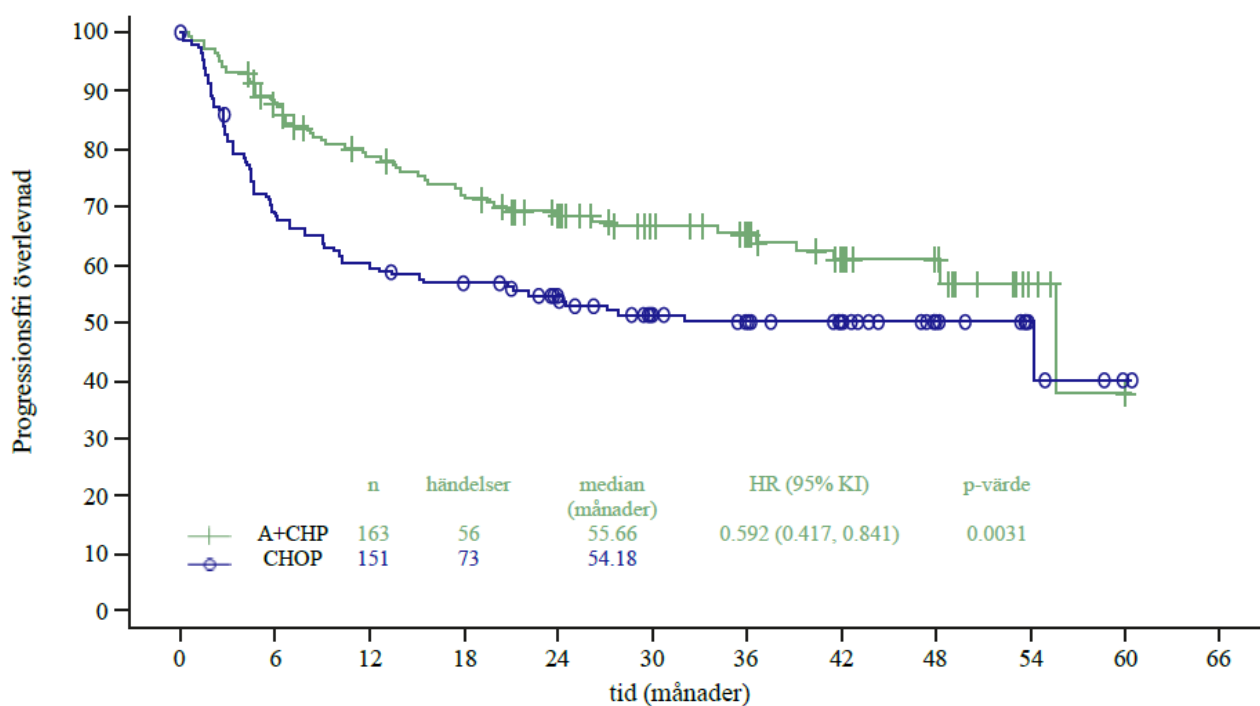
**Tabell 14: Effektsresultat hos patienter med tidigare obehandlat sALCL som fick 1,8 mg/kg ADCETRIS dag 1 i en 3--veckorscykel**

|  | <b>ADCETRIS + CHP<br/>n = 162<sup>a</sup></b> | <b>CHOP<br/>n = 154<sup>a</sup></b> |
|--|---|-------------------------------------|
| <b>PFS enligt IRF</b>                            |   |                                     |
| Antal patienter med en PFS-händelse,             | 56 (34)                                       | 73 (48)                             |
| Median-PFS, månader (95 % KI)                    | 55,6 (48,20; EU)                              | 54,18 (13,44; EU)                   |
| Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>                  | 0,59 (0,42; 0,84)                             |                                     |
| p-värde <sup>c</sup>                             | 0,0031  |                                     |
| <b>Uppskattad PFS (95 % KI)<sup>d</sup> vid:</b> |   |                                     |
| 6 månader  | 88,0 %<br>(81,8 %; 92,2 %)                    | 68,4 %<br>(60,3 %; 75,2 %)          |
| 12 månader                                       | 78,7 %<br>(71,4 %; 84,4 %)                    | 60,3 %<br>(51,9 %; 67,6 %)          |
| 24 månader                                       | 68,4 %<br>(60,4 %; 75,2 %)                    | (53,9 %; 45,5 %,                    |
| 36 månader                                       | 65,5 %<br>(57,1 %; 72,7 %)                    | (50,2 %; 41,6 %,                    |
| <b>OS<sup>e</sup></b>                            |   |                                     |
| Antal dödsfall (%)                               | 29 (18)                                       | 44 (29)                             |
| Median-OS, månader (95 % KI)                     | EU (EU; EU)                                   | EU (EU; EU)                         |
| Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>                  | 0,54 (0,34; 0,87)                             |                                     |
| p-värde <sup>c,f</sup>                           | 0,0096  |                                     |
| <b>CR-frekvens<sup>g</sup></b>                   |   |                                     |
| % (95 % KI)                                      | 71 % (63,3; 77,8)                             | 53 % (45,0; 61,3)                   |
| p-värde <sup>h</sup>                             | 0,0004  |                                     |
| <b>ORR<sup>g</sup></b>                           |   |                                     |
| % (95 % KI)                                      | 88 % (81,6; 92,3)                             | 71 % (62,9; 77,8)                   |
| p-värde <sup>f, h</sup>                          | < 0,0001                                      |                                     |

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

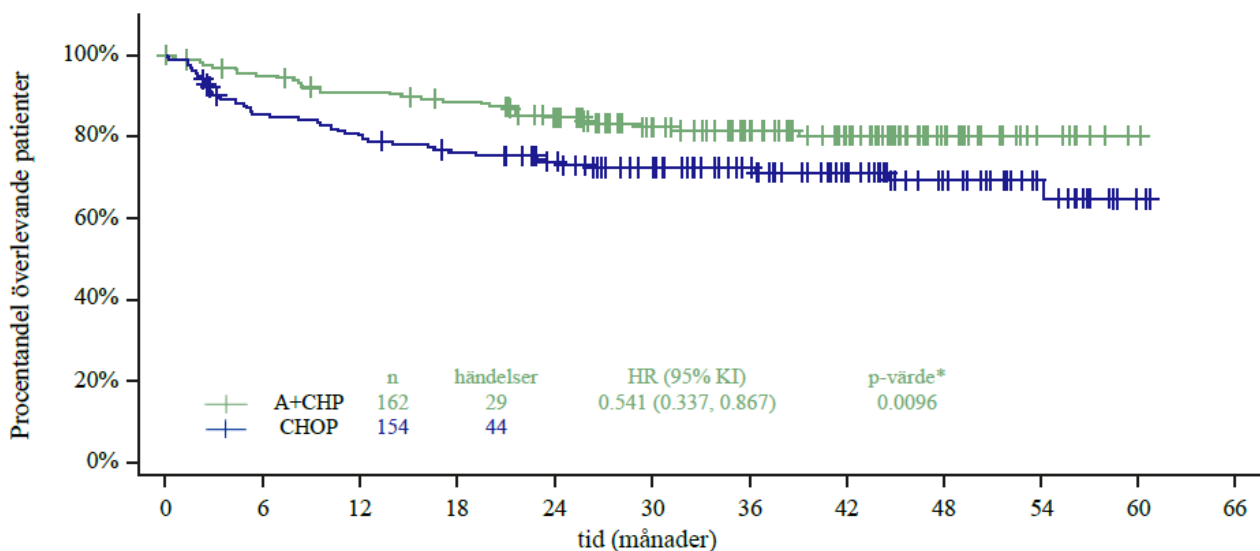
- a PFS per IRF beräknas med hjälp av patienter med centralt bekräftat sALCL med n = 163 patienter i A + CHP-armen och n = 151 i CHOP-armen. OS, CR, och ORR beräknas med hjälp av patienter med lokalt diagnostiserat sALCL
- b Riskkvot (A + CHP/CHOP) och 95 % konfidensintervall baseras på en stratifierad Coxregressionsmodell med stratifieringsfaktorer (ALK-positivt sALCL jämfört med alla andra och poäng från det internationella prognostiska indexet (IPI) i utgångsläget). Riskkvot < 1 gynnar gruppen som fick A + CHP.
- c p-värdet beräknas med ett stratifierat logrank-test.
- d PFS-frekvens uppskattas med Kaplan-Meier-metoder och 95 % KI beräknas med hjälp av den kompletterande log-log-transformationsmetoden.
- e Median-uppföljningstid för OS var 38,5 månader i gruppen som fick ADCETRIS + CHP och 41,0 i gruppen som fick CHOP.
- f p-värdet har inte justerats för multiplicitet.
- g Respons enligt IWG:s (International Working Group) kriterier från 2007 vid avslutad behandling.
- h p-värdet beräknas med ett stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test.

**Bild 5: Progressionsfri överlevnad enligt IRF i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP)**



|                     | 0   | 6   | 12  | 18  | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Antal riskpatienter |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 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  |

**Bild 6: Total överlevnad i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP jämfört med CHOP)**



|                     | 0   | 6   | 12  | 18  | 24  | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Antal riskpatienter |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 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-värdet för total överlevnad har inte justeras för multiplicitet.

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

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

| Patientkaraktistika                                      | n = 58                          |
|--|---------------------------------|
| Medianålder, år (intervall)                              | 52 år (14-76)                   |
| Kön  | 33 män (57 %)/25 kvinnor (43 %) |
| ECOG-status <sup>a</sup>                                 |                                 |
| 0  | 19 (33 %)                       |
| 1  | 38 (66 %)                       |
| Tidigare ASCT  | 15 (26 %)                       |
| Tidigare kemoterapiregimer (intervall)                   | 2 (1–6)                         |
| Histologiskt bekräftad CD30-uttryckt sjukdom             | 57 (98 %)                       |
| Anaplastisk lymfomkinas(ALK)-negativ sjukdom             | 42 (72 %)                       |
| <b>Sjukdomskaraktistika</b>                              |                                 |
| Primärt refraktär mot förstahandsbehandling <sup>b</sup> | 36 (62 %)                       |
| Refraktär mot senaste behandlingen                       | 29 (50 %)                       |
| Återfall mot senaste behandlingen                        | 29 (50 %)                       |
| B-symtom vid utgångsläget                                | 17 (29 %)                       |
| Stadium III vid initial diagnos                          | 8 (14 %)                        |
| Stadium IV vid initial diagnos                           | 21 (36 %)                       |

a. En patient hade ECOG-status 2 vid utgångsläget, vilket inte var tillåtet enligt protokollet och anges med Inklusionskriterier ej uppfyllda.

b. Primär refraktär sALCL definieras som patienten inte erhållit komplett remission vid, eller återfallit inom 3 månader efter, avslutad primärbehandling.

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

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

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

Bedömningen av ORR per IRF var 86 % (50 av 58 patienter i ITT-uppsättningen). CR var 59 % (34 av 58 patienter i ITT-uppsättningen) och tumörreducering (av någon grad) uppnåddes hos 97 % av patienterna. Den uppskattade totala överlevnaden efter 5 år var 60 % (95 % KI [47 %, 73 %]). Medianobservationstiden (tid till dödsfall eller sista kontakt) från första dosen var 71,4 månader. Prövarens utvärderingar överensstämde i allmänhet med den oberoende granskningen av scanningarna. Av de behandlade patienterna gick 9 patienter som svarat vidare för en allogen stamcellstransplantation (SCT) och 9 patienter som svarat gick vidare för autolog SCT. För fler effektresultat, se tabell 16 och bild 7.

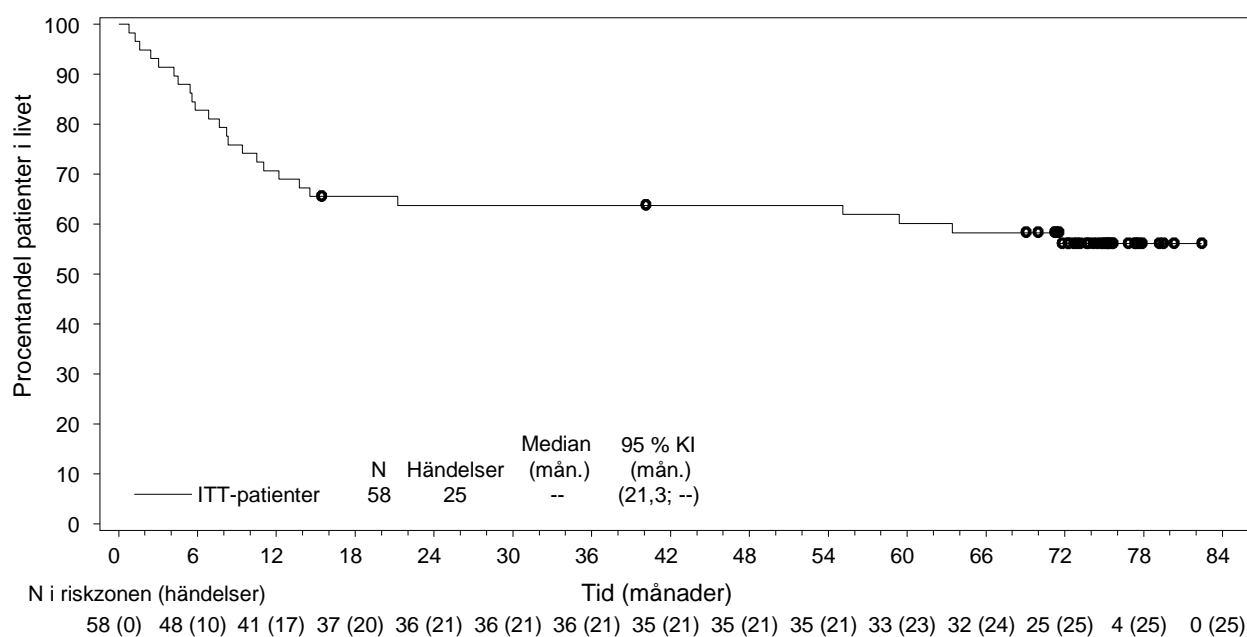
**Tabell 16: Effektergebnis hos patienter med återfall av eller refraktär sALCL som behandlades med 1,8 mg/kg ADCETRIS var 3:e vecka**

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

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

<sup>b</sup> Ej uppskattningsbar (EU).

**Bild 7: Kaplan-Meier-diagram för OS**



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

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

#### Studie SGN35-006 (upprepad behandling)

Effekten av upprepad behandling av patienter som tidigare svarat på behandling (CR eller PR) med ADCETRIS utvärderades i en öppen multicenterstudie i fas II. Sju patienter med återfall av sALCL fick en startdos på 1,8 mg/kg och en patient fick en startdos på 1,2 mg/kg av ADCETRIS administrerad intravenöst under 30 minuter var 3:e vecka. Antalet cykler var i median 8,5 (2-30 cykler). Av de 8 sALCL-patienterna fick 3 patienter upprepad behandling två gånger tills man

totalt hade 11 fall av upprepad behandling. Upprepad behandling med ADCETRIS resulterade i 6 CR (55 %) och 4 PR (36 %), med en ORR på 91 %. Medianduration för respons var 8,8 respektive 12,3 månader hos patienter som uppnådde OR (CR+PR) respektive CR.

### *Kutant T-cellslymfom*

#### Studie C25001

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

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

| <b>Patientkaraktistika</b>                           | <b>ADCETRIS<br/>n = 64</b>         | <b>Läkarvald behandling<br/>(metotrexat eller<br/>bexaroten)<br/>n = 64</b> |
|--|------------------------------------|---|
| Medianålder (intervall)                              | 62 år (22–83)                      | 58,5 år (22–83)   |
| Patienter $\geq 65$ år n (%)                         | 28 (44 %)                          | 24 (38 %)   |
| Kön n (%)  | 33 män (52 %)/31 kvinnor<br>(48 %) | 37 män<br>(58 %)/27 kvinnor<br>(42 %)                                       |
| ECOG-status n (%)                                    |                                    |   |
| 0  | 43 (67)                            | 46 (72)   |
| 1  | 18 (28)                            | 16 (25)   |
| 2  | 3 (5)                              | 2 (3)   |
| <b>Sjukdomskaraktistika</b>                          |                                    |   |
| Medianantal tidigare behandlingar<br>(intervall)     | 4 (0–13)                           | 3,5 (1–15)  |
| Medianantal hudenriktade<br>behandlingar (intervall) | 1 (0–6)                            | 1 (0–9)   |
| Medianantal systemiska<br>behandlingar (intervall)   | 2 (0–11)                           | 2 (1–8)   |
| MF, n (%)  | 48 (75)                            | 49 (77)   |
| Tidig (IA–IIA)                                       | 15 (31)                            | 18 (37)   |
| Avancerad (IIB–IVB <sup>a</sup> )                    | 32 (67)                            | 30 (61)   |
| pcALCL, n (%)  | 16 (25)                            | 15 (23)   |
| Endast hud   | 9 (56)                             | 11 (73)   |
| Extrakutan sjukdom                                   | 7 (44)                             | 4 (27)  |

<sup>a</sup>. En patient i vardera gruppen hade ofullständiga data om stadium och ingår inte i tabellen.

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

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

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

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

<sup>a</sup>. Beräknad enligt viktad Holms procedur.

På förhand specificerade undergruppsanalyser av ORR4 enligt IRF genomfördes för patientens undertyp av CTCL, läkarvald behandling, ECOG-status vid studiestart, ålder, kön och geografisk region. Analysen visade en konsekvent trend som tyder på nytta för patienter som fick ADCETRIS jämfört med patienter som fick läkarvald behandling. ORR4 var 50 % och 75 % i ADCETRIS-gruppen jämfört med 10,2 % och 20 % för MF respektive pcALCL i gruppen med läkarvald behandling.

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

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

#### *Pediatrik population*

Säkerhet, farmakokinetik och antitumöraktivitet för ADCETRIS utvärderades hos 36 barn (7–17 år) med återfall av eller refraktärt HL och sALCL (barn i åldern 7-11 år, n = 12 och ungdomar i åldern 12–17 år, n = 24) i en öppen, fas I/II, monoterapi, multicenter doseskaleringsstudie (C25002). Fas I i

studien utvärderade säkerhetsprofilen (se avsnitt 4.8) och fastställde den maximala tolererade dosen för barn och/eller rekommenderad fas II-dos samt bedömde farmakokinetiken för ADCETRIS (se avsnitt 5.2). Fas I inkluderade 3 patienter med återfall av eller refraktärt HL som behandlades med 1,4 mg/kg och 9 patienter (7 med återfall av eller refraktärt HL och 2 med återfall av eller refraktärt sALCL) som behandlades med 1,8 mg/kg. Maximal tolererad dos uppnåddes inte. Rekommenderad fas II-dos fastställdes till 1,8 mg/kg. Totalt i studien behandlades 16 patienter med återfall av eller refraktärt HL och 17 patienter med återfall av eller refraktärt sALCL med 1,8 mg/kg ADCETRIS, av vilka 10 behandlades efter första återfallet. Den bästa uppnådda responsen (ORR) enligt IRF-utvärdering analyserades i båda studiefaserna vid rekommenderad fas II-dos. Av dessa 33 patienter som fick rekommenderad fas II-dos var 32 utvärderbara för respons. Bästa uppnådda respons var 47 % hos patienter med återfall av eller refraktärt HL med möjlig responsbedömning, 53 % hos patienter med återfall av eller refraktärt sALCL och 60 % hos sALCL-patienter med första återfallet. Åtta HL-patienter och 9 sALCL-patienter genomgick SCT efter behandling med ADCETRIS.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ADCETRIS för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av Hodgkins lymfom och behandling av storcelligt anaplastiskt lymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorligt godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Monoterapi

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

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

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

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

### Kombinationsbehandling

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

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

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

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

### Distribution

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

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

### Metabolism

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

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

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

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

### Eliminering

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

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

En utsöndringsstudie utfördes på patienter som fick en dos på 1,8 mg/kg brentuximab vedotin. Cirka 24 % av det totala MMAE som administrerades som en del av ADC under infusionen av brentuximab vedotin återfanns i både urin och faeces under en 1-veckasperiod. Av det MMAE som återfanns var ca 72 % i faeces. En mindre mängd MMAE (28 %) utsöndrades via urinen.



## Farmakokinetik (PK) i särskilda populationer

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

En studie utvärderade farmakokinetiken av brentuximab vedotin och MMAE efter administrering av 1,2 mg/kg av ADCETRIS till patienter med mild (n = 4), måttlig (n = 3) och svår (n = 3) nedsättning av njurfunktionen. Jämfört med patienter med normal njurfunktion, ökade MMAE exponeringen ungefär 1,9-faldigt (90 % KI 0,85–4,21-faldigt) hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Ingen effekt observerades hos patienter med mild eller måttlig nedsatt njurfunktion.

### *Äldre*

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

### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för brentuximab vedotin ADC och MMAE efter en 30-minuters intravenös infusion av BV administrerad med 1,4 mg/kg eller 1,8 mg/kg givet var tredje vecka utvärderades i en klinisk fas I/II-studie hos 36 barn (7–17 år) med återfall av eller refraktärt HL och sALCL (barn i åldern 7–11 år, n = 12 och ungdomar i åldern 12–17 år, n = 24) (se avsnitt 5.1).  $C_{\max}$  av ADC observerades typiskt vid slutet av infusionen eller vid provtagningen närmast slutet av infusionen. En multiexponentiell minskning av ADC-serumkoncentrationer observerades med en slutlig halveringstid på cirka 4 till 5 dagar. Exponeringen var ungefär dosproportionell med en trend som observerades för lägre ADC-exponeringar vid lägre åldrar/kroppsvikt i studiepopulationen. Median ADC AUC hos barn och ungdomar i denna studie var cirka 14 % respektive 3 % lägre än hos vuxna patienter, medan MMAE-exponeringar var 53 % lägre respektive 13 % högre än hos vuxna patienter. Median  $C_{\max}$  och AUC för ADC efter en enskild 1,8 mg/kg-dos var 29,8  $\mu\text{g/ml}$  respektive 67,9  $\mu\text{g}^* \text{dag/ml}$  hos patienter < 12 år och 34,4  $\mu\text{g/ml}$  respektive 77,8  $\mu\text{g}^* \text{dag/ml}$  hos patienter  $\geq 12$  år. Median  $C_{\max}$ , AUC och  $T_{\max}$  av MMAE efter en enskild 1,8 mg/kg-dos var 3,73 ng/ml, 17,3 ng\* dag/ml respektive 1,92 dagar hos patienter < 12 år och 6,33 ng/ml, 42,3 ng\* dag/ml respektive 1,82 dagar hos patienter  $\geq 12$  år. Man såg en trend av ökad clearance av brentuximab vedotin hos barn som testades positivt för läkemedelsantikroppar. Inga patienter i åldern < 12 år (0 av 11) respektive 2 patienter i åldern  $\geq 12$  år (2 av 23) testades positivt upprepade gånger för läkemedelsantikroppar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (för pH-justering)  
Natriumcitratdihydrat (för pH-justering)  
 $\alpha,\alpha$ -Trehalosdihydrat  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

4 år.

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

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter rekonstituering och spädning av läkemedlet se avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med butylkork och förslutning av aluminium/plast. Innehåller 50 mg pulver.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Allmänna försiktighetsåtgärder

Procedurer för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel ska beaktas.

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

### Instruktioner för rekonstituering

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

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

### Färdigställande av infusionslösning

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

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

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

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

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

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

### Bestämna dos:

Beräkning för att bestämma den totala dosen ADCETRIS (ml) som ska spädas ytterligare (se avsnitt 4.2):

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

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

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

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

**Tabell 19: Exempelberäkningar för patienter som väger 60-120 kg och får den rekommenderade dosen 1,8 mg/kg ADCETRIS.**

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

- För en lägre dos används 1,2 mg/kg för beräkningen.
- För spädning i 150 ml spädningsvätska och administrering genom intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka.
- Om patienten väger mer än 100 kg ska dosen beräknas på 100 kg.
- Maximal rekommenderad dos är 180 mg.

**Tabell 20: Exempelberäkningar för patienter som väger 60–120 kg och får den rekommenderade dosen 1,2 mg/kg ADCETRIS som kombinationsbehandling eller när en reducerad dos krävs**

| Patientens vikt (kg) | Total dos = Patientens vikt multiplicerat med den rekommenderade dosen [1,2 mg/kg <sup>a</sup> ] | Total volym som ska spädas <sup>b</sup> = total dose dividerat med rekonstituerad koncentration i injektionsflaskan [5 mg/ml] | Antal injektionsflaskor som behövs = total volym som ska spädas dividerat med den totala volymen per injektionsflaska [10 ml/vial]) |
|----------------------|--|---|---|
| 60 kg                | 72 mg  | 14,4 ml   | 1,44 injektionsflaskor  |
| 80 kg                | 96 mg  | 19,2 ml   | 1,92 injektionsflaskor  |
| 100 kg               | 120 mg   | 24 ml   | 2,4 injektionsflaskor   |
| 120 kg <sup>c</sup>  | 120 mg <sup>d</sup>  | 24 ml   | 2,4 injektionsflaskor   |

- För en lägre dos används 0,9 mg/kg för beräkningen.
- För spädning i 150 ml spädningsvätska och administrering genom intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka som kombinationsbehandling eller var 3:e vecka när en reducerad dos av monoterapi krävs.
- Om patienten väger mer än 100 kg ska dosen beräknas på 100 kg.
- Maximal rekommenderad dos för kombinationsbehandling är 120 mg.

### Kassering

ADCETRIS är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/794/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT  
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE  
AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Piramal Healthcare UK Ltd.  
Earls Road, Grangemouth  
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG  
Storbritannien

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER  
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE  
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a(4) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärd:

| <b>Beskrivning</b>  | <b>Förfalldatum</b>             |
|---|---------------------------------|
| Att genomföra en enarmad studie på en patientpopulation likadan som sALCL-populationen, vilken ska undersöka respons, frekvens av (en andra) ASCT samt data från subgrupper (inklusive men inte nödvändigtvis begränsat till ALK-status och ålder) och baseras på ett protokoll som överenskommit med CHMP (studie C25006). | Slutlig studierapport: Q1 2021. |



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ADCETRIS 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
brentuximab vedotin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg brentuximab vedotin.

Efter rekonstituering innehåller varje injektionsflaska 5 mg/ml brentuximab vedotin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat,  $\alpha,\alpha$ -trehalosdihydrat, polysorbat 80.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

*Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning*

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter rekonstituering och spädning.  
Läs bipacksedeln.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Enbart för engångsbruk.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/794/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

*Braille krävs ej*

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

ADCETRIS 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
brentuximab vedotin  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning efter rekonstituering och spädning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

50 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Adcetris 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning brentuximab vedotin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Adcetris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Adcetris
3. Hur Adcetris kommer att ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Adcetris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Adcetris är och vad det används för**

Adcetris innehåller den aktiva substansen **brentuximab vedotin**, ett medel mot cancer som består av monoklonala antikroppar bundna till en substans som är avsedd att döda cancerceller. Denna substans levereras till cancerceller av den monoklonala antikroppen. En monoklonal antikropp är ett protein som känner igen vissa cancerceller.

Hodgkins lymfom, systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom och kutant T-cellslymfom är typer av cancer i de vita blodkropparna.

Klassiskt Hodgkins lymfom har specifika proteiner på cellytan som är annorlunda än icke-klassiskt Hodgkins lymfom.

Adcetris används för att behandla avancerat klassiskt Hodgkins lymfom som inte tidigare behandlats. Adcetris ges tillsammans med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin som är andra kemoterapiläkemedel som används för att behandla Hodgkins lymfom.

Adcetris används också som enda läkemedel för att minska sannolikheten för att klassiskt Hodgkins lymfom ska återkomma efter en infusion av dina egna friska stamceller in i din kropp (autolog stamcellstransplantation) hos patienter med vissa riskfaktorer.

Adcetris används också som enda läkemedel för att behandla klassiskt Hodgkins lymfom som har:

- kommit tillbaka efter, eller inte svarat på, en autolog stamcellstransplantation eller
- kommit tillbaka efter, eller aldrig svarat på, minst två tidigare behandlingar och du inte kan få ytterligare kombinationsbehandlingar eller en autolog stamcellstransplantation.

Systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom är en typ av non-Hodgkins lymfom som finns i lymfkörtlarna och/eller i andra delar av kroppen.

Adcetris används för att behandla systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom som inte tidigare behandlats. Adcetris ges tillsammans med cyklofosamid, doxorubicin och prednison som är andra kemoterapiläkemedel som används för att behandla dessa sjukdomstillstånd.

Adcetris används också för att behandla storcelligt anaplastiskt lymfom som:

- inte har svarat på andra typer av cancerbehandlingar eller
- har kommit tillbaka efter tidigare cancerbehandling.

Kutant T-cellslymfom är cancer i en viss typ av vita blodkroppar som kallas T-celler som främst påverkar huden. Adcetris används för behandling av kutant T-cellslymfom när en specifik typ av protein finns på cellernas yta.

Adcetris används för behandling av kutant T cellslymfom hos patienter som tidigare behandlats med minst ett cancerläkemedel via blodet.

## **2. Vad du behöver veta innan du får Adcetris**

### **Använd inte Adcetris**

- om du är allergisk mot brentuximab vedotin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du för närvarande använder bleomycin, ett läkemedel mot cancer.

### **Varningar och försiktighet**

När du först får detta läkemedel eller under behandlingens gång ska du berätta för din läkare om:

- du blir förvirrad, får svårt att tänka, minnesförlust, dimsyn eller nedsatt syn, minskad styrka, minskad kontroll eller känselbortfall i ena armen eller benet, en förändring i sättet att gå eller balansstörningar eftersom detta kan vara symtom på ett allvarligt och potentiellt livshotande tillstånd i hjärnan vilket kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Om du har dessa symtom före behandlingen med detta läkemedel, ska du omedelbart berätta för läkaren om eventuella förändringar av dessa symtom. Du bör också informera din partner eller vårdgivare om din behandling eftersom de kan märka symtom som du inte är medveten om
- du har allvarlig och ihållande buksmärta, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara symtom på ett allvarligt och eventuellt dödligt tillstånd som kallas pankreatit (inflammation i bukspottkörteln)
- du har nyuppkommen eller försämrad andnöd eller hosta eftersom dessa kan vara symtom på en allvarlig och potentiellt dödlig lungkomplikation (pulmonell toxicitet)
- du tar eller tidigare har tagit läkemedel som kan påverka immunsystemet, t.ex. cellgifter eller immunsuppressiva medel
- du har eller tror att du har en infektion. Vissa infektioner kan vara allvarliga och bero på virus, bakterier eller andra orsaker som kan vara livshotande
- det uppstår ett pipande (väsande) ljud när du andas/andnöd, nässelutslag, klåda eller svullnad (tecken på en infusionsreaktion). För mer detaljerad information, se ”Infusionsreaktioner” i avsnitt 4
- du har några problem med förändrad känsel i huden, särskilt i händer eller fötter, t.ex. domningar, stickande eller brännande känsla, smärta, obehag eller svaghet (neuropati)
- du har huvudvärk, känner dig trött, blir yr, ser blek ut (anemi) eller får någon ovanlig blödning eller blåmärken, blöder längre än vanligt efter att du lämnat blodprov eller blöder från tandköttet (trombocytopeni)
- du får frossbrytningar eller skälvningar eller känner dig varm. Du bör kontrollera om du har feber. Feber med lågt antal vita blodkroppar kan vara tecken på en allvarlig infektion
- du får yrsel, minskad urinerings, blir förvirrad, får kräkningar, illamående, svullnad, andfåddhet eller hjärtrytmstörningar (detta kan vara en potentiellt livshotande komplikation som kallas tumörlyssyndrom)
- du upplever influensaliknande symtom följt av smärtsamma röda eller purpurfärgade utslag som sprids och bildar blåsor och omfattande hudavlossning som kan vara livshotande (detta kan vara en allvarlig hudreaktion som kallas Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)



- du har nyuppkommen eller förvärrad magsmärtor, illamående, kräkningar, förstoppning eftersom de kan vara symtom på en allvarlig och potentiellt dödlig mag- eller tarmkomplikation (gastrointestinala komplikationer)
- du har onormala resultat vid undersökning av leverfunktionen eftersom det kan vara orsakat av en allvarlig och potentiellt dödlig leverskada (levertoxicitet). Risken för leverskada när du påbörjar behandling med Adcetris kan öka om du redan har en befintlig leversjukdom eller andra befintliga sjukdomstillstånd samt av vissa läkemedel
- du känner dig trött, behöver urinera ofta, har ökad törst, ökad aptit med oavsiktlig vikt förlust eller irritabilitet (hyperglykemi)
- du har njur- eller leverproblem

För att kontrollera att det är säkert för dig att få detta läkemedel kommer din läkare att ta regelbundna blodprov på dig.

### **Andra läkemedel och Adcetris**

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även örtpreparat och andra receptfria läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Du och din partner måste använda två effektiva preventivmetoder under din behandling med detta läkemedel. Kvinnor måste fortsätta att använda preventivmedel i 6 månader efter den sista dosen Adcetris.

Du bör inte använda detta läkemedel om du är gravid om inte du och läkaren bestämmer att nyttan för dig väger tyngre än den potentiella risken för det ofödda barnet.

Det är viktigt att berätta för din läkare före och under behandlingen om du är gravid, tror att du är gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du ammar bör du diskutera med din läkare om du ska få detta läkemedel.

Män som behandlas med detta läkemedel rekommenderas att frysa in spermaprover för förvaring före behandlingen. Män får rådet att inte bli fäder under behandlingen med detta läkemedel eller under de följande sex månaderna efter den sista dosen.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din behandling kan påverka din körförmåga eller användning av maskiner. Om du inte känner dig bra under behandlingen ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Adcetris innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 13,2 mg natrium (huvudkomponenten i vanligt bordssalt) i varje injektionsflaska. Det motsvarar 0,7 % av rekommenderat maximalt dagligt intag av natrium via kosten för en vuxen person.

## **3. Hur Adcetris kommer att ges**

Om du har några frågor om användning av detta läkemedel ska du fråga läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen.

## Dos och frekvens

Dosen för detta läkemedel beror på din kroppsvikt.

- Den vanliga dosen Adcetris när det ges i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin är 1,2 mg/kg givet varannan vecka i 6 månader.
- Den vanliga dosen Adcetris när det ges i kombination med cyklofosamid, doxorubicin och prednison är 1,8 mg/kg givet var 3:e vecka under cirka 4–6 månader.

Se bipacksedeln för dessa läkemedel som ges i kombination med Adcetris om du vill ha mer information om deras användning och effekt. Efter den första dosen Adcetris i kombination med kemoterapi kan det hända att läkaren också ger dig ett läkemedel för att förhindra eller lindra neutropeni (minskat antal vita blodkroppar), eftersom neutropeni kan öka risken för infektioner. Tala om för läkaren om du har problem med njurar eller lever eftersom läkaren kan minska din startdos eller eventuellt inte rekommenderar Adcetris.

- Den vanliga dosen Adcetris när det ges som enda läkemedel är 1,8 mg/kg en gång var 3:e vecka under maximalt ett år. Om du har lever- eller njurproblem kan din läkare sänka startdosen till 1,2 mg/kg.

Adcetris ska endast ges till vuxna. Det är inte avsett för användning på barn.

## Hur Adcetris ges

Detta läkemedel ges till dig i en ven (intravenöst) som en infusion. Det ges av din läkare eller sjuksköterska under 30 minuter. Din läkare eller sjuksköterska kommer också att övervaka dig under och efter infusionen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### Infusionsreaktioner

Läkemedel av denna typ (monoklonala antikroppar) kan leda till infusionsreaktioner såsom:

- utslag
- andnöd
- svårt att andas
- hosta
- tryck över bröstet
- feber
- ryggsmärta
- frossbrytningar
- huvudvärk
- sjukdomskänsla (illamående) eller illamående (kräkning).

Infusionsreaktioner av detta läkemedel kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer.

I allmänhet uppträder dessa typer av reaktioner inom minuter till flera timmar efter att infusionen slutförts. De kan dock utvecklas mer än flera timmar efter infusionen, men detta är ovanligt. Dessa infusionsreaktioner kan vara allvarliga eller t.o.m. dödliga (s.k. anafylaktisk reaktion). I vilken omfattning infusionsrelaterade reaktioner av detta läkemedel är allvarliga eller dödliga är inte känt.

Du kan få andra läkemedel, t.ex.

- antihistaminer, kortikosteroider eller paracetamol  
för att lindra några av reaktionerna ovan om du redan har upplevt dem när du fått denna typ av läkemedel.

Om du tror att du har haft en liknande reaktion tidigare, berätta för din läkare INNAN du får detta läkemedel.

Om du utvecklar infusionsreaktioner (enligt ovan) kan din läkare sluta ge dig detta läkemedel och börja stödjande behandling.

Om infusionen påbörjas igen kan läkaren öka den tid under vilken din infusion ges så att du tolererar den bättre.

**Berätta omedelbart för läkaren om du upptäcker något av följande symtom eftersom en del av dem kan vara tecken på ett allvarligt eller potentiellt dödligt tillstånd:**

- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har symtom som förvirring, svårt att tänka, minnesförlust, dimsyn eller nedsatt syn, minskad styrka, minskad kontroll eller känselbortfall i ena armen eller benet, en förändring i sättet att gå eller balansstörningar (för mer detaljerad information, se avsnitt 2) (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- symtom på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) såsom allvarlig och ihållande buksmärta, med eller utan illamående och kräkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- andfåddhet och hosta (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- influensaliknande symtom följt av smärtsamma röda eller purpurfärgade utslag som sprids och bildar blåsor och omfattande hudavlossning (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- förändrad känsel, särskilt i huden, domningar, stickande känsla, obehag, brännande känsla, svaghet eller smärta i händer eller fötter (neuropati, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- svaghetskänsla (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- förstoppning (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- diarré, kräkning (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- frossbrytningar eller skälvnningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- trötthetskänsla, behöver urinera ofta, ökad törst, ökad aptit med oavsiktlig viktförlust och irritabilitet (detta kan vara tecken på hyperglykemi, vilket kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- ovanlig blödning eller blåmärken, blöder längre än vanligt efter att du lämnat blodprov eller blödning från tandköttet (detta kan vara tecken på trombocytopeni, vilket kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- huvudvärk, yrsel, ser blek ut (detta kan vara tecken på anemi, vilket kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Du kan uppleva följande biverkningar:

Följande biverkningar har rapporterats när Adcetris ges som enda läkemedel:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal vita blodkroppar
- infektion i övre luftvägarna
- viktminskning
- infektion
- illamående
- buksmärta
- klåda
- muskelsmärta
- ledsmärta eller smärtande svullna leder

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- lunginflammation
- ömma gräddgula upphöjda utslag i munnen (muntorsk)

- minskat antal blodplättar
- yrsel
- blåsor som kan bilda sårskorpor
- förhöjd blodsockernivå
- förhöjda levervärden
- ovanlig hårförlust eller hårförtunning

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- tumörlyssyndrom – ett potentiellt livshotande tillstånd; du kan få yrsel, minskad urinering, förvirring, kräkning, illamående, svullnad, andnöd eller störningar av hjärtrytmen.
- ny eller återkommande infektion med cytomegalovirus (CMV)
- infektion i blodet (sepsis) och/eller septisk chock (en livshotande form av sepsis)
- Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys - en sällsynt, allvarlig störning då du kan få influensaliknande symtom följt av smärtsamt och rött eller purpurfärgat utslag som sprids och bildar blåsor och omfattande hudavlossning.
- minskat antal vita blodkroppar med samtidig feber
- skada på nerverna och nervskidorna (demyeliniserande polyneuropati).

Följande biverkningar har rapporterats när Adcetris ges i kombination med kemoterapi:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal blodplättar
- minskat antal vita blodkroppar samtidigt med feber
- infektion i övre luftvägarna
- viktminskning
- infektion
- illamående
- buksmärtor
- onormalt håravfall eller tunnare hår
- muskelvärk
- ledvärk eller smärtande svullna leder
- yrsel
- nedsatt aptit
- svårighet att sova
- skelettsmärta
- blåsor som kan bilda sårskorpor.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- infektion i blodet (sepsis eller blodförgiftning) och/eller septisk chock (en livshotande form av sepsis); lunginflammation
- sår eller inflammation i munnen
- ömma, gulaktiga, upphöjda fläckar i munnen (torsk)
- klåda
- förhöjt blodsocker
- förhöjda levervärden.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- tumörlyssyndrom – ett potentiellt livshotande tillstånd med symtom som yrsel, minskade urinmängder, förvirring, kräkningar, illamående, svullnad, andfåddhet och störd hjärtrytm
- Stevens-Johnson syndrom – en sällsynt och allvarlig sjukdom med influensaliknande symtom följt av smärtsamt rött eller lila hudutslag som sprider sig, samt blåsor och stora områden med avlossnad hud
- ny eller återkommande infektion med cytomegalovirus (CMV).

Om du är en äldre patient (65 år eller äldre) kan du oftare drabbas av allvarliga biverkningar.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Adcetris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionsflaskan och ytterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

**Oöppnad injektionsflaska:** Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**Rekonstituerad/utspädd lösning:** Ska användas omedelbart eller förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) och användas inom 24 timmar.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några partiklar eller någon missfärgning före administreringen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Läkaren eller sjuksköterskan kasserar detta läkemedel. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är brentuximab vedotin. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg brentuximab vedotin. Efter rekonstitutionering innehåller varje ml lösning 5 mg Adcetris.
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat,  $\alpha,\alpha$ -trehalosdihydrat och polysorbat 80. Se avsnitt 2 för ytterligare information om natrium.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Adcetris är en vit till benvit kaka eller pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas.

Varje förpackning av Adcetris innehåller en injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Takeda Nycomed AS  
Tlf: +47 6676 3030  
infonorge@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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorligt godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

**Spårbarhet**

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

**Kassering**

Adcetris är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**Instruktioner för rekonstituering**

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

1. Rikta strålen mot injektionsflaskans vägg och inte direkt mot kakan eller pulvret.
2. Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen. SKAKA INTE.

3. Den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan är en klar till lätt opalescent färglös lösning med ett slutligt pH på 6,6.
4. Den rekonstituerade lösningen ska inspekteras visuellt för främmande partiklar och/eller missfärgning. Om endera observeras ska läkemedlet kasseras.

### **Färdigställande av infusionslösning**

Lämplig mängd rekonstituerad Adcetris måste dras upp ur injektionsflaskan/-flaskorna och injiceras i en infusionspåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,4–1,2 mg/ml Adcetris.

Den rekommenderade spädningsvolymen är 150 ml.

Rekonstituerad Adcetris kan också spädas i glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion eller Ringer-laktat lösning för injektion.

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

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

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

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

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



#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll för den ålagda slutliga icke-interventionella PASS-studierapporten för det/de läkemedel som nämns ovan, är CHMP:s vetenskapliga slutsatser följande: För närvarande beskrivs följande beträffande säkerhetsprofilen hos äldre patienter behandlade med brentuximab vedotin i monoterapi i avsnitt 4.8 i produktresumén: "Säkerhetsprofilen hos äldre patienter var i linje med den hos vuxna patienter". Baserat på information från MAH anses inte detta uttalande vara tillräckligt. Förekomsten av pneumoni, febril neutropeni och neutropeni visade sig skilja avsevärt för patienter  $\geq 65$  år jämfört med patienter  $< 65$  år. Som även nämns av MAH, är hög ålder en viktig riskfaktor för bland annat förekomst av neutropeni och febril neutropeni. Därför, med hänsyn till tillgängliga data beträffande den slutliga PASS-studierapporten, ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen var motiverade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandena för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för resultaten av studien för det/de läkemedel som nämns ovan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet för detta/dessa läkemedel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP anser att villkoren för godkännandena för försäljning för det/de läkemedel som nämns ovan ska ändras.