

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADCETRİS 50 mg IV infüzyonluk çözelti konsantresi için toz içeren flakon
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Her bir flakon 50 mg brentuximab vedotin içerir.

Kullanıma hazırlandıktan sonra (bkz. bölüm 6.6), her mL'si 5 mg brentuximab vedotin içerir.

ADCETRİS, antimikrotübül ajan monometil auristatin E'ye (MMAE) kovalent bağlı bir CD30 güdümlü monoklonal antikordan (Çin hamsteri over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen rekombinant kimerik immünoglobulin G1 [IgG1]) oluşan bir antikor-ilac konjüгатıdır.

Yardımcı madde:

Sodyum sitrat dihidrat 56,1 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi tozu.

Beyaz ila kırık beyaz kek veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hodgkin lenfoma (HL)

ADCETRİS, Evre IV CD30 pozitif klasik Hodgkin lenfoma tanısı konmuş olan hastalardan;

- 60 yaş üzerinde olup, nöropatisi bulunmayan IPS $\geq$ 4 olgularda,
- 18 yaş üzerinde olup, bleomisin kullanımının kontrendike olduğu (örneğin, mevcut pulmoner komorbidite) belgelendirilmiş hastalarda ilk seri tedavide doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin ile kombine kullanımda endikedir (bkz bölüm 4.2 ve 5.1).

ADCETRİS,

1. Ototog kök hücre nakli (ASCT) sonrasında veya
2. ASCT'nin ya da çoklu ajan içeren kemoterapinin tedavi seçeneği olmadığı durumda en az iki seri tedavi sonrasında nükseden veya tedaviye dirençli CD30 pozitif Hodgkin lenfomalı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

ADCETRİS, otolog kök hücre nakli sonrasında nüks veya progresyon riski artan CD30 pozitif Hodgkin lenfomalı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz bölüm 5.1).

Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (sALCL) ve diğer CD30 pozitifliği olan periferik T-hücreli lenfomalar (PTCL)

ADCETRİS, kombinasyon kemoterapisi ve/veya otolog kök hücre transplantasyonuna cevapsızlık veya nüks gelişen CD30+ sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde endikedir.

ADCETRİS, yetişkin hastalarda önceden tedavi edilmemiş sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma veya anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma ve spesifiye edilemeyen periferik T-hücreli lenfomalar da dahil diğer CD30 pozitifliği olan periferik T-hücreli lenfomaların tedavisinde siklofosamid, doksorubisin ve prednizon ile kombine kullanımda endikedir (bkz bölüm 5.1).

Kütanöz T-hücreli lenfoma (CTCL)

ADCETRİS, kütanöz T-hücreli lenfoma tanısı konmuş olan ve malign hücrelerde $\geq 5\%$ oranında CD30 pozitifliği belirlenen olgularda, topikal tedavi seçeneklerinin tüketildiği vb. en az 2 seri sistemik tedavi (beksaroten, interferon, ekstrakorporeal fotoferez, metotreksat) ile birlikte elektron beam radyoterapi uygulanmış olan veya yukarıda belirtilen tedaviler uygulanmış olup elektron beam radyoterapi için uygun olmayan relaps veya refrakter hastaların tedavisinde endikedir (bkz bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ADCETRİS, anti-kanser ajanlarının kullanımında deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Önceden Tedavi Edilmemiş Hodgkin lenfoma

Kemoterapi ile kombinasyon halinde (doksorubisin [A], vinblastin [V] ve dakarbazin [D] [AVD]) önerilen doz, her bir siklusun 28 gün olduğu toplam 6 siklus süren bir tedavide her bir siklusun 1. ve 15. günlerinde 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1.2 mg/kg'dır (bkz. bölüm 5.1).

Kombinasyon tedavisi alan, daha önce tedavi edilmemiş Hodgkin lenfomalı tüm hastaların tedavisi için ilk dozdan başlayarak büyüme faktörü (G-CSF) ile desteklenen primer profilaksi önerilmektedir. (bkz. bölüm 4.4.).

Hodgkin lenfomalı (HL) hastaların birinci basamak tedavisinde ADCETRİS ile birlikte verilen kemoterapi ajanlarının kısa ürün bilgilerine (KÜB) bakınız.

Nüks veya progresyon riski artan Hodgkin lenfoma (HL)

Önerilen doz, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,8 mg/kg'dır.

ADCETRİS tedavisine, klinik yargıya göre, otolog kök hücre nakline bağlı iyileşme sürecinden sonra

başlanmalıdır. Bu hastalar 16 sıklusa kadar tedavi almalıdır (bkz. bölüm 5.1.)

Nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma (HL)

Önerilen doz, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,8 mg/kg'dır.

Daha önce ADCETRİS tedavisine yanıt veren hastalar için tavsiye edilen başlangıç dozu her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1,8 mg/kg'dır. Alternatif olarak, tedavi tolere edilmiş en son doz ile başlatılabilir (bkz. bölüm 5.1).

Hastalık progrese olana ya da kabul edilemez düzeyde toksisite meydana gelene kadar tedaviye devam edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Stabil hastalığa ya da daha iyi düzeye ulaşan hastalar en az 8 siklus ve en fazla 16 siklus (yaklaşık 1 yıl) tedavi almalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Nükseden veya tedaviye dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (sALCL)

Önerilen doz, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,8 mg/kg'dır.

Daha önce ADCETRİS tedavisine yanıt veren hastalar için tavsiye edilen başlangıç dozu her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1,8 mg/kg'dır. Alternatif olarak, tedavi tolere edilmiş en son doz ile başlatılabilir (bkz. bölüm 5.1).

Hastalık progrese olana ya da kabul edilemez düzeyde toksisite meydana gelene kadar tedaviye devam edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Stabil hastalığa ya da daha iyi düzeye ulaşan hastalar en az 8 siklus ve en fazla 16 siklus (yaklaşık 1 yıl) tedavi almalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Kutanöz T-hücreli lenfoma (CTCL)

Önerilen doz, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,8 mg/kg'dır. CTCL'si olan hastalara 16 sıklusa kadar uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Önceden tedavi edilmemiş sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (sALCL) ve diğer CD30 pozitifliği olan periferik T-hücreli lenfomalar (PTCL)

Kemoterapi ile kombinasyon tedavisinde (siklofosfamid [C], doksorubisin [H] ve prednizon [P] [CHP]) tavsiye edilen doz, 3 haftada bir 6 ila 8 siklus olarak, en fazla 180 mg olacak şekilde, 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1.8 mg/kg'dır (Bkz. bölüm 5.1)

Kombinasyon tedavisi alan, daha önce tedavi edilmemiş tüm sALCL ve diğer CD30 pozitiflik belirlenen PTCL hastalarının tedavisi için ilk dozdan itibaren büyüme faktörü (G-CSF) ile desteklenen primer profilaksi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

Daha önce tedavi edilmemiş sALCL ve diğer CD30 pozitiflik belirlenen PTCL hastaları için ADCETRİS ile birlikte uygulanan kemoterapi ajanlarının kısa ürün bilgilerine bakınız.

Genel

Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır
(bkz. bölüm 6.6).

Bu tedavinin her bir dozunun uygulanmasından önce tam kan sayımı izlemi yapılmalıdır
(bkz. bölüm 4.4).

Hastalar, infüzyon sırasında ve sonrasında izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Doz ayarlamaları

Nötropeni

Eğer tedavi sırasında nötropeni gelişirse, bu durum dozlar ertelenerek giderilmelidir. Sırasıyla monoterapi ve kombinasyon terapisinde uygun doz uygulaması önerileri için aşağıda, Tablo 1 ve Tablo 2'ye bakınız (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Tablo 1: Monoterapi olarak nötropeni için doz uygulaması önerileri

Nötropenin şiddet derecesi (belirti ve semptomlar [kısaltılmış CTCAE ^a tanımı])	Doz uygulaması programında düzenleme
Derece 1 (<LLN - 1500/mm ³ <LLN - 1,5 x 10 ⁹ /L) veya Derece 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L)	Aynı doza ve doz programına devam edilir
Derece 3 (<1,000 - 500/mm ³ <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L) veya Derece 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Toksosite ≤ Derece 2 olana veya başlangıçtaki düzeye dönene kadar dozlara ara verilir, ardından aynı doz ve program ile tedaviye kaldığı yerden devam edilir ^b . Derece 3 veya Derece 4 nötropeni gelişen hastalar için sonraki sikluslarda G-CSF veya GM-CSF verilmesi düşünülür.

a. Derecelendirme ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne (CTCAE v3.0) dayanmaktadır; bkz. Nötrofiller/granülositler; LLN= normalin alt sınırı (lower limit of normal)

b. Derece 3 veya Derece 4 lenfopeni geliştiren hastalar, ara vermeden tedaviye devam edebilir.

Tablo 2: Kombinasyon tedavisi sırasında nötropeni için doz önerileri

Nötropeni şiddeti derecesi (belirti ve semptomlar [kısaltılmış CTCAE^a tanımı])	Doz uygulama programının değiştirilmesi
Derece 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1.5 x 10 ⁹ /L) veya Derece 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1.5-1.0 x 10 ⁹ /L) Derece 3 (< 1,000-500/mm ³ < 1.0-0,5 x 10 ⁹ /L) veya Derece 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L)	Kombinasyon tedavisi alan tüm hastalar için ilk dozdan başlayarak G-CSF ile primer profilaksi önerilir. Aynı doza ve doz programına devam edilir.

^a Derecelendirme Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v4.03'e dayanmaktadır; bkz. Nötrofiller / granülositler; LLN = normalin alt sınırı (lower limit of normal)

Periferik nöropati

Eğer tedavi sırasında periferik duyuşal veya motor nöropati ortaya çıkar ya da kötüleşirse, sırasıyla monoterapi ve kombinasyon tedavisi için uygun doz uygulaması önerileri için aşağıda, Tablo 3 ve Tablo 4'e bakınız (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 3: Monoterapide yeni veya kötüleşen periferik duyuşal veya motor nöropati için doz uygulaması önerileri

Periferik duyuşal veya motor nöropati şiddeti (işaretler ve semptomlar [kısaltılmış CTCAE^a tanımı])	Doz ve programda düzenleme
Derece 1 (parestezi ve/veya refleks kaybı var, işlev kaybı yok)	Aynı doza ve programa devam edilir.
Derece 2 (işlevleri engelliyor fakat günlük yaşam aktivitelerini etkilemiyor)	Toksisite $\leq$ Derece 1 olana veya başlangıçtaki düzeye dönene kadar dozlara ara verilir, ardından tedaviye 3 haftada bir 1,2 mg/kg (maksimum 120 mg) şeklinde azaltılmış doz ile devam edilir
Derece 3 (günlük yaşam aktivitelerini etkiliyor)	Toksisite $\leq$ Derece 1 olana veya başlangıçtaki düzeye dönene kadar dozlara ara verilir, ardından tedaviye 3 haftada bir en fazla 120 mg olacak şekilde 1,2 mg/kg olarak azaltılmış doz ile devam edilir.
Derece 4 (engelleyici duyuşal nöropati veya hayatı tehdit edici ya da felce giden motor nöropati)	Tedavi kesilir

- a. Derecelendirme ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne (CTCAE v3.0) dayanmaktadır; bkz. nöropati: motor; nöropati: duyuşal; ve nöropatik ağrı.

Tablo 4: Kombinasyon tedavisi sırasında yeni veya kötüleşen periferik duyuşal veya motor nöropati için doz önerileri

	AVD ile kombinasyon tedavisi	CHP ile kombinasyon tedavisi
Periferik duyuşal veya motor nöropatinin şiddeti (belirti ve semptomlar [kısaltılmış CTCAE^a tanımı])	Doz ve programda düzenleme	Doz ve programda düzenleme
Derece 1 (parestezi ve / veya refleks kaybı var, işlev kaybı yok)	Aynı doz ve programla devam edilir.	Aynı doz ve programla devam edilir.
Derece 2 (işlevleri engelliyor fakat günlük yaşam aktivitelerini etkilemiyor)	Doz 2 haftada bir maksimum 90 mg olacak şekilde 0,9 mg/kg'a kadar düşürölür.	<u>Duyuşal nöropati:</u> Aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir. <u>Motor nöropati:</u> Doz her 3 haftada bir maksimum 120 mg olacak şekilde 1,2 mg/kg'a düşürölür.
Derece 3 (günlük yaşam aktivitelerini etkiliyor)	Toksisite ≤ Derece 2 olana kadar ADCETRİS ile tedaviye ara verilir, daha sonra her 2 haftada bir maksimum 90 mg olacak şekilde 0,9 mg/kg'a düşürölümüş bir dozda tedaviye yeniden başlanır.	<u>Duyuşal nöropati:</u> Doz her 3 haftada bir maksimum 120 mg olacak şekilde 1,2 mg/kg'a düşürölür. <u>Motor nöropati:</u> Tedavi kesilir.
Derece 4 (engelleyici duyuşal nöropati veya hayatı tehdit edici ya da felce giden motor nöropati)	Tedavi kesilir.	Tedavi kesilir.

^a. Derecelendirme Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v4.03'e dayanmaktadır; bkz. nöropati: motor; nöropati: duyuşal, ve nöropatik ağrı.

Uygulama şekli

Önerilen ADCETRİS dozu, 30 dakika süreyle infüzyon yoluyla uygulanır.

Uygulama öncesinde bu tıbbi ürünün kullanıma hazırlanması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

ADCETRİS hızlı intravenöz infüzyon veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır. ADCETRİS bu amaca tahsis edilmiş bir intravenöz hat yoluyla uygulanmalıdır ve diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır (bkz. bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kombinasyon tedavisi

Böbrek yetmezliği olan hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir. Serum kreatinin seviyesinin $\geq 2,0$ mg/dL veya kreatinin klerensi veya hesaplanan kreatinin klerensinin ≤ 40 mL/dakika olduğu böbrek yetmezliği olan hastalarda ADCETRİS ile kombinasyon kemoterapisine yönelik klinik çalışma deneyimi mevcut değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ADCETRİS'in kemoterapi ile kombine kullanımından kaçınılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir. Hafif karaciğer yetmezliği olan ve ADCETRİS'i AVD ile birlikte kullanan hastalarda önerilen başlangıç dozu, 2 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyonla verilen 0,9 mg/kg'dır. Hafif karaciğer yetmezliği olan ve ADCETRİS'i CHP ile birlikte kullanan hastalarda önerilen başlangıç dozu, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyonla verilen 1,2 mg/kg'dır. Toplam bilirubinin normal üst limit değerinin (ULN) 1,5 katından fazla olduğu (eğer Gilbert Sendromuna bağlı değilse) veya, aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) değerleri normal üst limit değerinin (ULN) 3 katından fazla olduğu veya karaciğerdeki yükselen değerlerin HL varlığına bağlı olabileceği durumlarda normal üst limit değerinin (ULN) 5 katından fazla olduğu şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ADCETRİS ile kombinasyon kemoterapisine yönelik klinik çalışma deneyimi mevcut değildir. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ADCETRİS kemoterapi ile kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

Monoterapi

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,2 mg/kg'dır. Böbrek yetmezliği olan hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,2 mg/kg'dır. Karaciğer yetmezliği olan hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda ADCETRİS'in güvenlilik ve etkililiği henüz ispatlanmamıştır. Mevcut güncel veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmuştur ancak pozolojiye yönelik bir tavsiye verilememektedir.

Klinik dışı çalışmalarda timus deplesyonu gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalar için önerilen doz yetişkinler ile aynıdır. Mevcut güncel veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmuştur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılıkta

kontrendikedir.

ADCETRİS'in bleomisin ile kombine kullanımı pulmoner toksisiteye neden olur(bkz. bölüm 4.5).

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Progresif multifokal lökoensefalopati

ADCETRİS ile tedavi edilen hastalarda John Cunningham Virüsü (JCV) reaktivasyonu sonucu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ve ölüm meydana gelebilir. Önceden çoklu kemoterapi rejimleri aldıktan sonra bu tedaviyi gören hastalarda PML bildirilmiştir. PML latent, JCV reaktivasyonu sonucu ortaya çıkan ve sıklıkla ölümle sonuçlanan, nadir, demiyelinizan bir santral sinir sistemi hastalığıdır.

Hastalar, PML'ye işaret edebilecek yeni veya kötüleşen nörolojik, bilişsel veya davranışsal belirtiler ve semptomlar açısından yakından izlenmelidir. Tüm şüpheli PML olgularında ADCETRİS doz uygulamaları durdurulmalıdır. PML değerlendirmesi için öneriler nöroloji konsültasyonunu, beyine yönelik gadolinyum bazlı kontrast manyetik rezonans görüntüleme incelemesini ve polimeraz zincir reaksiyonu yoluyla beyin-omurilik sıvısında JCV DNA analizini ya da JCV kanıtı için beyin biyopsisini içermektedir. JCV PCR'nin negatif olması PML olasılığını ekarte etmez. Şayet alternatif tanı koyulamıyorsa ek izlem ve değerlendirme gerekebilir. PML tanısı doğrulandığı takdirde ADCETRİS dozları kesilmeli ve bir daha başlanmamalıdır.

Hekim, özellikle, PML'ye işaret eden ve hastanın fark edemeyebileceği semptomlar konusunda dikkatli olmalıdır (örn., bilişsel, nörolojik veya psikiyatrik semptomlar).

Pankreatit

ADCETRİS ile tedavi edilen hastalarda akut pankreatit gözlenmiştir. Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Hastalar, akut pankreatite işaret edebilecek yeni veya kötüleşen abdominal ağrı açısından yakından izlenmelidir. Hastanın değerlendirmesi fizik muayene, serum amilaz ve serum lipaza yönelik laboratuvar incelemesi ve ultrason gibi abdominal görüntüleme yöntemlerini ve diğer uygun tanısal yöntemleri içerebilir. Tüm şüpheli akut pankreatit olgularında ADCETRİS'e ara verilmelidir. Akut pankreatit tanısı doğrulandığı takdirde ADCETRİS kesilmelidir.

Pulmoner toksisite

ADCETRİS alan hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı ve akut solunum distress sendromunu(ARDS) içeren pulmoner toksisite vakaları bildirilmiştir.

Brentuximab ile bir nedensellik ilişkisi kurulamamış ise de pulmoner toksisite riski göz ardı edilemez. Yeni pulmoner semptomların ortaya çıkması veya var olan semptomların kötüleşmesi durumunda (örn: öksürük, dispne) derhal bir tanı değerlendirmesi gerçekleştirilmeli ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Değerlendirme sırasında ve semptomlar iyileşene kadar ADCETRİS uygulanmasına ara verilmesi değerlendirilmelidir.

Ciddi enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar

ADCETRİS ile tedavi edilen hastalarda pnömoni, stafilokokkal bakteriyemi, sepsis/septik şok (ölümle sonuçlanan vakalar dahil) ve herpes zoster, sitomegalovirus (CMV) (reaktivasyon) gibi ciddi enfeksiyonlar ile Pneumocystis jiroveci pnömonisi ve oral kandidiyaz gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar tedavi süresince olası ciddi ve fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkması açısından dikkatle izlenmelidir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Ani ve gecikmiş infüzyona bağlı reaksiyonlar (İBR) ve ayrıca anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında dikkatle izlenmelidir. Anafilaktik reaksiyon oluşması durumunda ADCETRİS uygulaması derhal ve birdaha başlanmamak üzere kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Eğer infüzyona bağlı reaksiyon ortaya çıkarsa, infüzyona ara verilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Semptom giderildikten sonra infüzyona daha düşük bir hızda tekrar başlanabilir. Önceden infüzyona bağlı bir reaksiyon yaşamış olan hastalara, müteakip infüzyonlar için ön ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Ön ilaç tedavisi parasetamol, bir antihistaminik ve bir kortikosteroid içerebilir.

ADCETRİS'e karşı antikorları olan hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonlar daha sık ve daha şiddetlidir (bkz. bölüm 4.8).

Tümör lizis sendromu

ADCETRİS ile ilişkili tümör lizis sendromu (TLS) bildirilmiştir. Hızlı büyüyen tümörü ve yüksek tümör yükü olan hastalar, tümör lizis sendromu açısından daha yüksek risk altındadır. Bu hastalar yakından izlenmeli ve en iyi tıbbi uygulamalar doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır. TLS tedavisi agresif hidrasyon, renal fonksiyon izlemi, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesini, anti-hiperürisemik tedaviyi ve destekleyici bakımı içerebilir.

Periferik nöropati

ADCETRİS tedavisi hem duyuşal hem de motor periferik nöropatiye neden olabilir. ADCETRİS ile indüklenen periferik nöropati tipik olarak bu tıbbi ürünün kümülatif maruziyetinin biretkisi olup, çoğu durumda geri dönüşümlüdür.

Klinik çalışmalarda, hastaların çoğunda, hastalığın semptomlarında gerileme veya iyileşme gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar hipoestezi, hiperestezi, paraestezi, rahatsızlık, yanma hissi, nöropatik ağrı veya güçsüzlük gibi nöropati semptomları açısından izlenmelidir. Yeni veya kötüleşen periferik nöropati yaşayan hastalarda ADCETRİS dozunda erteleme ve azaltma veya tedavinin bırakılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.2).

Hematolojik toksisiteler

ADCETRİS ile Derece 3 veya Derece 4 anemi, trombositopeni ve uzun süreli (≥ 1 hafta) Derece 3 veya Derece 4 nötropeni görülebilir. Her dozun uygulanmasından önce tam kan sayımı izlemi

yapılmalıdır. Derece 3 veya Derece 4 nötropeni gelişmesi durumunda, bkz. bölüm 4.2.

Febril nötropeni

ADCETRİS ile tedavi sonucu febril nötropeni bildirilmiştir (klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon yokluğunda, nötrofil sayısı $<1,0 \times 10^9/L$, ateş $\geq 38,5^\circ C$ ile birlikte kökeni bilinmeyen ateş; ref. CTCAE v3). Bu tedavinin her bir dozunun uygulanmasından önce tam kan sayımı izlenmelidir. Hastalar, ateş açısından yakından izlenmelidir ve febril nötropeni geliştiği takdirde en iyi tıbbi uygulamalar doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır.

AVD veya CHP ile kombinasyon tedavisinde ileri yaş febril nötropeni için bir risk faktörüdür. ADCETRİS AVD veya CHP ile kombine olarak verildiğinde ilk dozdan itibaren başlayacak şekilde yaşa bakılmaksızın tüm hastalara G-CSF ile primer profilaksisi önerilmektedir.

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

ADCETRİS ile Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir. Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. SJS veya TEN ortaya çıkarsa, ADCETRİS tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Gastrointestinal komplikasyonlar

ADCETRİS ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan bağırsak tıkanması, ileus, enterokolit, nötropenik kolit, erozyon, ülser, perforasyon ve hemoraji içeren gastrointestinal komplikasyonlar rapor edilmiştir. Yeni gastrointestinal semptomların ortaya çıkması veya var olanların kötüleşmesi durumunda derhal tanı değerlendirmesi yapıp uygun tedavi gerçekleştirilmelidir.

Hepatotoksisite

ADCETRİS ile alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi şeklinde hepatotoksisite rapor edilmiştir. Bazıları ölümle sonuçlanan ciddi hepatotoksisite vakaları da meydana gelmiştir. Önceden var olan karaciğer hastalığı, komorbiditeler ve eşzamanlı olarak kullanılan ilaçlar da bu riski artırabilir. Tedavi başlatılmadan önce karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve ADCETRİS alan hastalarda rutin olarak izlenmelidir. Hepatotoksisite yaşayan hastalarda dozun geciktirilmesi veya değiştirilmesi ya da ADCETRİS'in kesilmesi gerekebilir.

Hiperglisemi

Klinik çalışmalar sırasında diyabet öyküsü olan veya olmayan, yüksek vücut kitle indekslerine (VKİ) sahip hastalarda hiperglisemi bildirilmiştir. Ancak, bir hiperglisemi olayı yaşayan tüm hastalar serum glukoz düzeylerini yakından takip ettirmelidir. Gerekli durumlarda anti-diyabetik tedavi uygulanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar ile sınırlı deneyim mevcuttur. Eldeki veriler MMAE

klirensinin şiddetli böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve düşük serum albümin konsantrasyonlardan etkilenebileceğine işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.2)

CD30+ CTCL

Mikozis fungoides (MF) ve primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pcALCL) hariç CD30+ CTCL alt tiplerinde tedavi etkisinin boyutu, yüksek dereceli klinik kanıt bulunmadığından dolayı açık değildir. ADCETRİS ile gerçekleştirilen iki adet tek kollu faz II çalışmasında, Sézary sendromu (SS), lenfomatoid papüloz (LyP) ve mikstCTCL histolojik alt tiplerinde hastalık aktivitesi gösterilmiştir. Bu veriler, etkililik ve güvenliliğin diğer CTCL CD30+ alt tiplerine uyarlanabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte ADCETRİS, diğer CD30+ CTCL hastalarında bireye dayalı potansiyel yarar-risk oranının dikkatli değerlendirilmesinden sonra dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Yardımcı maddeler hakkında bilgi

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir

4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 yoluyla metabolize olan tıbbi ürünler ile etkileşim (CYP3A4 inhibitörleri/indükleyicileri)

ADCETRİS’in kuvvetli bir CYP3A4 ve P-gp inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte uygulanması sonucunda antimitotik ajan MMAE’ye maruziyet yaklaşık %73 artmıştır ve ADCETRİS’e plazma maruziyeti etkilenmemiştir. Dolayısıyla, ADCETRİS’in kuvvetli CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri ile bir arada uygulanması, nötropeni insidansını artırabilir. Nötropeni geliştiği takdirde Tablo 1 ve Tablo 2’de yer alan Nötropeni için doz uygulaması önerilerine başvurunuz (bkz. bölüm 4.2).

ADCETRİS’in kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulanması, ADCETRİS’e plazma maruziyetini etkilememiştir. Farmakokinetik veriler sınırlı da olsa, rifampisin ile birlikte kullanımının, test edilebilen MMAE metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını düşürdüğü görülmüştür.

Bir CYP3A4 substratı olan midazolamın ADCETRİS ile birlikte uygulanması, midazolam metabolizmasını değiştirmemiştir; dolayısıyla, ADCETRİS’in, CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize olan ilaçlara maruziyeti değiştirmesi beklenmez.

Doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin (AVD)

Brentuximab vedotinin AVD ile kombinasyon şeklinde uygulanmasını takiben antikör ilaç konjugatı (ADC; antibody drug conjugate) ve MMAE’nin sırasıyla serum ve plazma farmakokinetik özellikleri monoterapinin farmakokinetik özelliklerine benzerdir.

Brentuximab vedotin ile eş zamanlı olarak verilmesi AVD'nin plazma seviyelerini etkilememiştir.

Siklofosfamid, Doksorubisin ve Prednizon (CHP)

CHP ile birlikte brentuksimab vedotinin uygulanmasını takiben, sırasıyla ADC ve MMAE'nin serum ve plazma farmakokinetik özellikleri, monoterapideki ile benzerdir.

Eş zamanlı brentuksimab vedotin uygulamasının CHP maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

Bleomisin

Brentuximab vedotin ve bleomisin (B) ile formal ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bir faz I doz belirleme ve güvenlik çalışmasında (SGN35-009) Brentuximab vedotin artı ABVD ile tedavi edilen 25 hastadan 11'inde (%44) kabul edilemez pulmoner toksisite (2 fatal olay dahil) gözlemlenmiştir. Brentuximab vedotin artı AVD ile pulmoner toksisite ya da fatal olay bildirilmemiştir. Dolayısıyla ADCETRİS ile bleomisin eş zamanlı kullanılması kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlar ADCETRİS tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 6 aya kadar iki adet etkili kontraseptif yöntem kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda ADCETRİS kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar ile yürütülen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

ADCETRİS, anneye olan fayda fetüse olan potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik süresince kullanılmasıdır. Eğer gebe bir kadının tedavi edilmesi gerekli ise, anne adayları fetüse potansiyel riskler konusunda açıkça bilgilendirilmelidir.

ADCETRİS ile tedavi gören erkek partnerinden çocuk sahibi olmak isteyen kadınlara ilişkin tavsiyeler için aşağıdaki üreme yeteneği/fertilite bölümüne bakınız.

Laktasyon dönemi

ADCETRİS/metabolitlerinin hayvan veya insan sütüyle atılımına ilişkin yeterli bilgi

bulunmamaktadır.

Emzirilen bebekler için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Emzirmenin bebeğe olan potansiyel riski ve tedavinin anneye olan faydası göz önünde bulundurularak emzirmenin sona erdirilip erdirilmeyeceği veya ADCETRİS tedavisinin sona erdirilip erdirilmeyeceği/ tedaviden kaçınıp kaçınılmayacağı yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik dışı çalışmalara göre ADCETRİS tedavisi, testiküler toksisite ile sonuçlanabilir ve erkek fertilitasını değiştirebilir. MMAE'nin anöjenik özellikleri olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle, bu ilaç ile tedavi edilen erkeklerin tedaviden önce spermlerinin dondurulması ve saklanması önerilmektedir. Bu ilaç ile tedavi edilen erkeklerin tedavi süresinde ve son dozdan itibaren 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ADCETRİS'in araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede etkileri olabilir (örn: baş dönmesi). Bkz: bölüm 4.8.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ADCETRİS'in güvenlik profili mevcut klinik çalışma verilerine, Tanımlı Hasta Programına (THP) ve günümüze kadar edinilmiş olan pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır. Aşağıda ve Tablo 5'te tanımlanan advers reaksiyonların sıklıkları, klinik çalışmalarda elde edilen verilere dayalı olarak belirlenmiştir.

Monoterapi

HL, sALCL ve CTCL çalışmalarında (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 ve C25007, bkz. bölüm 5.1) monoterapi olarak ADCETRİS'in havuzlanmış veri setinde en sık görülen advers olaylar ($\geq$ %10) enfeksiyonlar, periferik duyuşal nöropati, bulantı, bitkinlik, diyare, pireksi, üst solunum yolu enfeksiyonu, nötropeni, döküntü, öksürük, kusma, artralji, periferik motor nöropati, infüzyona bağlı reaksiyonlar, pirürit, konstipasyon, dispne, kilo kaybı, miyalji ve abdominal ağrı olmuştur.

Ciddi advers reaksiyonlar hastaların %12'sinde gözlemlendi. Nadir görülen ciddi advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı $<$ %1'dir.

Advers olaylar ADCETRİS alan hastaların %24'ünün tedaviyi bırakmasına neden oldu.

ADCETRİS (SGN35-006, bkz. bölüm 5.1) ile tekrar tedavi edilen hastalardaki güvenlik verileri, daha yüksek görülme sıklığına sahip (pivotal faz 2 çalışmalarında %28 vs. %9) ve esas olarak derece 2 olan periferik motor nöropati hariç kombine edilmiş pivotal faz 2 çalışmalarında gözlemlenenler ile tutarlı olmuştur. Ayrıca bu hastalarda artralji, derece 3 anemi ve sırt ağrısı, kombine edilmiş pivotal faz 2 çalışmalarda gözlenen hastalara kıyasla daha sık görülmüştür.

Önerilen doz olan üç haftada bir 1,8 mg/kg ile tedavi edilen, otolog kök hücre nakli yapılmamış nükseden veya tedaviye dirençli HL hastalarındaki güvenlik profili, tek kollu bir faz 4 çalışmada

(n=60), faz 1 doz eskalasyon ve klinik farmakoloji çalışmalarında (n=15 hasta) ve Tanımlı Hasta Programında (THP) (n=26) (bkz. bölüm 5.1), pivotal klinik çalışmalardaki güvenlik profili ile tutarlıdır.

Kombinasyon tedavisi

ADCETRİS ile kombine verilen kemoterapi ilaçları (doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin (AVD) veya siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon (CHP)) hakkında güvenlik bilgileri için bu ürünlerin kısa ürün bilgilerine başvurunuz.

Daha önce tedavi edilmemiş ilerlemiş HL (C25003) görülen 662 hastada ve daha önce tedavi edilmemiş CD30+ PTCL (SGN35-014) görülen 223 hastada kombinasyon tedavisi olarak ADCETRİS'in uygulandığı çalışmalarda, en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq 10\%$) şunlar olmuştur: enfeksiyonlar, nötropeni, periferik duyuşal nöropati, bulantı, kabızlık, kusma, ishal, yorgunluk, pireksi, alopesi, anemi, kilo kaybı, stomatit, febril nötropeni, karın ağrısı, iştah azalması, insomnia, kemik ağrısı, döküntü, öksürük, dispne, artralji, miyalji, sırt ağrısı, periferik motor nöropati, üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş dönmesi.

ADCETRİS kombinasyon tedavisi alan hastalarda ciddi advers reaksiyonlar hastaların %34'ünde gelişmiştir. Hastaların $\geq 3\%$ 'ünde oluşan ciddi advers reaksiyonlar arasında febril nötropeni (%15), ateş (%5) ve nötropeni (%3) vardır.

Advers olaylar hastaların %10'unda tedavinin bırakılmasına neden olmuştur. Hastaların $\geq 2\%$ 'sinde tedavinin bırakılmasına yol açan advers olaylar arasında periferik duyuşal nöropati ve periferik nöropati vardır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

ADCETRİS için advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıflaması ve Tercih Edilen Terimler'e göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içerisinde advers reaksiyonlar sıklık kategorilerine göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubundaki advers reaksiyonlar, en ciddiden en hafife doğru sıralanmıştır.

Tablo 5: ADCETRİS için advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar (monoterapi)	Advers reaksiyonlar (kombinasyon tedavisi)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Çok yaygın:	Enfeksiyon ^a , üst solunum yolu enfeksiyonu	Enfeksiyon ^a , üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın:	Herpes zoster, pnömoni, herpes simplex, oral Kandidiyaz	Pnömoni, oral kandidiyaz, sepsis/septik şok, herpes zoster
Yaygın olmayan:	Pneumocystis jiroveci pnömonisi, stafilokokal bakteriyemi, sitomegalovirüs enfeksiyonu veya reaktivasyonu, sepsis/septik şok	Herpes simplex, Pneumocystis jiroveci pnömonisi

Bilinmiyor:	Progresif multifokal Lökoensefalopati	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın:	Nötropeni	Nötropeni ^a , anemi, febril nötropeni
Yaygın:	Anemi, trombositopeni	Trombositopeni
Yaygın olmayan:	Febril nötropeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın olmayan:	Anafilaktik reaksiyon	Anafilaktik transfüzyon reaksiyonu
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		
Çok yaygın		İştahta azalma
Yaygın	Hiperglisemi	Hiperglisemi
Yaygın olmayan:	Tümör lizis sendromu	Tümör lizis sendromu
Psikiyatrik hastalıklar		
Çok yaygın		İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın:	Periferik duyuşal nöropati, periferik motor nöropatisi	Periferik duyuşal nöropati, periferik motor nöropatisi ^a , sersemlik
Yaygın:	Sersemlik	
Yaygın olmayan:	Demiyelinizan polinöropati	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal Hastalıklar		
Çok yaygın:	Oksürük, dispne	Oksürük, dispne
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın:	Bulantı, diyare, kusma, konstipasyon, abdominal ağrı	Bulantı, konstipasyon, kusma, diyare, abdominal ağrı, stomatit
Yaygın olmayan:	Akut pankreatit	Akut pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar		
Yaygın:	Alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz (ALT/AST) artışı	Alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz (ALT/AST) artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın:	Döküntü ^a , pirürit	Alopesi, döküntü ^a
Yaygın:	Alopesi	Pirürit
Yaygın olmayan:	Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal Nekroliz	Stevens-Johnson sendromu ^b
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik Hastalıkları		
Çok yaygın:	Artralji, miyalji	Kemik ağrısı, artralji, miyalji, sırt ağrısı
Yaygın:	Sırt ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin Hastalıklar		
Çok yaygın:	Yorgunluk, pireksi, infüzyona bağlı reaksiyonlar ^a	Yorgunluk, pireksi

Yaygın:	Titreme	İnfüzyona bağlı reaksiyonlar ^a , titreme
Bilinmiyor:	İnfüzyon bölgesi ekstremitasyonu ^c	
Araştırmalar		
Çok yaygın:	Kilo kaybı	Kilo kaybı

^aOrtak tercih edilen terminolojiyi temsil eder.

^bToksik epidermal nekroliz, kombinasyon tedavisinde rapor edilmemiştir.

^cEkstremitasyonu ile ilgili reaksiyonlara infüzyon bölgesinde deride kızarıklık, ağrı, şişme, kabarcıklanma veya dökülme dahildir.

Seçili advers olayların tanımı

Nötropeni ve febril nötropeni

Monoterapi

Klinik çalışmalarda, nötropeni hastaların %14'ünde doz ertelemelerine neden olmuştur. Derece 3 nötropeni hastalarının %13'ünde ve derece 4 nötropeni hastalarının %5'inde görülmüştür. Hiçbir hastada dozun azaltılması veya nötropeni tedavisini bırakılması ihtiyacı olmamıştır.

Bu tedavi ile şiddetli ve uzun süreli (≥ 1 hafta) nötropeni ortaya çıkabilir ve bu da hastalarda ciddi enfeksiyonların gelişme riskini artırır. Febril nötropeni hastaların <1 'inde rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2).

Pivotal faz 2 popülasyonunda (SG035-0003 ve SG035-0004), Derece 3 veya Derece 4 nötropenin medyan süresi sınırlıdır (1 hafta); hastaların %2'sinde ≥ 7 gün süren Derece 4 nötropeni görülmüştür. Pivotal faz 2 popülasyonunda Derece 3 veya Derece 4 nötropeni olan hastaların yarısından azında zamansal ilişkili enfeksiyonlar belirtilmiş ve zamansal ilişkili enfeksiyonların büyük kısmı Derece 1 veya Derece 2 olmuştur.

Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi olarak ADCETRİS ile yapılan klinik çalışmalarda nötropeni, hastaların %19'unda dozun verilmesinde gecikmelere yol açmıştır. Derece 3 nötropeni, hastaların %17'sinde bildirilirken Derece 4 nötropeni, hastaların %41'inde bildirilmiştir. Hastaların yüzde ikisinde dozun azaltılması gerekmiştir ve <1 'i nötropeni nedeniyle bir ya da daha fazla çalışma ilacını bırakmıştır.

Febril nötropeni G-CSF ile primer profilaksi almayan hastaların %20'sinde bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.2). G-CSF ile primer profilaksi alan hastalarda febril nötropeni sıklığı %13 olarak bildirilmiştir.

Ciddi enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar

Monoterapi

Klinik çalışmalarda hastaların %10'unda ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmüştür, hastaların %1'inden azında sepsis ve septik şok görülmüştür. En sık bildirilen fırsatçı enfeksiyonlar herpes zoster ve herpes simplex olmuştur.

Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi olarak ADCETRİS ile yapılan klinik çalışmalarda fırsatçı enfeksiyonlar dâhil ciddi enfeksiyonlar hastaların %15'inde görülmüştür; sepsis, septik şok ya da bakteriyemi hastaların %4'ünde görülmüştür. En sık bildirilen fırsatçı enfeksiyonlar Herpes virüs enfeksiyonlarıdır.

Periferik nöropati

Monoterapi

Klinik çalışmalarda popülasyonun %59'unda tedavi sırasında gelişen nöropati ve %14'ünde periferik motor nöropati ortaya çıkmıştır. Periferik nöropati hastaların %15'inde tedaviyi bırakmaya, %15'inde doz azaltılmasına ve %17'sinde doz ertelemesine neden olmuştur. Periferik nöropati görülen hastalarda periferik nöropatinin ilk başladığı tarihten itibaren geçen medyan süre 12 haftadır. Periferik nöropatiye bağlı olarak tedaviyi bırakan hastalar için medyan süre 12 siklus olarak rapor edilmiştir.

Pivotal faz 2 (SG035-0003 ve SG035-0004) çalışmalarında ve randomize faz 3 monoterapi çalışmalarında (SGN35-005 ve C25001) periferik nöropati deneyimleyen hastalar arasında tedavi sonu ile son değerlendirme arasındaki medyan süre yaklaşık 48,9 hafta ile 98 haftadır. Son değerlendirmenin yapıldığı zamanda periferik nöropati deneyimleyen hastaların çoğunda (%82-85) periferik nöropati semptomlarında iyileşme ya da düzelme olmuştur. Tüm olaylarda iyileşme ya da düzelmenin ilk başladığı tarihten itibaren geçen medyan süre 16 hafta ile 23,4 haftadır.

ADCETRİS ile yeniden tedavi gören, nükseden ve tedaviye dirençli klasik Hodgkin lenfoma ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında (SGN35-006), son değerlendirmede hastaların çoğunluğunda (%80) periferik nöropati semptomlarında gerileme veya iyileşme gözlenmiştir.

Kombinasyon tedavisi

AVD ile kombinasyon tedavisi olarak ADCETRİS ile yapılan klinik çalışmada tedavi ile ortaya çıkan nöropati popülasyonun %67'sinde görülmüştür; periferik motor nöropati hastaların %11'inde gelişmiştir. Periferik nöropati hastaların %7'sinde tedavinin bırakılmasına, %21'inde dozun azaltılmasına ve hastaların %1'inde dozun ertelenmesine yol açmıştır. Periferik nöropati gelişen hastalarda periferik nöropatinin başlamasına kadar geçen ortalama süre 8 haftadır. Periferik nöropatiye bağlı olarak tedaviyi bırakan hastalar birya da daha fazla ilaç kesilmeden önce ortalama 8 doz ADCETRİS+AVD(A+AVD) almıştır.

Periferik nöropati gelişen hastalarda tedavinin sonlanmasıyla son değerlendirmeye kadar geçen ortalama takip süresi 91 haftadır. Son değerlendirme sırasında hastaların çoğunluğunda (%76) periferik nöropati düzelmiş ya da semptomlarında iyileşme olmuştur. Başlangıcından periferik nöropati olaylarının düzelmesine ya da iyileşme göstermesine kadar geçen medyan süre 10 hafta olmuştur (0 hafta ile 139 hafta arasında değişmiştir).

CHP ile kombinasyon tedavisi olarak ADCETRİS'in uygulandığı klinik çalışmada, popülasyonun %52'sinde tedaviyle ortaya çıkan nöropati görülürken hastaların %9'unda periferik motor nöropati izlenmiştir. Periferik nöropati hastaların %1'inde tedavinin kesilmesine, hastaların %7'sinde dozun azaltılmasına ve hastaların <% 1'inde doz gecikmelerine yol açmıştır.

Periferik nöropati görülen hastalarda medyan başlangıç süresi 9,1 hafta olarak bulunmuştur. Periferik nöropati nedeniyle tedavinin kesildiği hastalar, bir veya daha fazla ajanın kesilmesinden önce medyan 5 doz ADCETRİS + CHP (A+CHP) almıştır.

Periferik nöropati görülen hastalar arasında tedavinin bitiminden son değerlendirmeye kadar medyan takip süresi yaklaşık 177 hafta olmuştur. Son değerlendirme sırasında, periferik nöropati görülen hastaların % 64'ünde periferik nöropati semptomları düzelmiş veya iyileşme göstermiştir. Periferik nöropati olaylarının başlangıcından olayların düzelmesine veya iyileşmesine kadar geçen medyan süre 19,0 hafta (0 hafta ile 205 hafta arasında değişmiştir) olmuştur.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Monoterapi

Hastaların %13'ünde baş ağrısı, döküntü, sırt ağrısı, kusma, titreme, bulantı, dispne, kaşıntı ve öksürük gibi infüzyona bağlı reaksiyonlar bildirilmiştir.

Anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bir anafilaktik reaksiyonun semptomları, bunlarla sınırlı olmamak üzere ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon ve bronkospazmı içerir.

Kombinasyon tedavisi

Baş ağrısı, döküntü, sırt ağrısı, kusma, titremeler, bulantı, dispne, kaşıntı, öksürük, infüzyon yerinde ağrı ve ateş gibi IRR'ler hastaların %8'inde bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4). Anafilaktik reaksiyon semptomları arasında bunlarla kısıtlı olmamakla birlikte ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon ve bronkospazm vardır.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, hastalar periyodik olarak duyarlı bir elektrokemiluminesan immunoassay yöntemi kullanarak ADCETRİS antikorları açısından test edildi. Anlık olarak pozitif veya negatif test sonuçları elde edilen hastalarla kıyaslandığında ADCETRİS antikorları ile tedavi gören hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonlarda yüksek insidans görülmüştür.

ADCETRİS antikorlarının varlığı, serum ADCETRİS düzeylerinde klinik açıdan anlamlı azalmalar ile korelasyon göstermemiştir ve ADCETRİS'in etkililiğinde azalmaya neden olmamıştır. ADCETRİS'e yönelik antikorların varlığı, kesin olarak bir infüzyona bağlı reaksiyonun gelişimini öngörmezken; geçici olarak pozitif anti ilaç antikorları (AİA) olan hastalarla ve hiçbir zaman AİA pozitif olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, sürekli pozitif anti ilaç antikorları olan hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonların insidansı daha yükse k olmuştur.

AİA pozitif olduğu teyit edilen pediatrik hastalarda ADCETRİS'in klirensinde artma trendi görülmüştür. 12 yaşından küçük hiçbir hastada (11 hastanın 0'ı) ve 12 yaş ve üzerinde olan hastaların 2'sinde (23 hastanın 2'si) AİA sürekli pozitif olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma ve sALCL olan 7-17 yaş aralığındaki pediatrik hastalarda (n=36) faz 1/2 çalışması ile değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1.). Bu çalışmadaki 36 hastada herhangi bir yeni güvenlik şüphesi rapor edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Monoterapi

Yaşlı hastalardaki güvenlik profili erişkin hastalardaki profile uyumludur.

Kombinasyon tedavisi

Yaşlı hastalarda (≥ 60 yaş; $n = 186$ [%21]), advers olayların sıklığı tedavi kolları arasında benzerdir. Genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda daha ciddi advers olaylar ve doz değişiklikleri (doz ertelemeleri, azaltmaları ve bırakılması dâhil) bildirilmiştir. İleri yaş her iki kolda febril nötropeni için bir risk faktörü olmuştur. G-CSF primer profilaksisi alan yaşlı hastalarda G-CSF primer profilaksisi almayanlara göre nötropeni ve febril nötropeni sıklığı daha düşük olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenme sine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ADCETRİS doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda hastalar başta nötropeni olmak üzere advers reaksiyonlara karşı yakından izlenmelidir ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar; diğer antineoplastik ajanlar; monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC12

Etki mekanizması

ADCETRİS, bir antineoplastik ajan veren antikor ilaç konjugatıdır (ADC); bu antineoplastik ajan, CD30 eksprese eden tümör hücrelerinde selektif olarak apoptotik hücre ölümüne neden olur. Klinik dışı veriler, ADCETRİS'in biyolojik aktivitesinin çok adımlı bir süreçle meydana geldiğini göstermektedir. ADC'nin hücre yüzeyinde CD30'a bağlanması, ADC-CD30 kompleksinin internalizasyonunu başlatır, bu daha sonra lizozomal kompartmana iletilir. Hücre içinde tanımlanmış tek aktif parça olan MMAE, proteolitik ayrılma ile salınır. MMAE'nin tübülüne bağlanması, hücre içindeki mikrotübül ağını bozar, hücre döngüsünün durmasını indükler ve CD30 eksprese eden tümör hücrelerin apoptotik hücre ölümüne neden olur.

Klasik Hodgkin lenfoma, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma ve kütanöz t hücreli lenfomaların alttürleri [Mikozis fungoides (MF) ve primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pcALCL) dahil] CD30'u antijen olarak malign hücrelerinin yüzeyinde eksprese ederler. Bu ekspresyon hastalığın evresinden, tedavinin basamağından ve nakil durumundan bağımsızdır. Bu özellikler CD30'u terapötik müdahale için hedef kılar. CD30 hedefli etki mekanizması nedeniyle ADCETRİS,

kemo-direnci aşabilir çünkü çoklu ajanlı kemoterapiye dirençli olan hastalarda CD30, önceki nakil durumu fark etmeksizin sürekli olarak eksprese olur. ADCETRİS'in CD30 hedefli mekanizması, klasik Hodgkin lenfoma, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma ve CD30+ kütanöz T hücreli lenfomalarda CD30'un tutarlı ekspresyonu, tedavi spektrumları ve CD30 pozitif malignitelerdeki çoklu tedavi serilerini takip eden klinik bulgular, ADCETRİS'in otolog kök hücre transplantı olsun veya olmasın nükseden veya tedaviye dirençli klasik HL'de, sALCL'de ve CD30 + CTCL hastalarında en az 1 seri sistemik tedavi sonrası kullanımına yönelik biyolojik kanıt sağlar.

Etki mekanizmasına diğer antikörlerle ilişkili fonksiyonların katkısı dışlanmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

Faz 1, tek kollu, açık etiketli, çok merkezli kardiyak güvenlik çalışması kapsamında 3 haftada bir 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edilen 52 hastadan CD30 eksprese eden hematolojik maligniteleri olan kırk altı (46) hasta değerlendirilmiştir. Birincil amaç, ADCETRİS'in kardiyak ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkisi değerlendirmek olmuş ve önceden tanımlanmış olan birincil analiz, QTc değerinde başlangıçtan, 1. siklustaki çoklu zaman noktaları arasında değişikliği içermiştir.

QTc üzerindeki etkinin üst %90 güven aralığı (GA) Siklus 1 ve Siklus 3 başlangıç sonrası zaman noktalarının her biri için <10 milisaniye olmuştur. Bu veriler, CD30 eksprese eden maligniteleri olan hastalarda 3 haftada bir 1,8 mg/kg dozunda uygulanan ADCETRİS'e bağlı olarak klinik olarak anlamlı QT uzamasının olmadığına işaret etmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Hodgkin lenfoma

Çalışma C25003

ADCETRİS'in kemoterapi ile kombinasyonunun (doksorubisin [A], vinblastin [V] ve dakarbazin [D] [AVD]) etkililiği ve güvenliliği daha önce tedavi görmemiş 1334 ileri evre HL hastasında randomize, açık etiketli, 2 kollu, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda histolojik olarak doğrulanmış CD30 eksprese eden hastalık bulunmaktadır. Hastaların yüzde altmış ikisinde ektranodal tutulum saptanmıştır. 1334 hastadan 664'ü ADCETRİS + AVD koluna ve 670 hasta ABVD (doksorubisin [A], bleomisin [B], vinblastin [V] ve dakarbazin [D]) koluna randomize edilmiş ve Uluslararası Prognostik Faktör Projesi (IPFP) risk faktörleri ve bölgeye göre katmanlara ayrılmıştır. Hastalar her 28 günlük kürün 1. ve 15. Gününde 30 dakikalık intravenöz infüzyonla 1,2 mg/kg ADCETRİS + doksorubisin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² ve dakarbazin 375 mg/m² almıştır. Alınan ortalama kür sayısı altıdır (aralık: 1 - 6 kür). Tablo 6 başlangıçtaki hasta ve hastalık özelliklerini vermektedir. İki kol arasında hasta ve hastalık özellikleri açısından anlamlı farklar bulunmamaktadır.

Tablo 6: Faz 3 daha önce tedavi edilmemiş HL çalışmasında başlangıçtaki hasta ve hastalık özelliklerinin özeti

Hasta özellikleri	ADCETRİS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Ortanca yaş (aralık)	35 yaş (18-82)	37 yaş (18-83)

≥ 65 yaş hastalar n (%)	60 (9)	62 (9)
Cinsiyet, n (%)	378E (57) 286K (43)	398E (59) 272K (41)
ECOG durumu, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Eksik	0	2
Hastalık Özellikleri		
HL tanısından ilk doza ortanca zaman (aralık)	0,92 ay (0,1-21,4)	0,89 ay (0,0-81,4)
İlk HL tanısı konulduğu sırada hastalık evresi, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Geçerli değil	1 (< 1)	1 (< 1)
Eksik	0	2 (<1)
Tanı konulduğu sırada ektranodal tutulum, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b risk faktörleri, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Tanı konulduğu sırada ya da çalışmaya girişte kemik iliği tutulumu, n (%)	147(22)	151 (23)
B semptomları ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Ann Arbor Evrelemesine göre

^b IPFP = Uluslararası Prognostik Faktör

Randomizasyondan hastalık progresyonuna, ölüme ya da bağımsız inceleme kuruluşu(IRF) değerlendirmesine göre birinci basamak tedaviden sonra tam olmayan yanıt(TY dışı) bulgularına ve takip eden kanser tedavisine kadar geçen zaman olarak tanımlanan, modifiye PFS (mPFS) C25003 çalışmasında birincil sonlanım noktasıdır. Modifiye olayın zamanlaması birinci basamak tedavinin tamamlanmasından sonra Deauville skoru ≥3 olarak tanımlanan tam yanıtın (TY) yokluğunu gösteren ilk PET incelemesidir. IRF değerlendirmesine göre medyan modifiye PFS'ye iki kolda da ulaşılmamıştır. Tedavi amaçlanan popülasyondaki(ITT) bulgular ADCETRİS+AVD için modifiye PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir ve katmanlı tehlike oranı 0,770 (%95 GA, 0,603; 0,983, p = 0,035) olarak belirlenmiş olup ABVD ile karşılaştırıldığında ADCETRİS+AVD için modifiye PFS olayları riskinde %23 azalma olduğunu göstermektedir.

Hastalık evresine göre mPFS için yapılan önceden belirlenmiş biraltı grup analizi Evre IV hastalığı olan hastalarda etkinin ITT popülasyonuna göre daha fazla olduğunu göstermiştir ve katmanlı olmayan tehlike oranının 0,71 (%95 GA, 0,53; 0,96) olması ABVD ile karşılaştırıldığında ADCETRİS+AVD için modifiye PFS olayları riskinde %29 azalma olduğuna işaret etmektedir. ITT popülasyonunda 846 hastada (%64) Evre IV hastalık saptanmıştır.

Tablo 7 ITT popülasyonunda ve Evre IV hastalığı olan hastalarda modifiye PFS ve genel sağkalım (OS) için etkililik sonuçlarını vermektedir.

Tablo 7: 28 günlük bir kürün 1. ve 15. Gününde 1,2 mg/kg ADCETRİS + AVD ile tedavi edilen daha önce tedavi görmemiş HL hastalarında etkililik sonuçları (ITT ve Evre IV)

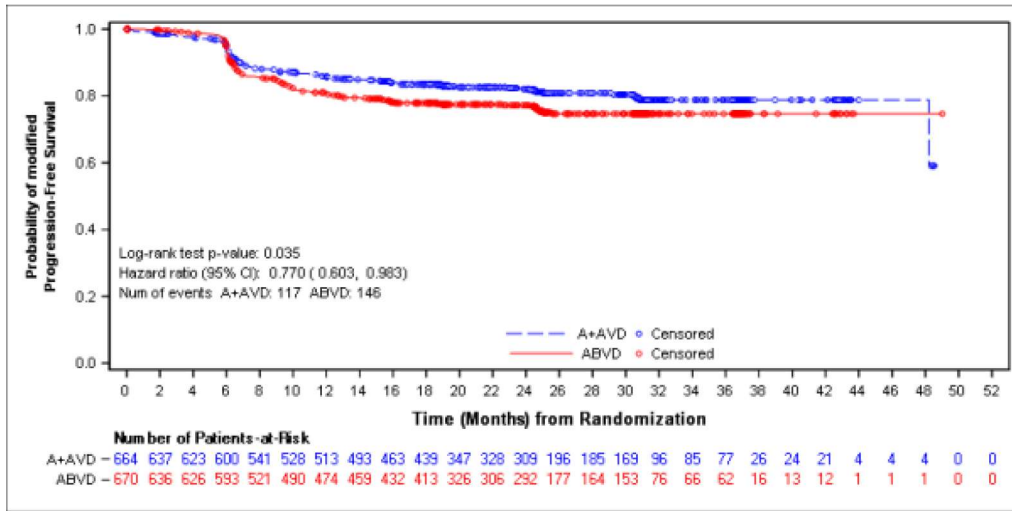
	Tedavi Amaçlanan (ITT) Popülasyon			Evre IV Hastalığı Olan Hastalar		
	ADCETRİS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Katmanlı Tehlike Oranı ve p değeri	ADCETRİS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Katmanlı Olmayan Tehlike Oranı ve p değeri ^c
Olay sayısı (%)	117 (18)	146 (22)		77 (18)	102 (24)	0,71
2. yılda IRF'ye Göre Tahmini mPFS ^a (%)	82,1 (%95 GA [78,8, 85,0])	77,2 (%95 GA [73,7, 80,4])	0,77 (%95 GA [0,60, 0,98]) p-değeri=0,035	82,0 (%95 GA [77,8, 85,5])	75,3 (%95 GA [70,6, 79,3])	(%95 GA [0,53, 0,96]) p-değeri=0,023
Genel Sağkalım Ölüm Sayısı (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (%95 GA [0,45, 1,18]) p-değeri=0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (%95 GA [0,27, 0,97])
						p-değeri=0,037

^a Analiz yapıldığı sırada her iki kol için de ortanca modifiye PFS takip süresi 24,6 aydır

^b Ara OS analizinden veriler

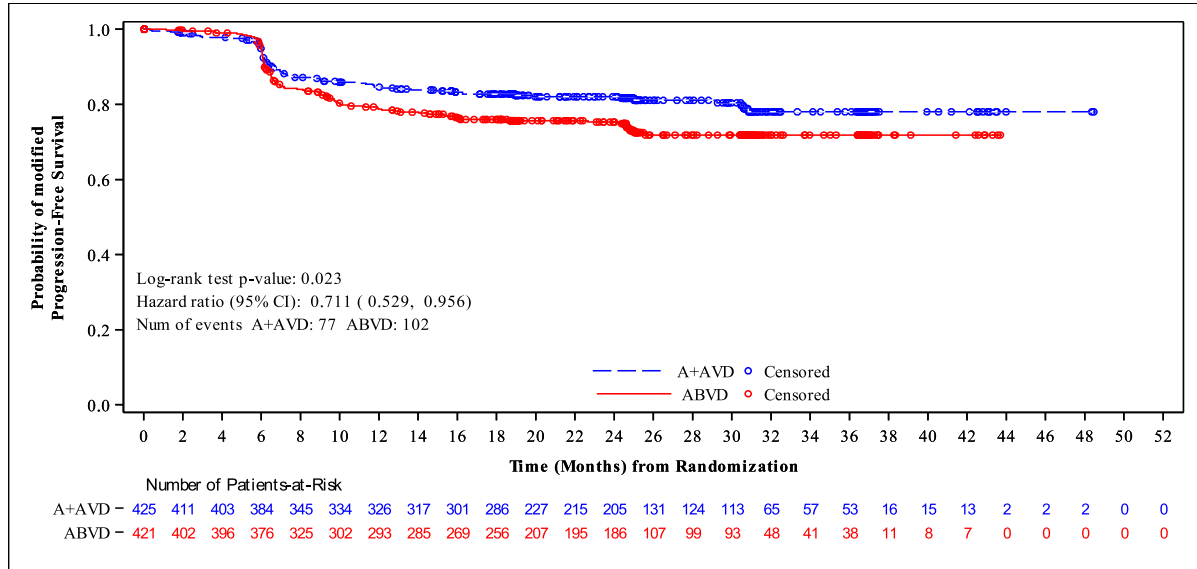
^c Evre 4 hastalığın p değeri için çokluk ayarlaması yapılmaz

Şekil 1: ITT popülasyonunda IRF'ye göre modifiye progresyonsuz sağkalım (ADCETRİS



+ AVD ile ABVD karşılaştırması)

Şekil 2: Evre IV hastalığı olan hastalarda IRF'ye göre modifiye progresyonsuz sağkalım (ADCETRİS + AVD ile ABVD karşılaştırması)



Randomizasyon rejiminin sonunda CR oranı ve ORR, birinci basamak tedavinin sonunda CR oranı ve 2. Kürün sonunda PET negatifliği oranı, yanıt süresi (DOR), tam remisyon süresi (DOCR), hastalıksız sağkalım (DFS) ve olaysız sağkalım (EFS) dâhil diğer ikincil etkililik noktalarının hepsi hem ITT hem de Evre IV popülasyonunda ADCETRİS + AVD lehine eğilim göstermiştir.

IRF'ye göre modifiye PFS'nin önceden belirlenmiş yaş, bölge, başlangıçtaki kanser evresi, başlangıçtaki ektranodal bölgeler, IPFP risk faktörlerinin sayısı, başlangıçtaki B semptomları, 2.siklustaki PET değerlendirilmesi, 2.siklustaki PET Deauville skoru ve alternatif birinci basamak ilaç (AFM) alınması dâhil ITT alt grup analizleri yapılmıştır. Analizler alt grupların çoğunda tutarlı bir şekilde, ABVD ile karşılaştırıldığında ADCETRİS+AVD alan hastalar için yarar eğilimi göstermiştir. Yaşlı hasta popülasyonunda (≥ 60 yaş [n = 186] [HR = 1,00, %95 GA (0,58, 1,72)] ve ≥ 65 yaş [n = 122] [HR = 1,01, %95 GA (0,53, 1,94)]) ve ektranodal tutulumu olmayan hastalarda (n = 445) (HR = 1,04, %95 GA [0,67, 1,62]) yapılan etkililik analizi iki kol arasında klinik olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir.

Evre IV hastalığı olan hastalar için IRF'ye göre modifiye PFS'nin yaş, bölge, başlangıçtaki ektranodal bölgeler, IPFP risk faktörlerinin sayısı, başlangıçtaki B semptomları, başlangıçta ki ECOG durumu ve cinsiyet dahil post-hoc alt grup analizleri yapılmıştır. Analizler alt grupların çoğunda tutarlı bir şekilde ABVD ile karşılaştırıldığında ADCETRİS+AVD alan hastalar için yarar eğilimi göstermiştir. Ektranodal hastalığın bildirildiği Evre IV hastalığı olan hastalarda ([n = 722] [HR = 0,69, %95 GA (0,50, 0,94)]) mPFS (IRF'ye göre) yararı gösterilmiştir. Ektranodal hastalığın bildirilmediği Evre IV hastalığı olan hastalar için analizin yapıldığı zaman itibariyle yarar gösterilmemiştir ([n = 85] [HR = 1,49, %95 GA (0,51, 4,31)]). Ektranodal hastalığı olmayan Evre IV HL hastalarındaki bu bulgunun anlamlılığı hasta sayısının az olması ve düşük olay oranları (14 olay) nedeniyle belirlenememiştir. A + AVD kolundaki (≥ 60 yaş [n = 118] [HR = 0,80, %95 GA (0,42, 1,53)] ve ≥ 65 yaş [n = 78] [HR = 0,78, %95 GA (0,36, 1,67) hastalar]) Evre IV hastalığı olan yaşlı hastalarda etkililik, ITT popülasyonundaki yaşlı hastalara oranla bu popülasyonda yararın daha büyük olduğunu ortaya koymuştur.

ITT popülasyonunda ADCETRİS+AVD ile tedavi edilen hastalar takip eden kurtarma kemoterapisi

ve yüksek doz kemoterapi ve nakil açısından ABVD ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldıklarında %33 düşüş gözlenmiş olup ADCETRİS + AVD sonrası kurtarma kemoterapisi ya da yüksek doz kemoterapi ve nakil tedavisi alanların sayısı sırasıyla n= 66 ve n= 36 iken ABVD ile sırasıyla n = 99 ve n = 54 olmuştur. Evre IV hastalarda ADCETRİS + AVD sonrası kurtarma kemoterapisi alanlar (n=45) ABVD sonrası kurtarma kemoterapisi alanlara (n=69) göre %35 daha düşüktür ve kemoterapi ve nakil tedavisi alanların sayısı ADCETRİS+AVD ile tedavi edilenlerde n=29 iken ABVD ile tedavi edilenlerde n=37 olup ADCETRİS + AVD ile tedavi edilenlerde %22 daha düşüktür.

Avrupa Kanseri Araştırması ve Tedavisi Örgütü Yaşam Kalitesi 30 maddeli Anketi (EORTC-QLQ-C30) hem ITT hem de Evre IV popülasyonunda iki kol arasında klinik olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir.

Çalışma SGN35-005

ADCETRİS'in etkililiği ve güvenliliği ASCT'yi takiben relaps ya da progresyon riski altında olan 329 HL hastasında randomize, çift kör, plasebo-kontrollü, 2 kollu çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. PML dahil bilinen serebral/meningeal hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlanmışlardır. Hasta özellikleri için Tablo 8'e bakınız. 329 hastadan 165 hasta tedavi koluna randomize edilirken 164 hasta plasebo koluna randomize edilmiştir. Çalışmada hastaların ASCT'yi takiben iyileştikten sonra (ASCT'yi takiben 30-45 gün arasında) ilk dozlarını almaları zorunlu tutulmuştur. Hastalar 16 küre kadar her 3 haftada bir 30 dakikada intravenöz olarak 1,8 mg/kg ADCETRİS ya da benzer görünümlü plasebo ile tedavi edilmiştir.

Çalışmaya alınmak için uygun hastaların aşağıda belirtilen risk faktörlerinden en az birine sahip olmaları gerekmiştir:

- Birinci basamak tedaviye yanıtız HL
- Birinci basamak tedavinin sonlanmasından sonra <12 ay içinde relapse ya da progresif HL
- ASCT öncesi relaps sırasında lenf nodu kitlelerinin komşu yaşamsal organlara yayılım göstermesi dâhil ektranodal tutulum

Tablo 8: Faz 3 HL ASCT Sonrası Çalışmasında Başlangıç Hasta ve Hastalık Özelliklerinin Özeti

Hasta özellikleri	ADCETRİS n = 165	Plasebo n = 164
Ortanca yaş, yıl (aralık)	33 yaş (18-71)	32 yaş (18-76)
Cinsiyet	76E (%46)/89K (%54)	97E (%59)/67K (%41)
ECOG durumu		
0	87 (%53)	97 (%59)
1	77 (%47)	67 (%41)
2	1 (%1)	0
Hastalık özellikleri		
Önceki kemoterapi rejimlerinin ortanca sayısı (aralık)	2 (2-8)	2 (2-7)
HL tanısından ilk doza kadar geçen süre (aralık)	18,7 ay (6,1-204,0)	18,8 ay (7,4-180,8)
İlk HL tanısı sırasında hastalık evresi		

Evre I	1 (%1)	5 (%3)
Evre II	73 (%44)	61 (%37)
Evre III	48 (%29)	45 (%27)
Evre IV	43 (%26)	51 (%31)
Bilinmiyor	0	2 (%1)
ASCT öncesi PET incelemesi durumu		
FDG-AVID	64 (%39)	51 (%31)
FDG-NEGATİF	56 (%34)	57 (%35)
YAPILMADI	45 (%27)	56 (%34)
ASCT öncesi relaps sırasında ektranodal tutulum	54 (%33)	53 (%32)
B semptomları ^a	47 (%28)	40 (%24)
ASCT öncesi kurtarma tedavisine en iyi yanıt ^b		
Tam Yanıt	61 (%37)	62 (%38)
Kısmi Yanıt	57 (%35)	56 (%34)
Durağan Hastalık	47 (%28)	46 (%28)
Birinci basamak standart kemoterapinin sonlanmasından sonra HL Durumu ^b		
Yanıtsız	99 (%60)	97 (%59)
<12 ay içinde relaps	53 (%32)	54 (%33)
≥12 ay sonra relaps	13 (%8)	13 (%8)

^a Dirençli hastalık için yada birinci basamak tedaviden sonra progresyon ya da relaps durumunda.

^b Randomizasyon sırasında katmanlandırma faktörleri.

Etkililik sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir. PFS birincil sonlanım noktasına ulaşılmıştır ve ortanca PFS’de tedavi kolu lehine 18,8 aylık bir fark gözlenmiştir.

Tablo 9: ASCT’yi takiben artmış relaps ya da progresyon riski altında olan ve her 3 haftada bir 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edile n HL hastalarında etkililik sonuçları

	ADCETRİS n = 165	Plasebo n = 164	Katmanlı Tehlike Oranı
Progresyonsuz Sağkalım^a	IRF’ye göre ortanca		
	42,9 ay (%95 GA [30,4, 42,9])	24,1 ay (%95 GA [11,5, -])	0,57 (%95 GA [0,40, 0,81]) Katmanlı log-sıra testi p=0,001
	Araştırmacıya göre ortanca		
	Erişilmedi (%95 GA [26,4, -])	15,8 ay (%95 GA [8,5, -])	0,5 (%95 GA [0,36, 0,70]) ^b
	Ölüm sayısı (%)		

Genel Sağkalım	28 (17)	25 (15)	1,15 (%95 GA [0,67, 1,97])
-----------------------	---------	---------	-------------------------------

- a. Birincil analiz sırasında her iki kol için de ortanca takip süresi 30 aydır (aralık, 0 -50).
- b. PFS için Araştırmacıya göre katmanlı log-rank testi yapılmamıştır.

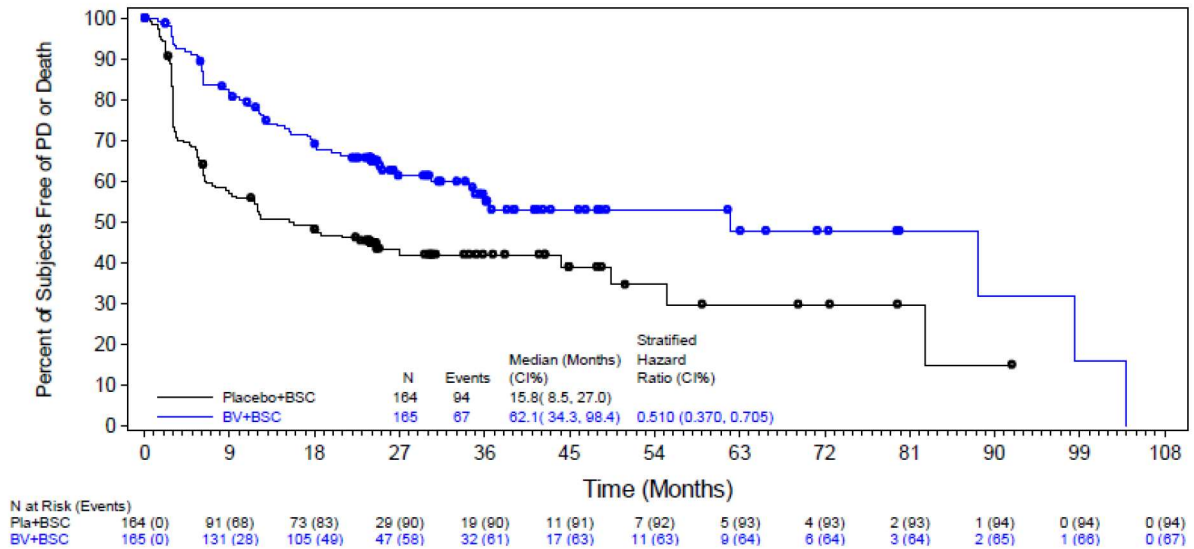
Hastaların ASCT öncesi kurtarma tedavisine en iyi yanıtına, birinci basamak tedavi sonrası HL durumuna, yaşa, cinsiyete, başlangıçtaki vücut ağırlığına, başlangıçtaki ECOG performans durumuna, ASCT öncesi tedavi sayısına, coğrafik bölgeye, ASCT öncesi PET durumuna, birinci basamak tedavinin başarısızlığından sonra B semptomlarının varlığına ve ASCT öncesi ekstrasnodal hastalık durumuna göre IRF tarafından önceden belirlenmiş PFS alt grup analizleri yapılmıştır. Analizler ≥ 65 yaş hastalar istisna olmak üzere plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında ADCETRİS alan hastalarda tutarlı bir yarar eğilimi göstermiştir (n = 8).

Tedavi ve plasebo kolları arasında yaşam kalitesinde farklar gözlenmemiştir. Tıbbi kaynak kullanımı (MRU) analizi artmış relaps riski altındaki HL hastalarında ADCETRİS ile hastaneye yatışların poliklinik ziyaretlerinin ve bunun yanı sıra hastaların ve onlara bakan kişilerin işgünü kayıplarının ve kaçırılan diğer aktivitelerin plaseboya göre daha az olduğunu göstermiştir.

3 yıllık takipten sonra güncellenmiş bir analiz IRF'ye göre uzun süreli PFS iyileşmesi olduğunu göstermiştir (HR = 0,58 [%95 GA (0,41, 0,81)]).

İlk hastanın kaydından yaklaşık 10 yıl sonra, çalışma kapanışı itibariyle, araştırmacı başına PFS fayda göstermeye devam etmiştir (HR = 0.51 [95% CI (0.37, 0.71)]). Genel sağkalım sonuçları, birincil analiz zamanında rapor edilenlerle uyumlu olmuştur (HR = 1.11 [95% CI (0.72, 1.70)]). Şekil 3'te, çalışma kapanışı itibariyle ITT popülasyonunda araştırmacı başına PFS gösterilmektedir.

Şekil 3: Araştırmacıya göre PFS'nin Kaplan-Meier Grafiği (ITT, çalışma kapanışı)



Post-hoc Risk Faktörü Analizleri

Artmış riskin (risk faktörlerinin sayısı) klinik yarar üzerindeki etkisini değerlendirmek için post-hoc analizler yapılmıştır (Tablo 10). Bu analizler için temsil edilen risk faktörleri şunlardır:

- Birinci basamak tedaviden sonra <12 ay içinde gelişen HL ya da birinci basamak tedaviye yanıtı
- En son kurtarma tedavisine BT ve/veya PET incelemesi ile belirlenen en iyi PR ya da SD yanıtı
- ASCT öncesi relapsta ektranodal hastalık
- ASCT öncesi relapsta B semptomları
- Daha önce iki ya da daha fazla kurtarma tedavisi

Bu post-hoc analizlerin sonuçları iki ya da daha fazla risk faktörü olan hastalarda klinik yararın artmış olduğunu ancak bireysel olarak herhangi bir risk faktörüne göre fark olmadığını düşündürmektedir. Relaps ya da progresyon açısından bir risk faktörü olan hastalarda PFS ya da OS açısından yarar gözlenmemiştir.

Tablo 10: Faz 3 ASCT sonrası HL Çalışmasında IRF'nin değerlendirdiği PFS ve risk faktörlerinin sayısına göre OS Özeti

IRF'ye göre Progresyonsuz Sağkalım						
	Risk Faktörü Sayısı = 1		Risk Faktörü Sayısı ≥ 2		Risk Faktörü Sayısı ≥ 3	
	ADCETRİS n = 21	Plasebo n = 28	ADCETRİS n = 144	Plasebo n = 136	ADCETRİS n = 82	Plasebo n = 84
Hastalık progresyonu ya da ölüm gelişen hasta sayısı ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Katmanlı Tehlike Oranı	1,65 (%95 GA [0,60, 4.55]) ^b		0,49 (%95 GA [0,34, 0,71])		0,43 (%95 GA [0,27, 0,68])	
Genel Sağkalım						
	Risk Faktörü Sayısı = 1		Risk Faktörü Sayısı ≥ 2		Risk Faktörü Sayısı ≥ 3	
	ADCETRİS n = 21	Plasebo n = 28	ADCETRİS n = 144	Plasebo n = 136	ADCETRİS n = 82	Plasebo n = 84
Ölüm sayısı ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Katmanlı Tehlike Oranı	7,94 (%95 GA [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (%95 GA [0,53, 1,67])		0,92 (%95 GA [0,45, 1,88])	

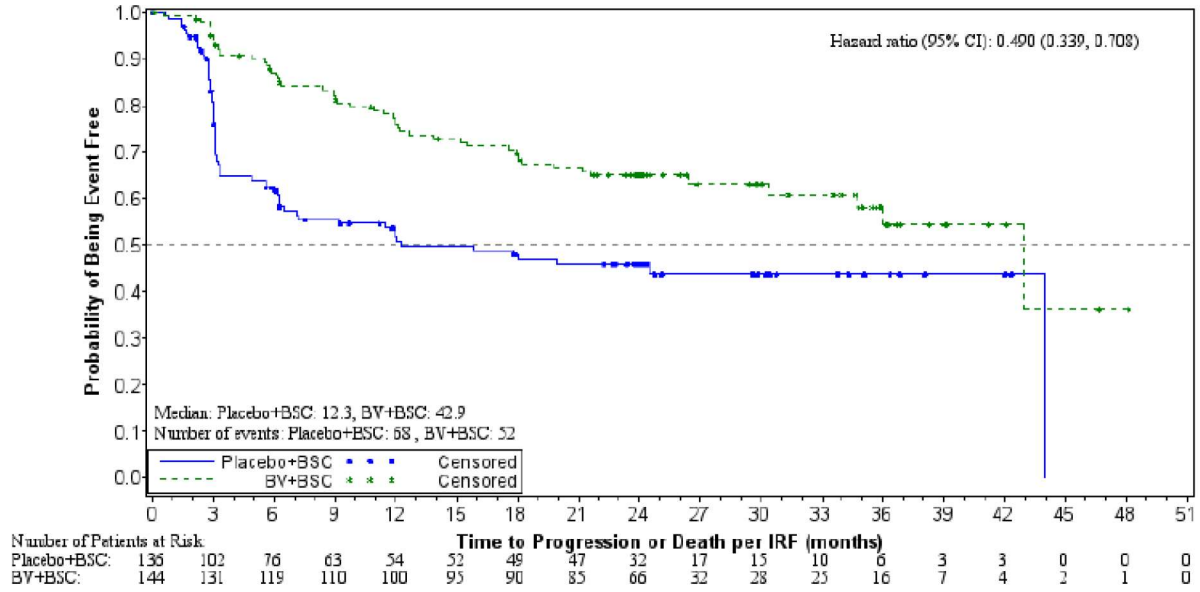
a. Öncesinde progresyon olmaksızın ölüm ya da kaçırılan birden fazla değerlendirme viziti.

b. Katmanlandırılmamış analizin sonuçlarını göstermektedir.

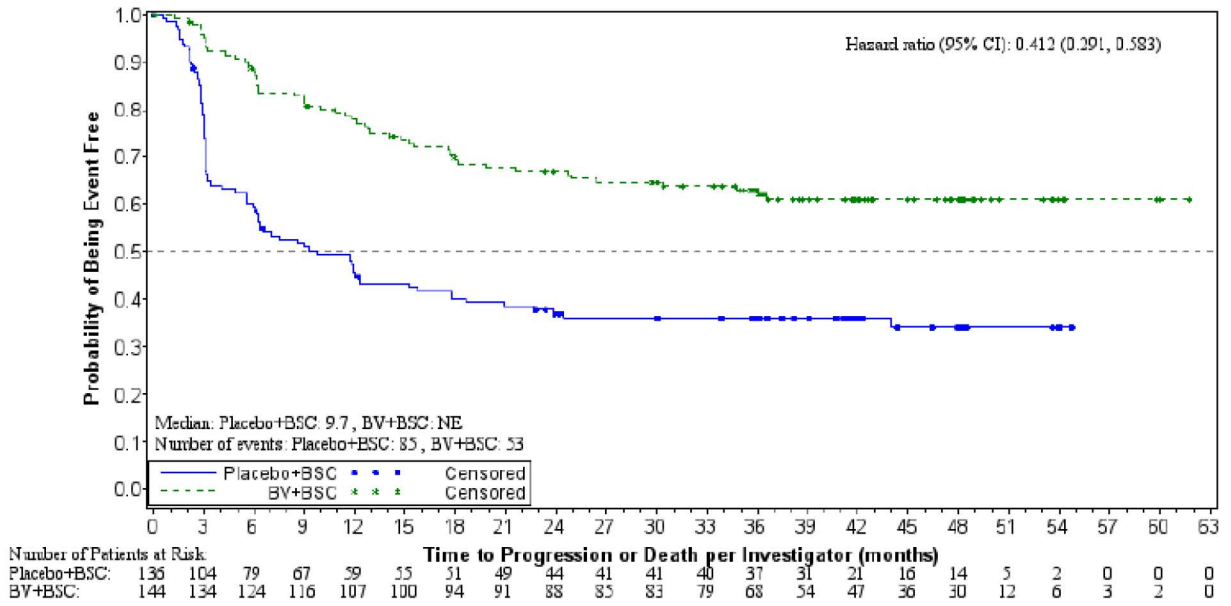
c. Olaylar herhangi bir nedene bağlı ölümlerdir.

Güncellenmiş analiz (3 yıllık takip) yapıldığı sırada iki ya da daha fazla risk faktörü olan hastalarda IRF'ye göre PFS için tehlike oranı 0,49 (%95 GA [0,34, 0,71]) ve araştırmacıya göre PFS için tehlike oranı 0,41 bulunmuştur (%95 GA [0,29, 0,58]) (bakınız Şekil 4 ve Şekil 5).

Şekil 4: Risk Faktörü ≥ 2 Olan Hastalarda IRF'ye Göre PFS için Kaplan-Meier Grafiği (3 yıllık takip)



Şekil 5: Risk Faktörü ≥ 2 Olan Hastalarda Araştırmacıya Göre PFS için Kaplan-Meier Grafiği (3 yıllık takip)



Çalışma SG035-0003

Monoterapi olarak ADCETRIS'in etkililiği ve güvenliliği 102 relapse ya da refrakter HL hastasında açık etiketli, tek kollu, çok merkezli, pivot çalışmada değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki hasta ve hastalık özelliklerinin bir özeti için aşağıdaki Tablo 11'e bakınız.

Tablo 11: Faz 2 nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma çalışmasında başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti

Hasta karakteristikleri	N = 102
Medyan yaş, yıl (aralık)	31 yıl (15-77)
Cinsiyet	48 E (%47)/54 K (%53)
ECOG durumu	
0	42 (%41)
1	60 (%59)
Önceden otolog kök hücre nakli	102 (%100)
Önceki kemoterapi rejimleri	3,5 (1-13)
Otolog kök hücre nakli ile ilk post-transplant nükse kadar geçen süre	6,7 ay (0-131)
Histolojik olarak doğrulanan CD30 eksprese eden hastalık	102 (%100)
Hastalık karakteristikleri	
Birinci basamak tedaviye primer dirençli ^a	72 (%71)
En yakın tarihli tedaviye dirençli	43 (%42)
Başlangıçtaki B semptomları	35 (%33)
İlk tanı zamanında Evre III	27 (%26)
İlk tanı zamanında Evre IV	20 (%20)

^a. Primer dirençli Hodgkin lenfoma şu şekilde tanımlanmaktadır: birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde tam remisyon olmaması veya progresyon olması.

18 hasta (%18) 16 siklus ADCETRİS almıştır; alınan medyan siklus sayısı 9'dur (1 ile 16 aralığında).

ADCETRİS tedavisine yanıt Malign Lenfoma için Yenilenmiş Yanıt Kriterleri (Cheson, 2007) kullanılarak, Bağımsız İnceleme Kuruluşu (IRF) tarafından değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı, göğüs, boyun, batin ve pelvisin spiral BT'si, PET taramaları ve klinik veriler ile incelenmiştir. Yanıt değerlendirmeleri siklus 2, 4, 7, 10, 13 ve 16'da ve PET ile siklus 4 ve 7'de değerlendirilmiştir.

IRF değerlendirmesine göre objektif yanıt oranı (ORR) %75 bulunmuş (tedavi amaçlı [ITT] kümedeki 102 hastanın 76'sı) ve tümör küçülmesi hastaların %94'ünde elde edilmiştir. Tam remisyon (CR) oranı %33 bulunmuştur (ITT kümesindeki 102 hastanın 34'ü). Medyan genel sağkalım (OS) 40,5 ay olmuştur (ilk dozdan itibaren medyan gözlem zamanı [ölüme veya son iletişime kadar geçen süre] 35,1 ay (1,8 ila 72,9+ ay aralığı). 5. yılda tahmin edilen genel sağkalım oranı %41 (%95 güven aralığı [%31-%51]). Araştırmacı değerlendirmeleri genellikle taramaların bağımsız incelemesi ile uyumlu olmuştur. Tedavi edilen hastalar arasında yanıt veren 8 hasta allojenik kök hücre nakli almaya devam etmiştir. Daha fazla etkililik sonucu için bkz. Tablo 10.

Tablo 12: Üç haftada bir 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edilen nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

En iyi klinik yanıt (n = 102)	IRF n (%)	%95 GA
Objektif yanıt oranı (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Tam remisyon (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Kısmi remisyon (PR)	42 (41)	NA

Hastalık kontrol oranı (CR + PR + SS)	98 (96)	90,3, 98,9
Yanıt süresi	Medyan / IRF	%95 GA
Objektif yanıt oranı (CR + PR) ^a	6,7 ay	3,6, 14,8
Tam remisyon (CR)	27,9 ay	10,8, NE ^b
Genel sağkalım		%95 GA
Medyan	40,5 ay	28,7, 61,9
Tahmin edilen 5 yıllık genel sağkalım oranı	%41	%31, %51

- a. IRF'ye göre objektif yanıt (OR) ulaşan hastalar için DOR aralığı 1,2+ ay ila 43+ ay ve ilk dozdan sonra medyan takip süresi 9,0 ay.
b. Hesaplanamaz.

Açıklayıcı bir hasta içi analiz, SG035-0003 klinik çalışması kapsamında ADCETRİS ile tedavi edilen Hodgkin lenfoma hastalarının yaklaşık %64'ünün, en yakın tarihli önceki tedavi basamağına kıyasla daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ölçüldüğü üzere klinik faydada artış yaşadığını göstermiştir.

Başlangıçta B semptomları olan 35 hastanın (%33) 27'sinde (%77), ADCETRİS'e başlandıktan sonraki 0,7 aylık medyan sürede tüm B semptomlarında iyileşme olmuştur.

Kök Hücre Nakli (SCT) Adayı Olmayan HL Hastalarında Veriler

Çalışma C25007

Daha önce en az 1 kemoterapötik rejim almış ve ADCETRİS ile tedavinin başlatılma zamanında SCT ya da çok ajanlı kemoterapi için uygun bulunmayan, relapsta seyreden ya da refrakter HL'li hastalarda (n=60) faz 4, tek kollu bir çalışma yürütülmüştür.

Medyan siklus sayısı 7'dir (aralık, 1 ila 16 siklus). Hastalar her 3 haftada bir 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edilmiştir. IRF'ye göre, ITT popülasyonunda objektif yanıt oranı (ORR) %50'dir (%95 CI [%37, %63]). En iyi genel yanıt CR 7 hasta için bildirilmiştir (%12); PR 23 hasta için bildirilmiştir (%38). Bu 30 hasta arasında, ilk dozdan en erken PR veya CR'ye kadar geçen süre olarak tanımlanan yanıt kadar geçen medyan süre 6 haftadır (aralık, 5 ila 39 hafta). İlk dozdan klinik en iyi yanıt CR veya PR'ye kadar geçen süre olarak tanımlanan en iyi genel yanıt kadar geçen medyan süre 11 haftadır (aralık, 5 ila 60 hafta). Yirmi sekiz hasta (%47) medyan 7 ADCETRİS tedavisi siklusundan (aralık, 4 ila 16 siklus) sonra SCT almıştır. Ardışık olarak SCT almayan 32 hasta da (%53) medyan 7 siklus (aralık, 1 ila 16 siklus) ADCETRİS almıştır.

Çalışmanın 60 hastasından 49 hasta (%82) daha önce >1 kanserle ilişkili tedavi alırken, 11 hasta (%18) daha önce 1 kanserle ilişkili tedavi almıştır. IRF'ye göre ORR daha önce >1 kanserle ilişkili tedavi almış hastalar için %51 (%95 CI [%36, %66]) iken, daha önce 1 kanserle ilişkili tedavi almış hastalar için %45'dir (%95 CI [%17, %77]). Daha önce >1 kanserle ilişkili tedavi almış hastalar için en iyi genel yanıt CR 6 hasta (%12) için bildirilmiştir; PR 19 hasta (%39) için bildirilmiştir. Daha önce 1 kanserle ilişkili tedavi gören hastalar için CR 1 hasta (%9) için bildirilirken, PR 4 hasta (%36) için bildirilmiştir. Daha önce >1 basamak tedavi gören 49 hastadan 22 hasta (%45) ardışık SCT almıştır; daha önce 1 tedavi almış hastadan 6 hasta (%55) ardışık SCT almıştır.

Faz 1 doz artırma ve klinik farmakoloji çalışmalarında (n=15) ve Tanımlı Hasta Programında (THP) (n=26) önceden otolog kök hücre nakli yapılmamış ve üç haftada bir 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi

edilmiş nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarından veriler toplanmıştır.

Başlangıçtaki hasta karakteristikleri, ilk ADCETRİS uygulamasından önceki birden fazla kemoterapi rejimleri ile başarısızlık göstermiştir (medyan 3, aralık 1 ila 7). Hastaların %59'unda ilk tanı zamanında ilerlemiş evre hastalık (evre III veya IV) söz konusu olmuştur.

Bu faz 1 çalışmaların sonuçları ve Tanımlı Hasta Programı (THP) deneyiminden edinilen sonuçlar, ADCETRİS'in medyan 5 siklusundan sonra araştırmacının değerlendirdiği %54'lük objektif yanıt oranının ve %22'lik tam remisyon oranının gösterdiği üzere, önceden otolog kök hücre nakli almamış nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarında klinik olarak anlamlı yanıtların elde edilebileceğini ortaya koymuştur.

Çalışma SGN35-006 (Yeniden Tedavi Çalışması)

Daha önce ADCETRİS ile tedaviye yanıt vermiş (tam remisyon veya kısmi remisyon) hastalarda yeniden tedavinin etkililiği faz 2, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nüks eden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfomalı 20 hasta, her 3 haftada bir 30 dakika intravenöz yolla uygulanan 1,8 mg/kg'lık başlangıç dozunda ve bir hasta 1,2 mg/kg'lık başlangıç dozunda ADCETRİS almıştır. Medyan siklussayısı 7'dir (aralık, 2 ila 37 siklus). ADCETRİS yeniden tedavisi ile %60'lık bir objektif yanıt oranı ile Hodgkin lenfomalı değerlendirilebilir 20 hastadan 6 hasta (%30) tam remisyon elde ederken, 6 hasta (%30) kısmi remisyon elde etmiştir. Medyan yanıt süresi objektif yanıt (tam remisyon + kısmi remisyon) ve tam remisyon elde eden hastalarda sırasıyla 9,2 ve 9,4 aydır.

Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma ve Periferik T-hücreli Lenfoma

Çalışma SGN35-014

ADCETRİS'in daha önce tedavi edilmemiş, CD30'u eksprese eden PTCL'li yetişkin hastaların tedavisi için kemoterapiyle birlikte etkinliği çok merkezli, randomize, çift kör, çift plasebolu, aktif olarak kontrol edilen bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya immünohistokimya göre CD30 ekspresyonu $\geq$ %10 olan hastalar kaydedilmiştir. Primer kütanöz CD30-pozitif T-hücreli lenfoproliferatif hastalığı ve lenfoması olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya kayıt için hepatik transaminaz düzeyinin ULN'nin 3 katı veya daha az, total bilirubin düzeyinin ULN'nin 1.5 katı veya daha az ve serum kreatinin düzeyinin ULN'nin 2 katı veya daha az olması gerekmiştir.

Toplam 452 hastadan 226 hasta ADCETRİS + CHP koluna ve 226 hasta CHOP koluna randomize edilmiştir. Her iki tedavi kolundaki hastalara, her biri 21 gün süren 6 ila 8 kür boyunca her kürün 1. günü intravenöz olarak tedavi uygulanmıştır; prednizon 1-5.günlerde oral yoldan verilmiştir. Dozaj, her tedavi kolunda aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

- ADCETRİS + CHP kolu: 30 dakika boyunca ADCETRİS 1.8 mg/kg, siklofosfamid 750 mg/m², doksorubisin 50 mg/m² ve oral yoldan 100 mg prednizon
- CHOP kolu: siklofosfamid 750 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², vinkristin 1.4 mg/m² ve oral yoldan 100 mg prednizon.

Medyan yaş 58 (aralık: 18 ila 85) olup hastaların %63'ü erkek, %62'si beyaz, %22'si Asyalı'dır. Hastaların %78'inin ECOG performans durumu 0-1 olarak saptanmıştır. Çalışmaya kaydedilen 452 hastanın hastalık alt tipleri arasında sistemik ALCL [%70; %48 anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif ve %22 ALK pozitif], spesifiye edilemeyen PTCL (%16), anjiyoimmünoblastik

T-hücreli lenfoma (%12), yetişkin T hücreli lösemi / lenfoma (%2) ve enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma (<% 1) hastaları yer almıştır.

Çoğu hastada Evre III veya IV hastalık (%81) bulunmakta olup başlangıçtaki uluslararası prognostik indeks 2 veya 3 (%63) olarak saptanmıştır.

Randomize tedavi sırasında ADCETRİS + CHP kolunda, hastaların % 70'i 6 kür ve % 18'i 8 kür almıştır. CHOP kolunda, hastaların %62'sine 6 kür ve %19'una 8 kür uygulanmıştır.

Etkililik randomizasyondan progresyona, herhangi bir nedenden ötürü ölüme veya rezidüel ya da progresif hastalığı tedavi etmek için müteakip antikanser kemoterapisinin alınmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan IRF tarafından değerlendirilen PFS'ye dayanmıştır. Diğer etkililik sonlanım noktaları arasında sistemik ALCL'li hastalarda PFS, genel sağkalım, tam yanıt oranı ve genel yanıt oranı yer almıştır. Etkililik sonuçları Tablo 13'te özetlenmiştir: PFS ve genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 6 ve Şekil 7'de sunulmaktadır.

Tablo 13: Önceden Tedavi Edilmemiş CD30 Eksprese Eden PTCL'li Hastalarda Etkililik Sonuçları

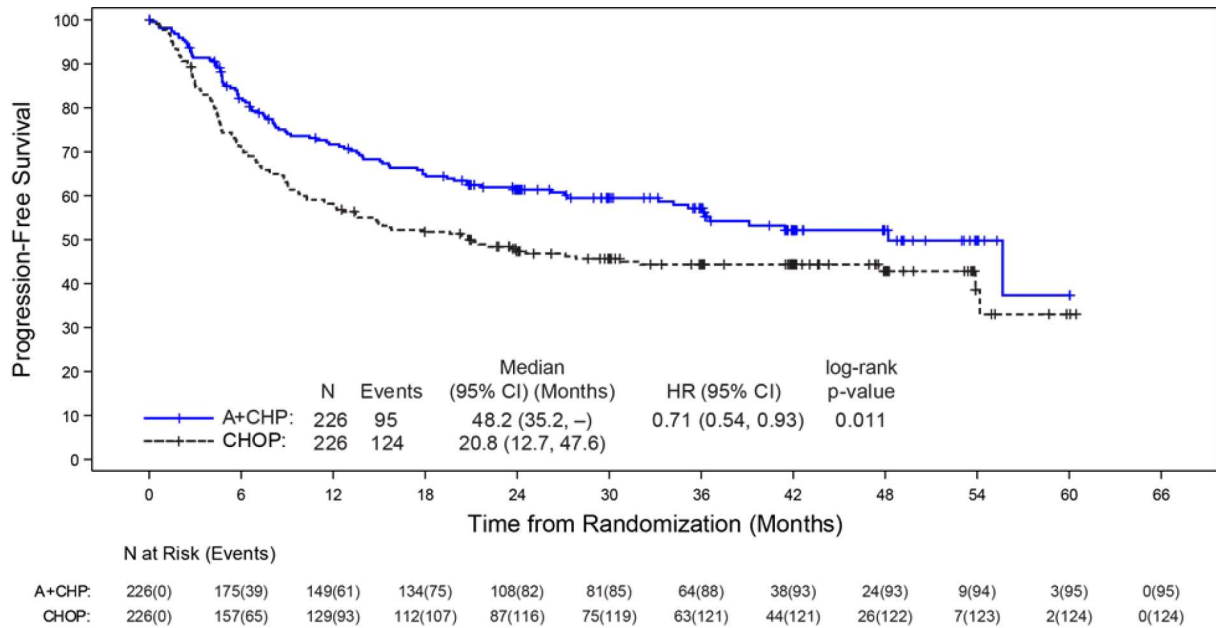
IRF'ye göre sonuçlar ^a	ADCETRİS + CHP N=226	CHOP N=226
PFS		
Olay sayısı, n (%)	95 (42)	124 (55)
Medyan PFS, ay (%95 GA)	48.2 (35.2, NE)	20.8 (12.7, 47.6)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0.71 (0.54, 0.93)	
P-değeri ^c	0.011	
Bir PFS olayına yol açan neden, n (%)		
Progresif hastalık	71 (31)	86 (38)
Ölüm	13 (6)	17 (8)
Rezidüel ya da progresif hastalığı tedavi etmek için müteakip antikanser kemoterapisinin alınması	11 (5)	21 (9)
SALCL'li hastalar için PFS		
N	163	151
Bir PFS olayı görülen hastaların sayısı, n (%)	56 (34)	73 (48)
Medyan PFS, ay (%95 GA)	55.7 (48.2, NE)	54.2 (13.4, NE)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0.59 (0.42, 0.84)	
P-değeri ^c	0.003	
OS ^d		
Ölüm sayısı	51 (23)	73 (32)
Medyan OS, ay (%95 GA)	NE (NE, NE)	NE (54.2, NE)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0.66 (0.46, 0.95)	
P-değeri ^c	0.024	
CR Oranı ^e		
% (%95 GA)	68 (61, 74)	56 (49, 62)
P-değeri ^f	0.007	
ORR ^e		

% (%95 GA)	83 (78, 88)	72 (66, 78)
P-değeri ^f	0.003	

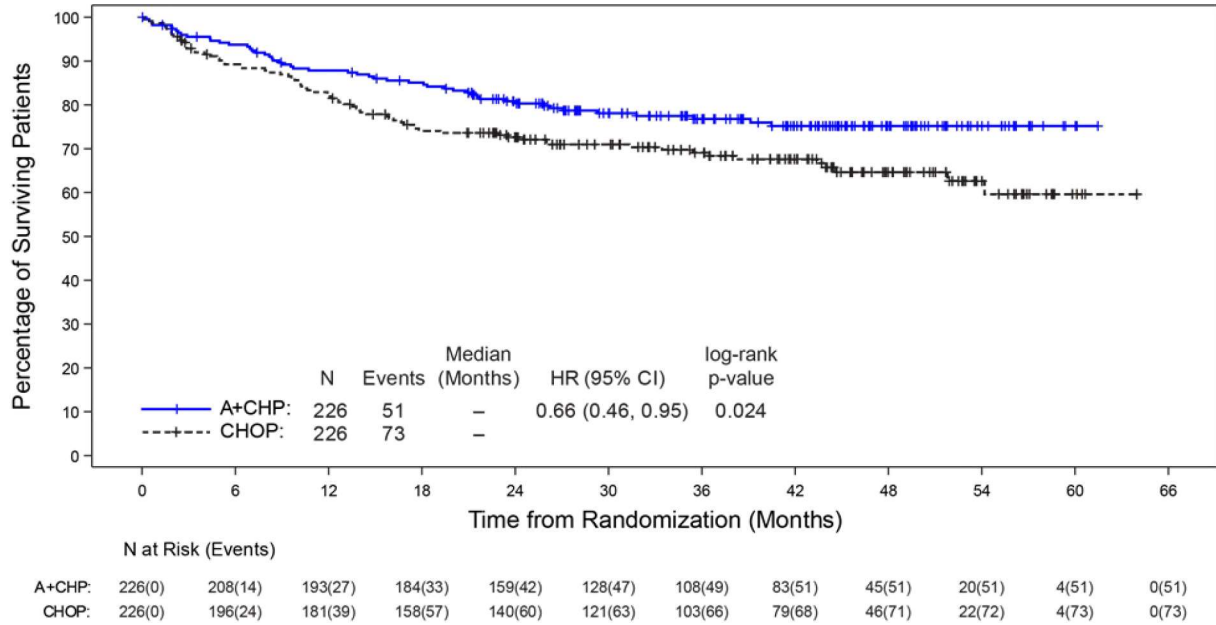
NE: Tahmin edilemiyor

- Etkililik sonlanım noktaları iki taraflı alfa seviyesi 0.05'te şu sırayla test edilmiştir: ITT'de PFS, sALCL alt grubunda PFS, tam remisyon oranı, genel sağkalım ve ITT'de objektif yanıt oranı
- Tehlike oranı (A + CHP / CHOP) ve % 95 güven aralıkları, aşağıdaki tabakalandırma faktörlerini (ALK-pozitif sALCL ve başlangıçtaki Uluslararası Prognostik İndeks [IPI] skoru) içeren tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike regresyon modeline dayanmaktadır.
- P-değeri, tabakalandırılmış log-rank testi kullanılarak hesaplanır.
- ADCETRİS + CHP kolunda medyan OS takip süresi 41.9 ayken CHOP kolunda 42.2 ay olmuştur.
- Tedavi sonunda 2007 Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre en iyi yanıt.
- P-değeri tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak hesaplanır

Şekil 6: Önceden Tedavi Edilmemiş CD30 Eksprese Eden PTCL (ITT popülasyonu) Hastalarında IRF Tarafından Değerlendirilen Progresyonsuz Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 7: Önceden Tedavi Edilmemiş CD30 Eksprese Eden PTCL(ITT popülasyonu) Hastalarında Genel Sağkalım



Her iki tedavi kolunda medyan genel sağkalıma ulaşamamıştır.

Çalışma SG035-0004

ADCETRİS'in tek ajan olarak etkililiği ve güvenliliği açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışmada, nükseden veya tedaviye dirençli 58 sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastasında değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti için bkz. Tablo 14.

Tablo 14: Faz 2 nükseden veya tedaviye dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma çalışmasında başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti

Hasta karakteristikleri	n = 58
Medyan yaş, yıl (aralık)	52 yıl (14-76)
Cinsiyet	33 E (%57)/25 K (%43)
ECOG durumu ^a	
0	19 (%33)
1	38 (%66)
Önceden otolog kök hücre nakli	15 (%26)
Önceki kemoterapi rejimleri	2 (1-6)
Histolojiyle doğrulanmış CD30 eksprese eden hastalık	57 (%98)
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-negatif hastalık	42 (%72)
Hastalık karakteristikleri	
Birinci basamak tedaviye primer dirençli ^b	36 (%62)
En yakın tarihli tedaviye dirençli	29 (%50)
En yakın tarihli tedaviye nüks	29 (%50)
Başlangıçtaki B semptomları	17 (%29)

İlk tanı zamanında Evre III	8 (%14)
İlk tanı zamanında Evre IV	21 (%36)

- a. Bir hastada başlangıç ECOG durumu 2 olup bu protokole göre yasaklıdır ve Dahil Edilme Kriterleri Karşılanmadı olarak tanımlanmıştır.
- b. Primer dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma şu şekilde tanımlanmaktadır:
Birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde tam remisyon olmaması veya progresyon olması.

İlk sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısından sonra ilk ADCETRİS dozuna kadar geçen medyan süre 16,8 aydır.

10 hasta (%17) 16 siklus ADCETRİS almıştır; alınan medyan siklus sayısı 7'dir (1 ile 16 aralığında).

ADCETRİS tedavisine yanıt Malign Lenfoma için Yenilenmiş Yanıt Kriterleri (Cheson, 2007) kullanılarak Bağımsız İnceleme Kuruluşu (IRF) tarafından değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı göğüs, boyun, batin ve pelvisin spiral BT'si, PET taramaları ve klinik veriler ile incelenmiştir. Yanıt değerlendirmeleri siklus 2, 4, 7, 10, 13 ve 16'da ve PET ile siklus 4 ve 7'de değerlendirilmiştir.

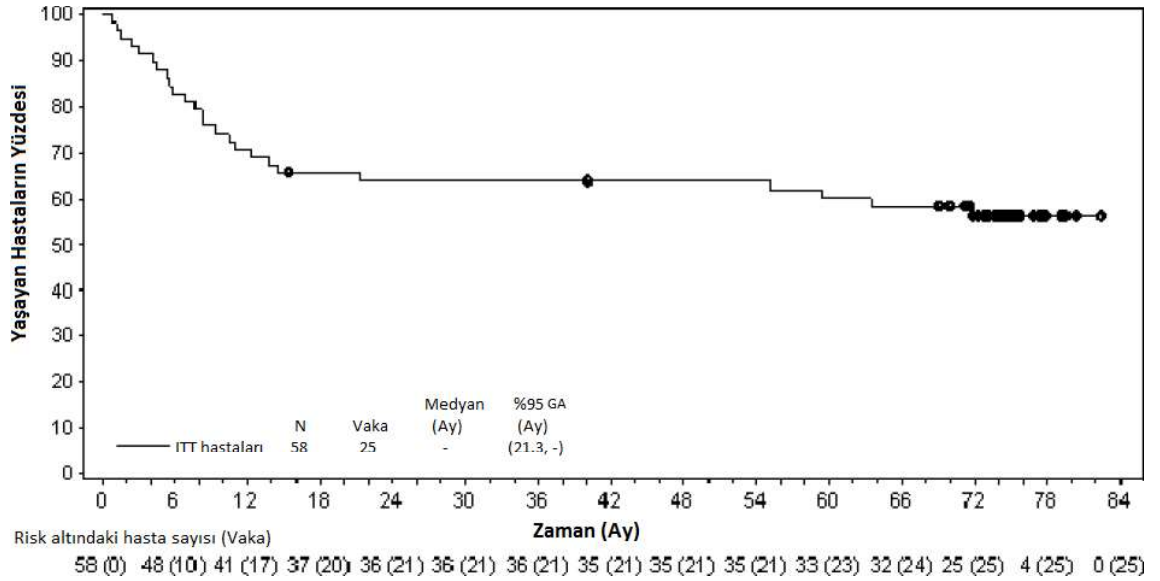
IRF değerlendirmesi başına ortalama yanıt oranı (ORR) %86 bulunmuş (ITT kümesinde ki 58 hastanın 50'si) ve tümör küçülmesi (herhangi bir derecede) hastaların %97'sinde elde edilmiştir. Tahmini genel sağkalım 5 yılda %60 (%95 CI [%47, %73]) olmuştur. İlk dozdan itibaren medyan gözlem zamanı (ölüme veya son iletişime kadar geçen süre) 71,4 ay). Araştırmacı değerlendirmeleri genellikle taramaların bağımsız incelemesi ile uyumlu olmuştur. Tedavi edilen hastalar arasında yanıt veren 9 hasta allojenek kök hücre nakli (SCT) almaya ve yanıt veren 9 hasta otolog kök hücre nakli almaya devam etmiştir. Daha fazla etkililik sonucu için bkz. Tablo 15 ve Şekil 8'e bakınız.

Tablo 15: Üç haftada bir 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edilen nükseden veya tedaviye dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

En iyi klinik yanıt (n = 58)	IRF n (%)	%95 GA
Objektif yanıt oranı (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Tam remisyon (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Kısmi remisyon (PR)	16 (28)	NA
Hastalık kontrol oranı (CR + PR + SS)	52 (90)	78,8, 96,1
Yanıt süresi	Medyan / IRF	%95 GA
Objektif yanıt (CR + PR) ^a	13,2	5,7, 26,3
Tam remisyon (CR)	26,3	13,2, NE ^b
Progresyonsuz sağkalım	Medyan / IRF	%95 GA
Medyan	14,6	6,9, 20,6
Genel sağkalım	Medyan	%95 GA
Medyan	Ulaşılmadı	21,3, NE ^b

- a. IRF'ye göre objektif yanıt (OR) ulaşan hastalar için DOR aralığı 0,1+ ay ila 39,1+ ay ve ilk dozdan objektif yanıt elde edilene kadar (veya) IRF'ye göre medyan takip süresi 15,5 ay.
- b. Hesaplanamaz.

Şekil 8: Medyan genel sağkalım (OS)’a ait Kaplan-Meier Grafiği



Açıklayıcı bir hasta içi analiz, SG035-0004 klinik çalışması kapsamında ADCETRİS ile tedavi edilen sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarının yaklaşık %69’unun, en yakın tarihli önceki tedavi basamağına kıyasla daha uzun progresyonsuz sağkalım (PS) ile ölçüldüğü üzere klinik faydada artış yaşadığını göstermiştir.

Başlangıçta B semptomları olan 17 hastanın (%29) 14’ünde (%82), ADCETRİS’e başlandıktan sonraki 0,7 ay medyan sürede tüm B semptomlarında iyileşme olmuştur.

Çalışma SGN35-006 (Yeniden Tedavi Çalışması)

Daha önce ADCETRİS ile tedaviye yanıt vermiş (tam remisyon veya kısmi remisyon) hastalarda yeniden tedavinin etkililiği faz 2, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nüks eden 7 sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastası, her 3 haftada bir 30 dakika intravenöz yolla uygulanan 1,8 mg/kg’lık başlangıç dozunda ve bir hasta 1,2 mg/kg’lık başlangıç dozunda ADCETRİS almıştır. Medyan siklus sayısı 8,5’dir (aralık, 2 ila 30 siklus). 8 Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hastasından 3’ü iki kez yeniden tedavi edilerek toplamda tedavi deneyimi 11 olmuştur. ADCETRİS ile yeniden tedavi 6 tam remisyon (%55), 4 kısmi remisyon (%36) ve %91 ORR ile sonuçlanmıştır. Medyan yanıt süresi objektif yanıt (tam remisyon + kısmi remisyon) ve tam remisyon elde eden hastalarda sırasıyla 8,8 ve 12,3 aydır.

Kutanöz T-hücreli Lenfoma

Çalışma C25001

ADCETRİS’in tek bir ajan olarak etkililiği ve güvenliliği, histolojik olarak doğrulanmış CD30+ CTCL’i olan 128 hastada gerçekleştirilen pivotal faz 3, açık etiketli, randomize, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. CD30 pozitifliği; bir immünohistokimya testine (Ventana anti- CD30 [Ber-H2]) dayalı membran, sitoplazmik ve/veya Golgi boyama paterni gösteren ≥ 10 hedef lenfoid hücreleri olarak tanımlanmıştır. Mikozis fungoides [MF] veya primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma [pcALCL] teşhisi konulmuş hastalar çalışma için uygun görülmüştür. Hastalar, bu hastalık türlerine göre sınıflandırılmıştır ve ADCETRİS veya doktorun tercihinine göre metotreksat veya beksaroten almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. pcALCL olan hastalara ya daha önce radyasyon tedavisi ya da önce 1 sistemik tedavi uygulanmıştır ve MF’li hastalara önce en az 1 sistemik

tedavi uygulanmıştır. Eşlik eden sistemik ALCL, Sezary sendromu ve diğer non-Hodgkin lenfoma (lenfomatoid papüloz [LyP] hariç) teşhisi olan hastalar bu çalışmadan dışlanmıştır. Hastalar, 16 sıklusa kadar her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak 1,8 mg/kg ADCETRİS veya 48 hafta boyunca doktorun tercihi ile tedavi edilmiştir. Medyan siklus sayısı, ADCETRİS kolunda yaklaşık 12 siklus olmuştur. Doktorun tercihi kolunda medyan tedavi süresi (siklus sayısı), beksaroten alan hastalar için yaklaşık 16 hafta (5,5 siklus) ve metotreksat alan hastalar için 11 hafta (3 siklus) olmuştur. Tablo 16, tedavi başlangıcındaki hasta ve hastalık özelliklerinin bir özetini sunmaktadır.

Tablo 16: Faz3CTCL Çalışmasında Başlangıçtaki Hasta ve Hastalık Özelliklerinin Özeti (ITT (tedavi amaçlı) Popülasyon)

Hasta özellikleri	ADCETRİS n = 64	Doktorun tedavi tercihi (metotreksat veya beksaroten) n = 64
Medyan yaş (aralık)	62 yaş (22-83)	58,5 yaş (22-83)
≥65 yaş ve üstü hastalar n (%)	28 (%44) 33E (%52)/31K (%48)	24 (%38) 37E (%58)/27K (%42)
Cinsiyet n (%)		
ECOG durumu n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Hastalığa ilişkin özellikler		
Önceki tedavilerin medyan sayısı (aralık)	4 (0-13)	3-5 (1-15)
Deriye yönelik tedavilerin medyan sayısı (aralık) Sistemik tedavilerin medyan sayısı (aralık)	1 (0-6) 2 (0-11)	1 (0-9) 2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Erken (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
İlerlemiş (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Sadece deri	9 (56)	11 (73)
Ekstra kutanöz hastalık	7 (44)	4 (27)

^a Her bir kolda bir hasta için yetersiz aşamalandırma verileri mevcut olmuştur ve tabloya dahil edilmemiştir.

ITT (tedavi amaçlı) popülasyonunda en yaygın daha önceki deriye yönelik tedaviler radyoterapi (%64), fototerapi (%48) ve topikal steroidler (%17) olmuştur. ITT popülasyonunda en yaygın daha önceki sistemik tedaviler kemoterapi (%71), immünoterapi (%43) ve beksaroten (%38) olmuştur.

Birincil sonlanım noktası; deri değerlendirmeleri (araştırmacıya göre değerlendirildiği üzere modifiye edilmiş şiddet ağırlıklı değerlendirme aracı [mSWAT]), nodal ve viseral radyografik değerlendirme ve sirküle eden Sézary hücrelerinin tespitinden oluşan Global Yanıt Skoru'nun (GRS) bağımsız bir incelemesi ile belirlendiği üzere en az 4 ay süren objektif yanıt oranı (ORR4) (ilk yanıttan son yanıt kadar süre ≥ 4 ay) olmuştur (Olsen 2011). Tablo 17'de ORR4 ve diğer önemli ikincil sonlanım noktalarına ilişkin sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 17: 3 haftada bir kez 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edilen CTCL hastalarında etkililik sonuçları (ITT popülasyonu)

	<u>ADCETRİS</u> <u>(N=64)</u>	<u>Doktorun tedavi tercihi</u> <u>(metotreksat veya beksaroten)</u> <u>N=64</u>
IRF başına en az 4 ay süren objektif yanıt oranı		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Yüzde farkı (%95 güven aralığı)		43,8 (29,1, 58,4) <0,001
p-değeri		
IRF başına tam yanıt (tam remisyon)		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Yüzde farkı (%95 güven aralığı)		14,1 (-4,0, 31,5) 0,0046
Ayarlanmış p-değeri ^a		
IRF başına progresyonsuz sağkalım (PFS)		
Medyan (ay)	16,7	3,5
Tehlike oranı		0,270
%95 güven aralığı		(0,17, 0,43)
Ayarlanmış p- değeri ^a		<0,001

^aAğırlıklı Holm prosedüründen hesaplanmıştır.

IRF başına ORR4'ün önceden belirlenen alt grup analizi; hastaların CTCL alt tipi, doktorun tedavi tercihi, başlangıçtaki ECOG durumu, yaş, cinsiyet ve coğrafi bölge ile gerçekleştirilmiştir. Analizler, doktorun tercih ettiği tedaviyi alan hastalar ile karşılaştırıldığında ADCETRİS alan hasta faydasına karşın sürekli bir trend göstermiştir. ORR4; MF ve pcALCL için doktorun tercih kolunda %10,2 ve %20'lik orana karşın ADCETRİS kolunda sırasıyla %50 ve %75 olmuştur.

Tedavi kolları arasında yaşam kalitesi bakımından önemli bir fark gözlemlenmemiştir (EuroQoL beş boyutlu anket [EQ-5D] ve Kanser Tedavisinin Genel Fonksiyonel Değerlendirmesi [FACT-G]).

ADCETRİS'in etkililiği ve güvenliliği; CD30 ifade seviyesi göz önünde bulundurulmaksızın, tekrarlayan CD30+ CTCL'si olan 108 hasta (MF ve pcALCL ve SS, Lyp ve mikst CTCL histolojisi bulunan hastalar dahil) üzerinde yapılan ek, açık etiketli iki çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, 16 sıklusa kadar 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak ADCETRİS 1,8 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmaların güvenlik ve etkililik sonuçları, C25001 çalışmasındaki sonuçlar ile tutarlı olmuştur. MF için genel yanıt oranları; %54-66; pcALCL, %67; SS, %50; LyP, %92; ve mikst CTCL histolojisi, %82-85 şeklindedir.

Pediyatrik popülasyon

ADCETRİS'in güvenliği, farmakokinetiği ve anti-tümör aktivitesi nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma ve sALCL (7-11 yaşlarında çocuk n=12 ve 12-17 yaşlarında adolesan n=24) olan 36 pediyatrik hastada (7-17 yaşlarında) faz 1/2 açık etiketli, tek ajanlı, çok merkezli doz eskalasyon (C25002) çalışmasında değerlendirilmiştir. Faz 1 çalışmasında güvenlik profili değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8), tolere edilen maksimum pediyatrik doz (MTD) ve/veya önerilen faz 2 dozu ve ADCETRİS'in farmakokinetiği değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.2.). Faz 1'de nükseden veya tedaviye dirençli 3 HL hastası 1,4 mg/kg dozunda tedavi edilmiş ve 9 hasta (nükseden veya tedaviye

dirençli 7 HL hastası ve 2 sALCL hastası) 1,8 mg/kg dozunda tedavi edilmiştir. MTD'ye ulaşılmamıştır. Önerilen faz 2 doz 1,8 mg/kg olarak belirlenmiştir. Çalışma boyunca nükseden veya tedaviye dirençli toplam 16 HL hastası ile nükseden veya tedaviye dirençli ve 10'u ilk kez nüks görülen olmak üzere 17 sALCL hastası 1,8 mg/kg ADCETRİS ile tedavi edilmiştir. Bağımsız İnceleme Kuruluşu (IRF) tarafından en iyi toplam yanıt oranı (ORR) önerilen faz 2 dozunda her iki çalışma için de analiz edilmiştir. Önerilen faz 2 dozunu alan 33 hastanın 32'si yanıt için değerlendirilebilir niteliktedir. Nükseden veya tedaviye dirençli HL hastalarının %47'sinde, nükseden veya tedaviye dirençli sALCL hastalarının %53'ünde ve ilk kez nüks görülen sALCL hastalarının %60'ında toplam yanıt oranı yanıt için değerlendirilebilir niteliktedir. ADCETRİS tedavisi sonrasında 8 HL hastası ve 9 sALCL hastası tedavilerine kök hücre nakli ile devam etmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, Hodgkin lenfoma tedavisinde ve anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde pediatrik popülasyonun bir veya birkaç alt kümesinde ADCETRİS ile çalışmaların sonuçlarının sunulma zorunluluğunu tehir etmiştir (pediatrik kullanıma dair bilgi için bkz. bölüm 4.2).

Bu tıbbi ürün, Avrupa Birliği'nde "şartlı onay" adı verilen program kapsamında ruhsatlandırılmıştır. Bunun anlamı, bu tıbbi ürün hakkında daha fazla kanıtın beklenmekte olduğudur.

Avrupa İlaç Ajansı bu tıbbi ürüne dair yeni bilgileri en azından yılda bir değerlendirecek ve bu KÜB gerektikçe güncellenecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Monoterapi

ADCETRİS'in farmakokinetik özellikleri faz 1 çalışmalarda ve 314 hastanın verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizinde değerlendirilmiştir. Tüm klinik çalışmalarda ADCETRİS, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

ADCETRİS antikör ilaç konjugatının (AİK) maksimum konsantrasyonları tipik olarak infüzyonun sonunda veya infüzyonun sonuna en yakın örnek alma zamanı noktasında gözlemlenmiştir. AİK serum konsantrasyonlarında, yaklaşık 4 ila 6 günlük terminal yarı ömür ile çok üslü bir düşüş gözlenmiştir. Maruziyetlerin yaklaşık olarak dozla oransal olduğu görülmüştür. Tahmini terminal yarı ömür ile uyumlu olarak, üç haftada bir tedavi programında AİK birikiminin minimal olduğu ya da birikim olmadığı gözlenmiştir. Faz 1 çalışmada tek 1,8 mg/kg sonrasında AİK'nin tipik C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık 31,98 mcg/mL ve 79,41 mcg/mL x gün bulunmuştur.

MMAE, ADCETRİS'in ana metabolitidir. Faz 1 çalışmada AİK'nin tek 1,8 mg/kg'ı sonrasında MMAE'nin medyan C_{maks} , EAA ve T_{maks} değerlerinin sırasıyla yaklaşık 4,97 ng/mL, 37,03 ng/mL x gün ve 2,09 gün olduğu belirlenmiştir. MMAE maruziyetleri çoklu ADCETRİS dozlarından sonra düşmüş olup sonraki dozlarda ilk dozun maruziyetinin yaklaşık %50 ila %80'i gözlenmiştir. MMAE daha ileri metabolize olarak büyük ölçüde eşit derecede güçlü bir metabolite dönüşür; ancak maruziyet derecesi MMAE'den daha düşük düzeydedir. Bu nedenle MMAE'nin sistemik etkilerine önemli bir katkısı olması beklenmez.

İlk siklustaki daha yüksek MMAE maruziyeti, nötrofil sayısındaki mutlak düşüş ile ilişkili olmuştur.

Kombinasyon tedavisi

ADCETRİS'in AVD ile kombine halde farmakokinetiği, 661 hastada tek bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi, ADCETRİS'in AVD ile kombine halde farmakokinetiğinin monoterapi ile uyumlu olduğunu göstermiştir.

İki haftada birçoklu doz 1,2 mg/kg brentuximab vedotin intravenöz infüzyonunu takiben infüzyonun sonlarına doğru ADC'nin maksimum konsantrasyonuna erişilmiş ve eliminasyon multi-eksponansiyel bir azalma göstererek $t_{1/2z}$ yaklaşık 4-5 güne ulaşmıştır. İnfüzyonun bitmesinden yaklaşık 2 gün sonra 32 MMAE'lik maksimum plazma konsantrasyonlarına erişilmiş ve mono-eksponansiyel bir azalma göstererek $t_{1/2z}$ yaklaşık 3-4 güne ulaşmıştır.

İki haftada bir çoklu doz 1,2 mg/kg'lık brentuximab vedotin intravenöz infüzyonundan sonra 3. Siklusa kadar ADC ve MMAE kararlı durum vadi konsantrasyonuna ulaşmıştır. Kararlı duruma ulaşıldıktan sonra, ADC'nin farmakokinetiği zamana bağlı değişim göstermemiştir. ADC akümülyasyonu (1. ve 2. Sikluslar arasında AUC_{14D} ile hesaplanan) 1,27 kat olmuştur. MMAE (1. ve 3. Sikluslar arasında AUC_{14D} ile hesaplanan), zamanla %50'ye yakın azalma göstermiştir.

CHP ile kombinasyon halinde ADCETRİS'in farmakokinetiği, 223 hastada yapılan tek fazlı bir çalışmada değerlendirilmiştir (SGN35-014). Her 3 haftada bir 1,8 mg / kg ADCETRİS'in çoklu doz IV infüzyonundan sonra, ADC ve MMAE'nin farmakokinetiği monoterapidekine benzer bulunmuştur.

Emilim

ADCETRİS intravenöz yolla uygulanır.

Dağılım

İn vitro ortamda MMAE'nin insan serum plazma proteinine bağlanma oranı %68-%82 aralığında değişmiştir. MMAE'nin yüksek oranda proteine bağlanan ilaçların yerini değiştirmesi ya da bu ilaçlar tarafından yerinin değiştirilmesi olası değildir. *İn vitro* koşullarda MMAE'nin klinik konsantrasyonlarda P-gp substratı olduğu ve P-gp inhibitörü olmadığı saptanmıştır.

İnsanda ortalama kararlı durum dağılım hacmi AİK için yaklaşık 6-10 L bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetiği tahminlerine dayalı olarak, MMAE'nin tipik görünür santral dağılım hacmi 35.5 L'dir.

Biyotransformasyon

AİK'nin protein olarak katabolize olması, komponent amino asitlerin geri dönüşmesi ya da elimine olması beklenir.

Hayvanlar ve insanlardaki *in vivo* veriler, ADCETRİS'ten salınan MMAE'nin sadece küçük bir kısmının metabolize olduğunu göstermektedir. MMAE metabolitlerinin düzeyleri insan plazmasında ölçülmemiştir. *İn vitro* ortamda MMAE'nin en az bir metabolitin aktif olduğu gösterilmiştir.

MMAE, CYP3A4'ün ve olasılıkla CYP2D6'nın substratıdır. *İn vitro* veriler MMAE metabolizmasının temelde CYP3A4/5 ile oksidasyon yoluyla oluştuğuna işaret etmektedir. İnsan karaciğeri mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar ise MMAE'nin CYP3A4/5'i sadece klinik uygulama sırasında elde edilmiş olan konsantrasyonların çok üzerinde ki konsantrasyonlarda inhibe ettiğini göstermektedir. MMAE diğer izoformları inhibe etmez.

MMAE, insan hepatositlerinin primer kültürlerinde başlıca CYP450 enzimlerinin herhangi birini indüklememiştir.

Eliminasyon

AİK katabolizma yoluyla ve sırasıyla 1,5 L/gün ve 4-6 günlük tipik olarak tahmini CL ve yarı ömür ile elimine olur.

MMAE'nin eliminasyonu, AİK'den salınma hızı ile sınırlanmıştır; MMAE'nin tipik görünür CL ve yarı ömür değerleri sırasıyla 19,99 L/gün ve 3-4 gün bulunmuştur.

1,8 mg/kg ADCETRİS dozu alan hastalarda bir ıtrah çalışması gerçekleştirilmiştir. ADCETRİS infüzyonu sırasında AİK içeriği olarak uygulanan toplam MMAE'nin yaklaşık %24'ü bir haftalık sürede hem idrar hem de feçeste tespit edilmiştir. Tespit edilen MMAE'nin yaklaşık %72'i feçeste bulunmuştur. İdrarda daha düşük miktarda MMAE (%28) atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Veri yoktur.

Özel Popülasyonlar

Popülasyon farmakokinetiği analizi, başlangıçtaki serum albümin konsantrasyonunun MMAE klirensi açısından önemli bir eşdeğişken olduğunu göstermiştir. Bu analiz, serum albümin konsantrasyonları normal aralık içerisinde olan hastalar ile karşılaştırıldığında serum albümin konsantrasyonları düşük (<3,0 g/dL) olanlarda MMAE klirensinin 2 kat daha düşük olduğuna işaret etmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Bir çalışmada hafif (Child-Pugh A; n=1), orta (Child-Pugh B; n=5) ve şiddetli (Child-Pugh C; n=1) karaciğer yetmezliği olan hastalara 1,2 mg/kg ADCETRİS uygulamasından sonra ADCETRİS ve MMAE'nin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Hepatik fonksiyonu normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda MMAE maruziyeti yaklaşık 2,3 kat yükselmiştir (%90 GA 1,27-4,12 kat).

Böbrek yetmezliği

Bir çalışmada hafif (n=4), orta (n=3) ve şiddetli (n=3) böbrek yetmezliği olan hastalara 1,2 mg/kg ADCETRİS uygulamasından sonra ADCETRİS ve MMAE'nin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk) olan hastalarda MMAE maruziyeti yaklaşık 1,9 kat yükselmiştir (%90 GA 0,85-4,21 kat). Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

ADCETRİS'in popülasyon farmakokinetiği; 87 yaşına kadar 380 hastadan alınan veriler dahil olmak üzere birçok çalışmada incelenmiştir (≥65-<75 yaşlarında 34 hasta ve ≥75 yaşlarında 17 hasta). Ayrıca, AVD ile kombinasyon halinde uygulanan brentuximab vedotin popülasyon farmakokinetiği 82 yaşına kadar 661 hasta (≥65-<75 yaşlarında 42 hasta ve ≥75 yaşlarında 17 hasta) verisi üzerinden değerlendirilmiştir. Yaşın farmakokinetik üzerindeki etkisi her bir analizde incelenmiş ve önemli bir eşdeğişken faktör olmadığı bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Faz 1/2 çalışmasında, ADCETRİS'in antikor ilaç konjugatı (AİK) ve antimikrotübül ajan monometil auristatin E (MMAE) farmakokinetiği her 3 haftada bir uygulanan 30 dakikalık 1,4 mg/kg veya 1,8 mg/kg ADCETRİS infüzyonunu sonrasında 36 pediyatrik (7-17 yaşlarında) nükseden veya tedaviye

dirençli HL ve sALCL hastasında (7-11 yaşlarında çocuk n=12 ve 12-17 yaşlarında adolesan n=24) değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). AİK C_{maks} ipik olarak infüzyonun sonunda veya infüzyonun sonuna en yakın numune alma zamanında gözlenmiştir. AİK'nın serum konsantrasyonunda multi-eksponansiyone l düşüşünde terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 veya 5. günde gözlenmiştir. Maruziyetlerin, çalışma popülasyonundaki düşük yaş /vücut ağırlığı olan hastaların AİK maruziyetleriyle yaklaşık olarak doz orantılı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadaki çocuk ve ergenlerde medyan AİK EAA yetişkinlere göre yaklaşık olarak sırasıyla %14 ve %3 daha az olmuştur, bununla birlikte MMAE maruziyetleri sırasıyla yetişkinlere göre %53 daha az ve %13 daha fazla olmuştur. Tek doz 1,8 mg/kg dozu uygulaması sonrasında antikor ilaç konjugatı (AİK) için medyan C_{maks} , EAA ve T_{maks} 12 yaşından küçük hastalarda sırasıyla 29,8 µg/ml ve 67,9 µg*gün/mL ve 12 yaş ve üzerinde olan hastalarda sırasıyla 34,4 µg/mL ve 77,8 µg*gün/mL'dir. Tek doz 1,8 mg/kg dozu uygulaması sonrasında antimikrotübül ajan monometil auristatin E (MMAE) için medyan C_{maks} , EAA ve T_{maks} 12 yaşından küçük hastalarda sırasıyla 3,73 µg/ml ve 17,3 µg*gün/mL ve 1,92 gün olup 12 yaş ve üzerinde olan hastalarda sırasıyla 6,33 µg/mL ve 42,3 ng*gün/mL ve 1,82 gün'dür. AİA pozitif olduğu tespit edilen pediatrik hastalarda ADCETRİS'in klirensinde artma trendi görülmüştür. 12 yaşından küçük hastaların hiçbirinde (11 hastada 0 hasta) ve 12 yaşında ve daha büyük olan 2 hastada (23 hastada 2 hasta) anti ilaç antikor (AİA) kalıcı olarak pozitif hale gelmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Bir *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus çalışmasında MMAE'nin anöjenik özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, hücrelerde MMAE'nin mitotik aparat üzerindeki farmakolojik etkisi (mikrotübül ağına bozma) ile uyumlu olmuştur.

ADCETRİS'in insanda erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Diğer yandan, sıçandaki tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarının sonuçları ADCETRİS için erkekte üreme fonksiyonlarını ve fertilitayı olumsuz etkileme potansiyeline işaret etmektedir. Testiküler atrofi ve dejenerasyon, 16 haftalık tedavisiz dönem sonrasında kısmen geri dönüşlü olmuştur.

ADCETRİS, gebe dişi sıçanlarda embriyo-fetal letaliteye neden olmuştur.

Klinik dışı çalışmalarda lenfoid depresyonu ve timus ağırlığında azalma gözlenmiş olup bu bulgu, ADCETRİS kaynaklı MMAE'nin yol açtığı, mikrotübüllerdeki farmakolojik bozulma ile uyumludur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat (pH ayarlama amaçlı)
Sodyum sitrat dihidrat (pH ayarlama amaçlı)
 α,α -Trehaloz dihidrat
Polisorbat 80

6.2.Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu ürün, bölüm 6.6'da belirtilen dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılma malıdır.

6.3.Raf ömrü

48 ay

Kullanıma hazırlama/sulandırma sonrasında mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte 2°C-8°C’de 24 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanımı için stabilite gösterilmiştir.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonun orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün kullanıma hazırlanması ve seyreltilmesi sonrasındaki saklama koşulları için, bkz. bölüm 6.3.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütill kauçuk tıpalı ve alüminyum/plastik geçme contalı, 50 mg toz içeren tip I cam flakon. 1 flakonluk ambalaj.

6.6.Beşeri tıbbi üründe n arta k alan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel önlemler

Anti-kanser ilaçlarının uygun saklanması ve imhasına ilişkin prosedürler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün ile tüm işlemler sırasında uygun aseptik teknik uygulanmalıdır.

Kullanıma hazırlama talimatları

Her bir tek kullanımlık flakon 10,5 mL enjeksiyonluk su ile 5 mg/mL son konsantrasyona seyreltilmelidir. Her bir flakonda, flakon başına 55 mg ADCETRİS ve toplam 11 mL sulandırılmış hacim sağlayan %10 fazlalık bulunur.

1. Akış doğrudan keke veya toza değil, flakonun çeperine yönlendirilir.
2. Çözülmeye yardımcı olmak için hafifçe kendi çevresinde döndürülür.
ÇALKALANMAMALIDIR.
3. Flakondaki sulandırılmış çözelti berrak ila hafif opak, renksiz çözelti olup son pH değeri 6,6’dır.
4. Sulandırılmış çözelti yabancı partikül madde ve/veya renk bozukluğu açısından gözle incelenmelidir. Bunlardan herhangi biri gözleniyorsa, tıbbi ürün atılmalıdır

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması

Uygun miktarda sulandırılmış ADCETRİS flakondan (flakonlardan) çekilmeli ve 0,4-1,2 mg/mL ADCETRİS son konsantrasyonu elde etmek üzere sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti içeren bir infüzyon torbasına eklenmelidir. Önerilen seyrelti hacmi 150 mL’dir. Önceden

sulandırılmış ADCETRİS ayrıca %5 enjeksiyonluk dekstroz veya enjeksiyonluk laktatlı Ringer ile seyreltilebilir.

ADCETRİS içeren çözeltinin karıştırılması için torba hafifçe ters çevrilir.
ÇALKALANMAMALIDIR.

Seyreltilecek hacim çekildikten sonra flakonda kalmış kısım varsa, yerel gerekliliklere göre bertaraf edilmelidir.

Hazırlanan ADCETRİS infüzyon çözeltisine veya intravenöz infüzyon setine başka bir tıbbi ürün eklenmemelidir. Uygulama sonrasında infüzyon hattı sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti, %5 enjeksiyonluk dekstroz veya enjeksiyonluk laktatlı Ringer ile yıkanmalıdır.

Seyreltildikten sonra ADCETRİS çözeltisi derhal, önerilen infüzyon hızıyla infüze edilir.
Kullanıma hazırlama ile infüzyon arasında çözeltinin toplam saklama süresi 24 saati geçmemelidir.

Doz miktarının belirlenmesi:

Ek seyreltme yapılacak toplam ADCETRİS dozunun (mL) belirlenmesi için hesaplama (bkz. bölüm 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRİS dozu (mg/kg)} \times \text{hastanın beden ağırlığı (kg)}}{\text{Sulandırılan flakon konsantrasyonu (5 mg/mL)}} = \text{Ek seyreltme yapılacak toplam ADCETRİS dozu}$$

Not: Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır. Maksimum önerilen doz 180 mg'dır.

Gereken toplam ADCETRİS flakonu sayısının belirlenmesi için hesaplama:

$$\frac{\text{Uygulanacak toplam ADCETRİS dozu (mL)}}{\text{Flakon başına toplam hacim (10 mL/flakon)}} = \text{Gereken ADCETRİS flakon sayısı}$$

Tablo 18: 60 kg-120 kg aralığındaki beden ağırlıkları için önerilen 1,8 mg/kg ADCETRİS dozunu alan hastalarda örnek hesaplamalar

Hasta ağırlığı (kg)	Toplam doz = hasta ağırlığı x önerilen doz [1,8 mg/kg ^a]	Seyreltilecek toplam hacim ^b = toplam doz / Sulandırılan flakon konsantrasyonu [5 mg/mL]	Gereken flakon sayısı = Seyreltilecek toplam hacim / flakon başına toplam hacim [10 mL/flakon]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flakon
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flakon
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flakon
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 flakon

^a Azaltılmış doz için hesaplamada 1,2 mg/kg kullanılır.

^b 150 mL seyreltici içinde seyreltilir ve 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

- c. Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır.
- d. Maksimum önerilen doz 180 mg'dır.

Tablo 19: 60 kg-120 kg aralığındaki beden ağırlıkları için kombinasyon tedavisi olarak ya da doz azaltılması gerektiği durumlarda önerilen 1,2 mg/kg ADCETRİS dozunu alan hastalarda örnek hesaplamalar

Hasta ağırlığı (kg)	Toplam doz = hasta ağırlığı x önerilen doz [1,2 mg/kg ^a])	Seyreltilecek toplam hacim ^b = toplam doz / sulandırılan flakon konsantrasyonu [5 mg/mL])	Gereken flakon sayısı = Seyreltilecek toplam hacim / flakon başına toplam hacim [10 mL/flakon])
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 flakon
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 flakon
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 flakon
120 kg ^c	120 mg ^d	24 ml	2,4 flakon

- a. Azaltılmış doz için hesaplamada 0,9 mg/kg kullanılır.
- b. 150 mL seyreltici içinde seyreltilir ve kombinasyon tedavisi olarak 2 haftada bir ya da monoterapi ile doz azaltımı gerektiğinde 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.
- c. Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır.
- d. Maksimum önerilen doz 120 mg'dır.

İmha

ADCETRİS sadece tek kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/805

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2016
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....