

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Adcetris[®], 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: brentuksimab vedotin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg brentuksimab vedotina.

Nakon rekonstitucije (videti odeljak 6.6), jedan mL sadrži 5 mg brentuksimab vedotina.

Lek Adcetris je konjugat antitela i leka, koji se sastoji od monoklonskog antitela na CD30 antigen (rekombinantnog himernog imunoglobulina G1 [IgG1] proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNK u ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka), koje je kovalentno vezano za antimikrotubularni agens monometil auristatin E (MMAE).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna bočica sadrži približno 13,2 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beo do skoro beo kolač ili prašak.

Rekonstituisan rastvor: bistar do blago opalescentan bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Adcetris je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim CD30+ Hodkin-ovim limfomom (HL) u 4. stadijumu, u kombinaciji sa doksorubicinom, vinblastinom i dakarbazinom (AVD) (videti odeljak 4.2 i 5.1).

Lek Adcetris je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa CD30+ HL-om sa povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon transplantacije autoložnih matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT) (videti odeljak 5.1).

Lek Adcetris je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkin-ovog limfoma (HL):

1. nakon (ASCT) ili
2. nakon najmanje dva prethodna ciklusa lečenja kada ASCT ili kombinovana hemioterapija nije terapijska opcija.

Lek Adcetris je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog limfoma velikih ćelija (engl. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL).

Lek Adcetris je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa CD30+ kožnim T-ćelijskim limfomom (CTCL) nakon najmanje 1 prethodne sistemske terapije (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Adcetris treba primenjivati pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antitumorskih lekova.

Doziranje

Prethodno nelečeni HL

Preporučena doza u kombinaciji sa hemioterapijom (doksorubicin [A], vinblastin [V] i dakarbazin [D] [AVD]) je 1,2 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta na 1. i 15. dan svakog 28 dnevnog ciklusa, tokom 6 ciklusa (videti odeljak 5.1).

Primarna profilaksa sa faktorom rasta (engl. *growth factor support*, G-CSF) preporučuje se za sve pacijente sa prethodno nelečenim HL-om, a koji primaju kombinovanu terapiju, počevši od prve doze (videti odeljak 4.4).

Pogledajte sažetak karakteristika leka (SmPC) za hemioterapeutike koji se kod pacijenata sa prethodno nelečenim HL-om primenjuju u kombinaciji sa lekom Adcetris.

HL sa povećanim rizikom od relapsa ili progresije bolesti

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje.

Terapiju lekom Adcetris bi trebalo započeti nakon oporavka od ASCT -a na osnovu kliničke procene. Ti pacijenti bi trebalo da prime do 16 ciklusa (videti odeljak 5.1).

Relaps ili refraktorni oblik HL-a

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje.

Preporučena početna doza za ponovno lečenje pacijenata koji su prethodno postigli odgovor na lečenje lekom Adcetris je 1,8 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje. Alternativno, lečenje se može započeti prethodno primenjenom podnošljivom dozom (videti odeljak 5.1).

Lečenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Pacijenti kod kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje trebalo bi da prime najmanje 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa (približno 1 godinu) (videti odeljak 5.1).

Relaps ili refraktorni oblik sALC-a

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje.

Preporučena početna doza za ponovno lečenje pacijenata koji su prethodno postigli odgovor na lečenje lekom Adcetris je 1,8 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje. Alternativno, lečenje se može započeti sa zadnjom primenjenom, dobro podnesenom dozom (videti odeljak 5.1).

Lečenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Pacijenti kod kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje trebaju primiti najmanje 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa (približno 1 godinu) (videti odeljak 5.1).

CTCL

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje.

Pacijenti sa CTCL-om treba da prime 16 ciklusa (pogledati poglavlje 5.1).

Uopšteno

Ako pacijent ima telesnu masu veću od 100 kg, za izračunavanje doze koristi se telesna masa od 100 kg (videti odeljak 6.6).

Potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku pre primene svake doze ovog leka (videti odeljak 4.4).

Pacijente treba nadgledati tokom i nakon infuzije (videti odeljak 4.4).

Prilagodavanje doze

Neutropenija

Ako se neutropenija razvije tokom lečenja, treba odložiti primenu sledeće doze. U Tabeli 1, u nastavku, navedene su preporuke za odgovarajuće doziranje (videti odeljak 4.4).

Tabela 1: Preporuke za doziranje kod neutropenije

	Monoterapija	Kombinovana terapija Napomena: Primarna profilaksa sa G-GSF se preporučuje kod svih pacijenata koji primaju kombinovanu terapiju, počevši sa prvom dozom.
Stepen težine neutropenije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAE^a])	Prilagodavanje rasporeda doziranja	Prilagodavanje rasporeda doziranja
Stepen 1 (<DGN - 1500/mm ³ < DGN – 1,5 x 10 ⁹ /L) ili Stepen 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L)	Nastaviti sa istom dozom prema istom rasporedu	Nastaviti sa istom dozom prema istom rasporedu
Stepen 3 (<1000 - 500/mm ³ <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L) ili Stepen 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Nemojte primeniti dozu sve dok se vrednosti neutrofila ne vrate na stepen toksičnosti ≤ 2 ili na početnu vrednost, a potom nastavite lečenje istom dozom prema istom rasporedu ^b . Kod pacijenata koji razviju neutropeniju 3. ili 4. stepena razmotriti upotrebu G-CSF ili GM-CSF u sledećim ciklusima.	Kod pacijenata koji razviju neutropeniju 3. ili 4. stepena razmotrite upotrebu G-CSF ili GM-CSF u sljedećim ciklusima.

^a. Stepenovanje na osnovu verzije 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjena dejstva (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); videti neutrofili/granulociti; DGN= donja granica normale

^b. Pacijenti kod kojih se razvije stepen 3 ili stepen 4 limfopenije mogu nastaviti lečenje bez prekida.

Periferna neuropatija

Ako tokom lečenja dođe do pogoršanja postojeće ili pojave novonastale periferne senzorne ili motorne neuropatije, u Tabeli 2 su navedene preporuke za doziranje (videti odeljak 4.4).

Tabela 2: Preporuke za doziranje kod pogoršanja postojeće ili novonastale periferne senzorne ili motorne neuropatije

	Monoterapija	Kombinovana terapija
Težina periferne senzorne ili motorne neuropatije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAE ^a])	Prilagođavanje doze i rasporeda	Prilagođavanje doze i rasporeda
Stepen 1 (parestezija i/ili gubitak refleksa, bez gubitka funkcije)	Nastaviti sa istom dozom i rasporedom	Nastaviti sa istom dozom i rasporedom
Stepen 2 (smanjenje funkcionalnih sposobnosti, ali ne i aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odložite primenu doze sve dok se toksičnost ne vrati na stepen ≤ 1 ili početnu vrednost, a onda ponovo započnite lečenje smanjenom dozom od 1,2 mg/kg, do maksimalnih 120 mg svake 3 nedelje	Dozu smanjite na 0,9 mg/kg, do maksimalnih 90 mg svake 2 nedelje
Stepen 3 (smanjenje aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odložite primenu doze sve dok se toksičnost ne vrati na stepen ≤ 1 ili početnu vrednost, a onda ponovo započnite lečenje smanjenom dozom od 1,2 mg/kg svake 3 nedelje	Odložite lečenje lekom Adcetris dok se toksičnost ne vrati na stepen ≤ 2 , a zatim ponovno započnite lečenje smanjenom dozom od 0,9 mg/kg svake 2 nedelje.
Stepen 4 (onesposobljavajuća senzorna neuropatija ili motorna neuropatija koja je opasna po život ili uzrokuje paralizu)	Prekinite lečenje	Prekinite lečenje

^a Stepenovanje na osnovu verzije 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjena dejstva (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI); videti neuropatija: motorna; neuropatija: senzorna i neuropatski bol.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Kombinovana terapija

Pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega bi trebalo pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih događaja. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primeni leka Adcetris u kombinaciji sa hemioterapijom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, gde je vrednost kreatinina u serumu $\geq 2,0$ mg/dL i/ili su klirens kreatinina ili

izračunati klirens kreatinina ≤ 40 mL/minuti. Upotrebu leka Adcetris u kombinaciji sa hemioterapijom treba izbegavati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijente sa oštećenom funkcijom jetre bi trebalo pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih događaja. Preporučena početna doza za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre je 0,9 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija tokom 30 minuta svake 3 nedelje. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o upotrebi leka Adcetris u kombinaciji sa hemioterapijom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, gde je vrednost ukupnog bilirubina $> 1,5$ puta veća od gornje granice normale (GGN) (osim ako se ne radi o Gilbertovom sindromu), ili su aspartat -aminotransferaza (AST) ili alanin -aminotransferaza (ALT) > 3 puta veći od GGN a, ili > 5 puta veći od GGN ako se njihova povišena vrednost može opravdano povezati sa prisustvom HL-a u jetri. Upotrebu leka Adcetris u kombinaciji sa hemioterapijom treba izbegavati kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre.

Monoterapija

Preporučena početna doza kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je 1,2 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija tokom 30 minuta svake 3 nedelje. Pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega bi trebalo pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih događaja (videti odeljak 5.2).

Preporučena početna doza kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre je 1,2 mg/kg primenjena kao intravenska infuzija tokom 30 minuta svake 3 nedelje. Pacijente sa oštećenjem funkcije jetre bi trebalo pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih događaja (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Preporuke za doziranje za pacijenata životnog doba 65 godina i stariji su iste kao i za odrasle osobe. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Adcetris kod pacijenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2 ali preporuke o doziranju se ne mogu dati.

U prekliničkim ispitivanjima primećena je deplecija timusa (videti odeljak 5.3).

Način upotrebe

Preporučena doza leka Adcetris daje se infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaženju leka pre upotrebe, videti odeljak 6.6.

Lek Adcetris se ne sme primeniti kao brza intravenska infuzija ili u bolusu. Lek Adcetris treba da se primenjuje kroz posebnu intravensku liniju i ne sme se mešati sa drugim lekovima (videti odeljak 6.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena bleomicina i leka Adcetris uzrokuje plućnu toksičnost (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Kod pacijenata lečenih lekom Adcetris može doći do reaktivacije virusa *John Cunningham* (engl. *John*

Cunningham virus, JCV) i posledične progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) sa mogućim smrtnim ishodom. PML je zabeležena kod pacijenata koji su lečeni brentuksimab vedotinom nakon što su prethodno primili više hemioterapijskih protokola. PML je retka demijelinizirajuća bolest centralnog nervnog sistema koja nastaje zbog reaktivacije latentnog JCV i često ima smrtni ishod.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova i simptoma koji mogu upućivati na PML. U slučaju sumnje na PML, potrebno je prekinuti lečenje lekom Adcetris. Predložene metode procene PML uključuju konsultaciju neurologa, nalaz magnetne rezonance mozga uz primenu gadolinijuma i analizu cerebrospinalnog likvora na prisustvo JCV DNK virusa primenom metode lančane reakcije polimeraze (PCR) ili biopsiju mozga uz dokazano prisustvo JCV. Negativni JCV PCR ne isključuje PML. Dodatno praćenje i procena mogu biti potrebni, ukoliko nije moguće uspostaviti odgovarajuću dijagnozu. Lečenje lekom Adcetris treba trajno prekinuti ako se potvrdi dijagnoza PML.

Lekar treba da obrati posebnu pažnju na simptome koji mogu upućivati na PML, a koje pacijent možda nije uočio (npr. kognitivni, neurološki ili psihijatrijski simptomi).

Pankreatitis

Akutni pankreatitis je zapažen kod pacijenata lečenih lekom Adcetris. Prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave novog ili pogoršanje postojećeg bola u abdomenu, koji može da uputi na akutni pankreatitis. Procena pacijenta može da uključi fizikalni nalaz, laboratorijsko određivanje vrednosti amilaze u serumu i lipaze u serumu i snimanje abdomena, poput ultrazvuka, kao i druge odgovarajuće dijagnostičke mere. Lek Adcetris treba povezati sa svakim slučajem suspektnog akutnog pankreatitisa i lek treba obustaviti ukoliko se potvrdi dijagnoza akutnog pankreatitisa.

Plućna toksičnost

Slučajevi plućne toksičnosti, uključujući pneumonitis, intersticijsku bolest pluća i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), neki sa smrtnim ishodom, bili su prijavljeni kod pacijenata koji su primali lek Adcetris. Iako nije utvrđena uzročna povezanost sa lekom Adcetris, rizik od plućne toksičnosti se ne može isključiti. U slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispnea), treba sprovesti brzu dijagnostičku procenu i pacijenta treba lečiti na odgovarajući način. Razmotriti odlaganje sledeće primene leka Adcetris tokom procene i dok se simptomi ne poboljšaju.

Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije

Kod pacijenata lečenih lekom Adcetris zabeležene su ozbiljne infekcije kao što su pneumonija, stafilokokna bakterijemija, sepsa/septični šok (uključujući smrtno ishode) i herpes zoster, citomegalovirus (CMV) (reaktivacija) kao i oportunističke infekcije kao što su pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jiroveci* i oralna kandidijaza. Pacijente treba pažljivo nadzirati tokom lečenja zbog moguće pojave ozbiljnih i oportunističkih infekcija.

Reakcije povezane sa infuzijom

Zabeležene su rane i kasne reakcije povezane sa infuzijom (engl. *infusion-related reactions*, IRR), kao i anafilaktičke reakcije.

Pacijente treba pažljivo nadzirati tokom i nakon infuzije. Ako dođe do pojave anafilaktičke reakcije, upotrebu leka Adcetris treba odmah i trajno prekinuti i primeniti odgovarajuće medikamentozno lečenje.

U slučaju pojave reakcija povezanih sa infuzijom, infuziju treba prekinuti i uvesti odgovarajuće medikamentozno lečenje. Infuzija se može ponovno započeti manjom brzinom nakon povlačenja simptoma. Pacijentima koji su prethodno imali reakciju povezanu sa infuzijom pre sledećih infuzija treba dati premedikaciju. Premedikacija može uključivati paracetamol, antihistaminike i kortikosteroide.

Reakcije povezane sa infuzijom češće su i teže kod pacijenata sa antitelima na brentuksimab vedotin (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) zabeležen je u toku upotrebe leka Adcetris. Rizik od lize tumora prisutan je kod pacijenata sa brzorastućim tumorima i sa velikom tumorskom masom. Ove pacijente treba pažljivo nadgledati i lečiti skladno dobroj kliničkoj praksi. Lečenje sindroma lize tumora može uključivati odgovarajuću hidrataciju, praćenje funkcije bubrega, korekciju abnormalnih vrednosti elektrolita, terapiju hiperurikemije i druge suportivne mere lečenja.

Periferna neuropatija

Lečenje lekom Adcetris može da uzrokuje perifernu neuropatiju, i senzornu i motornu. Periferna neuropatija uzrokovana lekom Adcetris obično je posledica kumulativne izloženosti leku i u većini slučajeva je reverzibilna. U kliničkim studijama, većina pacijenata je imala poboljšanje ili potpuni nestanak simptoma (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadgledati zbog simptoma neuropatije, kao što su hipoestezija, hiperestezija, parestezija, nelagodnost, osećaj žarenja, neuropatski bol ili slabost. Kod pacijenata sa novonastalom perifernom neuropatijom ili pogoršanjem postojeće može biti potrebno odložiti primenu ili smanjiti dozu leka Adcetris ili prekinuti lečenje (videti odeljak 4.2).

Hematološka toksičnost

U toku upotrebe leka Adcetris mogu nastati anemija 3. stepena ili 4. stepena, trombocitopenija i dugotrajna (≥ 1 nedelje) neutropenija 3. stepena ili 4. stepena. Pre primene svake naredne doze potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku. Ako se razvije neutropenija 3. stepena ili 4. stepena, pogledajte odeljak 4.2.

Febrilna neutropenija

U toku lečenja lekom Adcetris zabeležena je febrilna neutropenija (povišena telesna temperatura nepoznatog porekla bez klinički ili mikrobiološki dokazane infekcije sa apsolutnim brojem neutrofila $< 1,0 \times 10^9/L$, povišenom telesnom temperaturom $\geq 38,5^\circ C$; ref. CTCAE v3). Pre primene svake naredne doze leka potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku. Pacijente treba pažljivo nadzirati na pojavu povišene telesne temperature koju treba lečiti u skladu sa dobrom kliničkom praksom, ukoliko se razvije febrilna neutropenija.

U kombinovanom lečenju sa AVD-om, starija životna dob je predstavljala faktor rizika za febrilnu neutropeniju. Kada se lek Adcetris koristi u kombinaciji sa AVD-om preporučuje se primena primarne profilakse sa G-CSF kod svih pacijenata, bez obzira na starosnu dob, počevši od prve doze.

Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

U toku lečenja lekom Adcetris zabeležen je *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi. Ako nastane SJS ili TEN, lečenje lekom Adcetris treba prekinuti i primeniti odgovarajuću terapiju.

Gastrointestinalne komplikacije

Kod pacijenata lečenih lekom Adcetris zabeležene su gastrointestinalne komplikacije, uključujući intestinalnu opstrukciju, ileus, enterokolitis, neutropenijski kolitis, eroziju, ulkus, perforaciju i krvarenje, neke od njih sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave novih ili pogoršanja gastrointestinalnih simptoma treba sprovesti brzu dijagnostičku procenu i odgovarajuće lečenje.

Hepatotoksičnost

Uz primenu leka Adcetris prijavljena je hepatotoksičnost u obliku povećanja vrednosti alanin aminotransferaze

(ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Bilo je i ozbiljnih slučajeva hepatotoksičnosti, uključujući smrtno ishode. Već postojeća bolest jetre, komorbiditeti i istovremeno primenjeni lekovi takođe mogu da povećaju rizik. Pre početka lečenja potrebno je ispitati funkciju jetre i redovno je pratiti kod pacijenata koji primaju lek Adcetris. Kod pacijenata kod kojih se ispolji hepatotoksičnost može da bude potrebno odlaganje primene doze, promena doze ili obustavljanje primene lek Adcetris.

Hiperglikemija

Hiperglikemija je zabeležena tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa povećanim indeksom telesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) sa dijabetes melitusom ili bez njega u anamnezi. Međutim, kod svakog pacijenta koji je imao epizodu hiperglikemije treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u serumu. Ako je klinički indikovano, treba započeti lečenje dijabetes melitusa.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre. Dostupni podaci pokazuju da klirens MMAE može biti narušen kod teškog oštećenja funkcije bubrega, oštećenja jetre i niskih koncentracija albumina u serumu (videti odeljak 5.2).

CD30+ CTCL

Veličina uticaja lečenja drugih podtipova CD30+ CTCL osim fungoidne mikoze (engl. *mycosis fungoides*, MF) i primarnog kožnog anaplastičnog limfoma velikih ćelija (eng. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, pcALCL) nije jasna zbog nedostatka dokaza visokog nivoa. U dva ispitivanja leka Adcetris faze II sa jednom grupom, aktivnost bolesti pokazana je u podtipovima Sézary sindroma (SS), limfomatoidne papuloze (LyP) i CTCL-a mešane histologije.

Ovi podaci upućuju da se efikasnost i bezbednost mogu ekstrapolirati na druge podtipove CD30+ CTCL-a. Ipak, lek Adcetris se mora koristiti sa oprezom kod ostalih pacijenata sa CD30+ CTCL-om nakon pažljive procene potencijalne koristi i rizika na individualnoj osnovi (videti odeljak 5.1).

Sadržaj natrijuma u pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži 13,2 mg natrijuma po bočici, što odgovara 0,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa lekovima koji se metabolišu preko CYP3A4 (inhibitori/induktori CYP3A4)

Istovremena upotreba brentuksimab vedotina sa ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4 i P-gp, povećala je izloženost antimikrotubularnom leku MMAE za približno 73% i nije promenila izloženost brentuksimab vedotinu u plazmi. Zato, istovremena upotreba brentuksimab vedotina sa jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp može povećati incidenciju neutropenije. Ako se razvije neutropenija, pogledajte Tabelu 1: Preporuke za doziranje kod neutropenije (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena brentuksimab vedotina sa rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4, nije promenila izloženost brentuksimab vedotinu u plazmi. Iako su farmakokinetički podaci ograničeni, čini se da istovremena primena rifampicina smanjuje koncentraciju metabolita MMAE u plazmi koji se mogu ispitati.

Istovremena primena midazolama, supstrata CYP3A4, sa brentuksimab vedotinom nije promenila metabolizam

midazolama, pa se zato ne očekuje da će brentuksimab vedotin promeniti izloženost lekova koji se metabolišu preko CYP3A4 enzima.

Doksorubicin, vinblastin i dakarbazin (AVD)

Farmakokinetika ADC a i MMAE u serumu i plazmi nakon primene brentuksimab vedotina u kombinaciji sa AVD-om bile su slične kao kod primene monoterapije.

Istovremena primena brentuksimab vedotina nije imala uticaj na izloženost u plazmi AVD-u.

Bleomicin

Formalna ispitivanja interakcije brentuksimab vedotina i bleomicina (B) nisu sprovedena. U ispitivanju faze 1 za određivanje doze i bezbednosti primene (SGN35-009), kod 11 od 25 pacijenata (44%) koji su primali brentuksimab vedotin istovremeno sa ABVD-om primećena je neprihvatljiva plućna toksičnost (uključujući 2 smrtna ishoda). Nije bilo prijavljenih slučajeva toksičnosti ili smrtnih ishoda pri kombinovanom lečenju brentuksimab vedotinom i AVD-om. Zato je istovremena primena leka Adcetris sa bleomicinom kontraindikovana (videti odeljak 4.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste dve efektivne metode kontracepcije tokom lečenja lekom Adcetris i do 6 meseci nakon lečenja.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi leka Adcetris kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Lek Adcetris se ne sme primenjivati tokom trudnoće osim ako je korist za majku veća od mogućih rizika za fetus. Ako je trudnicu neophodno lečiti, potrebno je jasno je upozoriti na moguće rizike za fetus.

Videti u nastavku teksta deo o plodnosti, koji se odnosi na savete ženama čiji se partneri leče lekom Adcetris.

Dojenje

Nije poznato da li se brentuksimab vedotin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko.

Rizik za novorođenče/odojče se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti da li je potrebno prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje/suzdržati se od lečenja ovim lekom, uzimajući u obzir mogući rizik dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

Plodnost

U prekliničkim ispitivanjima lečenje brentuksimab vedotinom dovelo je do testikularne toksičnosti, a može promeniti plodnost kod muškaraca. Pokazalo se da MMAE ima aneugenične osobine (videti odeljak 5.3). Zato se muškarcima koji se leče ovim lekom savetuje da pre lečenja daju uzorke sperme na zamrzavanje i čuvanje. Muškarcima koji se leče ovim lekom savetuje se da ne planiraju potomstvo tokom lečenja i do 6 meseci nakon poslednje doze.

4.7. Uticaj leka na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Adcetris može umereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (npr. vrtoglavica), videti odeljak 4.8.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka Adcetris zasnovan je na do danas dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja, projekta Programa imenovanih pacijenata (eng. *Named Patient Program* - NPP) i postmarketinškog iskustva. Učestalost neželjenih reakcija koja su opisana u daljem tekstu i u Tabeli 3 određena je na osnovu podataka prikupljenih iz kliničkih ispitivanja.

Monoterapija

U objedinjenim podacima o primeni leka Adcetris je primenjivan kao monoterapija u ispitivanjima HL-a, sALCL-a i CTCL-a (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 i C25007, videti odeljak 5.1), najčešće neželjene reakcije ($\geq 10\%$) bile su infekcije, periferna senzorna neuropatija, mučnina, umor, dijareja, pireksija, infekcija gornjeg respiratornog trakta, neutropenija, osip, kašalj, povraćanje, artralgiya, periferna motorna neuropatija, reakcije povezane s infuzijom, pruritis, konstipacija, dispneja, gubitak telesne mase, mialgija i bol u abdomenu.

Ozbiljne neželjene reakcije javile su se kod 12% pacijenata. Učestalost jedinstvenih ozbiljnih neželjenih reakcija bila je $\leq 1\%$.

Neželjeni događaji su doveli do prekida lečenja kod 24% pacijenata koji su primali lek Adcetris.

Podaci o bezbednosti primene kod pacijenata koji su ponovo lečeni lekom Adcetris (SGN35-006, videti odeljak 5.1) odgovarali su onima uočenim u kombinovanim pivotalnim ispitivanjima faze 2, uz izuzetak periferne motorne neuropatije, koja je imala veću incidencu (28% u odnosu na 9% u pivotalnim ispitivanjima faze 2) i primarno je bila težine 2. stepena. Takođe, kod pacijenata je uočena veća incidenca pojave artralgiye, anemije 3. stepena, kao i bolova u leđima u poređenju sa pacijentima u kombinovanim pivotalnim ispitivanjima faze 2.

Podaci o bezbednosti primene kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom HL kojima nisu transplantirane autologne matične ćelije i koji su bili lečeni preporučenom dozom od 1,8 mg/kg svake tri nedelje u studiji faze 4 sa jednom grupom (n=60), fazi 1 ispitivanja povećanja doze i kliničke farmakologije (n=15 pacijenata) i u NPP (n=26 pacijenata) (videti odeljak 5.1) bili su u skladu sa bezbednosnim profilom primene u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

Kombinovana terapija

Podatke o bezbednosti hemioterapeutika (doksorubicin, vinblastin i dakarbazin) koji se kod pacijenata sa novodijagnostikovanim HL-om primenjuju u kombinaciji sa lekom Adcetris potražite u njihovim sažecima karakteristika leka.

Tokom ispitivanja leka Adcetris u kombinovanoj terapiji sa AVD-om kod 662 pacijenta sa nelečenim, uznapređovalim, HL-om, (C25003), najčešće neželjene reakcije ($\geq 10\%$) bile su: neutropenija, mučnina, konstipacija, povraćanje, umor, periferna senzorna neuropatija, dijareja, pireksija, alopecija, periferna motorna neuropatija, gubitak telesne mase, bolovi u truhu, anemija, stomatitis, febrilna neutropenija, bolovi u kostima, nesanica, smanjen apetit, kašalj, glavobolja, bolovi u zglobovima, bolovi u leđima, dispneja, mialgija, infekcija gornjih respiratornih puteva, povećana vrednost ALT.

Pacijenti koji su primali kombinovanu terapiju sa lekom Adcetris, ozbiljne neželjene reakcije su se javile kod 36%

pacijenata. Ozbiljne neželjene reakcije zabeležene kod $\geq 3\%$ pacijenata uključuju febrilnu neutropeniju (17%), pireksiju (6%) i neutropeniju (3%).

Neželjeni događaji su uzrokovali prekid lečenja kod 13% pacijenata. Neželjeni događaji koji su bili razlog prekida lečenja kod $\geq 2\%$ pacijenata uključuju perifernu senzornu neuropatiju, perifernu neuropatiju i perifernu motornu neuropatiju.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena reakcije leka Adcetris navedene su prema klasifikaciji sistema organa MedDRA-e i standardnim terminima (videti Tabelu 3). U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su navedene prema kategorijama učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 3: Neželjena reakcije leka Adcetris

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva (monoterapija)	Neželjena dejstva (kombinovana terapija)
Infekcije i infestacije		
veoma često	infekcija ^a , infekcija gornjih disajnih puteva	infekcija ^a , infekcija gornjih disajnih puteva
često	herpes zoster, pneumonija, herpes simplex, oralna kandidijaza	pneumonija, oralna kandidijaza, sepsa/septički šok, herpes simplex
povremeno	pneumonija uzrokovana <i>Pneumocystis jiroveci</i> , stafilokokna bakterijemija, citomegalovirusna infekcija ili reaktivacija, sepsa/septički šok	herpes zoster, pneumonija uzrokovana <i>Pneumocystis jiroveci</i>
nepoznato	progresivna multifokalna leukoencefalopatija	
Poremećaj krvi i limfnog sistema		
veoma često	neutropenija	neutropenija ^a , anemija, febrilna neutropenija
često	anemija, trombocitopenija	trombocitopenija
povremeno	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema		
povremeno	anafilaktička reakcija	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane		
veoma često		smanjen apetit
često	hiperglikemija	hiperglikemija
povremeno	sindrom lize tumora	sindrom lize tumora
Poremećaji nervnog sistema		
veoma često	periferna senzorna neuropatija, periferna motorna neuropatija	periferna senzorna neuropatija, periferna motorna neuropatija ^a , vrtoglavica
često	vrtoglavica	
povremeno	demijelinizirajuća polineuropatija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
često	kašalj, dispnea	kašalj, dispnea
Gastrointestinalni poremećaji		
veoma često	mučnina, dijareja, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu	mučnina, konstipacija, povraćanje, dijareja, bol u

		abdomenu, stomatitis
Povremeno	akutni pankreatitis	akutni pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji		
veoma često		povećanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)
često	povećanje vrednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST)	povećanje vrednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
veoma često	osip ^a , pruritus	alopecija, osip ^a
često	alopecija	pruritus
povremeno	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom/toksična epidermalna nekroliza	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom ^b
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
veoma često	artralgija, mialgija	Bol u kostima, artralgija, bol u leđima, mialgija
često	bol u leđima	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
veoma često	umor, pireksija, reakcije povezane sa infuzijom ^b	Umor, pireksija
često	drhtavica	Reakcija vezana za infuziju, ^a drhtavica
Ispitivanja		
veoma često	gubitak telesne mase	gubitak telesne mase
Psihijatrijski poremećaji		
veoma često		nesanica

^a Predstavlja skup preporučenih termina.

^b Toksična epidermalna nekroliza nije zabeležena tokom primene kombinovane terapije.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Neutropenija i febrilna neutropenija

Monoterapija

U kliničkim studijama, neutropenija je dovela do odlaganja primene doze kod 14% pacijenata. Neutropenija 3. stepena je prijavljena kod 13%, a 4. stepena kod 5% pacijenata. Ni kod jednog pacijenta nije bilo potrebno smanjenje doze ili prekid lečenja zbog neutropenije.

U toku ovog lečenja može nastati teška i dugotrajna (≥ 1 nedelje) neutropenija koja može povećati rizik od razvoja ozbiljnih infekcija. Febrilna neutropenija je prijavljena kod <1% pacijenata (videti odeljak 4.2).

U populaciji pivotalne faze 2 (SG035-0003 i SG035-0004), medijana trajanja neutropenije 3. stepena ili 4. stepena bila je ograničena (1 nedelja); 2% pacijenata imalo je neutropeniju 4. stepena koja je trajala ≥ 7 dana. Manje od polovine pacijenata u pivotalnoj fazi 2 sa neutropenijom 3. stepena ili 4. stepena imalo je vremenski povezane infekcije, a većina vremenski povezanih infekcija bila je 1. stepena ili 2. stepena.

Kombinovana terapija

U kliničkom ispitivanju leka Adcetris u kombinovanoj terapiji, primena sledeće doze je zbog neutropenije odložena kod 24% pacijenta. Neutropenija 3. stepena je prijavljena kod 18% pacijenata, a neutropenija 4. stepena je prijavljena kod 47% pacijenata. Kod dva posto pacijenata dozu se morala smanjiti, a kod < 1% pacijenta

terapija sa jednim ili više ispitivanih lekova je zbog neutropenije prekinuta.

Febrilna neutropenija je prijavljena kod 21% pacijenata koji nisu primili primarnu profilaksu sa G-CSF (videti odeljak 4.2). Učestalost febrilne neutropenije kod pacijenata koji su primili primarnu profilaksu sa G-CSF bila je 11%.

Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije

Monoterapija

U kliničkim studijama, prijavljene su ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije kod 10% pacijenata, dok su sepsa ili septički šok su prijavljeni kod <1% pacijenata. Najčešće prijavljivane oportunističke infekcije su herpes zoster i herpes simpleks.

Kombinovana terapija

U kliničkim ispitivanjima leka Adcetris u kombinovanoj terapiji javile su se ozbiljne infekcije, uključujući i oportunističke, kod 15% pacijenata; sepsa, neutropenijska sepsa, septički šok ili bakterijemija pojavili su se kod 4% pacijenata. Najčešće prijavljivane oportunističke infekcije bile su infekcije herpes virusom.

Periferna neuropatija

Monoterapija

U kliničkim studijama neuropatija se tokom lečenja pojavila kod 59% populacije, a periferna motorna neuropatija se pojavila kod 14% pacijenata. Periferna motorna neuropatija je dovela do prekida terapije kod 15%, smanjenja doze kod 15% i odlaganja primene doze kod 17% pacijenata. Kod pacijenata kod kojih se javila periferna neuropatija medijana vremena do pojave periferne neuropatije bila je 12 nedelja. Medijana trajanja lečenja pacijenata koji su lečenje prekinuli zbog periferne neuropatije bila je 12 ciklusa.

Među pacijentima koji su razvili perifernu neuropatiju u populaciji pivotalnih ispitivanja faze 2 (SG035-003 i SG035-0004) i u randomizovanim ispitivanjima faze 3 (SGN35-005 i C25001) u kojima se ispitivala monoterapija, medijana praćenja od kraja lečenja do poslednje procene kretala se od 48,9 do 90 nedelja. U vreme poslednje procene, kod većine pacijenta (82-85%) koji su razvili perifernu neuropatiju, simptomi periferne neuropatije su se povukli ili poboljšali. Medijana razdoblja od početka do povlačenja ili poboljšanja za sve događaje iznosila je između 16 i 23,4 nedelje).

Među pacijentima sa relapsom ili refraktornim HL ili sALCL koji su ponovo lečeni lekom Adcetris (SGN35-006), većina pacijenata (80%) je takođe imalo poboljšanje ili nestanak simptoma periferne neuropatije u vreme poslednje procene.

Kombinovana terapija

U kliničkim ispitivanjima leka Adcetris u kombinovanoj terapiji, neuropatija nastala tokom lečenja koja je zahtevala zbrinjavanje pojavila se kod 67% pacijenata; periferna motorna neuropatija pojavila se kod 11% pacijenata. Periferna neuropatija uzrokovala je prekid lečenja kod 7% pacijenata, smanjenje doze kod 21% pacijenata, a odlaganje primene doze leka kod 1% pacijenata. Kod pacijenata kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijana vremena do pojave periferne neuropatije iznosio je 8 nedelja od početka lečenja. Pacijenti kod kojih je lečenje prekinuto zbog periferne neuropatije, primili su, pre prekida primene jednog ili više lekova, kombinovanu terapiju lekom Adcetris+AVD (A+AVD) sa medijanom broja primenjenih doza koji je iznosio 8.

Među pacijentima kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijana vremena od kraja lečenja do poslednje posete iznosio je oko 91 nedelju. Pri poslednjoj poseti, većina pacijenata (76%) kod kojih se pojavila periferna neuropatija prijavila je povlačenje ili poboljšanje simptoma periferne neuropatije. Medijana vremena od pojave do povlačenja ili poboljšanja simptoma periferne neuropatije je iznosio 10 nedelja (u rasponu od 0 do 139 nedelja).

Reakcije povezane sa infuzijom (engl. Infusion-related reactions, IRR)

Monoterapija

Reakcije povezane sa infuzijom kao što su glavobolja, osip, bol u leđima, povraćanje, drhtavicu, mučninu, dispneju, pruritus i kašalj su prijavljene kod 13% pacijenata. Zabeležene su anafilaktičke reakcije (videti odeljak 4.4). Simptomi anafilaktičke reakcije mogu uključivati, ali nisu ograničeni na urtikariju, angioedem, hipotenziju i bronhospazam.

Kombinovana terapija

Reakcije povezane sa infuzijom, kao što su glavobolja, osip, bol u leđima, povraćanje, drhtavica, mučnina, dispneja, pruritus, kašalj, bol na mestu primene infuzije i pireksija, prijavljene su kod 9% pacijenata. Zabeležene su anafilaktičke reakcije (videti odeljak 4.4). Simptomi anafilaktičke reakcije mogu uključivati, ali nisu ograničeni na urtikariju, angioedem, hipotenziju i bronhospazam.

Imunogenost

U kliničkim studijama, pacijenti su periodično testirani na antitela na brentuksimab vedotin elektrohemiluminiscentnim metodama. Prijavljena je povećana incidenca reakcija povezanih sa infuzijom kod pacijenata sa antitelima na brentuksimab vedotin u poređenju sa pacijentima kod kojih su antitela prolazno pozitivna ili negativna.

Prisustvo antitela na brentuksimab vedotin nije povezano sa klinički značajnim smanjenjem koncentracija brentuksimab vedotina u serumu i nije dovelo do smanjenja efikasnosti brentuksimab vedotina. Iako prisustvo antitela na brentuksimab vedotin ne ukazuje na nastanak reakcija povezanih sa infuzijom, veća incidenca reakcija povezanih sa infuzijom bila je primećena kod pacijenata koji su stalno imali pozitivna ADA u odnosu na pacijente kod kojih su ADA bila prolazno pozitivna i onih kod kojih ADA nikad nisu bila pozitivna.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa potvrđenim pozitivnim ADA pokazao se trend u povećanju klirensa brentuksimab vedotin. Nijedan pacijent uzrasta <12 godina (0 do 11) nije postao trajno pozitivan na antitela, dok su trajno pozitivni na antitela na lek postala 2 pacijenta uzrasta ≥ 12 godina (2 do 23).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene je procenjena tokom studije fazi 1/2 na pedijatrijskim pacijentima uzrasta od 7-17 godina (n=36) sa relapsnim ili refraktornim (r/r) HL i sALCL (videti odeljak 5.1). U ovoj studiji, kod 36 pacijenata, nisu prijavljena nova bezbednosna saznanja.

Stariji pacijenti

Monoterapija

Bezbednosni profil leka kod starijih pacijenata je bio konzistentan sa onim kod odraslih pacijenata.

Kombinovana terapija

Incidencija neželjenih događaja kod starijih pacijenata, (≥ 60 godina; n = 83[13%]) bila je slična u svim terapijskim režimima. Ozbiljniji neželjeni događaji i prilagođavanje doziranja (uključujući odlaganje doze, smanjenje doze i prekid lečenja) bile su češće prijavljene kod starijih pacijenata u poređenju sa ukupnom ispitivanom populacijom. Starija životna dob bila je faktor rizika za razvoj febrilne neutropenije kod pacijenata u oba režima lečenja. Kod starijih pacijenata koji su primili primarnu profilaksu sa G-CSF incidencija neutropenije i febrilne neutropenije bila je manja u poređenju sa pacijentima koji nisu primili primarnu profilaksu sa G-CSF.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje lekom Adcetris. U slučaju predoziranja, pacijenta je potrebno pažljivo pratiti zbog neželjenih reakcija, posebno neutropenije, i potrebno je primeniti suportivnu terapiju (videti odeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; monoklonska antitela

ATC kod: L01XC12

Mehanizam dejstva

Brentuksimab vedotin je konjugat antitela i leka (eng. *antibody drug conjugate*, ADC) kojim se antineoplastični lek selektivno dostavlja u tumorske ćelije koje ekspimiraju CD30 antigen i dovodi do apoptoze tih ćelija. Pretklinički podaci pokazuju da biološko delovanje brentuksimab vedotina uključuje nekoliko koraka. Vezivanjem ADC za CD30 na površini ćelije započinje internalizacija ADC-CD30 kompleksa, koji se zatim prenosi u lizozomski deo. U ćeliji se proteolitičkim cepanjem iz kompleksa oslobađa jedina definisana aktivna supstanca, MMAE. Vezivanje MMAE za tubulin narušava mrežu mikrotubula unutar ćelije, izaziva zastoj ćelijskog ciklusa i dovodi do apoptoze tumorskih ćelija koje ekspimiraju CD30 antigen.

Tumorske ćelije klasičnog HL, sALCL i podtipova CTCL (uključujući MF i pc ALCL) ekspimiraju CD30 kao antigen na svojoj površini nezavisno od stadijuma bolesti, linije lečenja ili statusa transplanta. Ove karakteristike čine CD30 pogodnom metom za terapijske intervencije. Zbog svog mehanizma dejstva usmerenog na CD30, brentuksimab vedotin može da nadjača hemiorezistenciju jer je CD30 dosledno izražen kod pacijenata koji su refraktorni na više različitih antineoplastičnih lekova, bez obzira na prethodni status transplanta. Mehanizam dejstva brentuksimab vedotina usmeren na CD30, dosledno ekspimiranje CD30 tokom celog trajanja klasičnog HL, sALCL i CD30+ CTCL bolesti kao i terapijski rasponi i klinički dokazi kod maligniteta pozitivna na CD30 nakon višestrukih linija lečenja čine biološku osnovu za primenu brentuksimab vedotina kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog HL, sALCL sa prethodnim ASCT (eng. *autologous stem cell transplant*, ASCT) ili bez njega i CD30+ CTCL nakon 1 prethodne sistemske terapije. Nije isključeno da i druge funkcije antitela doprinose ovom mehanizmu dejstva.

Farmakodinamska dejstva

Elektrofiziologija srca

Procena bezbednosti primene leka po srce je sprovedena kod 46 od ukupno 52 pacijenta sa hematološkom

malignitetima sa eksprimiranim CD30 koji su primali 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svake 3 nedelje u sklopu otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 1 sa jednom grupom pacijenata. Primarni cilj bio je procena dejstva brentuksimab vedotina na repolarizaciju srčanih komora, a predefinisana primarna analiza bila je promena QTc od početne do više vremenskih tački u ciklusu 1.

Gornji 90%-tni interval pouzdanosti (CI) srednje vrednosti dejstva na QTc interval iznosio je <10 milisekundi u svakom ciklusu 1 i ciklusu 3 nakon početne vremenske tačke. Ovi podaci pokazuju da nema klinički važnog produženja QT intervala uzrokovanog brentuksimab vedotinom primenjenim u dozi od 1,8 mg/kg svake 3 nedelje kod pacijenata sa malignitetom koji imaju CD30-ekspresiju.

Klinička efikasnost i bezbednost

Hodgkin-ov limfom

Ispitivanje C25003

Efikasnost i bezbednost leka Adcetris ocenjeni su u randomizovanom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju sa dve grupe na 1334 pacijenata sa prethodno nelečenim, uznapredovalim HL, u kombinaciji sa hemioterapijom (doksorubicin [A], vinblastin [V] i dakarbazin [D] [AVD]). Svi pacijenti imali su histološki potvrđenu CD30 pozitivnu bolest. Šezdeset dva posto pacijenata imalo je ektranodalnu bolest. Od 1334 pacijenata, 664 je randomizovano u grupu koja je primala lek Adcetris + AVD, a 670 je randomizovano na ABVD (doksorubicin [A], bleomicin [B], vinblastin [V] i dakarbazin [D]) i stratifikovano po broju rizičnih faktora prema Međunarodnom projektu za procenu prognostičkih faktora (engl. *International Prognostic Factor Project - IPFP*) i regijama. Pacijenti su 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa primali 1,2 mg/kg leka Adcetris u obliku 30 minutne infuzije + doksorubicin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² i dakarbazin 375 mg/m². Medijana primljenih ciklusa bio je 6 (raspon 1 do 6 ciklusa). U tabeli 4 sažete su početne karakteristike pacijenata i bolesti. Nije bilo značajnih razlika u karakteristikama pacijenata i bolesti između dva kraka ispitivanja.

Tabela 4: Sažeti prikaz početnih karakteristika pacijenata i bolesti u ispitivanju faze 3 kod prethodno nelečenih pacijenata

Karakteristike pacijenata	Adcetris + AVD n=664	ABVD n=670
Medijana životne dobi (raspon)	35 godina (18-82)	37 godina (18-83)
Pacijenti u životnoj dobi ≥ 65 godina, n (%)	60 (9)	62 (9)
Pol, n (%)	378M (57) 286Ž (43)	398M (59) 272Ž (41)
<i>ECOG</i> status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Nedostaju podaci	0	2
Karakteristike bolesti		
Medijana vremena od dijagnoze HL-a do prve doze (raspon)	0,92 m. (0,1-21,4)	0,89 m. (0,0-81,4)
Stadijum ^a bolesti pri dijagnozi HL-a, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nije primenljivo	1 (<1)	1 (<1)
Nedostaju podaci	0	2 (<1)
Ektranodalna bolest pri dijagnozi, n (%)	411 (62)	416 (62)

IPFP ^b faktori rizika, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Zahvaćenost koštane srži u vreme dijagnoze ili uključivanja u ispitivanje, n (%)	147(22)	151 (23)
B simptomi ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Određivanje stadijuma prema *Ann Arbor*

^bIPFP = Međunarodni projekat za procjenu prognostičkih faktora

Primarni cilj ispitivanja C25003 je bilo modifikovano preživljavanje bez progresije bolesti (mPFS), prema grupi za nezavisnu procenu (engl. independent review facility, IRF), definisano vremenom proteklom od randomizacije do progresije bolesti, smrti ili dokaza o nepotpunom odgovoru na terapiju (non-CR) prema IRF nakon završetka primene prve linije terapije, praćeno sledećom antitumorskom terapijom. Trenutak modifikovanog događaja bio je datum prve PET pretrage nakon završetka prve linije terapije koja je pokazala odsustvo kompletnog odgovora (CR), definisano *Deauvilleovim* skorom ≥ 3 . Medijana modifikovanog PFS-a prema IRF proceni nije postignut u oba terapijska režima. Rezultati u grupi pacijenata sa namerom lečenja (ITT) pokazali su statističko poboljšanje u modifikovanom PFS-u za terapijski režim lek Adcetris + AVD, uz stratifikovani odnos rizika od 0,770 (95% CI, 0,603; 0,983, $P = 0,035$), što ukazuje na 23% manji rizik modifikovanih PFS događaja pri primeni režima leka Adcetris + AVD naspram terapije sa ABVD.

Unapred specifikovana analiza mPFS u podgrupama prema stadijumu bolesti pokazala je da su pacijenti u 4. stadijumu imali veći uticaj u poređenju sa ITT populacijom, sa nestratifikovanim odnosom rizika 0,71 (95% CI, 0,53; 0,96), što odgovara 29% manjem riziku od modifikovanih PFS događaja pri primeni režima leka Adcetris + AVD naspram terapije sa ABVD. U ITT populaciji bilo je 846 pacijenata (64%) sa 4. stadijumom bolesti.

U Tabeli 5 prikazani su rezultati efikasnosti prema modifikovanom PFS i ukupnom preživljavanju (OS) u ITT populaciji i kod pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu.

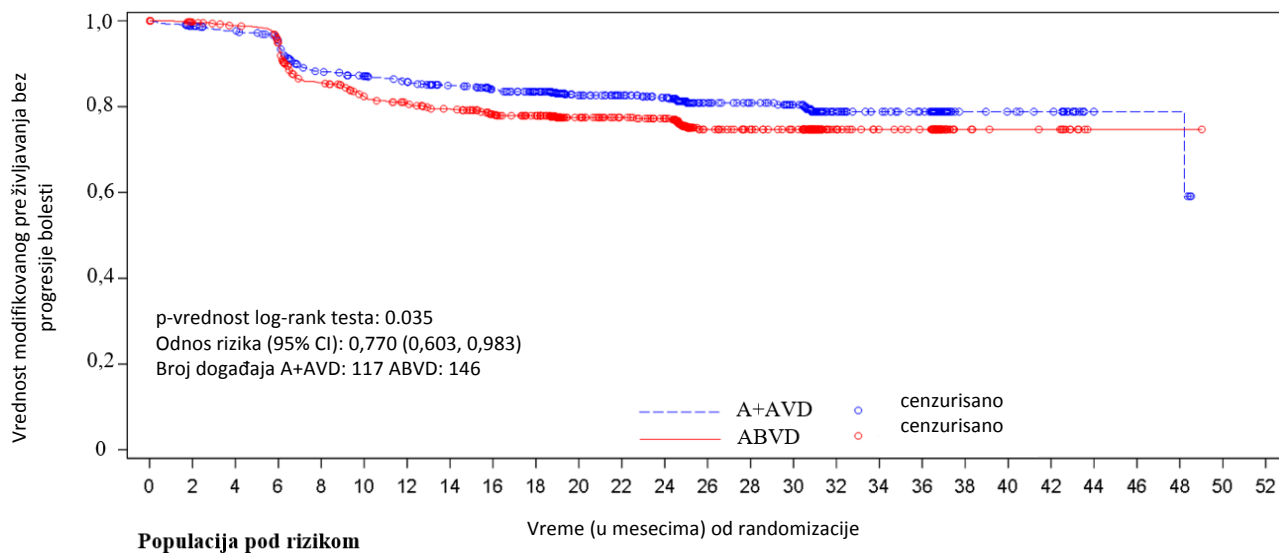
Tabela 5: Rezultati efikasnosti kod prethodno nelečenih pacijenata sa HL-om lečenih sa dozom od 1,2 mg/kg leka Adcetris + AVD 1. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa (ITT i 4. stadijum)

	Grupa pacijenata sa namerom lečenja (engl. <i>Intent to Treat</i> , ITT)			Pacijenti sa bolesti u 4. stadijumu		
	Adcetris + AVD n=664	ABVD n=670	Stratifikovani odnos rizika i p-vrednost	Adcetris + AVD n=425	ABVD n=421	Nestratifikovani odnos rizika i p-vrednosti
Broj događaja (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% CI [0,60; 0,98])	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% CI [0,53; 0,96])
Procenjena mPFS^a prema IRF nakon 2 godine (%)	82,1 (95% CI [78,8; 85,0])	77,2 (95% CI [73,7; 80,4])	p-vrijednost= 0,035	82,0 (95% CI [77,8; 85,5])	75,3 (95% CI [70,6; 79,3])	p-vrednost= 0,023
Ukupno preživljavanje^b Broj smrtnih ishoda (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% CI [0,45; 1,18]) p-vrednost= 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% CI [0,27; 0,97]) p-vrednost= 0,037

^aU vreme analize, medijana mPFS razdoblja praćenja za oba terapijska režima je bio 24,6 meseci

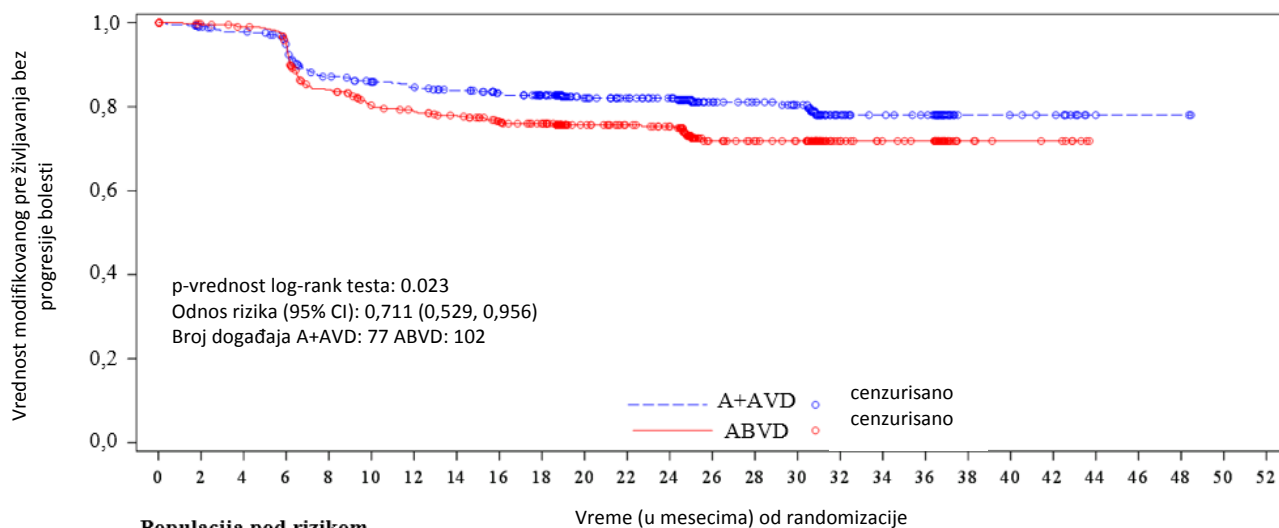
^bPodaci iz interim OS analize

Grafički prikaz 1: Modifikovano preživljavanje bez progresije bolesti prema IRF u ITT populaciji (lek Adcetris + AVD u poređenju sa ABVD)



Populacija pod rizikom	
A+AVD	664 637 623 600 541 528 513 493 463 439 347 328 309 196 185 169 96 85 77 26 24 21 4 4 4 0 0
ABVD	670 636 626 593 521 490 474 459 432 413 326 306 292 177 164 153 76 66 62 16 13 12 1 1 1 0 0

Grafički prikaz 2: Modifikovano preživljavanje bez progresije bolesti prema IRF, kod pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu (lek Adcetris + AVD u poređenju s ABVD)



Populacija pod rizikom	
A+AVD	425 411 403 384 345 334 326 317 301 286 227 215 205 131 124 113 65 57 53 16 15 13 2 2 2 0 0
ABVD	421 402 396 376 325 302 293 285 269 256 207 195 186 107 99 93 48 41 38 11 8 7 0 0 0 0 0

Ostali sekundarni ciljevi vezani za efikasnost, uključujući stopu CR i ORR na kraju primanja randomizovane terapije, stopu CR na kraju prve linije terapije, kao i stopu negativnih PET nalaza na kraju 2. ciklusa, trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), trajanje potpune remisije (engl. *duration of complete remission*,

DOCR), preživljavanje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS,) i preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS), svi su pokazivali trend prednosti u korist lečenja sa režimom leka Adcetris + AVD, i u ITT grupi i kod pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu.

Unapred specifikovane analize mPFS prema IRF sprovedene su unutar ITT populacije za podgrupe prema starosnoj dobi, lokalizaciji, stadijumu bolesti na početku lečenja, ekstrapodalnoj zahvaćenosti na početku lečenja, broju IPFP rizičnih faktora, B simptomima na početku lečenja, PET oceni nakon 2. ciklusa, PET *Deauville*-ovom skorom nakon 2. ciklusa, kao i primena drugih terapija iz prve linije (engl. *alternative first-line medication*, AFM). Analize su u većini podgrupa pokazale konzistentan trend prema koristi za pacijente koji su primali lek Adcetris + AVD, u poređenju sa pacijentima koji su primali ABVD. Nije bilo značajne razlike u efikasnosti ispitivanih terapijskih režima kod starijih pacijenata (pacijenti ≥ 60 [n = 186] [HR = 1,00; 95% CI (0,58; 1,72)] i ≥ 65 [n = 122] [HR = 1,01, 95% CI (0,53; 1,94)]) i pacijenata bez ekstrapodalne bolesti (n = 445) (HR = 1,04; 95% CI [0,67; 1,62]).

Post-hoc analize mPFS prema IRF u podgrupama pacijenata sa bolesti u 4. stadiju provedene su prema starosnoj dobi, lokalizaciji, ekstrapodalnoj proširenosti na početku lečenja, broju IPFP rizičnih faktora, B simptomima na početku lečenja, ECOG statusu na početku lečenja i polu. Analize su u većini podgrupa pokazale konzistentan trend prema koristi za pacijente koji su primali lek Adcetris + AVD, u poređenju sa pacijentima koji su primali ABVD. Kod pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu sa zabeleženom ekstrapodalnom bolesti ([n = 722] [HR = 0,69, 95% CI (0,50; 0,94)]) pokazana je mPFS korist (prema IRF). Kod pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu bez zabeležene ekstrapodalne proširenosti nije dokazana korist u vreme analize ([n = 85] [HR = 1,49; 95% CI (0,51; 4,31)]). Značaj ovog rezultata za pacijente sa HL u 4. stadijumu bez ekstrapodalne bolesti nije ustanovljen zbog malog broja pacijenata i niske stope događaja (14 događaja). Efikasnost kod starijih pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu u A + AVD terapijskoj grupi (pacijenti ≥ 60 [n = 118] [HR = 0,80; 95% CI (0,42; 1,53)] i ≥ 65 [n = 78] [HR = 0,78, 95% CI (0,36; 1,67)]) ostvarili su veću korist u poređenju sa starijim pacijentima u ITT grupi.

Naknadnu hemioterapiju spasa (engl. *salvage chemotherapy*) (n = 66) i hemioterapiju sa velikim dozama i transplantaciju (n = 36) je u ITT grupi primilo 33% manje pacijenata koji su koristili lek Adcetris + AVD u poređenju sa grupom koja je lečena ABVD-om (n = 99 i n = 54). U grupi pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu, naknadnu hemioterapiju spasa primilo je 35% manje pacijenata (n = 45) koji su koristili lek Adcetris + AVD u poređenju sa pacijentima koji su koristili ABVD (n = 69), a hemioterapiju sa velikim dozama i transplantaciju primilo je 22% manje pacijenata (n = 29) koji su koristili lek Adcetris + AVD u poređenju sa pacijentima koji su koristili ABVD (n = 37).

Upitnik o kvaliteti života sa 30 pitanja Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire*, EORTC-QLQ-C30) nije pokazao klinički značajnu razliku između dva terapijska režima u ITT grupi i kod pacijenata sa bolesti u 4. stadijumu.

Ispitivanje SGN35-005

Efikasnost i bezbednost leka Adcetris ocenjeni su u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom multicentričnom ispitivanju sa 2 grupe od 329 pacijenata sa HL-om sa rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a. Pacijenti sa poznatom cerebralnom/meningealnom bolesti, uključujući anamnezu PML-a, bili su isključeni iz ispitivanja. Videti tabelu 6 za karakteristike pacijenata. Od 329 pacijenata, njih 165 randomizovano je u grupu lečenja, a 164 u grupu primanja placeba. U ispitivanju su pacijenti trebali primiti svoju prvu dozu nakon oporavka od ASCT-a (između 30-45 dana od ASCT-a). Pacijenti su lečeni sa 1,8 mg/kg leka Adcetris ili odgovarajućeg placeba intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje do 16 ciklusa.

Kriterijum za uključivanje pacijenata bio je postojanje najmanje jednog od sledećih rizičnih faktora:

- HL koji je refraktoran na prvu liniju lečenja
- Relapsni ili progresivni HL koji se dogodio < 12 meseci od završetka prve linije lečenja
- Ekstrapodularna zahvaćenost u vreme relapsa pre ASCT-a, uključujući ekstrapodularno širenje nodularnih masa u susedne vitalne organe

Tabela 6: Sažetak početnih karakteristika pacijenata i bolesti u ispitivanju faze 3 HL-a nakon ASCT-a

Karakteristike pacijenata	Adcetris n = 165	Placebo n = 164
Medijana dobi, godine (raspon)	33 godine (18-71)	32 godine (18-76)
Pol	76M (46%)/89Ž (54%)	97M (59%)/67Ž (41%)
ECOG status		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Karakteristike bolesti		
Medijana broja prethodnih hemioterapijskih režima (raspon)	2 (2-8)	2 (2-7)
Medijana vremena od dijagnoze HL-a do prve doze (raspon)	18,7 m. (6,1-204,0)	18,8 m. (7,4-180,8)
Stadijum bolesti kod početne dijagnoze HL-a		
Stadijum I	1 (1%)	5 (3%)
Stadijum II	73 (44%)	61 (37%)
Stadijum III	48 (29%)	45 (27%)
Stadijum IV	43 (26%)	51 (31%)
Nepoznato	0	2 (1%)
Status PET snimanja pre ASCT-a		
NAKUPLJANJE FDG-a	64 (39%)	51 (31%)
NEGATIVAN FDG	56 (34%)	57 (35%)
NIJE UČINJENO	45 (27%)	56 (34%)
Ekstranodularna zahvaćenost u vreme relapsa pre ASCT-a	54 (33%)	53 (32%)
B simptomi ^a	47 (28%)	40 (24%)
Najbolji odgovor na terapiju spasa pre ASCT-a ^b		
Potpun odgovor	61 (37%)	62 (38%)
Delimičan odgovor	57 (35%)	56 (34%)
Stabilna bolest	47 (28%)	46 (28%)
HL status po završetku standardne hemioterapije prve linije lečenja ^b		
Refraktorni	99 (60%)	97 (59%)
Pojava relapsa <12 meseci	53 (32%)	54 (33%)
Pojava relapsa > 12 meseci	13 (8%)	13 (8%)

a. Za refraktornu bolest ili nakon progresije ili relapsa nakon prve linije lečenja.

b. Faktori stratifikacije prilikom randomizacije.

Rezultati efikasnosti prikazani su u tabeli 7. Primarni ishod PFS-a je postignut i pokazala se razlika medijana PFS-a od 18,8 meseci u korist grupe sa lečenjem.

Tabela 7: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa HL-om sa povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a, lečenih sa 1,8 mg/kg leka Adcetris svaka 3 nedelje

	Adcetris n = 165	Placebo n = 164	Stratifikovani Hazard Ratio
Preživljavanje bez progresije bolesti^a	Medijana po IRF-u		
	42,9 meseci (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 meseci (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratifikovani <i>log-rang</i> test p=0,001
	Medijana po ispivaču		
	Nije postignut (95% CI [26,4; -])	15,8 meseci (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70]) ^b
Ukupno preživljavanje	Broj smrtnih slučajeva (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97])

^a U vreme primarne analize medijana vremena praćenja za obe grupe ispitanika je bila 30 meseci (raspon, 0 do 50).

^b Stratifikovani *log-rang* test nije učinjen za PFS po istraživaču.

Sprovedene su unapred određene analize podgrupa za PFS po IRF-u a u odnosu na najbolji odgovor pacijenata na terapiju spasa pre ASCT-a, status HL-a nakon prve linije terapije, godina, pola, početne telesne mase, početnog ECOG funkcionalnog statusu, broju terapija pre ASCT-a, geografskom području, statusu PET snimanja pre ASCT-a, statusu B simptoma nakon neuspeha lečenja prve linije i statusu ektranodularne bolesti pre ASCT-a. Analize su pokazale dosledan trend prema koristi za pacijente koji su primali lek Adcetris u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, sa izuzetkom pacijenata životnog doba ≥ 65 godina (n=8).

Nisu zapažene razlike u kvaliteti života između grupe koja je primala lečenje i grupe koja je primala placebo. Analiza korišćenja medicinskih resursa (engl. *Medical resource utilization*, MRU) pokazala je da je broj hospitalizacija i ambulantnih poseta, kao i radnih dana/ostalnih aktivnosti propuštenih od strane pacijenata i negovatelja bio niži kod leka Adcetris u poređenju sa placebom kod pacijenata sa HL-om sa povećanim rizikom od relapsa.

Ažurirana analiza sprovedena nakon 3 godine praćenja pokazala je održano poboljšanje PFS-a po IRF-u (HR = 0,58 [95% CI (0,41; 0,81)]).

Post-hoc analiza faktora rizika

Sprovedene su *post-hoc* analize kako bi se ocenio uticaj povećanog rizika (broja rizičnih faktora) na kliničku korist (tabela 8). Reprezentativni faktori rizika za te analize bili su:

- HL koji se pojavio nakon < 12 meseci ili HL koji je bio refraktoran na prvu liniju terapije
- Najbolji odgovor na poslednju terapiju spasa u obliku delimične remisije ili stabilne bolesti prema nalazima CT i/ili PET snimanja
- Ekstranodularna bolest u vreme relapsa prije ASCT-a
- B simptomi u vreme relapsa pre ASCT-a
- Dve ili više prethodnih terapija spasa.

Rezultati ovih *post-hoc* analiza sugerišu povećanu kliničku korist kod pacijenata sa dva ili više rizičnih faktora, ali

ne i razliku zasnovanu na bilo kojem od pojedinačnih rizičnih faktora. Kod pacijenata sa jednim rizičnim faktorom za relaps ili progresiju bolesti nije zapažena korist u smislu PFS-a ili OS-a.

Tabela 8: Sažetak PFS-a po IRF-u i OS-a po broju faktora rizika u ispitivanju faze 3 HL-a nakon ASCT-a

Preživljavanje bez progresije bolesti po IRF-u						
	Broj faktora rizika = 1		Broj faktora rizika ≥ 2		Broj faktora rizika ≥ 3	
	Adcetris n = 21	Placebo n = 28	Adcetris n = 144	Placebo n = 136	Adcetris n = 82	Placebo n = 84
Broj pacijenata sa progresijom bolesti ili smrću ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifikovani <i>Hazard Ratio</i>	1,65 (95% CI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95% CI [0,34; 0,71])		0,43 (95% CI [0,27; 0,68])	
Ukupno preživljavanje						
	Broj faktora rizika = 1		Broj faktora rizika ≥ 2		Broj faktora rizika ≥ 3	
	Adcetris n = 21	Placebo n = 28	Adcetris n = 144	Placebo n = 136	Adcetris n = 82	Placebo n = 84
Broj smrtnih slučajeva ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifikovani <i>Hazard Ratio</i>	7,94 (95% CI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95% CI [0,53; 1,67])		0,92 (95% CI [0,45; 1,88])	

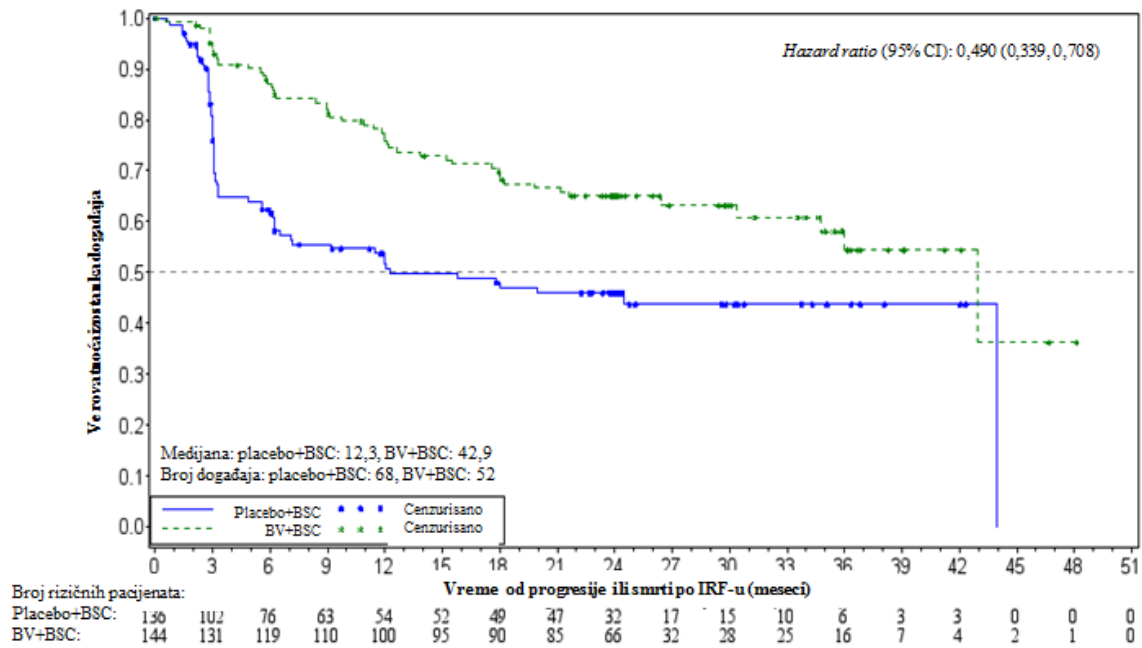
^a Smrtni ishod bez prethodne progresije ili više od jedne propuštene posete za procenu.

^b Označava rezultate nestratifikovane analize.

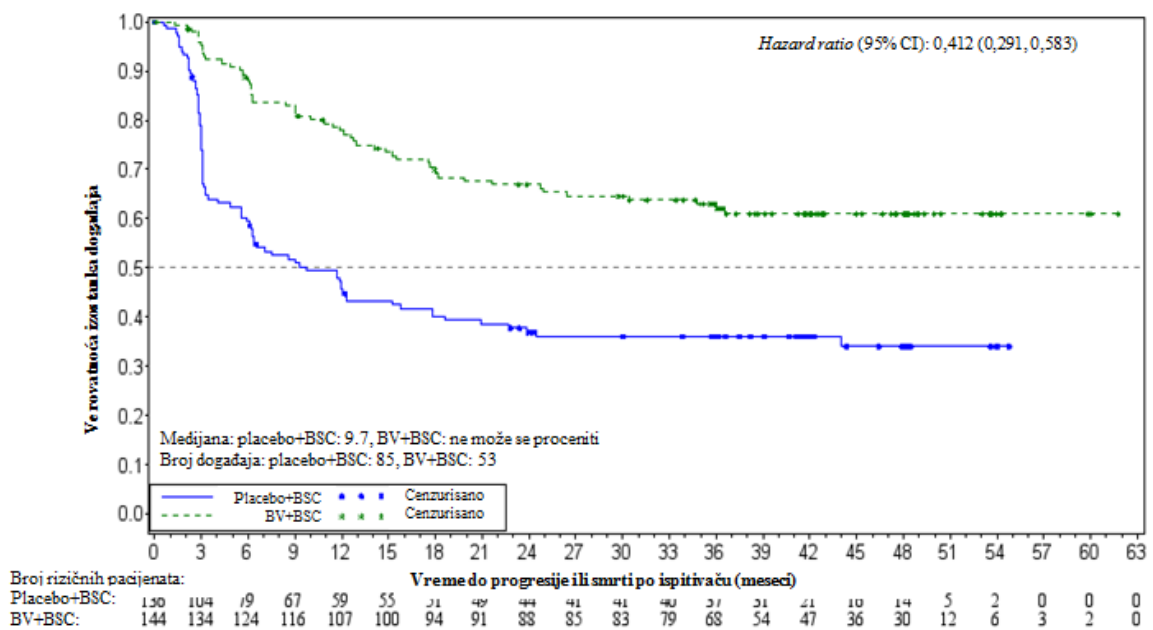
^c Slučajevi se odnose na smrt nastala iz bilo kojeg razloga.

U vreme ažurirane analize (nakon 3 godine praćenja) za pacijente sa 2 ili više rizičnih faktora *hazard ratio* za PFS po IRF-u bio je 0,49 (95% CI [0,34; 0,71]), a *hazard ratio* za PFS po ispituvaču bio je 0,41 (95% CI [0,29; 0,58]) (videti grafičke prikaze 3 i 4).

Grafički prikaz 3: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a po IRF-u kod pacijenata sa brojem faktora rizika ≥ 2



Grafički prikaz 4: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a po ispituvaču kod pacijenata sa brojem faktora rizika ≥ 2



Efikasnost i bezbednost primene leka Adcetris koji je primenjen kao monoterapija procenjene su u multicentričnoj, pivotalnoj, otvorenoj, studiji sa jednom grupom pacijenata kod 102 pacijenta sa relapsom ili refraktornim oblikom HL. Videti Tabelu 9 za sažeti prikaz osobina pacijenata i bolesti na početku ispitivanja.

Tabela 9: Sažeti prikaz osobina pacijenata i bolesti na početku ispitivanja faze 2 relapsa ili refraktornog oblika HL

Osobine pacijenata	N = 102
Medijana uzrasta, godine (raspon)	31 godina (15-77)
pol	48M (47%)/54Ž (53%)
ECOG status	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Prethodni ASCT	102 (100%)
Prethodni hemioterapijski režimi	3,5 (1-13)
Vreme od ASCT do prvog relapsa nakon transplantacije	6,7 meseci (0-131)
Histološki potvrđena bolest sa eksprimiranim CD30	102 (100%)
Osobine bolesti	
Primarno refraktorna na prvu liniju terapije ^a	72 (71%)
Refraktorna na poslednju terapiju	43 (42%)
Početni B simptomi	35 (33%)
Stadijumum III kod početne dijagnoze	27 (26%)
Stadijumum IV kod početne dijagnoze	20 (20%)

^a Primarni refraktorni HL definiše se kao neuspeh postizanja potpune remisije ili progresija u roku od 3 meseca nakon završene prve linije terapije.

Osamnaest (18) pacijenata (18%) primilo je 16 ciklusa leka Adcetris, a medijana broja primljenih ciklusa bila je 9 (u rasponu od 1 do 16).

Odgovor na lečenje lekom Adcetris procenila je Grupa za nezavisnu procenu (IRF) pomoću revidiranih kriterijuma odgovora na terapiju za maligne limfome (*Cheson, 2007*). Za procenu terapijskog odgovora pacijentima je urađen spiralni CT grudnog dela, vrata, abdomena i karlice, PET snimanje i klinička procena. Procene odgovora napravljene su u 2., 4., 7., 10., 13. i 16. ciklusu kao i PET snimanju u 4. i 7. ciklusu.

Stepen objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) po proceni IRF- bila je 75% (76 od 102 pacijenta u grupi pacijenata predviđenih za lečenje, [eng. ITT, *intent-to-treat*]), a smanjenje tumora bilo je postignuto kod 94% pacijenata. Potpuna remisija (CR) postignuta je kod 33% (34 od 102 pacijenta u grupi ITT). Medijana ukupnog preživljenja (OS) iznosila je 40,5 meseci (medijana trajanja praćenja (vreme koje je prošlo do smrti ili poslednjeg kontakta) od prve doze bila je 35,1 meseci (između 1,8 i 72,9+ meseci). Procenjena ukupna stopa preživljavanja na 5 godina je 41% (95% CI [31%, 51%]). Procene ispitivača bile su generalno u skladu sa nezavisnom procenom snimaka. Od lečenih pacijenata, 8 pacijenata sa odgovorom nastavilo je lečenje do transplantacije alogenih matičnih ćelija. Za dodatne rezultate o efikasnosti, pogledajte Tabelu 10.

Tabela 10: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom Hodgkin-ovog limfoma lečenih dozom od 1,8 mg/kg lekom Adcetris svake 3 nedelje

Najbolji klinički odgovor (n = 102)	IRF N (%)	95% CI
Stepen objektivnog odgovora (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Potpuna remisija (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Delimična remisija (PR)	42 (41)	Nije primenjivo
Stepen kontrole bolesti (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Trajanje odgovora	Medijana po IRF	95% CI
Stepen objektivnog odgovora (CR + PR) ^a	6,7 meseci	3,6; 14,8

Potpuna remisija (CR)	27,9 meseci	10,8; NE ^b
Ukupno preživljavanje		95% CI
Medijana	40,5 meseci	28,7; 61,9
Procenjena stopa 5-petogodišnjeg OS	41%	31%, 51%

^a Raspon DOR iznosio je 1,2+ meseca do 43+ meseca, a medijana trajanja praćenja od prve doze za pacijente koji su postigli objektivni odgovor (OR) prema IRF-u je iznosio 9,0 meseci.

^b Ne može se proceniti.

Istraživačka analiza kod svakog pojedinačnog pacijenta pokazala je da je približno 64% pacijenata sa HL lečenih lekom Adcetris, u sklopu kliničkih ispitivanja SG035-0003 imalo je kliničku korist, koja se merila dužim preživljavanjem bez progresije bolesti (eng. *progression free survival*, PFS) u poređenju sa poslednjom linijom terapije koju su prethodno primili.

Od 35 pacijenata (33%) koji su imali B simptome na početku, kod 27 pacijenata (77%) simptomi su se potpuno povukli nakon početka lečenja lekom Adcetris, a medijana od početka lečenja je iznosila 0,7 meseci.

Podaci kod pacijenata sa HL koji nisu kandidati za transplantaciju stem ćelija (SCT)

Ispitivanje C25007

Studija faze 4 sa jednom grupom sprovedena je na pacijentima sa relapsnim ili refraktornim HL (n=60) koji primili bar jedan prethodni hemioterapijski režim, i u vreme prve primene leka Adcetris, nisu smatrani kandidatima za SCT ili hemioterapiju koja uključuje više lekova. Medijana broja ciklusa je bila 7 (u rasponu od 1 do 16 ciklusa). Pacijenti su lečeni sa 1,8 mg/kg leka Adcetris, svake 3 nedelje. Prema IRF, stopa objektivnog odgovora (ORR) u ITT populaciji ispitanika je iznosila 50% (95% CI [37%, 63%]). Najbolji ukupni odgovor za CR je bio prijavljen kod 7 pacijenata (12%); PR je prijavljen kod 23 pacijenta (38%). Među tih 30 pacijenata, medijana vremena odgovora, definisana kao vreme od primene prve doze do najranijeg PR ili CR, je bila 6 nedelja (u rasponu od 5 do 39 nedelja). Medijana vremena najboljeg ukupnog odgovora, definisana kao vreme od primene prve doze do klinički najboljeg odgovora za CR ili PR, je bila 11 nedelja (raspon, 5 do 60 nedelja). Dvadeset osam (28) pacijenata (47%) je bilo na transplantaciji (SCT) nakon medijane od 7 ciklusa (raspon, 4 do 16 ciklusa) lečenja lekom Adcetris. Trideset dva pacijenta (53%) koji nisu bili podvrgnuti transplantaciji (SCT) je takođe primilo lek Adcetris za medijanu od 7 ciklusa (raspon, 1 do 16 ciklusa).

Od 60 ispitanika, 49 pacijenata (82%) je prethodno primilo >1 terapije za lečenje karcinoma i 11 pacijenata (18%) je primilo 1 prethodnu terapiju za lečenje karcinoma. Prema IRF, ORR je bio 51% (95% CI [36%, 66%]) za pacijenta koji su primili >1 prethodne terapije za lečenje karcinoma i 45% (95% CI [17%, 77%]) za pacijente koji su prethodno primili 1 prethodnu terapiju za lečenje karcinoma. Za pacijente koji su primili >1 prethodne terapije za lečenje karcinoma, najbolji ukupni odgovor za CR prijavljen je kod 6 pacijenata (12%); PR je prijavljen kod 19 pacijenata (39%). Za pacijente koji su primili 1 prethodnu terapiju za lečenje karcinoma, CR je prijavljen kod 1 pacijenta (9%) i PR je prijavljen kod 4 pacijenta (36%). Od 49 pacijenata koji su primili >1 prethodne terapijske linije, kod njih 22 (45%) je kasnije urađena transplantacija (SCT); od 11 pacijenata koji su prethodno primili 1 terapijsku liniju, kod 6 pacijenata (55%) je kasnije urađena transplantacija (SCT).

Podaci su bili prikupljeni od pacijenata (n=15) u fazi 1 ispitivanja povećanja doze i kliničke farmakologije kao i od pacijenata u NPP (n=26) sa relapsom ili refraktornim HL kojima nije izvršena transplantacija autolognih matičnih ćelija (ASCT), a koji su bili lečeni dozom od 1,8 mg/kg leka Adcetris svake 3 nedelje.

Početne osobine pacijenata pokazale su da je više prethodnih režima hemioterapije (medijana od 3 sa rasponom od 1 do 7) bilo neuspešno pre prve primene leka Adcetris. Pedeset devet procenata (59%) pacijenata je imalo bolest u uznapređovalom stadijumu (stadijum III ili IV) u vreme postavljanja dijagnoze.

Rezultati ovih ispitivanja faze 1 i iskustva iz NPP pokazali su da se kod pacijenta sa relapsom ili refraktornim HL bez prethodne ASCT mogu postići klinički značajni odgovori, kako je dokazano objektivnom stopom odgovora prema proceni ispitivača od 54% i stopom potpune remisije od 22% nakon medijane od 5 primljenih ciklusa brentuksimab vedotina.

Ispitivanje SGN35-006 (ispitivanje ponovnog lečenja)

Efikasnost ponovnog lečenja kod pacijenata koji su prethodno postigli odgovor (CR ili PR) na terapiju lekom Adcetris procenjena je u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 2. Dvadeset pacijenata sa relapsom ili refraktornim HL-om primilo je početnu dozu od 1,8 mg/kg, a jedan pacijent primio je početnu dozu od 1,2 mg/kg leka Adcetris primenjenog intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje. Medijana broja ciklusa iznosila je 7 (raspon od 2 do 37 ciklusa). Od 20 pacijenata sa HL-om koji su mogli da budu procenjeni, njih 6 (30%) postiglo je potpunu remisiju (CR), a 6 (30%) postiglo je delimičnu remisiju (PR), što čini stopu objektivnog odgovora od 60%. Medijana trajanja odgovora iznosila je 9,2 meseci kod pacijenata kod kojih je postignut objektivni odgovor (CR+PR), odnosno 9,4 meseca kod pacijenata kod kojih je postignuta potpuna remisija (CR).

Sistemska anaplastični limfom velikih ćelija

Ispitivanje SG035-0004

Efikasnost i bezbednosti primene brentuksimab vedotina koji je upotrebljavan kao monoterapija procenjena je u otvorenom, multicentričnom ispitivanju sa jednim grupom kod 58 pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom sALCL. Pogledajte Tabelu 11 u daljem tekstu za sažeti opis početnih osobina pacijenata i bolesti.

Tabela 11: Sažeti opis početnih osobina pacijenata i bolesti u fazi 2 ispitivanja relapsa ili refraktornog oblika sALCL

Osobine pacijenata	n = 58
Medijana uzrasta, godine (raspon)	52 godine (14-76)
Pol	33M (57%)/25F (43%)
ECOG status ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Prethodni ASCT	15 (26%)
Prethodni hemioterapijski režimi (raspon)	2 (1-6)
Histološki potvrđena bolest sa ekspresijom CD30	57 (98%)
Bolest sa negativnom kinazom anaplastičnog limfoma (ALK)	42 (72%)
Karakteristike bolesti	
Primarna refraktorna na prvu liniju terapije ^b	36 (62%)
Refraktorna na poslednju terapiju	29 (50%)
Relaps nakon poslednje terapije	29 (50%)
Početni B simptomi	17 (29%)
Stadijum III kod početne dijagnoze	8 (14%)
Stadijum IV kod početne dijagnoze	21 (36%)

^a Jedan pacijent je imao početni ECOG status od 2, koji je bio zabranjen protokolom pa je prikazan kao Nije zadovoljio kriterijume uključenja.

^b Primarni refraktorni sALCL definiše se kao neuspešno postizanje kompletne remisije ili kao progresija u roku od 3 meseca nakon završavanja prve linije terapije.

Medijana vremena od početne dijagnoze sALCL do prve doze leka Adcetris iznosila je 16,8 meseci.

Deset (10) pacijenata (17%) je primilo 16 ciklusa leka Adcetris. Medijana broja primljenih ciklusa bila je 7 (raspon, 1 do 16).

Odgovor na lečenje lekom Adcetris procenila je Grupa za nezavisnu procenu (IRF) pomoću revidiranih kriterijuma odgovora na terapiju (*Cheson, 2007*). Za procenu terapijskog odgovora pacijentima je urađen spiralni CT grudnog dela tela, vrata, abdomena i karlice, PET snimanje i klinička procena. Procene odgovora napravljene su u 2., 4., 7., 10., 13. i 16. ciklusu kao i PET snimanje u 4. i 7. ciklusu.

Stopa objektivnog odgovora (ORR) prema proceni IRF-a bila je 86% (50 od 58 pacijenata u grupi pacijenata predviđenih za lečenje [ITT]). Potpuna remisija postignuta (CR) je kod 59% (34 od 58 pacijenata u ITT grupi), a

smanjenje tumora (bilo kog stepena) kod 97% pacijenata. Procenjeno ukupno preživljavanje tokom 5 godina iznosilo je 60% (95% CI [47%,73%]). Medijana vremena praćenja (vreme koje je prošlo do smrti ili poslednjeg kontakta) od prve doze bila je 71,4 mesec. Procene ispitivača bile su generalno u skladu sa nezavisnom procenom snimaka. Od lečenih pacijenata, 9 pacijenata sa odgovorom nastavilo je sa lečenjem do transplantacije alogenih matičnih ćelija (engl. *stem cell transplant*, SCT), a 9 pacijenata sa odgovorom nastavilo je sa lečenjem do transplantacije autolognih matičnih ćelija. Za dalje rezultate o efikasnosti, videti Tabelu 12 i Grafički prikaz 5.

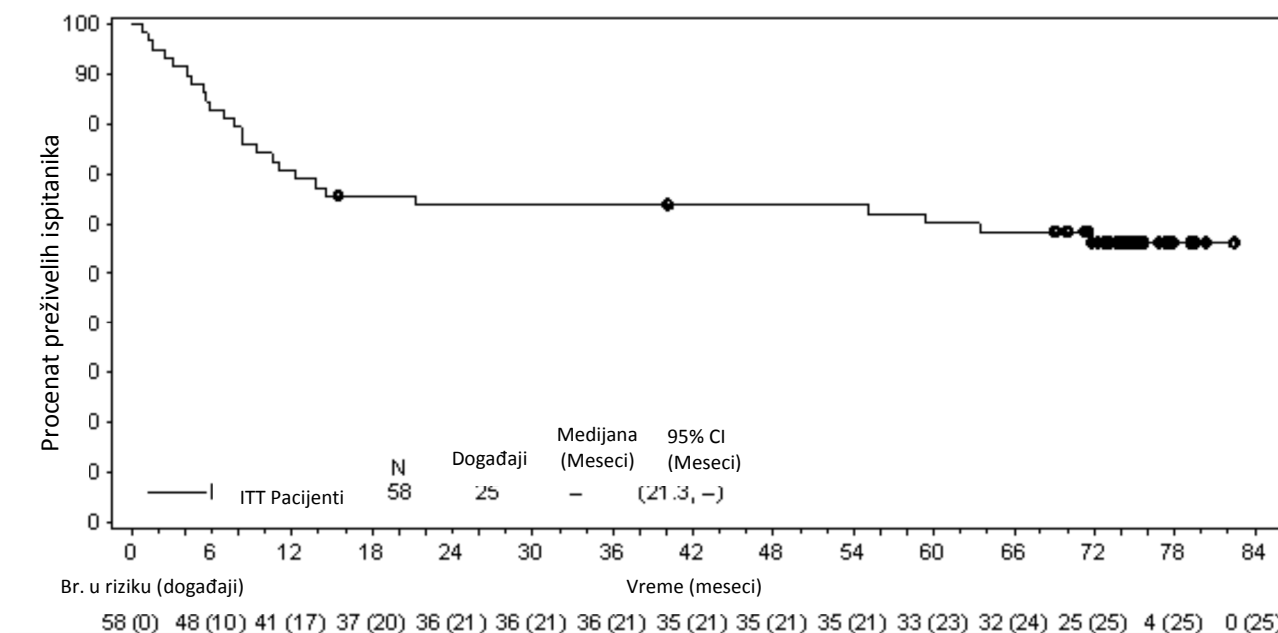
Tabela 12: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom sALCL lečenih dozom od 1,8 mg/kg lekom Adcetris svake 3 nedelje

Najbolji klinički odgovor (n = 58)	IRF n (%)	95% CI
Stepen objektivnog odgovora (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Potpuna remisija (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Delimična remisija (PR)	16 (28)	Nije primenjivo
Stepen kontrole bolesti (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Trajanje odgovora	Medijana po IRF	95% CI
Stepen objektivnog odgovora (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Potpuna remisija (CR)	26,3	13,2; NE ^b
Preživljavanje bez progresije bolesti	Medijana po IRF	95% CI
Medijana	14,6	6,9; 20,6
Ukupno preživljavanje	IRF	95% CI
Medijana	Nije postignuto ^c	21,3; NE ^b

^a Raspon DOR iznosio je 0,1+ mesec do 21,7+ mesec, a medijana trajanja praćenja od prve doze kod pacijenata koji su, prema IRF-u, postigli objektivni odgovor (OR) bio je 15,5 meseci.

^b Ne može se proceniti.

Grafički prikaz 5: Kaplan-Meier grafički prikaz OS



Eksplorativna analiza podataka kod svakog pacijenta pojedinačno pokazala je da je približno 69% pacijenata sa sALCL lečenih lekom Adcetris u sklopu kliničkih ispitivanja SG035-0004 imalo kliničku korist prema izmerenom dužem preživljavanju bez progresije bolesti (PFS) u poređenju sa njihovom poslednjom linijom terapije.

Od 17 pacijenata (29%) koji su imali B simptome na početku, svi B simptomi potpuno su se povukli kod 14 pacijenata (82%), a medijana vremena od početka lečenja lekom Adcetris iznosila je 0,7 meseci.

Ispitivanje SGN35-006 (ispitivanje ponovnog lečenja)

Efikasnost ponovnog lečenja kod pacijenata koji su prethodno postigli odgovor (CR ili PR) na terapiju lekom Adcetris procenjena je u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 2.

Sedam pacijenata sa relapsom sALCL-a primilo je početnu dozu od 1,8 mg/kg, a jedan pacijent primio je početnu dozu od 1,2 mg/kg leka Adcetris primenjenog intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje. Medijana broja ciklusa iznosila je 8,5 (raspon od 2 do 30 ciklusa). Od 8 pacijenata sa sALCL-om, kod 3 je lečenje ponavljano dva puta, što daje 11 ishoda ponovnog lečenja. Ponovno lečenje lekom Adcetris dovelo je do 6 (55%) potpunih remisija (CR) i 4 (36%) delimične remisije (PR), što čini stopu objektivnog odgovora (ORR) od 91%. Medijana trajanja odgovora bila je 8,8, meseci kod pacijenata koji su postigli objektivni odgovor (CR+PR), odnosno 12,3 meseca kod pacijenata koji su postigli potpunu remisiju (CR).

Kožni T-ćelijski limfom

Ispitivanje C25001

Efikasnost i bezbednost leka Adcetris koji se primenjivao kao monoterapija procenjene su u otvorenom, randomizovanom, multicentričnom pivotalnom ispitivanju faze 3 kod 128 pacijanata sa histološki potvrđenim CD30+ CTCL-om. CD30-pozitivnost definisana je kao $\geq 10\%$ ciljnih limfoidnih ćelija koje pokazuju membranski, citoplazmatski i/ili Golgijev uzorak bojenja na osnovu imunohistohemijske analize (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pacijenti sa dijagnozom fungoidne mikoze [engl. *mycosis fungoides*, MF] ili primarnim kožnim anaplastičnim limfomom velikih ćelija [engl. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, pcALCL] procenjeni su kao odgovarajući za ispitivanje. Pacijenti su podeljeni na osnovu ovih tipova bolesti i randomizovani 1:1 za primanje leka Adcetris ili, po izboru lekara, metotreksata ili beksarotena. Pacijenti sa pcALCL-om su prethodno ili lečeni zračenjem ili su primili najmanje 1 prethodnu sistemsku terapiju, a pacijenti sa MF-om primili su najmanje 1 prethodnu sistemsku terapiju. Pacijenti sa istovremenom dijagnozom sistemskog ALCL-a, *Sézary* sindroma i drugog ne-*Hodgkin*-ovog limfoma (osim limfomatoidne papuloze [LyP]) bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Pacijenti su lečeni sa 1,8 mg/kg leka Adcetris, intravenski tokom 30 minuta, svake 3 nedelje do 16 ciklusa ili lekom po lekarovom izboru, do 48 nedelja. Medijana primljenih ciklusa bila je približno 12 ciklusa u grupi lečevoj leka Adcetris. U grupi koja je lečena po lekarovom izboru, medijana trajanja lečenja (broj ciklusa) za pacijente koji su primali beksaroten bila je približno 16 nedelja (5,5 ciklusa), odnosno 11 nedelja (3 ciklusa) za pacijente koji su primali metotreksat. Tabela 11 pruža sažeti prikaz osobina pacijenata i karakteristika bolesti na početku ispitivanja.

Tabela 13: Sažeti prikaz osobina pacijenata i karakteristika bolesti u ispitivanju CTCL-a faze 3 (populacija ITT)

Karakteristike pacijenata	Adcetris n = 64	Lekarov izbor (metotreksat ili beksaroten) n = 64
Medijana godina (raspon)	62 godine (22-83)	58,5 godine (22-83)
Pacijenti ≥ 65 godina n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Pol n (%)	33M (52%)/31Ž (48%)	37M (58%)/27Ž (42%)
ECOG status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Karakteristike bolesti		
Medijana broja prethodnih terapija (raspon)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Medijana broja ciljanog lečenja kože (raspon)	1 (0-6)	1 (0-9)
Medijana broja sistemskih terapija (raspon)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)

Početni (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Uznappedovali (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Samo koža	9 (56)	11 (73)
Ekstrakutana bolest	7 (44)	4 (27)

^a Po jedan pacijent u svakoj grupi nije imao kompletne podatke o stadijumu, zbog toga nisu uključeni u tabelu

Najčešća prethodna ciljana lečenja kože u populaciji ITT bila su zračenje (64%), fototerapija (48%) i steroidi za lokalnu upotrebu (17%). Najčešća prethodna sistemska lečenja u populaciji ITT bila su hemioterapija (71%), imunoterapija (43%) i beksaroten (38%).

Primarna mera ishoda bila je objektivna stopa odgovora koja traje najmanje 4 meseca (ORR4) (vreme od prvog do zadnjeg odgovora \geq 4 meseca), prema nalazima nezavisne procene Rezultata opštih odgovora (engl. *Global Response Score*, GRS), koji se sastoje od procene kože (modifikovani alat za ponderiranu procenu težine bolesti [mSWAT], prema proceni ispitivača), radiografske procene nodalne mase i visceralnog stanja, kao i otkrivanja cirkulišućih *Sézary* ćelija (Olsen 2011).

Tabela 12 uključuje rezultate stepen objektivnog odgovora koji traje najmanje 4 meseca (ORR4) i druge ključne sekundarne mere ishoda.

Tabela 14: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa CTCL-om lečenih sa 1,8 mg/kg leka Adcetris svake 3 nedelje (ITT populacija)

	Adcetris (n=64)	Izbor lekara (metotreksta ili beksaroten) n=64
Stepen objektivnog odgovora koji traje najmanje 4 meseca (ORR4) po IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Procenat razlike (95% CI)	43,8 (29,1; 58,4)	
p-vrednost	<0,001	
Kompletan odgovor (CR) po IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Procenat razlike (95% CI)	14,1 (-4,0; 31,5)	
Prilagođena p-vrednost	0,0046	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) po IRF		
Medijana (meseci)	16,7	3,5
<i>Hazard Ratio</i>	0,270	
95%CI	(0,17; 0,43)	
Prilagođena p-vrednost	<0.001	

^a Izračunato ponderiranim Holmovim postupkom

Predefinisane analize podgrupa za stepen objektivnog odgovora koji traje najmanje 4 meseca (ORR4) po IRF-u sprovedene su prema pacijentovom podtipu CTCL-a, lekarovom izboru lečenja, početnom ECOG statusu, životnoj dobi, polu i geografskom području. Analize su pokazale konzistentan trend koristi za pacijente koji su primali lek Adcetris u poređenju sa pacijentima koji su primali lek po izboru lekara. ORR4 bio je 50% i 75% u grupi koja je primala lek Adcetris u odnosu na 10,2% odnosno 20% kod pacijenata u grupi koja je primala lek po izboru lekara za MF i pcALCL.

Između dve lečene grupe nisu primiećene značajne razlike u kvalitetu života (po proceni *EuroQol*-ovog upitnika sa pet dimenzija [EQ-5D] i Funkcionalne procene lečenja raka – Opšte [FACT-G]).

Efikasnost i bezbednost primene leka Adcetris procenjene su u dva dodatna otvorena ispitivanja kod 108 pacijenata sa relapsom CD30+ CTCL-a (uključujući MF i pcALCL kao i SS, LyP i CTCL mešane histologije), bez obzira na stepen ekspresije CD30. Pacijenti su lečeni sa 1,8 mg/kg leka Adcetris intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje, do 16 ciklusa. Rezultati bezbednosti i efikasnosti primene u ovim ispitivanjima bili su u skladu sa rezultatima ispitivanja C25001. Ukupna stopa odgovora za MF bila je 54-66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP,

92% i CTCL mešane histologije, 82-85%.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene, farmakokinetika i antitumorska aktivnost leka Adcetris je ispitivana na 36 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 7-17 godina) sa r/r HL i sAALCL (deca uzrasta od 7-11 godina, n=12 i adolescenti uzrasta od 12 do 17 godina, n=24) u otvorenoj, multicentričnoj studiji faze 1/2 sa povećanjem doze (C25002). Faza 1 studije procenjivala je bezbednosni profil (videti odeljak 4.8), određujući maksimalno tolerišuću pedijatrijsku dozu (MTD) i/ili preporučiti u fazi 2 dozu leka (RP2D), i procenila farmakokinetiku leka Adcetris (videti odeljak 5.2). Faza 1 je uključila 3 pacijenta sa r/r HL lečenih sa 1,4 mg/kg i 9 pacijenata (7 r/r HL i 2 sALCL) lečenih sa 1,8 mg/kg. MTD nije dostignut. RP2D je određena kao 1,8 mg/kg. Tokom cele studije, ukupno 16 pacijenata sa r/r HL i 17 pacijenata sa r/r sALCL, od kojih 10 je bilo u prvom relapsu, je bilo lečeno sa 1,8 mg/kg leka Adcetris. Najbolji ukupni odgovor (ORR) po IRF je analiziran tokom obe faze studije u RP2D. Od ovih 33 pacijenta koji su primili RP2D, kod 32 je bilo moguće proceniti odgovor. ORR je bio 47% kod pacijenata sa procenljivim odgovorom sa r/r HL, kod 53% pacijenata sa r/r sALCL i 60% kod pacijenata sa sALCL koji su imali prvi relaps. Osam pacijenata sa HL i 9 sa sALCL su primili SCT nakon primene brentuksimab vedotina.

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Adcetris u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju *Hodgkin*-ovog limfoma i lečenju anaplastičnog limfoma velikih ćelija (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku. Evropska agencija za lekove i Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će najmanje jednom godišnje procenjivati nove informacije i ažuriraće Sažetka karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Monoterapija

Farmakokinetika brentuksimab vedotina je bila procenjena u ispitivanjima faze 1 i u analizi populacione farmakokinetike kod 314 pacijenata. U svim kiničkim ispitivanjima brentuksimab vedotin je bio primenjen kao intravenska infuzija.

Maksimalne koncentracije brentuksimab vedotin ADC su obično bile zabeležene na kraju infuzije ili u vremenskoj tački uzimanja uzorka koja je bila najbliža završetku infuzije. Multieksponencijalni pad koncentracije ADC u serumu bio je zabeležen uz terminalno poluvreme eliminacije od približno 4 do 6 dana. Izloženost je bila približno proporcionalna dozi. Minimalno do nikakvo nakupljanje ADC je bilo zabeleženo nakon višestrukih doza kod rasporeda primene svake 3 nedelje, što je u skladu sa procenom terminalnog poluvremena. Vrednost C_{max} ADC-a nakon jedne doze od 1,8 mg/kg u ispitivanju faze 1 i obično je iznosila približno 31,98 mikrograma/mL, a vrednost PIK (površina ispod krive) 79,41 mikrograma/mL po danu.

MMAE je glavni metabolit brentuksimab vedotina. Medijana vrednosti C_{max} MMAE nakon samo jedne doze od 1,8 mg/kg ADC u fazi 1 ispitivanja bila je približno 4,97 nanograma/mL, vrednost PIK-a 37,03 nanograma/mL po danu, a vrednost T_{max} 2,09 dana. Nakon višestrukih doza brentuksimab vedotina izloženost MMAE kod sledećih doza smanjila se na približno 50% do 80% zabeležene izloženosti kod prve doze. MMAE se dalje metaboliše pretežno u jednako potentan metabolit; međutim, izloženost njemu je za red veličine manja nego ona za MMAE. Zbog toga je malo verovatno da ima bilo kakav značaj doprinos sistemskim uticajima MMAE.

U prvom ciklusu veća izloženost MMAE bila je povezana sa apsolutnim smanjenjem broja neutrofila.

Kombinovana terapija

Farmakokinetika leka Adcetris u kombinaciji sa AVD procenjena je u jednom ispitivanju faze 3 na 661 pacijentu. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da je farmakokinetika leka Adcetris u kombinaciji sa AVD odgovara onoj u monoterapiji.

Nakon višestruke primene intravenske infuzije 1,2 mg/kg brentuksimab vedotina svake dve nedelje, maksimalna koncentracija ADC-a u serumu je bila opažena na kraju infuzije, a eliminacija je pokazivala multieksponencijalni pad sa $t_{1/2z}$ od približno 4 do 5 dana. Maksimalna koncentracija MMAE u plazmi je primećena 2 dana nakon infuzije, te je pokazala monoeksponencijalni pad sa $t_{1/2z}$ od približno 3 do 4 dana.

Nakon višestruke primene intravenske infuzije od 1,2 mg/kg brentuksimab vedotina svake dve nedelje, stanje ravnoteže ADC i MMAE je postignuto do 3. ciklusa. U stanju ravnoteže čini se da se farmakokinetika ADC-a nije menjala sa vremenom. Akumulacija ADC-a (prema analizi AUC_{14D} između 1. i 3. ciklusa) bila je 1,27 puta veća. Izloženost MMAE (prema analizi AUC_{14D} između 1. i 3. ciklusa) se sa vremenom smanjivala za približno 50%.

Distribucija

In vitro, vezivanje MMAE za proteine plazme u serumu ljudi kretalo se u rasponu od 68% do 82%. MMAE najverovatnije neće istisnuti lekove ili biti istisnut lekovima koji se u visokom procentu vezuju za proteine. *In vitro*, MMAE je bio supstrat P-gp i nije inhibirao P-gp u kliničkim koncentracijama.

Kod ljudi srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže iznosila je približno 6-10 L za ADC. Na osnovu populacione farmakokinetike analize, tipični prividni centralni volumen distribucije za MMAE bio je 35,5L.

Metabolizam

Očekuje se da ADC podleže katabolizmu kao protein uz recikliranje ili eliminaciju sastavnih aminokiselina.

In vivo podaci kod životinja i ljudi pokazuju da se metaboliše samo mali deo MMAE oslobođenog iz brentuksimab vedotina. Koncentracije metabolita MMAE nisu izmerene u plazmi ljudi. Pokazalo se da je najmanje jedan metabolit MMAE efikasan *in vitro*.

MMAE je supstrat CYP3A4 i moguće CYP2D6. *In vitro* podaci pokazuju da se metabolizam nastalog MMAE odvija prvenstveno putem oksidacije pomoću CYP3A4/5. *In vitro* ispitivanja pomoću mikrozoma jetre ljudi pokazuju da MMAE inhibira samo CYP3A4/5 pri koncentracijama mnogo većim od onih postignutih tokom kliničke primene. MMAE ne inhibira druge izooblike.

MMAE nije indukovao glavne enzime CYP450 u primarnim kulturama humanih hepatocita.

Eliminacija

ADC se eliminiše putem katabolizma uz uobičajeni procenjeni CL od 1,5 L/dan i poluvreme eliminacije od 4-6 dana.

Eliminacija MMAE je ograničena brzinom njegovog oslobađanja iz ADC, uobičajeni prividni CL bio je 19,99 L/dan, a poluvreme eliminacije MMAE 3-4 dana.

Ispitivanje izlučivanja sprovedeno je kod pacijenata koji su primali dozu od 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina. Približno 24% ukupnog MMAE primenjenog u sklopu ADC tokom infuzije brentuksimab vedotina prisutno je u mokraći i stolici tokom razdoblja od jedne nedelje. Od izmerenog MMAE, približno 72% izlučeno je fecesom, a manja količina (28%) bila je izlučena urinom.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da je početna koncentracija albumina u serumu značajna kovarijabila klirensa MMAE. Klirens MMAE je bio dvostruko manji kod pacijenata sa niskim koncentracijama albumina u serumu od <3,0 g/dL u poređenju sa pacijentima čije su koncentracije albumina u serumu bile u okvirima očekivanog raspona.

Oštećenje funkcije jetre

U istraživanju je ocenjena farmakokinetika brentuksimab vedotina i MMAE nakon primene 1,2 mg/kg leka Adcetris kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh A*; n= 1), umerenim (*Child-Pugh B*; n= 5) i teškim (*Child-Pugh C*; n= 1) oštećenjem funkcije jetre. U poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom jetre, izloženost MMAE povećala se približno 2,3 puta (90% CI 1,27-4,12 puta) kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U istraživanju je ocenjena farmakokinetika brentuksimab vedotina i MMAE nakon primene 1,2 mg/kg leka Adcetris kod pacijenata sa blagim (n=4), umerenim (n=3) i teškim (n=3) oštećenjem funkcije bubrega. U poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega, izloženost MMAE povećala se približno 1,9 puta (90% CI 0,85-4,21 puta) kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min). Dejstvo nije uočeno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetika brentuksimab vedotina je ispitivana u nekoliko studija, uključujući podatke prikupljene kod 380 pacijenata životnog doba od 87 godina (34 pacijenta ≥ 65 -<75 i 17 pacijenata ≥ 75 godina). Dodatno, ispitana je populaciona farmakokinetika brentuksimab vedotina u kombinaciji sa AVD, uključujući podatke o 661 pacijentu u dobi do 82 godine (42 pacijenta ≥ 65 -< 75 i 17 pacijenata ≥ 75 godina). Ispitivan je uticaj životnog doba na farmakokinetiku u svakoj situaciji i nije uočena značajna kovarijacija.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika brentuksimab vedotina kao konjugata antitela i leka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) i samog MMAE nakon 30-minutne intravenske infuzije brentuksimab vedotina (BV) primenjenog u dozi od 1,4 mg/kg ili 1,8 mg/kg, svake 3 nedelje, procenjena je u kliničkom ispitivanju faze 1/2 kod 36 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 7 do 17 godina) sa r/r HL-om i sa sALCL-om (deca uzrasta od 7 do 11 godina, n=12 i adolescenti uzrasta od 12 do 17 godina, n=24) (videti odeljak 5.1). Vrednost C_{max} za ADC obično je zabeležen na kraju infuzije ili u vremenskoj tački uzimanja uzorka koja je bila najbliža završetku infuzije. Multieksponencijalni pad koncentracije ADC-a u serumu bio je opažen uz terminalno poluvreme eliminacije od približno 4 do 5 dana. Izloženosti su bile približno proporcionalne dozi uz opažen trend manje izloženosti ADC-u u mlađoj životnoj dobi / manjoj telesnoj masi u ispitivanoj populaciji. Medijana vrednosti PIK-a za ADC kod dece i adolescenata iz ove studije bila je približno 14% odnosno 3% manja nego kod odraslih pacijenata, dok su izloženosti MMAE bile 53% niže odnosno 13% više nego kod odraslih pacijenata. Medijana vrednosti C_{max} i PIK za ADC nakon jedne doze od 1,8 mg/kg bili su 29,8 mikrograma/mL odnosno 67,9 mikrograma*dan/mL kod pacijenata uzrasta <12 godina i 34,4 mikrograma/mL odnosno 77,8 mikrograma*dan/mL kod pacijenata uzrasta ≥ 12 godina. Medijana vrednosti C_{max} , PIK i T_{max} za MMAE nakon jedne doze od 1,8 mg/kg bili su 3,73 nanograma/mL, 17,3 nanograma*dan/mL i 1,92 dana kod pacijenata uzrasta <12 godina i 6,33 nanograma/mL, 42,3 nanograma*dan/mL i 1,82 dana kod pacijenata uzrasta ≥ 12 godina. Kod pedijatrijskih pacijenata sa potvrđenim pozitivnim ADA pokazao se trend povećanja klirensa brentuksimab vedotina. Nijedan pacijent uzrasta <12 godina (0 od 11) i 2 pacijenta uzrasta ≥ 12 godina nije postao trajno pozitivan na ADA.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U *in vivo* ispitivanju na mikronukleusima koštane srži pacova pokazalo se da MMAE ima aneugenične osobine. Ovi rezultati su u skladu sa farmakološkim dejstvom MMAE na mitotički aparat (narušavanje mikrotubularne mreže) u ćelijama.

Dejstvo brentuksimab vedotina na mušku i žensku plodnost kod ljudi nije ispitano. Međutim, rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljene doze kod pacova pokazuju da brentuksimab vedotin može oštetiti mušku reproduktivnu funkciju i plodnost. Atrofija i degeneracija testisa bile su delimično reverzibilne nakon perioda bez lečenja u trajanju od 16 nedelja.

Brentuksimab vedotin je uzrokovao embriofetalnu smrt kod skotnih ženki pacova.

U pretkliničkim ispitivanjima su bile primećene limfoidna deplecija i smanjena masa timusa, što je u skladu sa farmakološkim prekidom mikrotubula prouzrokovanim MMAE koji potiče iz brentuksimab vedotina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, monohidrat (za podešavanje pH);
Natrijum-citrat, dihidrat (za podešavanje pH);
Alfa, alfa-trehaloza, dihidrat;
Polisorbat 80.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onima koji su navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije/razblaženja, sa mikrobiološke tačke gledišta, lek je potrebno odmah upotrebiti.

Međutim, dokazana je fizička i hemijska stabilnost nakon rastvaranja/razblaživanja u toku 24 časa na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I sa čepom od butil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim zaštitnim poklopcem (*flip-off*) i koja sadrži 50 mg praška.
Spolajšnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica, staklena i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Opšte mere opreza

Potrebno je razmotriti postupke za ispravno rukovanje antitumorskim lekovima i njihovo odlaganje.
Potrebno je pridržavati se ispravne aseptične tehnike sve vreme tokom rukovanja ovim lekom.

Uputstvo za rekonstituciju

Jedna bočica za jednokratnu upotrebu se mora rekonstituirati sa 10,5 mL vode za injekcije do konačne koncentracije od 5 mg/mL. Svaka bočica sadrži 10% viška što daje 55 mg leka Adcetris po bočici pa je ukupni rekonstituisani volumen 11 mL.

1. Usmerite mlaz prema zidu bočice, a ne direktno u kolačić ili prašak.
2. Nežno vrtite bočicu kružnim pokretima da se sadržaj lakše rastvori. NEMOJTE TRESTI.

3. Rekonstituisan rastvor u bočici je bistar do blago opalescentan, bezbojan rastvor sa konačnim pH od 6,6.
 4. Rekonstituisan rastvor treba vizualno pregledati zbog prisustva stranih čestica i/ili promene boje. U slučaju da primetite bilo šta od navedenog, odbacite lek.

Priprema rastvora za infuziju

Iz bočice(a) se mora izvući odgovarajuća količina rekonstituisanog leka Adcetris i dodati u kesu za infuziju koja sadrži rastvor natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za injekcije da bi se dobila konačna koncentracija od 0,4-1,2 mg/mL leka Adcetris. Zapremina preporučenog rastvora za razblaženje je 150 mL. Već rekonstituisani lek Adcetris se takođe može razblažiti 5% rastvorom glukoze za injekcije ili Ringerovim rastvorom sa laktatom za injekcije.

Nežno okrećite kesu kako bi promešali rastvor koji sadrži lek Adcetris. NEMOJTE TRESTI.

Deo koji preostane u bočici, nakon što se izvuče zapremina koja će se razblažiti, mora se odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

Nemojte dodavati druge lekove u pripremljeni rastvor za infuziju leka Adcetris ili u komplet za intravensku infuziju. Liniju za infuziju nakon primene leka, treba isprati rastvorom natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za injekcije, 5% rastvorom glukoze za injekcije ili Ringerovim rastvorom sa laktatom za injekcije. Nakon razblaženja, infuziju rastvora leka Adcetris upotrebite odmah uz preporučenu brzinu infuzije.

Ukupno vreme čuvanja rastvora od rekonstitucije do infuzije ne sme biti duže od 24 sata.

Određivanje količine doze:

Proračun za određivanje ukupne doze leka Adcetris (mL) koji treba dodatno razblažiti (videti odeljak 4.2)

$$\frac{\text{Doza leka Adcetris (mg/kg)} \times \text{telesna masa pacijenta (kg)}}{\text{Koncentracija u rekonstituisanoj bočici (5 mg/mL)}} = \text{Ukupna doza leka Adcetris (mL) koju je potrebno dodatno razblažiti}$$

Napomena: Ako je telesna masa pacijenta veća od 100 kg, za proračun doze treba koristiti 100 kg. Maksimalna preporučena doza je 180 mg.

Proračun za određivanje ukupnog broja potrebnih bočica leka Adcetris:

$$\frac{\text{Ukupna doza leka Adcetris (mL) za upotrebu}}{\text{Ukupna zapremina po bočici (10 mL/bočica)}} = \text{Potreban broj bočica leka Adcetris}$$

Tabela 15: Primeri proračuna za pacijente koji primaju preporučenu dozu od 1,8 mg/kg leka Adcetris za telesnu masu u rasponu od 60 kg do 120 kg

Telesna masa pacijenta (kg)	Ukupna doza = telesna masa pacijenta pomnožena sa preporučenom dozom [1,8 mg/ kg ^a]	Ukupna zapremina koju je potrebno razblažiti ^b = ukupna doza podeljena sa koncentracijom rekonstituisane bočice [5 mg/mL]	Broj potrebnih bočica = ukupna zapremina koju je potrebno razblažiti podeljena ukupnom zapreminom po bočici [10 mL/bočica]
60 kg	108 mg	21,6 mL	2,16 bočica
80 kg	144 mg	28,8 mL	2,88 bočica
100 kg	180 mg	36 mL	3,6 bočica
120 kg ^c	180 mg ^d	36 mL	3,6 bočica

^a Za proračunavanje smanjene doze upotrebiti 1,2 mg/kg.

^b Razblažiti u 150 mL rastvora za razblaživanje i primeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje.

^c Ako je telesna masa pacijenta veća od 100 kg, za proračun doze treba koristiti 100 kg.

^d Maksimalna preporučena doza je 180 mg.

Tabela 16: Primeri proračuna za pacijente koji primaju preporučenu dozu od 1,2 mg/kg leka Adcetris za telesne mase u rasponu od 60 kg do 120 kg kao deo kombinovane terapije ili kad je potrebno smanjenje doze

Telesna masa pacijenta (kg)	Ukupna doza = Telesna masa pacijenta pomnožena s preporučenom dozom [1,2 mg/kg ^a])	Ukupni volumen koji treba razrediti ^b = ukupna doza podeljena sa koncentracijom rekonstituirane bočice [5 mg/mL])	Broj potrebnih bočica = ukupni volumen koji treba razrediti podeljen ukupnim volumenom po bočici [10 mL/bočica])
60 kg	72 mg	14,4 mL	1,44 bočica
80 kg	96 mg	19,2 mL	1,92 bočica
100 kg	120 mg	24 mL	2,4 bočica
120 kg ^c	120 mg ^d	24 mL	2,4 bočica

- a. Za smanjenu dozu koristiti 0,9 mg/kg za proračun
 b. Razrediti u 150 mL rastvora za razređivanje i primeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svake 3 nedelje.
 c. Ako je telesna masa pacijenta veća od 100 kg, za proračun doze treba koristiti 100 kg.
 d. Maksimalna preporučena doza u kombinovanoj terapiji je 120 mg.

Odlaganje

Lek Adcetris je namenjen samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO KONSTANZ, NEMAČKA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
 Milutina Milankovića 11 a, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-04238-19-001

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola“, na period od 12 meseci.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.08.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.09.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2020.