



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab Vedotin.

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

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

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält etwa 13,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin sollte unter der Aufsicht eines in der An-

wendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

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

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzep-

tabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT sollte die Behandlung mit ADCETRIS begonnen werden, sobald nach klinischer Einschätzung die Erholung von der ASCT eingetreten ist. Diese Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

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

Periphere Neuropathie

Die Tabelle 2 auf Seite 2 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ab einem Alter von 65 und älter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE ^a])	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (< 1500 – 1000/mm ³ < 1,5 – 1,0 × 10 ⁹ /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 3 (< 1.000 – 500/mm ³ < 1,0 – 0,5 × 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen ^b . Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden.

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

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



Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

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

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können

gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximab Vedotin Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.

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

Pankreatitis

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

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

Pulmonale Toxizität

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

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen) und Herpes zoster sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.

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

Tumorlysesyndrom

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

Periphere Neuropathie

Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann eine sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel.

Bei den Patienten der Phase-2-Pivotalstudien (SG035-0003 und SG035-0004) betrug die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie 24 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 56 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei einer Mehrzahl (83 %) der Patienten die Sympto-



me der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 17 % zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 13 % zu einer Dosisreduktion und bei 21 % der Patienten wurde die Dosierung verzögert.

Die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, betrug 48 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 69 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung war bei der Mehrheit der Patienten, die wiederholt behandelt worden waren und bei denen eine behandlungsbedingte periphere Neuropathie (80 %) aufgetreten war, eine Besserung oder Heilung ihrer Symptome der peripheren Neuropathie eingetreten. Periphere Neuropathie führte bei 21 % der erneut behandelten Patienten zum Absetzen und bei 34 % zu einer Dosisanpassung.

In der Phase-3-Population hatten sich zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei einer Mehrzahl der Patienten (85 %) im Brentuximab-Vedotin-Arm die Symptome der peripheren Neuropathie gebessert oder waren verschwunden. Bei 23 % der Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 29 % zu einer Dosisreduktion, und bei 22 % der Patienten wurde die Gabe der nächsten Dosis verzögert.

Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximab Vedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Toxizität

Unter Brentuximab Vedotin können Grad 3 oder Grad 4 Anämie, Thrombozytopenie und anhaltende (≥ 1 Woche) Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Wenn sich eine Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie entwickelt, siehe Abschnitt 4.2.

Febrile Neutropenie

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

Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet. Wenn ein SJS oder TEN auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximab Vedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Gastrointestinale Komplikationen

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

Hepatotoxizität

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

Hyperglykämie

In klinischen Studien wurde bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

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

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Eine Dosis enthält maximal 2,1 mmol (47 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigem Alter

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

Brentuximab Vedotin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ADCETRIS basiert auf den verfügbaren Daten klinischer Studien, dem Named Patient Programm (NPP) und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten der unten und in Tabelle 3 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.

ADCETRIS wurde in zwei Phase-2-Studien bei 160 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL als Monotherapie angewendet. Die mediane Anzahl der Zyklen betrug 9 bei den Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL und 7 bei den Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. Außerdem wurde ADCETRIS in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie bei 167 von 329 Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT als Monotherapie angewendet. Die mediane Anzahl verabreichter Zyklen betrug in beiden Studienarmen 15.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen traten bei Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, sehr häufig auf (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen in der Phase-2-Pivotalstudien- und der Phase-3-Studienpopulation waren Herpes zoster und Herpes simplex.

Schwerwiegende Nebenwirkungen in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation waren: Pneumonie, akutes Atemnotsyndrom, Kopfschmerzen, Neutropenie, Thrombozytopenie, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Fieber, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Hyperglykämie, demyelinisierende Polyneuropathie, Tumor-

lyse-Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation waren: periphere sensorische Neuropathie, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie und Husten. Weitere Nebenwirkungen, die ebenfalls mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ beobachtet wurden, waren Erbrechen und Fieber in den Phase-2-Studien und periphere motorische Neuropathie in der Phase-3-Population.

In der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation führten Nebenwirkungen bei 23 % bzw. 32 % der Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, zum Abbruch der Behandlung. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung in zwei oder mehr Patienten in der Phase-2-Pivotalstudien- oder der Phase-3-Studienpopulation führten, waren periphere sensorische Neuropathie und periphere motorische Neuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie, die rezidivierende Hodgkin Krankheit, Erbrechen und akutes Atemnotsyndrom. Auch Parästhesien führten bei zwei oder mehr Patienten in der pivotalen Phase-2- oder der Phase-3-Studienpopulation zum Abbruch der Behandlung.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3 auf Seite 5). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie führte bei 14 % bzw. 22 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- bzw. der Phase-3-Studienpopulation dazu, dass die Verabreichung der nächsten Dosis verzögert wurde.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. In der Phase-2-Population war die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die ≥ 7 Tage dauerte.

Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Population trat bei 22 % der Patienten Neutropenie vom Schweregrad 3 auf und bei 7 % Neutropenie vom Schweregrad 4. Bei keinem der Patienten musste aufgrund der Neutropenie die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Schwerwiegende Infektionen traten im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Population bei 9 % der Patienten auf. Es wurden keine Fälle von Bakteriämie, Sepsis oder septischem Schock im Brentuximab-Vedotin-Arm beobachtet.

Periphere sensorische Neuropathie gab bei 13 % bzw. 16 % der Patienten in der Phase-2- bzw. der Phase-3-Population Anlass zu Dosisverzögerungen. Zusätzlich dazu führten periphere motorische Neuropathie und Infektionen der oberen Atemwege jeweils bei 6 % der Phase-3-Population zu Dosisverzögerungen.

Periphere sensorische Neuropathie gab bei 9 % bzw. 22 % der Patienten in der Phase-2- bzw. der Phase-3-Population Anlass zu Dosisreduktionen. Zusätzlich dazu führte eine periphere motorische Neuropathie bei 6 % der Phase-3-Population zu Dosisverzögerungen. 90 % der Patienten der Phase 2-Studien und 68 % der Patienten in der Phase-3-Studie blieben während der Behandlung bei der empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg.

Bei Patienten in der Phase-2-Population, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mittlere Nachverfolgungszeit (Median) von Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 48,9 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 83 % der 89 Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, einige der Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Die mittlere Zeit (Median) von Beginn bis zum Verschwinden oder der Verbesserung aller Ereignisse betrug 16 Wochen (Bereich von 0,3 Wochen bis 106,6 Wochen).

Bei denjenigen Patienten aus der Phase-3-Population, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Nachverfolgungszeit ab dem Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 98 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 85 % der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Verschwinden oder der Verbesserung der peripheren Neuropathie-Ereignisse 23,4 Wochen (Bereich von 0,1 Wochen bis 138,3 Wochen).

IRR traten bei 11 % bzw. 15 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation auf. Die unerwünschten Ereignisse, die in einer der beiden Po-



Tabelle 3: Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Sepsis/septischer Schock, Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex
Gelegentlich	Orale Candidiasis, Pneumocystis-jiroveci Pneumonie, Staphylokokken-Bakteriämie
Häufigkeit nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Häufigkeit nicht bekannt	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
Häufig	Schwindel, demyelinisierende Polyneuropathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen
Gelegentlich	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Haarausfall, Juckreiz
Häufig	Hautausschlag
Selten	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie
Häufig	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen ^b
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust

^a Zu den Begriffen, die unter der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet wurden, gehören Sepsis/septischer Schock, Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Lungenentzündung.

^b Zu den Begriffen, die unter IRR berichtet wurden, gehörten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten.

pulationen (Phase 2 oder Phase 3) am häufigsten mit IRR assoziiert waren, waren gering- bis mittelgradig ausgeprägt (Schweregrad 1 oder 2). Hierzu zählten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten.

Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können

unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Febrile Neutropenie wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosiseskalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximab Vedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.

Immunogenität

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL wurden in zwei Phase-2-Pivotalstudien alle 3 Wochen mit einem empfindlichen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab Vedotin getestet. Patienten aus der Phase-3-Studie, mit HL und erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT, wurden ebenfalls getestet. Etwa 7 % der Patienten in den Phase-2-Studien und 6 % der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Studie entwickelten dauerhaft Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA; *anti-drug antibodies*). Bei zwei Patienten in den Phase-2-Studien und zwei Patienten in der Phase-3-Studie traten Nebenwirkungen auf, die IRR entsprachen und die zum Abbruch der Behandlung führten.

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

Wiederholungsbehandlung

Eine erneute Behandlung mit ADCETRIS wurde bei 21 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL und bei 8 Patienten mit rezidiviertem sALCL durchgeführt. Die mittlere Anzahl der Zyklen betrug 7 (Bereich 2–37 Zyklen) (siehe Abschnitt 5.1). Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS behandelt wurden, entsprach denen, die in den kombinierten Phase-2-Pivotalstudien beobachtet wurden, mit Ausnahme der peripheren motorischen Neuropathie, die eine höhere Häufigkeit (28 % gegenüber 9 % in den Phase-2-Pivotalstudien) aufwies und die in erster Linie Grad 1 oder 2 war. Die Patienten zeigten auch eine höhere Häufigkeit von Gelenkschmerzen, Anämie Grad 3 und Rückenschmerzen im Vergleich zu den Patienten, die in den kombinierten Phase-2-Pivotalstudien beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.



4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC12

Wirkmechanismus

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

Bei klassischem HL und sALCL ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus. Diese Eigenschaften machen aus CD30 ein Ziel für eine therapeutische Intervention. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximab Vedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem HL und sALCL mit und ohne vorausgegangener autologen Stammzelltransplantation.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Von 52 Patienten, die alle 3 Wochen 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1-Studie

zur kardiologischen Verträglichkeit erhielten, waren sechszwanzig (46) Patienten mit CD30-exprimierenden malignen hämatologischen Erkrankungen auswertbar. Das primäre Ziel bestand darin, die Wirkung von Brentuximab Vedotin auf die kardiale ventrikuläre Repolarisation zu beurteilen. Die vorher festgelegte primäre Analyse war die QTc-Veränderung vom Ausgangswert gemessen zu mehreren Zeitpunkten in Zyklus 1.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hodgkin-Lymphom

Studie SG035-0003

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie wurde in einer zulassungsrelevanten offenen, einarmigen, multizentrischen Studie bei 102 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL untersucht. Siehe Tabelle 4 unten für eine Zusammenfassung der Baseline Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

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

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

Nach der IRF-Beurteilung lag die objektive Ansprechrate (ORR) bei 75% (76 von 102 Patienten in der Intent-to-Treat [ITT]-Population), und in 94% der Patienten wurde eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Eine komplette Remission (CR) wurde bei 33% (34 von 102 Patienten in der ITT-Gruppe) erzielt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 40,5 Monate (die mittlere Beobachtungszeit [Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt] ab der ersten Dosis betrug 35,1 Monate [von 1,8 bis 72,9 + Monate]). Das erwartete Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 41% (95% CI [31%, 51%]). Die Beurteilung der Prüfarzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. 8 der behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 5 auf Seite 7.

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 64% der HL Patienten, die mit Brentuximab Vedotin innerhalb der klinischen Studie SG035-0003 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangenen Therapie.

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

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

Analyse der Patientenmerkmale ergab ein Versagen von mehreren vorangegangenen Chemotherapien (Median 3 in einem Bereich von 1–7) vor der ersten Gabe von

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL

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

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



Tabelle 5: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin behandelt wurden

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

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

^b Nicht abschätzbar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale zu Beginn der Phase-3-Studie zu HL nach ASCT

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

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

^b Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung.

Brentuximab Vedotin. Neunundfünfzig Prozent (59%) der Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Grad III oder IV).

Die Ergebnisse dieser Phase I Studien und die Erfahrungen aus dem NPP zeigten, dass bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation ein klinisch relevantes Ansprechen erreicht werden kann. Dies wurde durch eine von Studienärzten beurteilte objektive Ansprechrates von 54 % und einer kompletten Remission von 22 % nach im Mittel 5 Zyklen von Brentuximab Vedotin belegt.

Studie SGN35–005

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, zweiarmigen, multizentrischen Studie bei 329 Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT untersucht. Patienten mit bekannter zerebraler/meningealer Erkrankung, einschließlich PML in der Vorgeschichte, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Merkmale der Patientenpopulation sind in Tabelle 6 aufgeführt. Von den 329 Patienten wurden per Randomisierung 165 Patienten dem Verum- und 164 dem Placeboarm zugeteilt. In der Studie erhielten die Patienten planmäßig ihre erste Dosis nach der Erholung von der ASCT (30–45 Tage nach der ASCT). Die Patienten erhielten 1,8 mg/kg ADCETRIS oder entsprechendes Placebo intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen für bis zu 16 Zyklen.

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

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

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 7 auf Seite 8 aufgeführt. Der primäre Endpunkt des PFS wurde erreicht. Hier bestand ein Unterschied im medianen PFS von 18,8 Monaten zugunsten des Verum-Behandlungsarms.

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



Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin behandelt wurden

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

a. Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die mediane Nachverfolgungszeit für beide Studienarme 30 Monate [Bereich 0–50].
b. Für den Parameter PFS nach Prüfarzt wurde kein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.

Tabelle 8: Zusammenfassung des PFS nach IRF sowie des OS, jeweils nach Zahl der Risikofaktoren, in der Phase-3-Studie zu HL nach ASCT

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

a. Todesfall ohne vorherige Progression und mit höchstens einem ausgefallenen Untersuchungstermin.
b. Beschreibt Ergebnisse aus einer nicht-stratifizierten Analyse.
c. Als Ereignisse zählen Todesfälle aller Ursachen.

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

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

Post-hoc- Risikofaktoranalysen

In *post-hoc*-Analysen wurde die Auswirkung eines erhöhten Risikos (Zahl der Risikofaktoren) auf den klinischen Nutzen untersucht (Tabelle 8). Die repräsentativen Risikofaktoren für diese Analyse waren:

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

- B-Symptomatik bei Rezidivierung vor der ASCT.
- Zwei oder mehr vorausgehende Salvage-Therapien.

Die Ergebnisse der *post-hoc*-Analysen deuten auf einen größeren klinischen Nutzen bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hin, wobei zwischen den einzelnen Risikofaktoren keine Unterschiede bestehen. Bei Patienten mit nur einem Risikofaktor für Rezidivierung und Progression war kein Nutzen beim PFS oder OS festzustellen.

Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse (3 Jahre Nachverfolgungszeit) betrug bei den Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren die Hazard Ratio des PFS nach IRF 0,49 (95 % CI [0,34; 0,71]) und die Hazard Ratio des PFS nach Prüfarzt 0,41 (95 % CI [0,29; 0,58]) (siehe Abbildung 1 und 2 auf Seite 9).

Studie SGN35-006 (Studie zur Wiederholungsbehandlung)

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

Systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom

Studie SG035-0004

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie wurde in einer offenen, einarmigen, multizentrischen Studie bei 58 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL untersucht. Siehe Tabelle 9 auf Seite 9 unten für eine Zusammenfassung der Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

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

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

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



Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS nach IRF bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

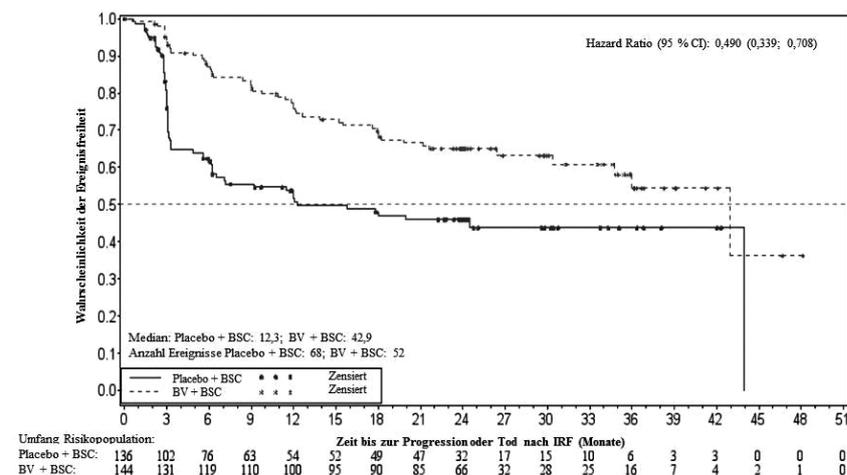


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des PFS nach Prüfarzt bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

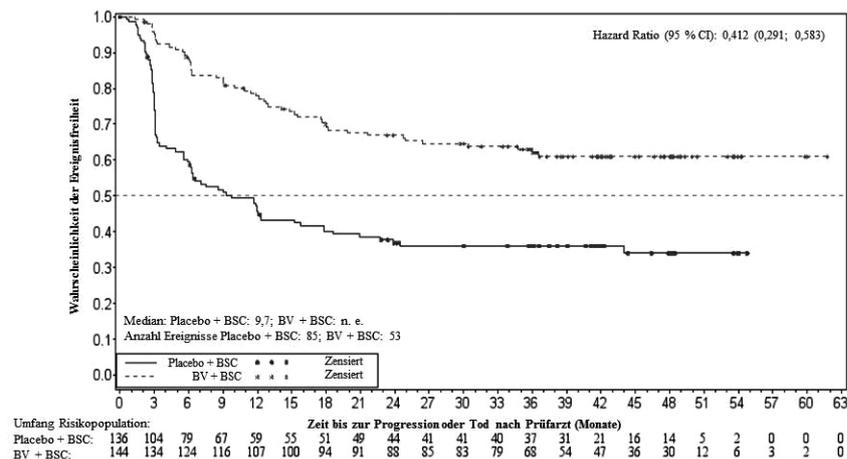


Tabelle 9: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL

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

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

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

und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Die objektive Ansprechrate betrug nach der IRF-Beurteilung 86 % (50 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe). In 59 % (34 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe) wurde eine komplette Remission und in 97 % der Patienten eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Das geschätzte 36-Monats-Gesamtüberleben betrug 63 % [die mittlere Beobachtungszeit (Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt) ab der ersten Dosis betrug 33,4 Monate]. Die Beurteilung der Prüfarzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. Von den behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erhielten 9 eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) und 7 eine autologe Stammzelltransplantation. Für weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 10 auf Seite 10.

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 69 % der sALCL Patienten, die mit Brentuximab Vedotin innerhalb der klinischen Studie SG035-0004 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangenen Therapie.

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

Studie SGN35-006 (Studie zur Wiederholungsbehandlung)

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADCETRIS eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und der Behandlung des anaplastischen großzelligen Lymphoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.



Tabelle 10: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem sALCL bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin behandelt wurden

Bestes klinisches Ansprechen (n = 58)	IRF n (%)	95 % CI
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Komplette Remission (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Partielle Remission (PR)	16 (28)	Nicht zutreffend
Gesamtansprechrate (CR + PR + Krankheitsstabilisierung)	52 (90)	78,8; 96,1
Ansprechdauer	Median nach IRF	95 % CI
Objektive Ansprechrate (CR + PR) ^a	13,2	5,7; NA ^b
Komplette Remission (CR)	Nicht erreicht	13,0; NA
Gesamtüberleben	Median	95 % CI
Median	Nicht erreicht ^c	21,3, NA

^a Die Ansprechdauer lag zwischen 0,1+ Monaten bis 21,7+ Monaten, die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 11,8 Monate für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten.

^b Nicht abschätzbar.

^c Das geschätzte 36-Monats-Gesamtüberleben betrug 63 % [die mittlere Beobachtungszeit (Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt) ab der ersten Dosis betrug 33,4 Monate].

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

sentlichen Einfluss auf den systemischen Effekt von MMAE hat.

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

Verteilung

In vitro wurde MMAE zu 68–82 % an humane Plasmaproteine gebunden. Es ist unwahrscheinlich, dass MMAE stark protein-gebundene Arzneimittel verdrängt oder von diesen aus der Bindung verdrängt wird. In vitro war MMAE ein Substrat von P-gp und in klinischen Konzentrationen kein Inhibitor von P-gp.

Beim Menschen lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen des ADC im Steady-State bei etwa 6–10 l. Basierend auf populationspharmakokinetischen Schätzungen betragen das typische zentrale und periphere Verteilungsvolumen von MMAE 7,37 l bzw. 36,4 l.

Biotransformation

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

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

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

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

Elimination

Das ADC wird mit einer geschätzten typischen CL und Halbwertszeit von 1,457 l/Tag bzw. 4–6 Tagen eliminiert.

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

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

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter teil, um bestimmen zu können, ob sich diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich verhalten.



Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von unter 18 Jahren teil, um bestimmen zu können, ob sich ihr PK-Profil von erwachsenen Patienten unterscheidet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Auswirkungen von Brentuximab Vedotin auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht im Menschen untersucht. Allerdings weisen die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Ratten, denen wiederholt Dosen von Brentuximab Vedotin verabreicht wurden, auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit hin. Testikuläre Atrophie und Degeneration waren nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Phase teilweise reversibel. Brentuximab Vedotin verursachte Embryo-fetale Letalität bei trächtigen weiblichen Ratten.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitratdihydrat
α, α-Trehalosedihydrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Vorschriften für die sachgerechte Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel ist eine aseptische Vorgehensweise einzuhalten.

Anleitung zur Rekonstitution

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml rekonstituiert werden. Jede Durchstechflasche enthält eine 10%ige Überfüllung, resultierend in 55 mg ADCETRIS pro Durchstechflasche und einer Gesamtrekonstitutionsmenge von 11 ml.

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

Zubereitung der Infusionslösung

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

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

Formel 1

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

Formel 2

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

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

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

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

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

Bestimmung der Dosis:

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

Siehe Formel 1.

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

Berechnung der Zahl der benötigten ADCETRIS Durchstechflaschen:

Siehe Formel 2 und Tabelle 8 auf Seite 12.

Entsorgung

ADCETRIS ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/794/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung:
25. Oktober 2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:
10. September 2015



10. STAND DER INFORMATION

24. Juni 2016

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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

Tabelle 11: Beispielberechnungen für Patienten mit einem Gewicht von 60 kg bis 120 kg, die die empfohlene Dosis von 1,8 mg/kg ADCETRIS erhalten.

Gewicht des Patienten (kg)	Gesamtdosis = Gewicht des Patienten multipliziert mit der empfohlenen Dosis [1,8 mg/kg ^a]	Zu verdünnendes Gesamtvolumen ^b = Gesamtdosis geteilt durch die Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche [5 mg/ml]	Anzahl der benötigten Durchstechflaschen = Zu verdünnendes Gesamtvolumen geteilt durch das Gesamtvolumen pro Durchstechflasche [10 ml/Durchstechflasche]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 Durchstechflaschen
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 Durchstechflaschen
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 Durchstechflaschen
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 Durchstechflaschen

- ^a Für eine reduzierte Dosis verwenden Sie 1,2 mg/kg für die Berechnungen.
- ^b In 150 ml Verdünnungslösung verdünnen und alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreichen.
- ^c Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden.
- ^d Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

Art.-Nr. 1107100937

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt