

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCETRIS 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin.

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

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

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat ongeveer 13,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Hodgkinlymfoom

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

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

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

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

#### Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom

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

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

#### Cutaan T-cel lymfoom

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### Dosering

##### *Eerder onbehandeld HL*

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

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

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

##### *HL met verhoogd risico op een recidief of progressie*

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

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

##### *Gerecidiveerd of refractair HL*

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

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

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

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

##### *Eerder onbehandeld sALCL*

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

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

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

#### *Gerecidiveerd of refractair sALCL*

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

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

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

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

#### *CTCL*

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

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

#### *Algemeen*

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

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

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

#### Dosisaanpassingen

##### *Neutropenie*

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

**Tabel 1: Dosisaanbevelingen bij neutropenie met monotherapie**

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

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

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

**Tabel 2: Dosisaanbevelingen bij neutropenie tijdens combinatietherapie**

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

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

### *Perifere neuropathie*

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

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

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

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

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

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

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

## Speciale patiëntpopulaties

### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

#### Combinatietherapie

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

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

#### Monotherapie

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

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

### *Ouderen*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

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

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

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

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

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

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

##### Pancreatitis

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

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

##### Pulmonale toxiciteit

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



### Ernstige infecties en opportunistische infecties

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

### Infusiegerelateerde reacties

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

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

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

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

### Tumorlyssyndroom

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

### Perifere neuropathie

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

### Hematologische toxiciteiten

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

### Febriele neutropenie

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

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

### Ernstige cutane bijwerkingen

Gevallen van ernstige cutane bijwerkingen, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij gebruik van ADCETRIS. Gevallen met fatale afloop zijn gemeld voor SJS en TEN. Als SJS, TEN of DRESS optreedt, moet ADCETRIS worden stopgezet en een passende medische behandeling worden toegediend.

### Gastro-intestinale complicaties

Gastro-intestinale complicaties, waaronder darmobstructie, ileus, enterocolitis, neutropenische colitis, erosie, ulcus, perforatie en hemorrhagie, soms met dodelijke afloop, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ADCETRIS. In het geval van nieuwe of verergerende gastro-intestinale symptomen moet een onmiddellijke diagnostische evaluatie worden uitgevoerd en dienen patiënten op de juiste wijze te worden behandeld.

### Levertoxiciteit

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

### Hyperglykemie

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

### Extravasatie op de infusieplaats

Tijdens intraveneuze infusie is extravasatie opgetreden. Gezien de mogelijkheid van extravasatie wordt aanbevolen de infusieplaats nauwlettend te controleren op mogelijke infiltratie tijdens het toedienen van het geneesmiddel.

## Nier- en leverfunctiestoornissen

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

## CD30-positief CTCL

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

## Natriumgehalte in hulpstoffen

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

## Terugvinden herkomst

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin en ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4 en P-gp, verhoogde de blootstelling aan de antimicrotubulaire stof MMAE met ongeveer 73%, zonder dat de plasmablootstelling aan brentuximab vedotin veranderde. De incidentie van neutropenie kan dan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van brentuximab vedotin en sterke CYP3A4- en P-gp-remmers. Als er neutropenie ontstaat, raadpleeg dan Tabel 1 en 2 voor dosisaanbevelingen bij neutropenie (zie rubriek 4.2).

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

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

### Doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD)

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

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

### Cyclofosfamide, doxorubicine, en prednison (CHP)

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

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

### Bleomycine

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

### Zwangerschap

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

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

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

### Borstvoeding

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

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

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

### Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken heeft behandeling met brentuximab vedotin geleid tot testiculaire toxiciteit en het kan bij mannen de vruchtbaarheid aantasten. Er is aangetoond dat MMAE aneugene eigenschappen heeft (zie rubriek 5.3). Mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, krijgen daarom het advies voor aanvang van de behandeling spermamonsters te laten invriezen en opslaan.

Verder wordt mannen die een behandeling met dit geneesmiddel krijgen geadviseerd geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

##### *Monotherapie*

In de gepoolde gegevensset van ADCETRIS als monotherapie in studies naar HL, sALCL en CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 en C25007, zie rubriek 5.1) waren de meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ): infecties, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, vermoeidheid, diarree, pyrexie, neutropenie, infectie van de bovenste luchtwegen, artralgie, huiduitslag, hoest, braken, pruritus, perifere motorische neuropathie, infusiegerelateerde reacties, obstipatie, dyspneu, myalgie, gewichtsverlies en buikpijn.

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

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

De veiligheidsinformatie van patiënten, die opnieuw werden behandeld met ADCETRIS (SGN35-006, zie rubriek 5.1), was consistent met die uit de gecombineerde pivotale fase 2-studies; met uitzondering van perifere motorische neuropathie, dat een hogere incidentie (28% vs. 9% in de pivotale fase 2-studies) had en hoofdzakelijk als Graad 2 geclassificeerd werd. Patiënten hadden ook een hogere incidentie artralgie, anemie Graad 3 en rugpijn in vergelijking met patiënten die in de gecombineerde pivotale fase 2-studies werden geobserveerd.

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

##### *Combinatietherapie*

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

In de studies met ADCETRIS als combinatietherapie bij 662 patiënten met eerder onbehandeld gevorderd HL (C25003) en 223 patiënten met eerder onbehandeld CD30-positieve perifere T-cel lymfoom (PTCL) (SGN35-014) waren de meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ): infecties, neutropenie, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, vermoeidheid, pyrexie, alopecie, anemie, gewichtsverlies, stomatitis, febriele neutropenie, buikpijn, verminderde

eetlust, insomnie, botpijn, uitslag, hoest, dyspneu, artralgie, myalgie, rugpijn, perifere motorische neuropathie, infectie van de bovenste luchtwegen en duizeligheid.

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

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

#### Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

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

**Tabel 5: Bijwerkingen van ADCETRIS**

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (monotherapie)	Bijwerkingen (combinatietherapie)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Infectie <sup>a</sup> , infectie van de bovenste luchtwegen	Infectie <sup>a</sup> , infectie van de bovenste luchtwegen
Vaak:	Herpes zoster, pneumonie, herpes simplex, orale candidiasis	Pneumonie, orale candidiasis, sepsis/septische shock, herpes zoster
Soms:	Door Pneumocystis jiroveci veroorzaakte pneumonie, door stafylokokken veroorzaakte bacteriëmie, infectie of gereactiveerde infectie met het Cytomegalovirus, sepsis/septische shock	Herpes simplex, door Pneumocystis jiroveci veroorzaakte pneumonie
Frequentie niet bekend:	Progressieve multifocale leukoencefalopathie	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Neutropenie	Neutropenie <sup>a</sup> , anemie, febrile neutropenie
Vaak:	Anemie, trombocytopenie	Trombocytopenie
Soms:	Febrile neutropenie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Soms:	Anafylactische reactie	Anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Zeer vaak:		Verminderde eetlust
Vaak:	Hyperglykemie	Hyperglykemie
Soms:	Tumorlyssyndroom	Tumorlyssyndroom
<b>Psychische stoornissen</b>		
Zeer vaak:		Insomnie

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (monotherapie)	Bijwerkingen (combinatietherapie)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie	Perifere sensorische neuropathie <sup>a</sup> , perifere motorische neuropathie <sup>a</sup> , duizeligheid
Vaak:	Duizeligheid	
Soms:	Demyeliniserende polyneuropathie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Hoest, dyspneu	Hoest, dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn	Misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, buikpijn, stomatitis
Soms:	Acute pancreatitis	Acute pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Vaak:	Toegenomen alanineaminotransferase/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT)	Toegenomen alanineaminotransferase/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Huiduitslag <sup>a</sup> , pruritus	Alopecia, huiduitslag <sup>a</sup>
Vaak:	Alopecia	Pruritus
Soms:	Stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse	Stevens-johnsonsyndroom <sup>b</sup>
Niet bekend:	Geneesmiddelreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie	Botpijn, artralgie, myalgie, rugpijn
Vaak:	Rugpijn	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Zeer vaak:	Vermoeidheid, pyrexie, infusiegerelateerde reacties <sup>a</sup>	Vermoeidheid, pyrexie
Vaak:	Rillingen	Infusiegerelateerde reacties <sup>a</sup> , rillingen
Niet bekend:	Extravasatie op infusieplaats <sup>c</sup>	
<b>Onderzoeken</b>		
Zeer vaak:	Gewichtsverlies	Gewichtsverlies

a. Staat voor pooling van de voorkeurstermen.

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

c. Extravasatie kan leiden tot roodheid, pijn, zwelling, blaarvorming, huidexfoliatie of cellulitis op of rond de infusieplaats.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Neutropenie en febrile neutropenie*

#### Monotherapie

In klinische studies resulteerde neutropenie bij 13% van de patiënten in uitstel van de dosis. Bij 13% werd neutropenie Graad 3 gemeld en neutropenie Graad 4 werd gemeld bij 5% van de patiënten. Bij 1 patiënt moest de dosis worden verlaagd en 1 patiënt stopte met de behandeling voor neutropenie.

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

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

#### Combinatietherapie

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

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

#### *Ernstige infecties en opportunistische infecties*

##### Monotherapie

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

##### Combinatietherapie

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

#### *Perifere neuropathie*

##### Monotherapie

Bij 57% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie; bij 13% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 15% van de patiënten, dosisreducties bij 15% en uitstel van de dosis bij 16%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 12 weken. De mediane behandelduur voor patiënten bij wie de behandeling is gestaakt vanwege perifere neuropathie, was 11 cycli.

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

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



### Combinatietherapie

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

De mediane follow-up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie was ongeveer 286 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden. Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (86%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verdwenen of verbeterd. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 17 weken (variërend van 0 weken tot 283 weken).

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

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

### *Infusiegerelateerde reacties*

#### Monotherapie

IRR's, zoals hoofdpijn, huiduitslag, rugpijn, braken, rillingen, misselijkheid, dyspneu, pruritus en hoest, werden gemeld bij 12% van de patiënten. Anafylactische reacties werden gemeld (zie rubriek 4.4). Tot de symptomen van een anafylactische reactie behoren onder meer, maar niet uitsluitend, urticaria, angio-oedeem, hypotensie en bronchospasmen.

#### Combinatietherapie

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

### *Immunogeniciteit*

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

De aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin stond niet in verband met een klinisch relevante afname van de serumspiegels van brentuximab vedotin en leidde niet tot een verminderde werkzaamheid van brentuximab vedotin. Hoewel de aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin niet automatisch het ontstaan van een infusiegerelateerde reactie (IRR) voorspelt, werd er wel

een hogere incidentie van IRR's waargenomen bij blijvend ADA-positieve patiënten (AD = 'anti-drug antistoffen' of antistoffen tegen het geneesmiddel) in verhouding tot tijdelijk ADA-positieve en nooit ADA-positieve patiënten.

#### Monotherapieonderzoek C25002

Bij ADA-positieve pediatrische patiënten bleek vaak sprake van een toegenomen klaring van brentuximab vedotin. Geen patiënten < 12 jaar (0 van 11) en 2 patiënten ≥ 12 jaar (2 van 23) werden blijvend ADA-positief.

#### Onderzoek naar gecombineerd gebruik C25004

ADA-positiviteit kwam weinig voor in onderzoek C25004: 4 patiënten (≥ 12 jaar) van de 59 patiënten werden tijdelijk ADA-positief en geen enkele patiënt werd blijvend ADA-positief. Vanwege het kleine aantal tijdelijk ADA-positieve patiënten is de impact van ADA op de werkzaamheid onvoldoende duidelijk.

#### Pediatrische patiënten

##### Monotherapieonderzoek C25002

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

##### Onderzoek naar gecombineerd gebruik C25004

De veiligheid werd geëvalueerd in een open-label, multicentrische studie bij 59 pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar met eerder onbehandelde gevorderde klassieke CD30+ HL in combinatie met chemotherapie (zie rubriek 5.1). In dit onderzoek werden geen nieuwe zorgen over de veiligheid gemeld. De bijwerking die in dit onderzoek het vaakst voorkwam, was febrile neutropenie (17%). Profylaxe met G-CSF werd overwogen naar het inzicht van de arts. Gevallen van perifere neuropathie (per gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdracht) werden gemeld bij 24% van de pediatrische patiënten in dit onderzoek.

#### Ouderen

##### Monotherapie

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

##### Combinatietherapie

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen; monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten; ATC-code: L01FX05.

#### Werkingsmechanisme

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

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

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

#### Farmacodynamische effecten

##### *Cardiale elektrofysiologie*

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Hodgkin-lymfoom*

##### Onderzoek C25003

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

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

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

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

<sup>a</sup>Ann-Arbor-classificatie.

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

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

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

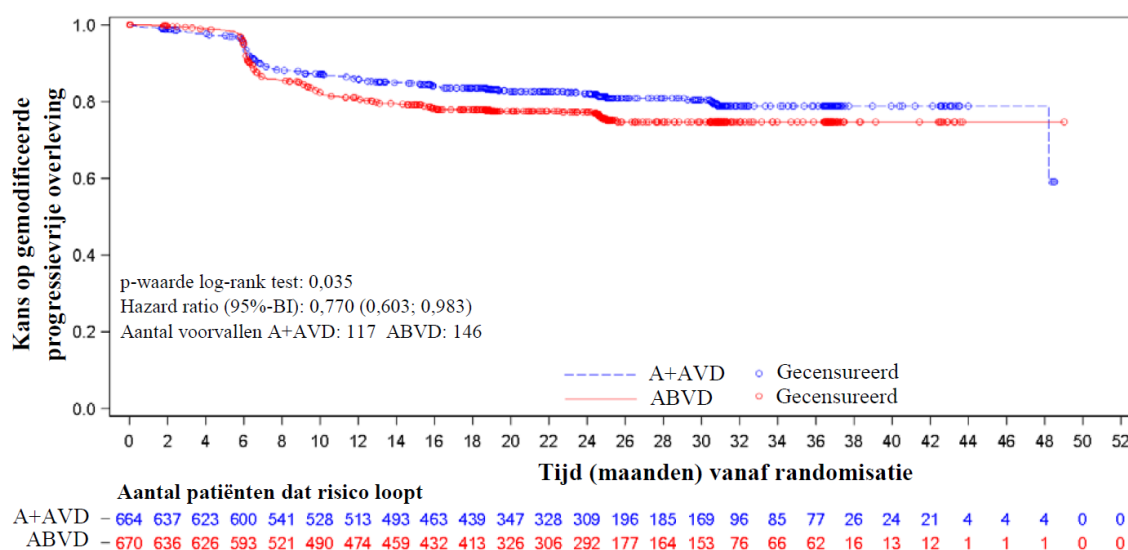
**Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor eerder onbehandelde patiënten met HL behandeld met 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD op dag 1 en 15 van een 28-daagse cyclus (ITT)**

	Intent-to-treat-populatie (ITT)		
	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670	Gestratificeerde hazard ratio en p-waarde
Aantal voorvallen (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95%-BI [0,60; 0,98]) p-waarde = 0,035
Geschatte mPFS <sup>a</sup> per IRF na 2 jaar (%)	82,1 (95%-BI [78,8; 85,0])	77,2 (95%-BI [73,7; 80,4])	
Totale overleving <sup>b</sup> Aantal overlijdensgevallen (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95%-BI [0,45; 1,18]) p-waarde = 0,199

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

<sup>b</sup>Gegevens van een tussentijdse OS-analyse

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



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

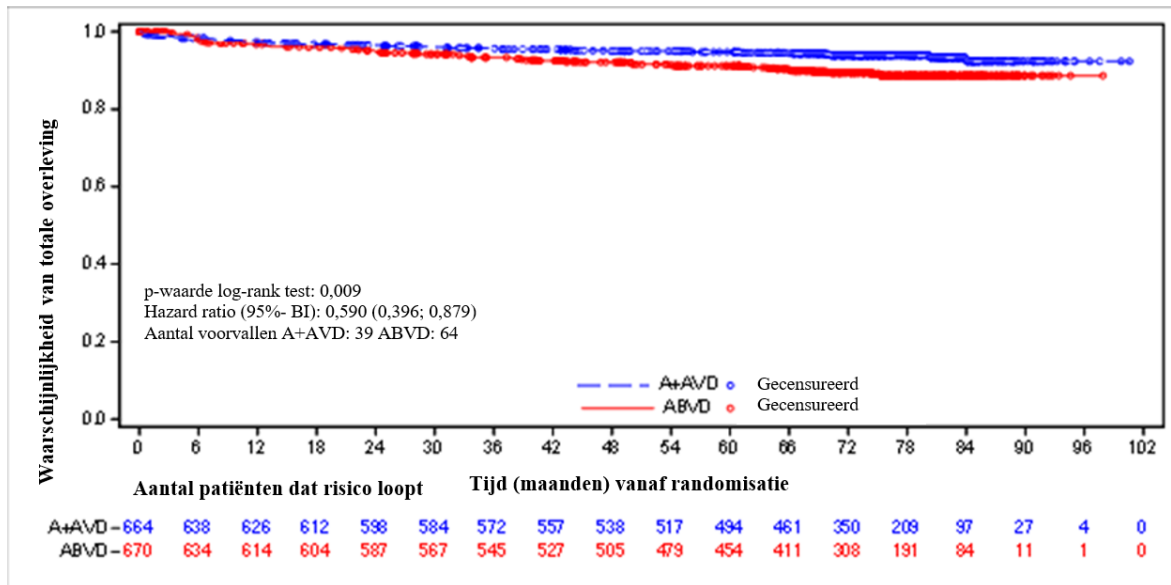
Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van gemodificeerde PFS per IRF vertoonden geen klinisch betekenisvol verschil tussen de twee behandelarmen in de oudere populatie (patiënten  $\geq 60$  jaar oud [n = 186] [HR = 1,00; 95%-BI (0,58; 1,72)] en  $\geq 65$  jaar oud [n = 122] [HR = 1,01; 95%-BI (0,53; 1,94)]) en patiënten zonder extranodale locaties (n = 445) (HR = 1,04; 95%-BI [0,67; 1,62]).

Sinds de afsluitingsdatum van 1 juni 2021, ongeveer 5 jaar na inschrijving van de laatste patiënt, toonden de resultaten in de ITT-populatie een statistisch significante verbetering van de OS in de ADCETRIS + AVD-arm in vergelijking met patiënten die werden behandeld met ABVD [HR = 0,59; 95%-BI (0,396; 0,879)], zie figuur 2.

In de stadium III-populatie wezen de OS-resultaten op een vermindering van 14% in het risico op overlijden bij de patiënten in de A+AVD-arm in vergelijking met patiënten in de ABVD-arm (HR = 0,86; 95%-BI [0,452; 1,648]); in de stadium IV-populatie was er een vermindering van 52% in het risico op overlijden (HR = 0,48; 95%-BI [0,286; 0,799]). Uit een subgroepanalyse naar OS bleek geen klinisch betekenisvol verschil tussen de twee behandelarmen voor patiënten zonder extranodale locaties (n = 445) (HR = 1,18; 95%-BI [0,641; 2,187]).

De mediane OS werd noch voor A+AVD, noch voor ABVD-patiënten bereikt (95%-BI (NS, NS)).

**Figuur 2: Totale overleving (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (ITT, 6 jaar mediane follow-up)**



Er werd een beschrijvende analyse van OS uitgevoerd aan de hand van gegevens met een mediane follow-up van meer dan 7 jaar voor OS. In de ITT-populatie was een lager percentage patiënten, dat was gerandomiseerd naar A + AVD, overleden (44 sterfgevallen, 7%) in vergelijking met patiënten die waren gerandomiseerd naar ABVD (67 sterfgevallen, 10%; HR = 0,61, 95%-BI [0,414; 0,892]). Vergelijkbare percentages aan stadium III-patiënten die werden gerandomiseerd naar A+AVD (20 sterfgevallen, 8%) en ABVD (20 sterfgevallen, 8%) waren overleden (HR = 1,00; 95%-BI [0,540; 1,866]). Een lager percentage aan stadium IV-patiënten die werden gerandomiseerd naar A + AVD (24 sterfgevallen, 6%) was overleden in vergelijking met patiënten die werden gerandomiseerd naar ABVD (46 sterfgevallen, 11%; HR = 0,48, 95%-BI [0,291; 0,784]).

In de ITT-populatie onderging 33% minder patiënten die werden behandeld met ADCETRIS + AVD, daarna *salvage* chemotherapie (n = 66) en een hoge dosis chemotherapie en transplantatie (n = 36) in vergelijking met patiënten die werden behandeld met ABVD (respectievelijk n = 99 en n = 54). In de populatie in Stadium IV onderging 35% minder patiënten die werden behandeld met ADCETRIS + AVD, daarna *salvage* chemotherapie (n = 45) in vergelijking met de patiënten die werden behandeld met ABVD (n = 69) en 22% minder patiënten die werden behandeld met ADCETRIS + AVD, onderging een hoge dosis chemotherapie en transplantatie (n = 29) in vergelijking met de patiënten die werden behandeld met ABVD (n = 37).

### Onderzoek SG35-005

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd tweearmig multicentrisch onderzoek bij 329 patiënten met HL die een verhoogd risico hadden op een recidief of progressie na ASCT. Patiënten met een bestaande cerebrale/meningeale aandoening, met inbegrip van een voorgeschiedenis van PML, werden uitgesloten van het onderzoek. Zie tabel 8 voor de patiëntkenmerken. Van de 329 patiënten werden

165 patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsarm en werden 164 patiënten gerandomiseerd naar de placebo-arm. In het onderzoek kregen patiënten hun eerste dosis na herstel van ASCT (tussen 30-45 dagen na ASCT). Patiënten werden behandeld met ADCETRIS 1,8 mg/kg of overeenkomstig placebo, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten om de 3 weken gedurende maximaal 16 cycli.

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

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

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

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

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

b. Stratificatiefactoren bij randomisatie.



Werkzaamheidsresultaten volgens de primaire analyse van het primaire eindpunt worden getoond in Tabel 9. Het primaire eindpunt van PFS per IRF werd behaald en liet een verschil zien in mediane PFS van 18,8 maanden in het voordeel van de behandelarm.

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

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

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

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

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

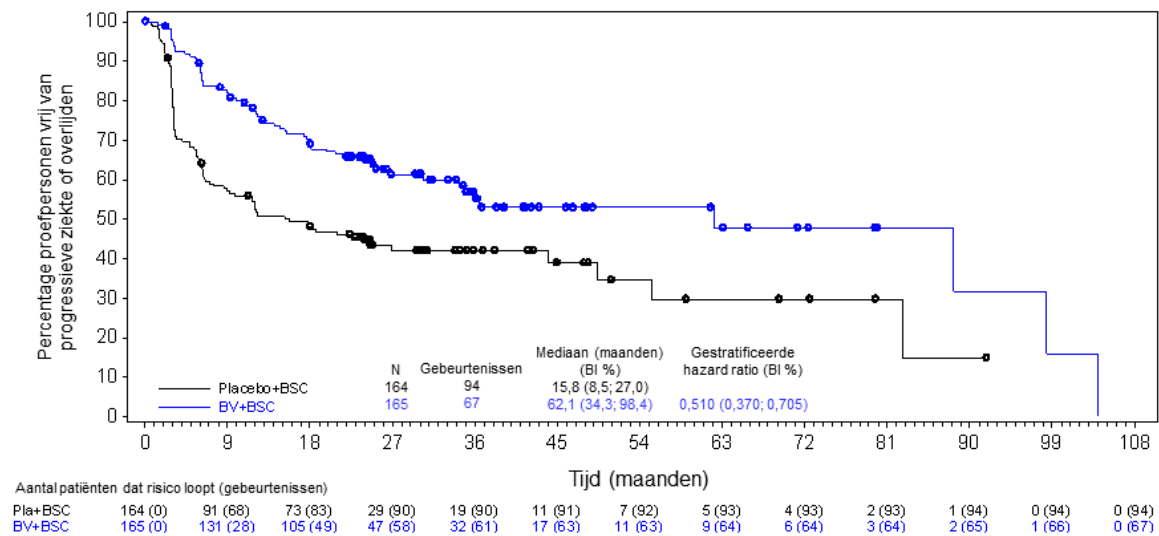
Er werden geen verschillen waargenomen in kwaliteit van leven tussen de behandelings- en placebogroepen. Analyse van het beroep op medische zorg (MRU) liet zien dat het aantal ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken, evenals het aantal gemiste werkdagen en gemiste andere activiteiten door patiënten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

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

Na de afronding van het onderzoek, ongeveer 10 jaar nadat de eerste patiënt was ingeschreven, bleef PFS per onderzoeker een voordeel vertonen (HR = 0,51 [95%-BI (0,37; 0,71)]). De resultaten met betrekking tot totale overleving waren consistent met de resultaten die gemeld werden ten tijde van de primaire analyse (HR = 1,11 [95%-BI (0,72; 1,70)]).

In figuur 3 wordt per onderzoeker PFS in de ITT-populatie weergegeven vanaf de afronding van het onderzoek.

**Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van PFS per onderzoeker (ITT-populatie, na afronding onderzoek)**



#### *Post-hoc risicofactor-analyses*

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

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

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

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

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

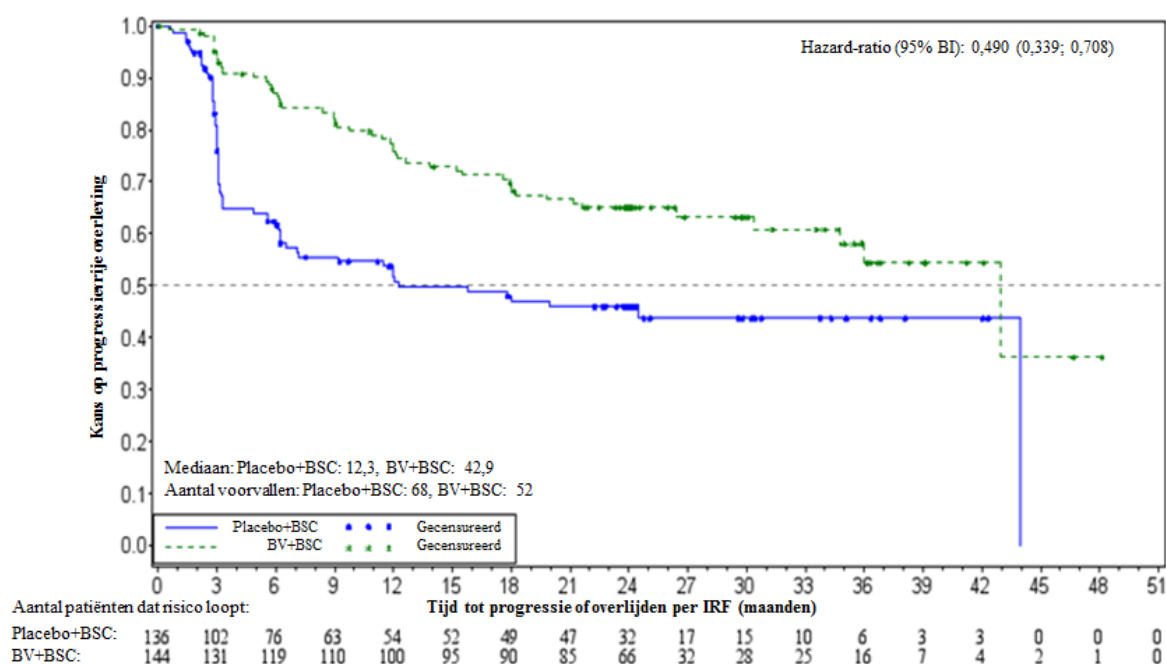
a. Overlijden zonder eerdere progressie of meer dan één gemist evaluatiebezoek.

b. Geeft resultaten van niet-gestratificeerde analyse aan.

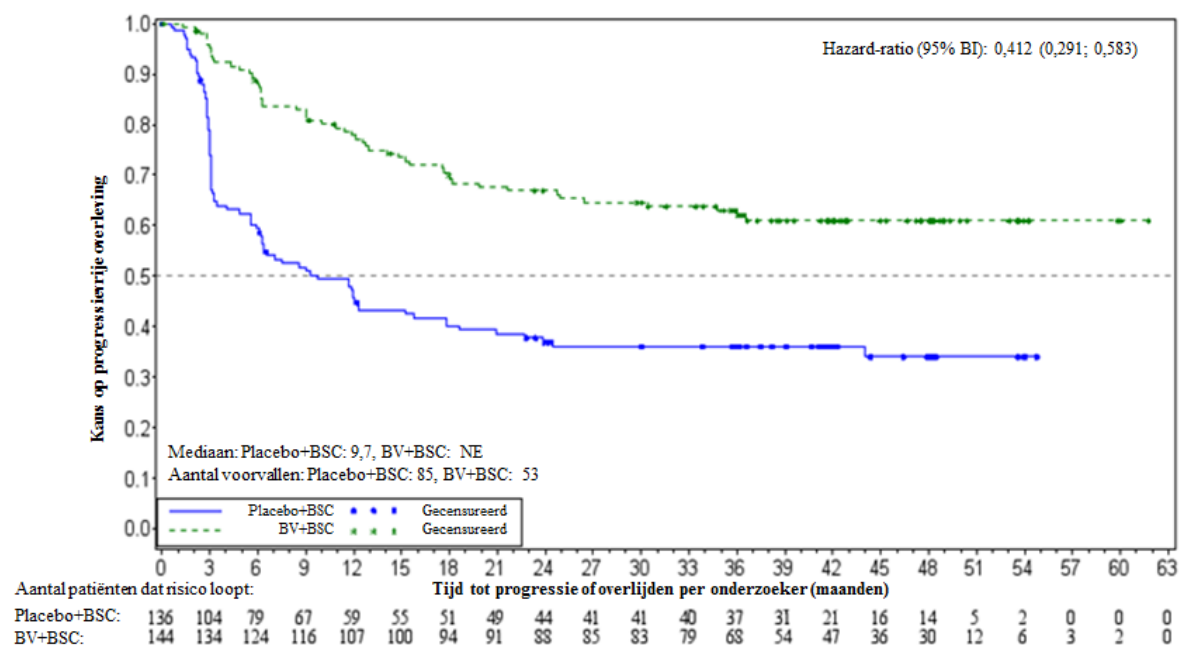
c. Gebeurtenissen zijn overlijdensgevallen ongeacht de oorzaak.

Op het moment van de bijgewerkte analyse (na 3 jaar follow-up) van patiënten met 2 of meer risicofactoren bedroeg de hazard ratio voor PFS per IRF 0,49 (95%-BI [0,34; 0,71]) en bedroeg de hazard ratio voor PFS per onderzoeker 0,41 (95%-BI [0,29; 0,58]) (zie Figuren 4 en 5).

**Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van PFS per IRF bij patiënten met  $\geq 2$  risicofactoren (follow-up na 3 jaar)**



**Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van PFS per onderzoeker bij patiënten met  $\geq 2$  risicofactoren (follow-up na 3 jaar)**



Na de afronding van het onderzoek, ongeveer 10 jaar nadat de eerste patiënt was ingeschreven, was de hazard ratio voor PFS per onderzoeker voor patiënten met 2 of meer risicofactoren 0,41 (95%-BI [0,29; 0,58]). De hazard ratio voor PFS per onderzoeker voor patiënten met 3 of meer risicofactoren was 0,38 (95%-BI [0,25; 0,59]). De resultaten met betrekking tot totale overleving bleven consistent met de resultaten zoals waargenomen ten tijde van de primaire analyse.

### Onderzoek SG035-0003

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

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

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

<sup>a</sup>. Primair refractair HL wordt gedefinieerd als het niet bereiken van complete remissie met eerstelijns therapie of het optreden van ziekteprogressie binnen 3 maanden na het voltooien van eerstelijns therapie.

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup>. Niet schatbaar.

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

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

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

#### Onderzoek C25007

Een eenarmig fase 4-onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair HL (n = 60) die ten minste één eerdere chemotherapeutische behandeling hadden gekregen en op het moment dat de behandeling met ADCETRIS startte, niet in aanmerking kwamen voor SCT of multi-agens chemotherapie. Patiënten die in aanmerking kwamen, mochten niet eerder SCT hebben ontvangen. Het mediane aantal cycli was 7 (bereik 1 tot 16 cycli). De patiënten werden eenmaal per 3 weken behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS.

Ten tijde van de primaire analyse van het primaire eindpunt was het objectieve responspercentage (ORR) per IRF in de ITT-populatie 50% (95%-BI, 37; 63%). Een beste totale respons voor CR werd gemeld voor 7 patiënten (12%); PR werd gemeld voor 23 patiënten (38%). Onder deze 30 patiënten was de mediane tijd tot respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot ofwel PR ofwel CR (afhankelijk van welke eerder optreedt), 6 weken (bereik, 5 tot 39 weken). De mediane tijd tot beste totale respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot de klinisch beste respons van CR of PR, was 11 weken (bereik, 5 tot 60 weken). Achtentwintig patiënten (47%) ondergingen vervolgens een SCT na een mediaan van 7 cycli (bereik, 4 tot 16 cycli) ADCETRIS-behandeling. De 32 patiënten (53%) die geen opeenvolgende SCT ondergingen, ontvingen eveneens ADCETRIS gedurende een mediaan van 7 cycli (bereik, 1 tot 16 cycli).

Van de 60 patiënten die aan de studie deelnamen, ontvingen 49 patiënten (82%) > 1 eerdere kankergerelateerde behandeling en 11 patiënten (18%) hadden 1 eerdere kankergerelateerde behandeling gekregen. Per IRF was het ORR 51% (95%-BI [36%, 66%]) voor de patiënten die > 1 eerdere kankergerelateerde behandeling hadden ontvangen en 45% (95%-BI [17%, 77%]) voor de patiënten die 1 eerdere kankergerelateerde behandeling hadden ontvangen. Voor de patiënten die > 1

eerdere kankergerelateerde behandeling hadden ontvangen, werd een beste totale respons van CR gemeld voor 6 patiënten (12%); PR werd gemeld voor 19 patiënten (39%). Voor de patiënten die 1 eerdere kankergerelateerde behandeling hadden ontvangen, werd CR gemeld voor 1 patiënt (9%) en werd PR gemeld voor 4 patiënten (36%). Van de 49 patiënten die > 1 eerdere behandeling hadden gekregen, ondergingen 22 patiënten (45%) aansluitend een SCT; van de 11 patiënten die 1 eerdere behandeling hadden gekregen, ondergingen 6 patiënten (55%) aansluitend een SCT.

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

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

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

#### Onderzoek SGN35-006 (herbehandelingsonderzoek)

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

#### *Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom*

#### Onderzoek SGN35-014

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, multicentrisch onderzoek met werkzame controle bij 452 patiënten met eerder onbehandeld CD30-positief PTCL in combinatie met cyclofosfamide [C], doxorubicine [H] en prednison [P] (CHP). Voor deelname aan het onderzoek was een CD30-expressie van  $\geq 10\%$  per immunohistochemie vereist. Alleen patiënten met CD30-positieve PTCLs die in aanmerking kwamen voor een behandelregime op basis van cyclofosfamide [C], doxorubicine [H], vincristine [O] en prednison [P] (CHOP) werden opgenomen. De combinatie van ADCETRIS + CHP is niet onderzocht bij alle PTCL-subtypen. Zie Tabel 13 voor de geïnccludeerde PTCL-subtypen. Van de 452 patiënten werden 226 patiënten gerandomiseerd naar de behandeling met ADCETRIS + CHP en werden 226 patiënten gerandomiseerd naar de behandeling met CHOP. Randomisatie was gestratificeerd op ALK-positief sALCL versus alle andere subtypen en op de *International Prognostic Index* (IPI)-score. Patiënten werden behandeld op dag 1 van elke 21-daagse cyclus met 1,8 mg/kg ADCETRIS toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten + CHP (cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken als intraveneuze infusie; doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken als intraveneuze infusie; en orale prednison 100 mg op dag 1 t/m 5 van elke 3-weekse cyclus) gedurende 6 tot 8 cycli. De mediaan van het aantal cycli dat patiënten kregen, was 6 (variërend van 1 tot 8 cycli); 70% van de patiënten kreeg 6 behandelingscycli en 18% kreeg 8 behandelingscycli. Zie Tabel 13 voor een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

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

Patiëntkenmerken	ITT-populatie		sALCL-populatie <sup>b</sup>	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediane leeftijd (bereik)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Patiënten ≥ 65 jaar oud (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Mannelijk geslacht, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG-status, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
<b>Ziektekenmerken</b>				
Diagnose, zoals ter plaatse bepaald, n (%) <sup>a</sup>				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positief	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negatief	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifeer T-cel lymfoom (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angio-immunoblastisch T-cel lymfoom (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Volwassen T-cel leukemie/lymfoom (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Met enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediane tijd vanaf diagnose tot eerste dosis, maanden (bereik)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)	0.8 (0; 19)	0.9 (0; 10)
Ziektestadium bij initiële diagnose van PTCL, n (%)				
Stadium I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadium II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadium III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadium IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-score				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Extranodale betrokkenheid op moment van diagnose, n (%)				
≤ 1 locatie	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 locatie	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Betrokkenheid van beenmerg op moment van uitgangssituatie, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nee	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Volgens de WHO-classificatie van 2008.

b. Voor patiënten met lokaal gediagnosticeerd sALCL.



Het primaire eindpunt in SGN35-014 was PFS per IRF, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van ziekteprogressie, overlijden ongeacht de oorzaak of ontvangst van een volgende antikanker-chemotherapie voor de behandeling van resterende ziekte of progressieve ziekte, wat zich het eerst voordoet. Het krijgen van consoliderende radiotherapie na de behandeling, chemotherapie na de behandeling met als doel de mobilisatie van perifere bloedstamcellen, of consoliderende autologe of allogene stamceltransplantatie werd niet beschouwd als ziekteprogressie of als begonnen met nieuwe antikankertherapie.

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

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

PFS per IRF voor patiënten met centraal bevestigd sALCL was een vooraf gespecificeerd belangrijk secundair eindpunt. De mediane PFS per IRF was 55,7 maanden in de ADCETRIS + CHP-arm versus 54,2 maanden in de CHOP-arm. De gestratificeerde hazard ratio was 0,59 (95%-BI: 0,42; 0,84), compatibel met een statistisch significante afname van 41% in het risico op PFS-voorvallen voor ADCETRIS + CHP versus CHOP ( $p$ -waarde = 0,003); zie Figuur 6 en Tabel 14.

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

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

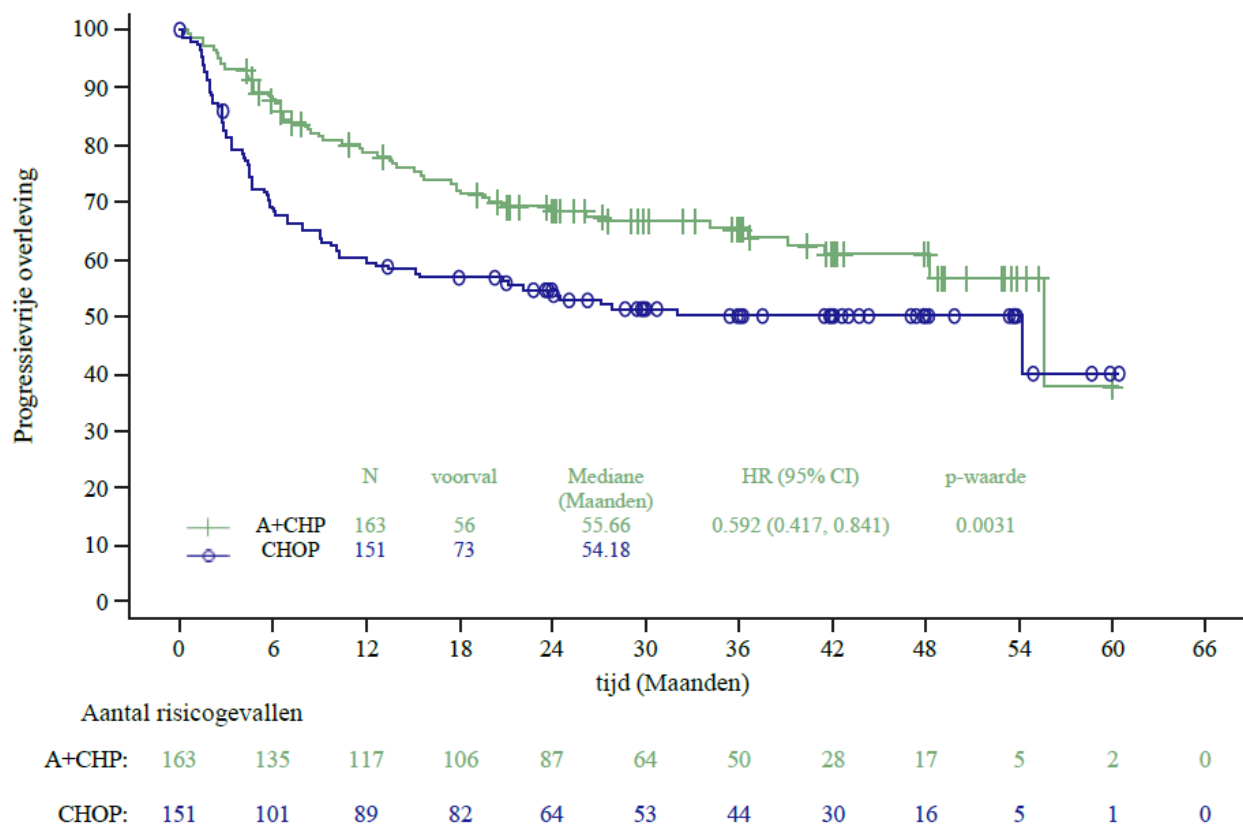
**Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten voor patiënten met eerder onbehandeld sALCL behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS op dag 1 van een 3 weken durende cyclus (primaire analyse)**

	ADCETRIS + CHP n = 162 <sup>a</sup>	CHOP n = 154 <sup>a</sup>
PFS per IRF		
Aantal patiënten met een PFS-voorval, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	55,66 (48,20; NS)	54,18 (13,44; NS)
Hazard ratio (95%-BI) <sup>b</sup>	0,59 (0,42; 0,84)	
p-waarde <sup>c</sup>	0,0031	
Geschatte PFS (95%-BI) <sup>d</sup> na:		
6 maanden	88,0% (81,8%; 92,2%)	68,4% (60,3%; 75,2%)
12 maanden	78,7% (71,4%; 84,4%)	60,3% (51,9%; 67,6%)
24 maanden	68,4% (60,4%; 75,2%)	53,9% (45,5%; 61,5%)
36 maanden	65,5% (57,1%; 72,7%)	50,2% (41,6%; 58.1%)
OS <sup>e</sup>		
Aantal overlijdens (%)	29 (18)	44 (29)
Mediane OS, maanden (95%-BI)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Hazard ratio (95%-BI) <sup>b</sup>	0,54 (0,34; 0,87)	
p-waarde <sup>c,f</sup>	0,0096	
CR-percentage <sup>g</sup>		
% (95%-BI)	71% (63,3%; 77,8%)	53% (45,0%; 61,3%)
p-waarde <sup>f,h</sup>	0,0004	
ORR <sup>g</sup>		
% (95%-BI)	88% (81,6%; 92,3%)	71% (62,9%; 77,8%)
p-waarde <sup>f,h</sup>	< 0,0001	

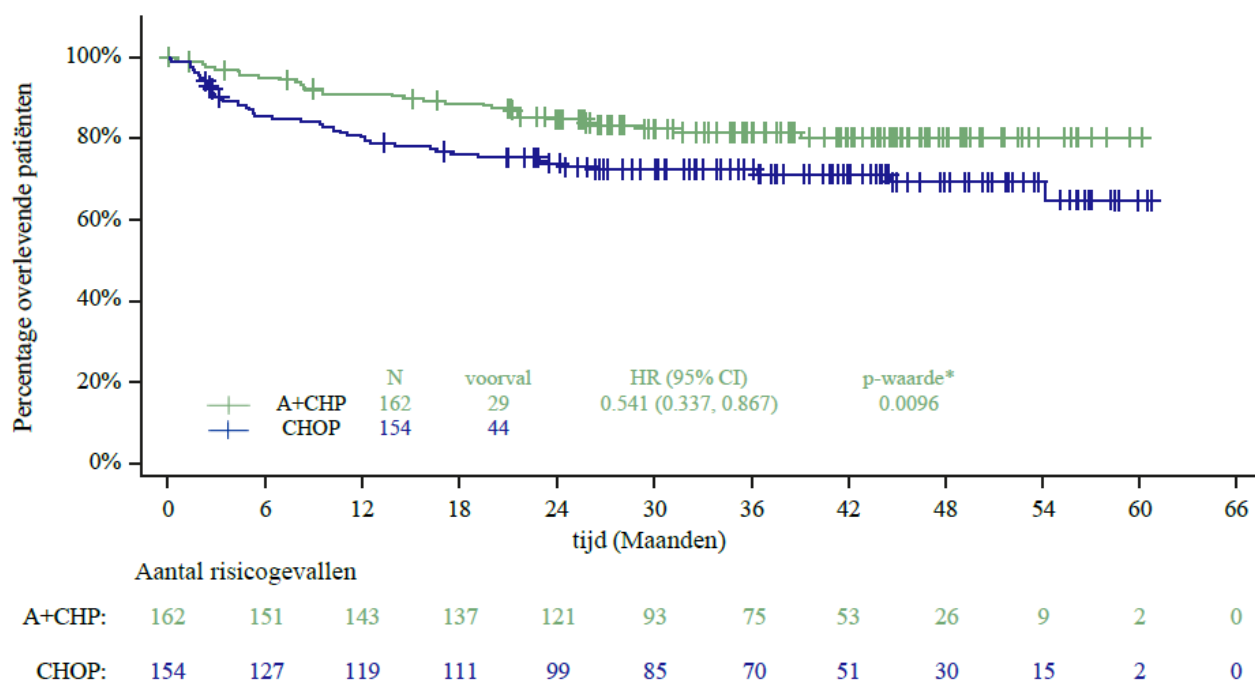
CR = complete remissie; IRF = Independent Review Facility (onafhankelijke beoordelingsinstelling); NS = niet schatbaar; ORR = Objective Response Rate (objectieve responspercentage); PFS = Progression-Free Survival (progressievrije overleving).

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

**Figuur 6: Progressievrije overleving per IRF bij de sALCL-populatie (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primaire analyse)**



**Figuur 7: Algehele overleving in de sALCL-populatie (ADCETRIS + CHP vs CHOP) (primaire analyse)**

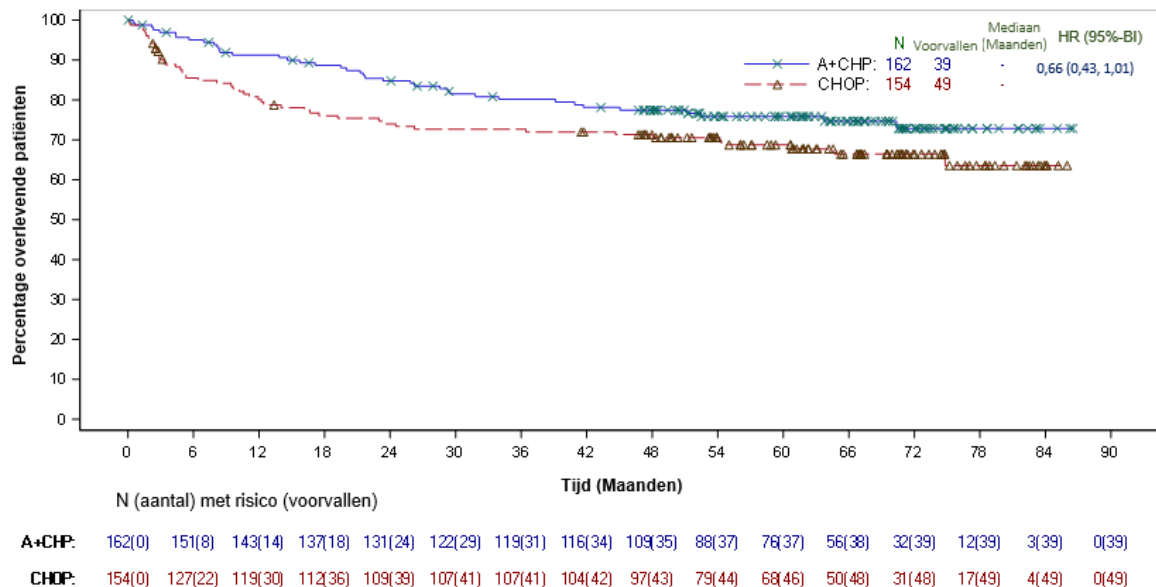


\*p-waarde voor totale overleving wordt niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

Na de afronding van het onderzoek, ruim 7 jaar nadat de eerste patiënt was ingeschreven, bleef PFS per onderzoeker in de ITT-populatie een voordeel vertonen van 30% vermindering op het risico van een PFS-voorval in de ADCETRIS+CHP-arm vergeleken met patiënten die behandeld werden met CHOP (HR = 0,70 [95%-BI (0,53; 0,91)]). De resultaten van PFS per onderzoeker in de sALCL-populatie vertonen een vermindering van 45% op het risico op een PFS-voorval in de ADCETRIS+CHP-arm vergeleken met patiënten die behandeld werden met CHOP (HR = 0,55 [95%-BI (0,39; 0,79)]).

Na de afronding van het onderzoek bleven de resultaten met betrekking tot totale overleving een voordeel vertonen en deze waren consistent met de resultaten die gemeld werden ten tijde van de primaire analyse. De totale overleving in de ITT-populatie vertoonde een vermindering van 28% op het risico op overlijden in de ADCETRIS+CHP-arm vergeleken met patiënten die werden behandeld met CHOP (HR = 0,72 [95%-BI (0,53 tot 0,99)]). De resultaten met betrekking tot totale overleving in de sALCL-populatie vertoonde een vermindering van 34% in het risico op overlijden in de ADCETRIS+CHP-arm vergeleken met patiënten die werden behandeld met CHOP (HR = 0,66 [95%-BI (0,43; 1,01)]), zie figuur 8.

**Figuur 8: Totale overleving in de sALCL-populatie (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (na afronding onderzoek)**



#### Onderzoek SG035-0004

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS als monotherapie werd geëvalueerd in een open-label, éénarmig, multicentrisch onderzoek bij 58 patiënten met gerecidiveerd of refractair sALCL. Zie Tabel 15 hieronder voor een overzicht van de patiënt- en ziektekenmerken in de uitgangssituatie.

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

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

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

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

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

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

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

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

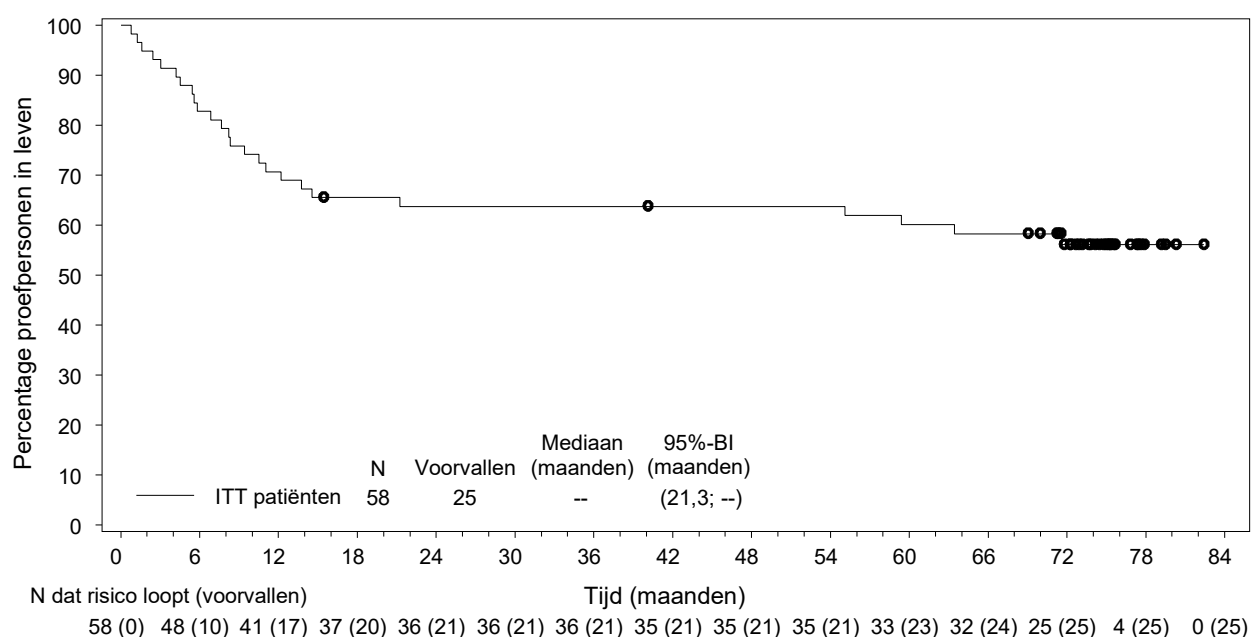
**Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerd of refractair sALCL die eenmaal in de 3 weken werden behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS**

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

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

b. Niet schatbaar.

**Figuur 9: Kaplan-Meier-curve van OS**



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

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

#### Onderzoek C25006

De werkzaamheid en veiligheid van ADCETRIS als monotherapie werden ook geëvalueerd in een open-label, éénarmig, multicentrisch fase 4-onderzoek bij 50 patiënten met gerecidiveerd of refractair

sALCL. De ORR per IRF-beoordeling bedroeg 64% (32 van de 50 patiënten in de ITT set). De mediane DOR per IRF werd niet bereikt (95%-BI 19,71 maanden; NS). Het CR-percentages bedroeg 30% (15 van de 50 patiënten in de ITT-set) en bij 93% van de evalueerbare patiënten werd (in meer of mindere mate) tumorreductie bereikt. De mediane DOCR per IRF werd niet bereikt (95%-BI 10,61 maanden; NS). De responsbeoordelingen waren voor het grootste deel consistent tussen IRF en onderzoeker. 13 van de behandelde patiënten kregen nadien een hematopoëtische-stamceltransplantatie.

Samengevoegde gegevens van de studies C25006 en SG035-0004 (N = 108) tonen een ORR per IRF van 76% (82 van de 108 patiënten in de ITT-set). De mediane DOR per IRF bedroeg 17,0 maanden (95%-BI 12,62; 32,46). CR was 45% (49 van de 108 patiënten in de ITT-set) en tumorreductie (in meer of mindere mate) werd bereikt bij 96% van de evalueerbare patiënten. De mediane DOCR per IRF bedroeg 26,3 maanden (95%-BI 16,16; NS). De responsbeoordelingen per IRF en onderzoeker waren voor het grootste deel consistent.

#### Onderzoek SGN35-006 (Herbehandelingsonderzoek)

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

#### Cutaan T-cellymfoom

##### Onderzoek C25001

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

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

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

<sup>a</sup>De gegevens van één patiënt in elke groep waren onvolledig en zijn niet opgenomen in de tabel.

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

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



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

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

<sup>a</sup>. Berekend aan de hand van een gewogen Holm-procedure.

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

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

##### Combinatietherapie C25004

De veiligheid en antitumorwerking van ADCETRIS werden in een open-label, multicentrische studie geëvalueerd bij 59 pediatrische patiënten (6-17 jaar) met eerder onbehandelde gevorderde klassieke CD30+ HL in combinatie met chemotherapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] en dacarbazine [D] [AVD]). Alle patiënten hadden een histologisch bevestigde CD30-positieve aandoening. Bij 59% van de patiënten (n = 35) was er sprake van extranodale betrokkenheid. Alle 59 pediatrische patiënten werden behandeld op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus met 48 mg/m<sup>2</sup> ADCETRIS toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten + doxorubicine 25 mg/m<sup>2</sup>, vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup> en dacarbazine 375 mg/m<sup>2</sup>. De op het lichaamsoppervlak gebaseerde dosis ADCETRIS werd gekozen om aan te sluiten op de waargenomen PK-blootstelling bij volwassenen in onderzoek C25003. De maximale verdragen dosis (MTD) bij kinderen werd niet bereikt. De meerderheid van de patiënten

(88%) bereikte aan het einde van de behandeling een objectieve respons volgens beoordeling van de IRF, waarbij 76% van hen CR bereikte. Geen enkele patiënt is overleden. Voor in totaal 13 patiënten (22%) in de veiligheidspopulatie werd gemeld dat ze bestraling kregen na cyclus 6.

### Monotherapie C25002

De veiligheid, farmacokinetiek en antitumorwerking van ADCETRIS werden in een multicentrisch, open-label fase 1/2-onderzoek met monotherapie en dosisescalatie (C25002) geëvalueerd bij 36 pediatrische patiënten (7-17 jaar) met r/r HL en sALCL (kinderen tussen 7 en 11 jaar, n = 12; adolescenten tussen 12 en 17 jaar, n = 24). Fase 1 van het onderzoek beoordeelde het veiligheidsprofiel (zie rubriek 4.8), bepaalde de maximale verdragen dosis (MTD) en/of aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) bij pediatrische patiënten en evalueerde de farmacokinetiek van ADCETRIS (zie rubriek 5.2). In fase 1 werden 3 r/r HL-patiënten behandeld met 1,4 mg/kg en 9 patiënten (7 r/r HL en 2 sALCL) met 1,8 mg/kg. De MTD werd niet bereikt. De RP2D werd vastgelegd op 1,8 mg/kg. In het hele onderzoek werden in totaal 16 patiënten met r/r HL en 17 patiënten met r/r sALCL, van wie 10 met een eerste recidief, behandeld met 1,8 mg/kg ADCETRIS. Het totale responspercentage (ORR) per onafhankelijke beoordelingsinstantie (IRF) werd in beide onderzoeksfases aan de hand van de RP2D geanalyseerd. Van deze 33 patiënten die de RP2D kregen, kon bij 32 een respons worden geëvalueerd. Daarbij bedroeg de ORR 47% bij patiënten met r/r HL, 53% bij patiënten met r/r sALCL en 60% bij sALCL-patiënten met een eerste recidief. Acht HL-patiënten en 9 sALCL-patiënten kregen na hun behandeling met ADCETRIS alsnog een stamceltransplantatie (SCT).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Monotherapie

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

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

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

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

### Combinatietherapie

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

farmacokinetiek van ADCETRIS in combinatie met AVD consistent was met de farmacokinetiek bij monotherapie.

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

Na een intraveneuze infusie van meervoudige doses 1,2 mg/kg brentuximab vedotin eenmaal per twee weken, werden in steady state dalconcentraties van ADC en MMAE bereikt bij cyclus 3. Na het bereiken van steady state veranderde de farmacokinetiek van ADC niet meer na verloop van tijd. De ADC-accumulatie (beoordeeld aan de hand van  $AUC_{14D}$  tussen cyclus 1 en cyclus 3) was 1,27-voudig. De blootstelling aan MMAE (beoordeeld aan de hand van  $AUC_{14D}$  tussen cyclus 1 en cyclus 3) bleek na verloop van tijd te dalen met ongeveer 50%.

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

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

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

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

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

### Eliminatie

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

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

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

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

#### *Monotherapie* *C25002*

De farmacokinetiek van het ADC brentuximab vedotin en MMAE na een intraveneuze infusie van 30 minuten met BV-doses van 1,4 mg/kg of 1,8 mg/kg elke 3 weken werd in een klinisch fase 1/2-onderzoek geëvalueerd bij 36 pediatrische patiënten (7-17 jaar) met r/r HL en sALCL (kinderen tussen 7 en 11 jaar, n = 12; adolescenten tussen 12 en 17 jaar, n = 24) (zie rubriek 5.1). De  $C_{\max}$  van ADC werd doorgaans waargenomen aan het einde van de infusie of bij de monsternamen die het dichtst bij het einde van de infusie lag. Er werd een multi-exponentiële daling van de ADC-serumconcentraties gezien, met een terminale halfwaardetijd van circa 4 tot 5 dagen. De blootstellingen waren ongeveer evenredig aan de doses, waarbij in de onderzoekspopulatie een trend werd waargenomen voor lagere ADC-blootstelling bij lagere leeftijd/lichaamsgewicht. De mediane

AUC van het ADC bij kinderen en adolescenten uit dit onderzoek was respectievelijk ongeveer 14% en 3% lager dan bij volwassen patiënten, terwijl MMAE-blootstelling respectievelijk 53% lager en 13% hoger was dan bij volwassen patiënten. Na een enkelvoudige dosis ADC van 1,8 mg/kg bedroegen de mediane  $C_{max}$  en de AUC respectievelijk 29,8 µg/ml en 67,9 µg\*dag/ml bij patiënten < 12 jaar en respectievelijk 34,4 µg/ml en 77,8 µg\*dag/ml bij patiënten ≥ 12 jaar. Na een enkelvoudige dosis van 1,8 mg/kg bedroegen de mediane  $C_{max}$ , de AUC en de  $T_{max}$  van MMAE respectievelijk 3,73 ng/ml, 17,3 ng\*dag/ml en 1,92 dagen bij patiënten < 12 jaar en respectievelijk 6,33 ng/ml, 42,3 ng\*dag/ml en 1,82 dagen bij patiënten ≥ 12 jaar. Bij ADA-positieve pediatrische patiënten bleek vaak sprake van een toegenomen klaring van brentuximab vedotin. Geen patiënten < 12 jaar (0 van 11) en 2 patiënten ≥ 12 jaar (2 van 23) werden blijvend ADA-positief.

### Combinatietherapie C25004

De farmacokinetiek van het ADC brentuximab vedotin en MMAE na een intraveneuze infusie van 30 minuten met BV-doses van 48 mg/m<sup>2</sup> elke 2 weken in combinatie met doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD) werd in een klinisch fase 1/2-onderzoek geëvalueerd bij 59 pediatrische patiënten (6-17 jaar) bij wie recent gevorderd klassiek CD30+ hodgkinlymfoom was vastgesteld (kinderen tussen 6 en 11 jaar, n = 11; adolescenten tussen 12 en 17 jaar, n = 48). De  $C_{max}$  van ADC deed zich in serum ongeveer aan het einde van de infusie voor en daalde multi-exponentieel met een terminale halfwaardetijd van circa 4 dagen. De  $C_{max}$  van MMAE deed zich in plasma circa 2 dagen na BV-toediening voor met een halfwaardetijd van circa 2 dagen. De geometrisch gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van ADC na een enkelvoudige dosis van 48 mg/m<sup>2</sup> bedroegen respectievelijk 22,5 µg/ml en 46,7 µg\*dag/ml. De geometrisch gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van MMAE na een enkelvoudige dosis van 48 mg/m<sup>2</sup> bedroegen respectievelijk 4,9 ng/ml en 27,2 ng\*dag/ml. Een vergelijkbare ADC-blootstelling werd bereikt na een BV-dosis op basis van het lichaamsoppervlak van 48 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met AVD bij pediatrische leeftijdsgroepen (< 12 jaar, 12-16 jaar en > 16 jaar).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

Brentuximab vedotin veroorzaakte embryofoetale sterfte bij drachtige vrouwtjesratten.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

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

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Verpakking bevat 1 injectieflacon.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Algemene voorzorgsmaatregelen

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

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

### Instructies voor het reconstitueren

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

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

### Bereiding van de oplossing voor infusie

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

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

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

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

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

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

### Bepalen van de benodigde dosis:

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

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

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

*Berekening om het totale aantal benodigde injectieflacons ADCETRIS te bepalen:*

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

**Tabel 19: Voorbeeldberekeningen bij een lichaamsgewicht variërend van 60 kg tot 120 kg voor patiënten die de aanbevolen dosis van 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg of 0,9 mg/kg ADCETRIS krijgen<sup>a, b</sup>**

Aanbevolen dosis	Gewicht patiënt (kg)	Totale dosis = gewicht patiënt vermenigvuldigd met aanbevolen dosis	Totaal te verdunnen volume <sup>c</sup> = totale dosis gedeeld door concentratie gereconstitueerde injectieflacon (5 mg/ml)	Aantal benodigde injectieflacons = totale te verdunnen volume gedeeld door totaal volume per injectieflacon (10 ml/injectieflacon)
1,8 mg/kg (met een maximum van 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 injectieflacons
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 injectieflacons
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 injectieflacons
	120 kg <sup>d</sup>	180 mg	36 ml	3,6 injectieflacons
1,2 mg/kg (met een maximum van 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injectieflacons
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 injectieflacons
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 injectieflacons
	120 kg <sup>d</sup>	120 mg	24 ml	2,4 injectieflacons
0,9 mg/kg (met een maximum van 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 injectieflacons
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injectieflacons
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 injectieflacons
	120 kg <sup>d</sup>	90 mg	18 ml	1,8 injectieflacons

- a. Deze tabel geeft voorbeeldberekeningen voor volwassen patiënten weer.
- b. Voor pediatrie patiënten die gevolgd werden tijdens klinische studies (6-17 jaar) werd de dosering op basis van lichaamsoppervlak berekend als 48 mg/m<sup>2</sup> elke 2 weken in combinatie met AVD in een 28-daagse cyclus of 72 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken als monotherapie. (Zie rubrieken 5.1 en 5.2 voor informatie over klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten.)
- c. Verdunnen in 150 ml verdunningsmiddel en toedienen als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.
- d. Als een patiënt meer dan 100 kg weegt, moet bij de dosisberekening een gewicht van 100 kg worden gebruikt.

## Verwijderen

ADCETRIS is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denemarken  
medinfoEMA@takeda.com

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

EU/1/12/794/001



## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2012

Datum van laatste verlenging: 16 september 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

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

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Zwitserland

BSP Pharmaceuticals S.p.A.  
Via Appia Km 65,561  
Latina Scalo (LT) 04013  
Italië

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin

Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 5 mg/ml brentuximab vedotin

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Citroenzuurmonohydraat, trinitiumcitraatdihydraat,  $\alpha,\alpha$ -trehalosedihydraat, polysorbaat 80.

Voor meer informatie, zie bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Lees de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denemarken

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

EU/1/12/794/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk



<b>18.      UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

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

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

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 mg

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

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

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Adcetris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adcetris wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom die nog geen eerdere behandeling hebben ondergaan. U krijgt Adcetris samen met

cyclofosfamide, doxorubicine en prednison. Dat zijn andere chemotherapeutische geneesmiddelen die gebruikt worden om deze aandoeningen te behandelen.

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

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

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

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

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

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

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

- U heeft last van verwardheid, moeite met nadenken, geheugenverlies, wazig of minder goed zien, krachtsverlies, verminderde controle over of gevoel in een arm of been, een verandering in de manier van lopen, of evenwichtsverlies. Dit kunnen namelijk symptomen zijn van een ernstige, mogelijk dodelijke aandoening van de hersenen, die 'progressieve multifocale leuko-encefalopathie' (PML) heet. Heeft u deze symptomen al voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint? Vertel uw arts dan als er iets verandert in deze symptomen. Verder is het belangrijk dat u uw partner of verzorgers vertelt dat u deze behandeling krijgt. Zij kunnen namelijk symptomen opmerken waar u zich zelf niet bewust van bent.
- U heeft ernstige en aanhoudende buikpijn, met of zonder misselijkheid en braken, aangezien dit symptomen kunnen zijn van een ernstige en mogelijk fatale toestand die gekend is als pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier).
- U heeft nieuwe of verergerende kortademigheid of hoest. Dat kunnen namelijk symptomen van een ernstige en mogelijk dodelijke longcomplicatie zijn (pulmonale toxiciteit).
- U gebruikt op dit moment geneesmiddelen die uw natuurlijke afweersysteem kunnen aantasten of u heeft in het verleden zulke geneesmiddelen gebruikt. Voorbeelden hiervan zijn chemotherapie en middelen die het afweersysteem onderdrukken (immunosuppressiva).
- U heeft een infectie of denkt er één te hebben. Sommige infecties kunnen ernstig zijn. Ze kunnen worden veroorzaakt door virussen, bacteriën of andere oorzaken die mogelijk levensbedreigend zijn.
- U hoort een fluitend geluid tijdens het ademen (piepen), u heeft moeite met ademen, u heeft last van netelroos, jeuk of zwelling (tekenen van een reactie op de infusie). Zie de paragraaf 'Reacties op de infusie' in rubriek 4 voor uitgebreidere informatie over dit onderwerp.
- U heeft last van een veranderde gevoeligheid van de huid, vooral op uw handen of voeten. Het gaat dan bijvoorbeeld om gevoelloosheid, een tintelend of branderig gevoel, pijn, ongemak of zwakte (neuropathie, een zenuwaandoening).
- U heeft last van hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, u ziet bleek (bloedarmoede), er zijn bij u ongewone bloedingen of blauwe plekken onder de huid aanwezig, u bloedt langer dan gewoonlijk nadat er bloed bij u is afgenomen, of u heeft last van tandvleesbloedingen (trombocytopenie, een tekort aan bloedplaatjes).

- U krijgt last van rillen of bibberen of u krijgt het warm. Meet in die gevallen uw temperatuur; misschien heeft u koorts. Het hebben van koorts in combinatie met een laag aantal witte bloedcellen kan een teken van een ernstige infectie zijn.
- U heeft last van duizeligheid, minder plassen, verwardheid, overgeven, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritmestoornissen (dit kunnen tekenen zijn van een mogelijk levensbedreigende complicatie, het zogenoemde ‘tumorlyssyndroom’).
- U heeft griepachtige symptomen die worden gevolgd door een pijnlijke, rode of paarsachtige huidauitslag die zich uitbreidt en blaren vormt, inclusief uitgebreide loslating van de huid, wat levensbedreigend kan zijn (dit kan wijzen op een ernstige huidreactie, het zogeheten ‘stevens-johnsonsyndroom’ en toxische epidermale necrolyse).
- U heeft wijdverspreide huidauitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom)
- U heeft last van nieuwe of verergerende maagpijn, misselijkheid, braken of obstipatie. Dat kunnen namelijk symptomen van een ernstige en mogelijk dodelijke maag- of darmcomplicatie zijn (gastro-intestinale complicaties).
- De resultaten van uw levertesten vertonen afwijkingen. Dat kan namelijk verband houden met een ernstig en mogelijk dodelijk leverletsel (levertoxiciteit). Leverziekte en andere medische aandoeningen die u mogelijk al had vóór u Adcetris begon te gebruiken, en bepaalde geneesmiddelen die u tegelijkertijd neemt, kunnen het risico op leverletsel verhogen.
- U bent moe, moet vaak plassen, u heeft meer dorst dan anders, u heeft meer eetlust en valt onbedoeld af, of bent prikkelbaar (hyperglykemie, een te hoog suikergehalte in het bloed).
- U krijgt een brandend gevoel, pijn of gevoeligheid op of rond de infusieplaats tijdens de infusie. Dat kan erop wijzen dat Adcetris buiten het bloedvat is gelekt. Vertel dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Als Adcetris buiten het bloedvat is gelekt, kan er binnen een aantal dagen of weken na de infusie roodheid, pijn, verkleuring, zwelling, blaarvorming, vervelling of infectie aan diepere huidlagen (cellulitis) ontstaan op of rond de infusieplaats.
- U heeft nier- of leverproblemen.

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

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

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

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

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

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

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

### **Adcetris bevat natrium**

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

## **3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?**

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

### **Dosering en frequentie**

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

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

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

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

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

### **Hoe krijgt u Adcetris toegediend?**

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

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

## Reacties op de infusie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



- vermoeidheid, vaak moeten plassen, meer dorst hebben dan anders, grotere eetlust en onbedoeld gewichtsverlies, en prikkelbaarheid (dit kunnen tekenen zijn van hyperglykemie; komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen).
- ongewone bloedingen of blauwe plekken onder de huid, u bloedt langer dan gewoonlijk na een bloedafname, of u heeft last van tandvleesbloedingen (dit kunnen tekenen zijn van trombocytopenie; komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen).
- hoofdpijn, duizeligheid, bleek zien (dit kunnen tekenen zijn van bloedarmoede; komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
- wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom) (hoe vaak dit voorkomt, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Dit geneesmiddel kan de volgende bijwerkingen hebben:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij alleen Adcetris:

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

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

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

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

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

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

**Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Lekken van geneesmiddel uit de ader in omliggend weefsel (ook wel extravasatie genoemd). Extravasatie kan leiden tot roodheid, pijn, verkleuring, zwelling, blaarvorming, vervelling of infectie van de diepere huidlagen (cellulitis) op of rond de infusieplaats.

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

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal witte bloedcellen met koorts
- infectie van de bovenste luchtwegen
- gewichtsafname
- infectie
- misselijkheid
- buikpijn
- ongewone haaruitval of dunner worden van haar
- spierpijn
- gewrichtspijn of pijnlijke, gezwollen gewrichten
- duizeligheid
- verminderde eetlust
- slapeloosheid
- botpijn
- blaren waar korsten op kunnen komen

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

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

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

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

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

**Het melden van bijwerkingen**

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

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

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

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

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

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

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

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

Elke verpakking van Adcetris bevat één injectieflacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denemarken

### **Fabrikant**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Takeda България ЕООД  
Тел.: + 359 2 958 27 36;  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

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

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A. Potamitis Medicare Ltd  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd .**

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

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

**Terugvinden herkomst**

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

**Verwijderen**

Adcetris is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

**Instructies voor het reconstitueren**

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

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

## **Bereiding van de oplossing voor infusie**

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

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

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

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

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

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