SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

ADCETRIS
50mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
Brentuksimab vedotin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 50 mg brentuksimab vedotina.

Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), svaki mL sadrži 5 mg brentuksimab vedotina.

ADCETRIS je konjugat antitijela i lijeka, koji se sastoji od monoklonalnog antitijela (rekombinantnog himernog imunoglobulina G1 [IgG1], proizvedenog metodom rekombinantne DNK iz stanica ovarija kineskog hrčka) ciljano usmjerenog na površinski stanični receptor CD30, koje je kovalentno vezano za antimikrotubularni agens monoetil auriostatin E (MMAE).

Pomoćne supstance utvrđenog dejstva

Svaka bočica sadrži prosječno 13.2 mg natrija.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Bijeli do bjeličasti prašak ili pogača.

4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

4.1 Terapijske indikacije

Hodgkin-ov limfom

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih pacijenata sa prethodno neliječenim CD30+ Hodgkinovim limfomom (HL) u 4. stadiju, u kombinaciji sa doksorubicinom, vinblastinom i dakarbazinom (AVD) (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih pacijenata sa CD30+ HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) (vidjeti dio 5.1).

ADCETRIS je indiciran za tretman CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL) u relapsu, odnosno CD30+ HL koji ne odgovara na terapiju, kod odraslih pacijenata:

1. nakon ASCT-a ili
2. nakon najmanje dvije ranije terapije kada ASCT ili kemoterapija koja uključuje više preparata nisu terapijske opcije

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Sistemski anaplastični velikostanični limfom

ADCETRIS je u kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (CHP) indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim sistemskim anaplastičnim velikostaničnim limfomom (vidjeti dio 5.1).

ADCETRIS je indiciran za za liječenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom sALCL-a.

Kožni limfom T-stanica

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih pacijenata sa CD30+ kožnim limfomom T-stanica (CTCL) nakon najmanje 1 prethodne sistemske terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

ADCETRIS treba primjenjvati pod nadzorom ljekara sa iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Prethodno neliječeni HL

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

Primarna profilaksa s faktorom rasta (G CSF) preporučuje se, počevši od prve doze, za sve pacijente sa prethodno neliječenim HL om koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Pogledajte sažetak karakteristika lijeka za hemoterapeutike koji se kod pacijenata s prethodno neliječenim HL om primjenjuju u kombinaciji s lijekom ADCETRIS.

HL s povećanim rizikom od relapsa ili progresije bolesti

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

Terapiju lijekom ADCETRIS treba započeti nakon oporavka od ASCT a na osnovu kliničke procjene. Ti bolesnici trebaju primiti do 16 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Relaps ili refraktorni oblik HL-a

Preporučena doza je 1.8 mg/kg tjelesne mase, koja se primjenjuje kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta, svake 3 sedmice.

Preporučena početna doza za ponovno liječenje pacijenata koji su prethodno postigli odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS je 1.8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svake 3 sedmice. Alternativno, liječenje se može započeti prethodno primjenjenom podnošljivom dozom (vidjeti dio 5.1.).

Liječenje nastaviti do progresije bolesti ili do neprihvatljive razine toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti kod kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje, trebaju primiti minimalno 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa tretmana (približno godinu dana) (vidjeti dio 5.1).

Prethodno neliječeni sALCL

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Preporučena doza u kombinaciji s kemoterapijom (ciklofosfamid [C], doksorubicin [H] i prednizon [P]; [CHP]) je 1,8 mg/kg primjenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u 6 do 8 ciklusa (vidjeti dio 5.1).
Primarna profilaksa s G-CSF-om, počevši od prve doze, preporučuje se za sve bolesnike s prethodno neliječenim sALCL-om koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).
Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kemoterapeutike koji se u bolesnika s prethodno neliječenim sALCL-om primjenjuju u kombinaciji s lijekom ADCETRIS.

Relaps ili refraktorni oblik sALCL a

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Preporučena početna doza za ponovno liječenje bolesnika koji su prethodno postigli odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna. Alternativno, liječenje se može započeti sa zadnjom primijenjenom, dobro podnesenom dozom (vidjeti dio 5.1).

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje trebaju primiti najmanje 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa (približno 1 godinu) (vidjeti dio 5.1).

CTCL

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Pacijenti sa CTCL-om trebaju primiti do 16 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Općenito

Ako pacijent ima tjelesnu težinu veću od 100 kg, za izračunavanje doze koristi se težina od 100 kg (vidjeti dio 6.6).

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku prije primjene svake doze ovog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Pacijente treba nadzirati tokom i nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).

Prilagodba doze

Neutropenija
Ukoliko tijekom tretmana dođe do razvoja neutropenije, treba povećati razmake između pojedinačnih doza. Preporuke za odgovarajuće doziranje kod monoterapije i kombinirane terapije su navedene u tabeli 1 i 2 (također vidjeti dio 4.4):

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tabela 1: Preporuke za doziranje kod neutropenije za monoterapiju

Stepen težine neutropenije (znaci i simptomi [skraćeni opis CTCAE[a]])	**Prilagodba režima doziranja**	
Stepen 1 (<LLN - 1500/mm^3 <LLN - 1.5 x 10^9/L) ili Stepen 2 (<1500 - 1000/mm^3 <1.5 - 1.0 x 10^9/L)	Nastaviti sa istom dozom i istim režimom doziranja	
Stepen 3 (<1000 - 500/mm^3 <1.0 - 0.5 x 10^9/L) ili Stepen 4 (<500/mm^3 <0.5 x 10^9/L)	Nemojte primijeniti dozu sve dok se vrijednosti neutrofila ne vrate na ≤ 2 ili na početnu vrijednost, a zatim nastaviti liječenje sa istom dozom i režimom doziranja[b]. Razmotriti primjenu G-CSF ili GM-CSF u narednim ciklusima tretmana kod pacijenata kod kojih se razvije neutropenija trećeg ili četrvtog stepena.	

[a] Stepenovanje zasnovano na Zajedničkim kriterijima terminologije neželjenih dejstava (CTCAE), verzija 3.0, Nacionalnog instituta za istraživanje karcinoma (National Cancer Institute - NIC); vidjeti dio Neutrofili / granulociti; LLN = razina niža od normalne (Lower Limit of Normal)
[b] Kod pacijenta kod kojih dođe do razvoja limfopenije trećeg ili četvrtog stepena, tretman nastaviti bez prekida.

Tabela 2: Preporuke za doziranje kod neutropenije za kombiniranu terapiju

Stepen težine neutropenije (znaci i simptomi [skraćeni opis CTCAE[a]])	**Prilagodba režima doziranja**
Stepen 1 (<LLN - 1500/mm^3 <LLN - 1.5 x 10^9/L) ili Stepen 2 (<1500 - 1000/mm^3 <1.5 - 1.0 x 10^9/L) Stepen 3 (<1000 - 500/mm^3 <1.0 - 0.5 x 10^9/L) ili Stepen 4 (<500/mm^3 <0.5 x 10^9/L)	Primarna profilaksa s G-CSF-om, počevši od prve doze, preporučuje se za sve bolesnike koji primaju kombiniranu terapiju. Nastavite s istom dozom prema istom rasporedu.

[a.] Stepenovanje zasnovano na Zajedničkim kriterijima terminologije neželjenih dejstava (CTCAE), verzija 4.03 Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neutrofili/granulociti; DGN = donja granica normale

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Periferna neuropatija
Ukoliko tijekom tretmana dođe do razvoja nove ili do pogoršanja periferne senzorne ili motoričke neuropatije, prilagoditi doziranje za monoterapiju i kombiniranu terapiju slijedeći preporuke iz tabele 3 i 4, redom (vidjeti dio 4.4).

Tabela 3: Preporuke za doziranje kod pogoršanja postojeće ili razvoja novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije za monoterapiju

Težina periferne senzorne ili motoričke neuropatije (znaci i simptomi [skraćeni opis CTCAE[a]])	**Prilagodba doze i rasporeda**
Stepen 1 (parestezija i/ili gubitak refleksa, bez gubitka funkcije)	Nastaviti sa istom dozom i istim režimom doziranja
Stepen 2 (smanjenje funkcionalnih sposobnosti ali ne i svakodnevne aktivnosti) ili	Odgoditi primjenu naredne doze dok se toksičnost ne vrati na stepen ≤ 1 ili početnu vrijednost, a zatim ponovo započeti tretman smanjenom dozom od 1.2 mg/kg do maksimalnih 120 mg svake 3 sedmice.
Stepen 3 (smanjenje aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odgoditi primjenu naredne doze dok se toksičnost ne vrati na stepen ≤ 1 ili početnu vrijednost, a zatim ponovo započeti tretman smanjenom dozom od 1.2 mg/kg svake 3 sedmice.
Stepen 4 (onesposobljavajuća senzorna nefropatija ili motorička neuropatija opasna po život ili koja uzrokuje paralizu)	Prekinuti liječenje.

[a] Stepenovanje zasnovano na Zajedničkim kriterijima terminologije neželjenih dejstava (CTCAE), verzija 3.0, Nacionalnog instituta za istraživanje karcinoma (National Cancer Institute - NIC); vidjeti dio neuropatija: motorička; neuropatija: senzorni i neuropatski bol.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tabela 4: Preporuke za doziranje kod pogoršanja postojeće ili razvoja novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije za kombiniranu terapiju

	Kombinirana terapija s AVD-om	Kombinirana terapija s CHP-om
Težina periferne senzorne ili motoričke neuropatije (znaci i simptomi [skraćeni opis CTCAE[a]])	**Prilagodba doze i rasporeda**	**Prilagodba doze i rasporeda**
Stepen 1 (parestezija i/ili gubitak refleksa, bez gubitka funkcije)	Nastaviti sa istom dozom i istim režimom doziranja	Nastaviti sa istom dozom i istim režimom doziranja
Stepen 2 (smanjenje funkcionalnih sposobnosti ali ne i svakodnevne aktivnosti) ili	Smanjite dozu na 0,9 mg/kg do maksimalno 90 mg svaka 2 tjedna.	Senzorna neuropatija: nastavite liječenje s istom razinom doze. Motorička neuropatija: smanjite dozu na 1,2 mg/kg do maksimalno 120 mg svaka 3 tjedna.
Stepen 3 (smanjenje aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odgodite liječenje lijekom ADCETRIS sve dok toksičnost nije na stupnju ≤ 2, a onda ponovno započnite liječenje smanjenom dozom od 0,9 mg/kg do maksimalno 90 mg svaka 2 tjedna	Senzorna neuropatija: smanjite dozu na 1,2 mg/kg do maksimalno 120 mg svaka 3 tjedna. Motorička neuropatija: Prekinite liječenje.
Stepen 4 (onesposobljavajuća senzorna nefropatija ili motorička neuropatija opasna po život ili koja uzrokuje paralizu)	Prekinuti liječenje.	Prekinuti liječenje.

[a.] Stepenovanje zasnovano na Zajedničkim kriterijima terminologije neželjenih dejstava (CTCAE), verzija 4.03 Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neuropatija: motorička; neuropatija: senzorna; i neuropatska bol.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenja bubrega i jetre

Kombinirana terapija

Bolesnike s oštećenjem bubrega mora se pažljivo nadzirati radi štetnih događaja. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, gdje je vrijednost serumskog kreatinina ≥ 2,0 mg/dl i/ili su klirens kreatinina ili izračunati klirens kreatinina ≤ 40 ml/minuti. Upotrebu lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom treba izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnike s oštećenjem jetre mora se pažljivo nadzirati radi nuspojava. Preporučena početna doza za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre koji primaju ADCETRIS u kombinaciji s AVD-om je 0,9 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 2 tjedna. Preporučena početna doza za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre koji primaju ADCETRIS u kombinaciji s CHP-om iznosi 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o upotrebi lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, gdje je vrijednost ukupnog bilirubina > 1,5 puta veća od gornje granice normale (GGN) (osim ako se ne radi o Gilbertovom sindromu), ili su aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

aminotransferaza (ALT) > 3 puta veći od GGN a, ili > 5 puta veći od GGN ako se njihova povišena vrijednost može opravdano povezati s prisustvom HL a u jetri. Upotrebu lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom treba izbjegavati u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre.

Monoterapija

Preporučena početna doza u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega mora se pažljivo nadzirati radi nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Preporučena početna doza u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre je 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Bolesnike s oštećenjem funkcije jetre mora se pažljivo nadzirati radi nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Pacijenti starije životne dobi
Preporuke za doziranje za pacijente u dobi od
65 i više godina iste su kao i za odrasle osobe. Trenutno dostupni podaci su opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i efikasnost ADCETRISa kod djece mlađe od 18 godina nije ispitivana. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.
U pretkliničkim studijama, primjećena je deplecija timusa (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Preporučena doza ADCETRISA se primjenjuje infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Upute za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka prije primjene navedene su u dijelu 6.6.

ADCETRIS se ne smije primjenjivati kao brza intravenska infuzija ili u bolusu. ADCETRIS se treba primjenjivati kroz posebnu intravensku liniju, te se ne smije miješati sa drugim lijekovima (vidjeti dio 6.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Uporedna primjena bleomicina i ADCETRISa uzrokuje plućnu toksičnost (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka mora se tačno zabilježiti (navesti) u kartonu bolesnika.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Reaktivacija *John Cunningham* virusa, koja rezultira progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML), te konačno smrću, može se javiti kod pacijenata liječenih ADCETRISom. Razvoj PML je primjećen kod pacijenata koji su prije tretmana brentuksimab vedotinom primali više hemoterapijskih režima. PML je rijetka demijelinizirajuća bolest CNS-a koja je rezultat reaktivacije latentnog JCV-a, te često ima fatalan ishod.

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti razvoj novih ili pogoršanje postojećih neuroloških i kognitivnih, te simptoma i znakova promjena ponašanja, koji mogu upućivati na PML. U slučaju sumnje na PML, prekinutii liječenje ADCETRISom. Predložene metode procjene PML uključuju konsultaciju neurologa, nalaz magnetne rezonance mozga uz primjenu gadolinija, te analizu cerebrospinlane tekućine na prisustvo DNK JC virusa primjenom metode lančane reakcije polimeraze (PCR) ili biopsijom moždanog

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

tkiva uz dokaz prisustva JCV. Negativan JCV nalaz PCR analize ne isključuje PML. Dodatno praćenje i procjena mogu biti potrebni, ukoliko nije moguće uspostaviti alternativnu diagnozu. U slučaju potvrde dijagnoze PML-a, liječenje ADCETRISom treba trajno prekinuti.

Ljekar mora posebnu pažnju obratiti na simptome PML koje pacijent nije sposoban sam primjetiti (npr. kognitivne, neurološke i psihijatrijske simptome).

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je uočen kod pacijenata liječenih ADCETRISom. Prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Pacijente treba pozorno pratiti zbog moguće pojave ili pogoršanja bola u abdomenu, što može upućivati na akutni pankreatitis. Procjena pacijenta može uključivati fizički pregled, određivanje laboratorijske vrijednosti serumske amilaze i serumske lipaze, snimanje abdomena ultrazvukom i drugim odgovarajućim dijagnostičkim mjerama. U slučaju pojave suspektnog akutnog pankreatitisa treba privremeno obustaviti primjenu ADCETRISa. Ako se dijagnoza akutnog pankreatitisa potvrdi, primjenu ADCETRISa treba prekinuti.

Plućna toksičnost

Slučajevi plućne toksičnosti uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) i pneumonitis, neki sa smrtnim ishodom, su bili prijavljeni kod pacijenata koji su primali ADCETRIS. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s ADCETRISom, rizik od plućne toksičnosti ne može se isključiti. U slučaju pojave ili pogoršanja plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), treba se provesti brza dijagnostička procjena i pacijenta treba liječiti na odgovarajući način. Razmotrite odgodu sljedeće primjene ADCETRISa tijekom procjene i dok se simptomi ne poboljšaju.

Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije

Ozbiljne infekcije poput pneumonije, stafilokokne bakteriemije, sepse/septičnog šoka (uključujući i fatalne ishode), herpes zoster i citomegalovirus (CMV) (reaktivacija), te oportunističke infekcije poput pneumonije izazvane bakterijom Pneumocystis jiroveci i oralne kandidijaze primjećene su kod pacijenata tretiranih ADCETRISom. Pacijente je neophodno pažljivo nadzirati tijekom tretmana da bi se uočio razvoj mogućih ozbiljnih i oportunističkih infekcija.

Reakcije vezane za infuziju

Primjećene su trenutačne i odgođene reakcije vezane za infuziju (infusion related reactions – IRR), kao i anafilaksa.

Nakon primjene infuzije, pacijente treba pažljivo nadzirati. U slučaju razvoja anafilakse, primjenu ADCETRISa trenutačno i trajno prekinuti, te primjeniti adekvatnu medicinsku terapiju.

U slučaju razvoja IRR, infuziju prekinuti i preduzeti odgovarajuće medicinske mjere. Infuzija može biti ponovo započeta manjom brzinom nakon povlačenja simptoma. Kod pacijenta kod kojih su se ranije javljaleIRR, prije narednih infuzija treba primjeniti odgovarajuću premedikaciju. Premedikacija može uključivati paracetamol, antihistaminik i kortikosteroid.

IRR se češće javljaju kod pacijenata sa razvijenim antitijelima na brentuksimab vedotin.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (Tumor lysis syndrome – TLS) je primjećen prilikom primjene ADCETRISa. Pacijenti sa tumorom koji brzo proliferira, te pacijenti sa velikom ukupnom masom tumorskog tkiva izloženi su većem riziku od TLS-a. Ove pacijente treba pažljivo nadzirati, te tretirati u skladu sa najboljom medicinskom praksom. Tretman TLS-a može uključivati agresivnu hidraciju, nadzor funkcije bubrega, korigiranje abnormalnih vrijednosti elektrolita, antihiperurikemičnu, te suportivnu terapiju.

Periferna neuropatija

Tretman ADCETRISom može uzrokovati perifernu nefropatiju, i senzornu i motoričku. Periferna neuropatija izazvana ADCETRISom je tipično posljedica kumulativne izloženosti ovom lijeku, te je u većini slučajeva reverzibilna.

U kliničkim ispitivanjima, simptomi su se kod većine pacijenata poboljšali ili povukli (vidjeti dio 4.8). Kod pacijenata treba pratiti pojavu simptoma neuropatije poput hipoestezije, hiperestezije, parestezije, neugode, osjećaja žarenja, neuropatskog bola ili slabosti. Kod pacijenta kod kojih je primjećen razvoj ili pogoršanje periferne neuropatije, može biti neophodno smanjiti dozu ADCETRISa, povećati razmak između pojedinačnih doza ili potpuno prekinuti tretman (vidjeti dio 4.2).

Hematološka toksičnost

Anemija trećeg ili četvrtog stepena, trombocitopenija, te produžena neutropenija (≥ 1 sedmice) trećeg ili četvrtog stepena mogu se javiti u tretmanu ADCETRISom. Prije primjene svake doze lijeka, pažljivo analizirati kompletnu krvnu sliku. U slučaju razvoja neutropenije trećeg ili četvrtog stepena, pogledati upute u dijelu 4.2.

Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija (groznica nepoznatog uzroka bez klinički ili mikrobiološki dokumentirane infekcije sa apsolutnim brojem neutrofila manjim od 1.0 x 10^9/L, temperaturom iznad 38.5°C; prema CTCAE, verzija 3) primjećena je u tretmanu ADCETRISom. Prije primjene svake doze lijeka, pažljivo nadzirati kompletnu krvnu sliku. Pacijente treba pažljivo nadzirati na pojavu groznice koju treba tretirati u skladu sa najboljom medicinskom praksom, ukoliko se razvije febrilna neutropenija.

U kombiniranom liječenju s AVD-om ili CHP-om, starija dob je predstavljala faktor rizika za febrilnu neutropeniju. Kada se ADCETRIS koristi u kombinaciji s AVD-om ili CHP-om preporučuje se primjena primarne profilakse sa G CSF, počevši od prve doze, kod svih bolesnika, bez obzira na dob.

Teške kožne nuspojave (SCARs)

Kod primjene lijeka ADCETRIS zabilježeni su slučajevi SCARs-a (engl. severe cutaneous adverse reactions), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Za SJS i TEN prijavljeni su smrtni ishodi. Ako se pojavi SJS, TEN ili DRESS, liječenje lijekom ADCETRIS treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Gastrointestinalne komplikacije

Kod pacijenata liječenih ADCETRISom zabilježene su gastrointestinalne komplikacije, uključujući intestinalnu opstrukciju, ileus, enterokolitis, neutropenijski kolitis, eroziju, ulkus, perforaciju i krvarenje, neke od njih sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave novih ili pogoršanja gastrointestinalnih simptoma potrebne su žurna dijagnostička procjena i odgovarajuće liječenje

Hepatotoksičnost

Uz ADCETRIS prijavljena je hepatotoksičnost u obliku povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Bilo je i ozbiljnih slučajeva hepatotoksičnosti, uključujući smrtne

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

ishode. Već postojeća bolest jetre, komorbiditeti i istodobno primijenjeni lijekovi također mogu povećati rizik. Prije početka liječenja potrebno je ispitati funkciju jetre i redovito je pratiti kod pacijenata koji primaju ADCETRIS. Kod pacijenata kod kojih se pojave slučajevi hepatotoksičnosti može biti potrebno odgoditi primjenu doze, promijeniti dozu ili prekinuti primjenu ADCETRISa.

Hiperglikemija

Hiperglikemija je primjećena tijekom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa povišenim indeksom tjelesne mase (Body mass index – BMI) sa ili bez šećerne bolesti. Međutim, ukoliko iskusi simptom vezan za hiperglikemiju, pacijent treba pažljivo nadzirati nivo glukoze u krvi. U skladu s tim, treba započeti odgovarajući antidijabetski tretman.

Ekstravazacija na mjestu primjene infuzije
Tijekom intravenske infuzije uočena je pojava ekstravazacije. Uzevši u obzir mogućnost ekstravazacije, preporučuje se pažljivo pratiti mjesto primjene infuzije zbog moguće infilitracije tijekom primjene lijeka.

Oštećenje bubrega i jetre

Iskustva sa pacijentima sa oštećenjem bubrega i jetre su ograničena. Populacijska farmakokinetička analiza da umjereno i ozbiljno oštećenje bubrega, te niske koncentracije serumskog albumina utiču na klirens MMAE (vidjeti dio 5.2).

CD30+ CTCL

Veličina učinka liječenja drugih podtipova CD30+ CTCL osim fungoidne mikoze (MF) i primarnog kožnog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (pcALCL) nije jasna zbog nedostatka dokaza visoke razine. U dva ispitivanja lijeka ADCETRIS faze II s jednom skupinom, aktivnost bolesti pokazana je u podtipovima Sézary sindroma (SS), limfomatoidne papuloze (LyP) i CTCL a miješane histologije. Ovi podaci upućuju da se djelotvornost i sigurnost mogu ekstrapolirati na druge podtipove CD30+ CTCL a. Ipak, ADCETRIS se mora koristiti s oprezom u ostalih bolesnika sa CD30+ CTCL om nakon pažljive ocjene potencijalne koristi/rizika na individualnoj razini (vidjeti dio 5.1).

Sadržaj natrija u pomoćnim supstancama

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

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije sa lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 enzima (inhibitori / induktori CYP3A4)

Uporedna primjena brentuksimab vedotina sa ketokonazolom, kao jakim inhibitorom CYP3A4 i P-gp, povećava izloženost antimikrotubularnom agensu MMAE za približno 73%, te ne mijenja nivo brentuksimab vedotina u plazmi. Zbog toga, uporedna primjena brentuksimab vedotina i jakih inhibitora CYP3A4 i P-gp može povećati incidencu neutropenije. U slučaju razvoja neutropenije, vidjeti preporuke u tabeli 1 i 2: Preporuke za doziranje kod neutropenije (vidjeti dio 4.2).

Uporedna primjena brentuksimab vedotina sa rifmpicinom, jakim induktorom CYP3A4, ne mijenja nivo brentuksimab vedotina u plazmi. Iako su farmakokinetički podaci ograničeni, čini se da istodobna primjena rifampicina smanjuje koncentraciju metabolita MMAE u plazmi koji se mogu testirati.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Uporedna primjena midazolama, supstrata enzima CYP3A4, sa brentuksimab vedotinom nije uticala na metabolizam midazolama; stoga se ne očekuje da brentuksimab vedotin mijenja izloženost lijekovima koji se matabloliziraju preko CYP3A4 enzima.Doksorubicin, vinblastin i dakarbazin (AVD)

Farmakokinetika konjugata lijeka i antitijela (antibody drug conjugate, eg.) ADC a i MMAE u serumu i plazmi nakon primjene brentuksimab vedotina u kombinaciji s AVD om bile su slične kao kod primjene monoterapije.

Istodobna primjena brentuksimab vedotina nije imala utjecaja na plazmatsku izloženost AVD u.

Ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon (CHP)

Farmakokinetika ADC-a i MMAE u serumu i plazmi nakon primjene brentuksimab vedotina u kombinaciji s CHP-om bile su slične kao kod primjene monoterapije.

Ne očekuje se da će istodobna primjena brentuksimab vedotina imati utjecaja na izloženost CHP-a.

Bleomicin

Formalna ispitivanja interakcije brentuksimab vedotina i bleomicina (B) nisu provedena. U ispitivanju faze 1 za određivanje doze i sigurnosti primjene (SGN35 009), u 11 od 25 bolesnika (44%) koji su primali brentuksimab vedotin istodobno s ABVD om primijećena je neprihvatljiva plućna toksičnost (uključujući 2 smrtna ishoda). Nije bilo prijavljenih slučajeva toksičnosti ili smrtnih ishoda pri kombiniranom liječenju brentuksimab vedotinom i AVD om. Stoga je istodobna primjena lijeka ADCETRIS s bleomicinom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene sa mogućnošću začeća

Žene sa mogućnošću začeća bi trebale koristiti dvije metode efektivne kontracepcije tijekom tretmana ADCETRISom, te 6 mjeseci nakon tretmana.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ADCETRISa kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

ADCETRIS treba koristiti tijekom trudnoće osim ukoliko korist za majku ne nadmašuje potencijalni rizik za fetus. Ukoliko je neophodno tretirati trudnicu, treba ju jasno savjetovati o potencijalnom riziku za fetus.

U dijelu o plodnosti su navedeni savjeti za žene čiji su muški partneri tretirani ADCETRISom.

Dojenje

Nema podataka da li brentuksimab vedotin ili njegovi metaboliti prelaze u majčino mlijeko.

Rizik za novorođenče/dojenče se ne može isključiti.

Odluku o prekidu terapije ili prekidu/suzdržavanju od dojenja treba donijeti uzimajući u obzir potencijalni rizik dojenja za dijete i korist terapije za dojilju.

Plodnost

U pretkliničkim studijama, tretman brentuksimab vedotinom je rezultirao testikularnom toksičnošću, te stoga može utjecati na plodnost kod muškaraca. MMAE je pokazao aneugeničke karakteristike (vidjeti dio 5.3). Muškarci tertirani ovim lijekom se savjetuju da prije tretmana zalede i pohrane uzorke sjemene

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

tekućine. Muškarce koji su na tretmanu brentuksimab vedotinom, treba savjetovati da ne začinju djecu tijekom tretman, te šest mjeseci nakon posljednje doze.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

4.7 Utjecaj na na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama

ADCETRIS može imati manji utjecaj na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama (npr. vrtoglavica),vidjeti dio 4.8.

4.8 Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Adcetris temelji se na do danas dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja, projekta Programa imenovanih pacijenata (engl. Named Patient program – NPP) i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost neželjenih djelovanja koja su opisana niže i u tabeli 5 određena je na temelju podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima.

Monoterapija

U objedinjenim podacima o primjeni Adcetrisa kao monoterapije u ispitivanjima HL-a, sALCL-a i CTCL-a (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 i C25007, vidjeti dio 5.1), najčešća neželjena djelovanja (≥10%) bile su infekcije, periferna senzorna neuropatija, mučnina, umor, proljev, vrućica, infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenija, osip, kašalj, povraćanje, artralgija, periferna motorna neuropatija, reakcije povezane s infuzijom, pruritis, konstipacija, dispneja, gubitak težine, mialgija i bol u abdomenu.

Ozbiljna neželjena djelovanja lijeka javila su se kod 12% pacijenata. Učestalost jedinstvenih ozbiljnih neželjenih djelovanja lijeka bila je ≤1%.

Neželjena djelovanja su dovela do prekida liječenja kod 24% pacijenata koji su primali ADCETRIS.

Sigurnosni podaci kod pacijenata ponovo liječenih lijekom ADCETRIS (SGN35-006, vidjeti dio 5.1) odgovarali su onima opaženim u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 2, uz izuzetak periferne motorne neuropatije, koja je imala višu incidenciju (28% naspram 9% u pivotalnim ispitivanjima faze 2) i primarno je bila 2. stupnja. Također, pacijenti su imali višu incidenciju artralgije, anemije 3. stupnja te bolova u leđima u poređenju sa pacijentima u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 2.

Kod pacijenata sa HL-om u relapsu ili pacijenata sa refraktornim HL-om kod kojih nije izvršena autologna transplantacija matičnih stanica, a koji su tretirani preporučenom dozom od 1.8mg/kg svake tri sedmice u ispitivanju faze 4 sa jednom grupom (n=60), podaci o sigurnosti pri povećanju doze u fazi 1 ispitivanja, podaci iz farmakoloških kliničkih studija (n=15), te iz programa tretmana za pojedinačne pacijente (Named patient programs, NPP; n=26) su bili u skladu sa sigurnosnim profilom glavnih kliničkih studija.

Kombinirana terapija

Podatke o sigurnosti kemoterapeutika (doksorubicin, vinblastin i dakarbazin (AVD ili ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon (CHP)) koji se kod pacijenata s novodijagnosticiranim HL om primjenjuju u kombinaciji s lijekom ADCETRIS potražite u njihovim sažecima opisa svojstava lijeka.

Tijekom ispitivanja lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji kod 662 pacijenta s neliječenim, uznapredovalim HL om, (C25003), i 223 pacijenta s prethodno neliječenim CD30 pozitivnim perifernim limfomom T-ćelija (PCTL), (SGN35-014), najčešće nuspojave (≥ 10%) bile su: infekcije, neutropenija, periferna senzorna neuropatija, mučnina, zatvor, povraćanje, dijareja, umor, pireksija, alopecija, anemija, smanjenje tjelesne mase, stomatitis, febrilna neutropenija, bolovi u trbuhu, smanjen apetit, nesanica, kostobolja, kašalj, bolni zglobovi, mialgija, bolovi u leđima, periferna motorna neuropatija, infekcija gornjih dišnih puteva, i vrtoglavica.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Kod pacijenata koji su primali kombiniranu terapiju s lijekom ADCETRIS, ozbiljne nuspojave su se javile kod 34% pacijenata. Ozbiljne nuspojave zabilježene kod ≥ 3% pacijenata uključuju febrilnu neutropeniju (15%), pireksiju (5%) i neutropeniju (3%).

Štetni događaji su uzrokovale prekid liječenja kod u 10% pacijenata. Štetni događaji koji su bili razlog prekida liječenja kod ≥ 2% pacijenata uključuju perifernu senzornu neuropatiju, i perifernu neuropatiju.

Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Neželjena djelovanja ADCETRISA su prikazana prema terminima i klasama organskih sistema koje definira MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (vidjeti tabelu 5). Unutar svake klase organskih sistema, neželjena dejstva su navedena prema kategorijama učestalosti, i to kao: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100 do <1/10), neuobičajna (≥1/1000 do <1/100), rijetka (≥1/10000 do <1/1000),veoma rijetka (<1/10000), te neželjena djelovanja nepoznate učestalosti (učestalost nije moguće procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućem stupnju ozbiljnosti.

Tabela 5: Neželjena djelovanja ADCTRISA prijavljena u populaciji uključenoj u ispitvanja faze 2

KLASA ORGANSKOG SISTEMA	NEŽELJENO DJELOVANJE (monoterapija)	NEŽELJENO DJELOVANJE (kombinirana terapija)
Infekcije i infestacije		
Veoma često	Infekcija[a], infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta	Infekcija[a], infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta
Često	Herpes zoster, pneumonija, herpes simplex, oralna kandidijaza	Pneumonija, oralna kandidijaza, sepsa/septički šok, herpes zoster
Neuobičajno	Pneumonija izazvana Pneumocystis jiroveci, stafilokokna bakteriemija, infekcija citomegalovirusom ili reaktivacija, sepsa/septički šok	Herpes simpleks, pneumonija izazvana s *Pneumocystis jiroveci*
Nepoznata učestalost	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	
Poremećaji krvnog i limfnog sistema		
Veoma često	Neutropenija	Neutropenija[a], anemija, febrilna neutropenija
Često	Anemija, trombocitopenija	Trombocitopenija
Neuobičajno	Febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sistema		
Nepoznatra učestalost	Anafilaktička reakcija	Anafilaktička transfuzijska reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Veoma često		Smanjen apetit
Često	Hiperglikemija	Hiperglikemija
Neuobičajno	Sindrom lize tumora	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji		
Veoma često		Nesanica
Poremećaji nervnog sistema		
Veoma često	Periferna senzorna neuropatija, periferna motorička neuropatija	Periferna senzorna neuropatija[a], periferna motorička neuropatija[a], vrtoglavica

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

KLASA ORGANSKOG SISTEMA	NEŽELJENO DJELOVANJE (monoterapija)	NEŽELJENO DJELOVANJE (kombinirana terapija)
Često	Vrtoglavica	
Neuobičajno	Demijelinizirajuća polineuropatija	
Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma		
Veoma često	Kašalj, dispnea	Kašalj, dispnea
Gastrointestinalni pormećaji		
Veoma često	Mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu	Mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu, stomatitis
Neuobičajno	Akutni pankreatitis	Akutni pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji		
Često	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze / aspartat aminotransferaze (ALT/AST)	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze / aspartat aminotransferaze (ALT/AST)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Veoma često	Osip[a], pruritus	Alopecija, osip[a]
Često	Alopecija	Pruritus
Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnsonov sindrom[b]
Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	
Mišićno-skeletni i poremećaji vezivnog tkiva		
Veoma često	Artralgija, mijalgija	Bol u kostima, artralgija, mijalgija, bol u leđima
Često	Bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Veoma često	Umor, pireksija, reakcije vezane za infuziju[a]	Umor, pireksija
Često	Žmarci	Reakcije vezane za infuziju[a]
Nepoznato	Ekstravazacija na mjestu infuzije[c]	
Pretrage		
Vrlo često	Gubitak težine	Gubitak težine

[a] Predstavlja preporučeni skupni izraz.
[b]Toksična epidermalna nekroliza nije bila zabilježena tokom primjene kombinirane terapije.
[c]Ekstrazavacija može uzrokovati crvenilo kože, bol, oticanje, pojavu mjehurića, eksfolijaciju ili celulitis na mjestu ili oko mjesta primjene infuzije..

Opis pojedinih neželjenih djelovanja

Neutropenija i febrilna neutropenija

Monoterapija

U kliničkim ispitivanjima neutropenija je dovela do odgađanja primjene doze kod 14% pacijenata. Neutropenija 3. stupnja prijavljena je kod 13%, a neutropenija 4. stupnja prijavljena je kod 5% pacijenata. Ni kod jednog pacijenta nije bilo potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja zbog neutropenije.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Teška i produžena neutropenija (u trajanju duže od 1 sedmice) može se javiti tijekom tretmana, što kod pacijenata može doprinijeti povećanju rizika od razvoja ozbiljnih infekcija. Febrilna neutropenija prijavljena je kod <1% pacijenata (vidjeti dio 4.2).

Kod pacijenata populacije pivotalne faze 2 (SG035-0003 i SG035-0004), srednja dužina trajanja neutropenije trećeg i četrvtog stepena je bila ograničena (1 sedmica); 2% pacijenata je imalo neutropeniju četvrtog stepena koja je trajala duže od 7 dana. Manje od polovine ukupnog broja pacijenata u populaciji uključenoj u ispitivanja faze 2 sa neutropenijom trećeg ili četvrtog stepena je imalo privremene povezane infekcije, u većini slučajeva se radilo o infekcijama prvog i drugog stepena.

Kombinirana terapija

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji, primjena sljedeće doze je zbog neutropenije odgođena kod 19% pacijenata. Neutropenija 3. stupnja je prijavljena kod 17% pacijenata, a neutropenija 4. stupnja je prijavljena kod 47% pacijenata. Kod 2% pacijenata dozu se moralo smanjiti, a kod < 1% pacijenata terapija s jednim ili više ispitivanih lijekova je zbog neutropenije prekinuta.

Febrilna neutropenija je prijavljena kod 20% pacijenata koji nisu primili primarnu profilaksu sa G CSF (vidjeti dio 4.2). Učestalost febrilne neutropenije kod pacijenata koji su primili primarnu profilaksu sa G CSF bila je 13%.

Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije

Monoterapija

U kliničkim ispitivanjima javile su se ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije kod 10% pacijenata, a sepsa ili septički šok javili su se kod <1% pacijenata. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije bile su herpes zoster i herpes simplex.

Kombinirana terapija

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

Periferna neuropatija

Monoterapija

U kliničkim ispitivanjima neuropatija se tokom,liječenja pojavila kod 59% populacije, a periferna motorna neuropatija se pojavila kod 14% pacijenata. Periferna neuropatija dovela je do prekida liječenja kod 15%, smanjenja doze kod 15% i odgode primjene doze kod 17% pacijenata. Kod pacijenata kod kojih se javila periferna neuropatija medijan vremena do pojave periferne neuropatije bio je 12 sedmica. Medijan trajanja liječenja pacijenata koji su liječenje prekinuli zbog periferne neuropatije bio je 12 ciklusa.

Među pacijentima koji su razvili perifernu neuropatiju u pivotalnim ispitivanjima faze 2 (SG035-0003 i SG035-0004) i u randomiziranim ispitivanjima faze 3 (SGN35-005 i C25001) u kojima je ispitivana monoterapija, medijan praćenja od kraja tretmana do posljednje procjene kretao se od 48,9 do 98 sedmica. U vrijeme posljednje procjene, kod većine pacijenata (82 – 85%) koji su razvili perifernu neuropatiju, došlo je do povlačenja ili poboljšanja simptoma periferne neuropatije. Srednje vrijeme od pojave simptoma do njihovog povlačenja u rasponu od 16 – 23,4 sedmice.

U grupi pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom HL-a ili sALCL-a koji su se liječili ADCETRISom (SGN35-006), simptomi periferne neuropatije su se u vrijeme posljednje procjene također poboljšali ili povukli kod većine pacijenata (80%).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Kombinirana terapija

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji sa AVD, neuropatija nastala tijekom liječenja pojavila se kod 67% pacijenata; periferna motorička neuropatija pojavila se kod 11% pacijenata. Periferna neuropatija uzrokovala je prekid liječenja kod 7% pacijenata, smanjenje doze kod 21% pacijenata, a odgodu primjene doze lijeka kod 1% pacijenata. Kod pacijenata kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena do pojave periferne neuropatije iznosio je 8 sedmica od početka liječenja. Pacijenti kod kojih je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije primili su, prije prekida primjene jednog ili više lijekova, kombiniranu terapiju ADCETRIS+AVD (A+AVD) s medijanom broja primijenjenih doza koji je iznosio 8.

Među pacijentima kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena od kraja liječenja do posljednje posjete iznosio je oko 91 sedmica. Pri posljednjem posjetu, većina pacijenata (76%) kod kojih se pojavila periferna neuropatija prijavila je povlačenje ili poboljšanje simptoma periferne neuropatije. Medijan vremena od pojave do povlačenja ili poboljšanja simptoma periferne neuropatije je iznosio 10 sedmica (u rasponu od 0 do 139 sedmica).

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji s CHP-om, neuropatija nastala tokom liječenja pojavila se kod 52% pacijenata; periferna motorička neuropatija pojavila se kod 9% pacijenata. Periferna neuropatija uzrokovala je prekid liječenja kod 1% pacijenata, smanjenje doze kod 7% pacijenata, a odgodu primjene doze lijeka kod < 1% pacijenata. Kod pacijenata kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena do pojave periferne neuropatije iznosio je 9,1 sedmica od početka liječenja. Pacijenti kod kojih je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije primili su, prije prekida primjene jednog ili više lijekova, kombiniranu terapiju ADCETRIS+CHP (A+CHP) s medijanom broja primijenjenih doza koji je iznosio 5.
Među pacijentima kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena od kraja liječenja do posljednje posjete iznosio je oko 177 sedmica. Pri posljednjem posjetu 64% pacijenata kod kojih se pojavila periferna neuropatija prijavilo je povlačenje ili poboljšanje simptoma periferne neuropatije. Medijan vremena od pojave do povlačenja ili poboljšanja simptoma periferne neuropatije iznosio je 19,0 sedmica (u rasponu od 0 do 205 sedmica).

Reakcije povezane sa infuzijom

Monoterapija

Reakcije povezane sa infuzijom (IRR) kao što su glavobolja, osip, bol u leđima, povraćanje, žmarci, mučnina, dispneja, pruritus i kašalj, prijavljene su kod 13% pacijenata.

Anafilaktičke reakcije su prijavljivane kao neželjena djelovanja (vidjeti dio 4.4). Simptomi anafilakse mogu uključivati, ali nisu ograničeni na: urtikariju, angioedem, hipotenziju i bronhospazam.

Kombinirana terapija

Reakcije povezane s infuzijom, kao što su glavobolja, osip, bol u leđima, povraćanje, zimica, mučnina, dispneja, pruritus, kašalj, bol na mjestu primjene infuzije i pireksija, prijavljene su kod 8% pacijenata. Zabilježene su anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4). Simptomi anafilaktičke reakcije mogu uključivati, ali nisu ograničeni na urtikariju, angioedem, hipotenziju i bronhospazam.

Imunogeničnost

U kliničkim ispitivanjima pacijenti su periodički ispitivani na antitijela na brentuksimab vedotin osjetljivim elektrokemiluminiscentnim imunotestom. Viša incidencija reakcija povezanih s infuzijom opažena je kod pacijenata sa stalno pozitivnim antitijelima na brentuksimab vedotin u odnosu na pacijente kod kojih su antitijela na brentuksimab vedotin bila prolazno pozitivna ili negativna.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Prisustvo antitijela na brentuksimab vedotin nije koreliralo sa klinički značajnim smanjenjem razine brentuksimab vedotina u serumu, te nije rezultiralo smanjenjem efikasnosti brentuksimab vedotina. Dok prisustvo antitijela na brentuksimab vedotin ne mora nužno uzrokovati razvoj reakcija vezanih za infuziju, veća incidenca takvih reakcija je zabilježena kod perzistentno ADA-pozitivnih pacijenata u odnosu na prolazno ADA-pozitivne pacijente, dok kod ADA-negativnih pacijenata nije primjećena promjena incidence.

Kod pedijatrijskih pacijenata koji su potvrđeno bili pozitivni na protutijela na lijek pokazao se trend povećanog klirensa brentuksimab vedotina. Niti jedan pacijent u dobi <12 godina (0 od 11) nije postao trajno pozitivan na protutijela na lijek, dok su trajno pozitivna na protutijela na lijek postala 2 pacijenta u dobi ≥12 godina (2 od 23).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost je procijenjena u ispitivanju faze 1/2 kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 7 do 17 godina (n = 36) s relapsom ili refraktornim (r/r) oblikom HL a i sALCL a (vidjeti dio 5.1). U ovom ispitivanju provedenom na 36 pacijenta nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja.

Starije osobe

Monoterapija

Sigurnosni profil lijeka kod starijih pacijenata je bio konzistentan s onim kod odraslih pacijenata.

Kombinirana terapija

Incidencija štetnih događaja kod starijih pacijenata, (≥ 60 godina; n = 186[21%]) bila je slična u svim terapijskim režimima. Ozbiljniji štetni događaji i prilagodbe doziranja (uključujući odgodu doze, smanjenje doze i prekid liječenja) bile su češće prijavljene kod starijih osoba u usporedbi s ukupnom ispitivanom populacijom. Starija dob bila je čimbenik rizika za razvoj febrilne neutropenije kod pacijenata u oba režima liječenja. Kod starijih pacijenata koji su primili primarnu profilaksu sa G CSF incidencija neutropenije i febrilne neutropenije bila je niža u usporedbi s pacijentima koji nisu primili primarnu profilaksu sa G CSF.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Nema poznatog protuotrova za tretman predoziranja lijekom ADCETRIS. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo nadzirati, pratiti pojavu neželjenih djelovanja, naročito neutropenije, te započeti suportivni tretman (vidjeti dio 4.4).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastične supstance; druge antineoplastične supstance; monoklonalna antitijela

ATC kod: L01FX05

ADCETRIS (brentuksimab vedotin) je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Brentuksimab vedotin je konjugat antitijela i lijeka (ADC – antibody drug conjugate) koji dostavlja antineoplatičnu supstancu, što kao rezultat ima selektivnu apoptopičnu smrt tumorskih stanica sa ekspresijom membranskog proteina CD30. Pretklinički podaci govore da je biološka aktivnost brentuksimab vedotina posljedica procesa koji se događa u više koraka. Vezivanje konjugata za CD30 protein na površini stanice inicira ulazak ADC-CD30 kompleksa u stanicu, te prenos u lizosomalni odjeljak unutar stanice. U stanici, jedini definirani aktivni princip, MMAE, se oslobađa proteolizom. Vezivanje MMAE za tubulin narušava mrežu mikrotubula unutar stanice, inducira prekid staničnog ciklusa i rezultira apoptopičnom smrću tumorske stanice sa ekspresijom CD30 membranskog proteina.

Kod klasičnog HL, sALCL i podtipova CTCL-a (uključujući MF i pcALCL) prisutna je ekspresija CD 30 kao antigena na površini njihovih malignih ćelija. Ova ekspresija je nezavisna od stadija bolesti, vrste terapije ili statusa transplanta. Ove karakteristike čine CD30 metom terapeutske intervencije. Zbog mehanizma djelovanja koji je ciljano usmjeren na CD30, brentuksimab vedotin ima mogućnost da prevlada hemorezistenciju obzirom da je ekspresija CD30 dosljedna u pacijenata koji su refraktorni na terapiju sa više preparata, neovisno od statusa prethodnog transplanta. Mehanizam djelovanja brentuksimab vedotina koji je ciljano usmjeren na CD30, dosljedna ekspresija CD30 kod klasičnog HL, sALCL i CD30+ CTCL i terapijski spektar, te klinički dokazi kod maligniteta pozitivna na CD30 nakon nekoliko vrsta terapije, daju biološki racional za njegovu upotrebu kod pacijenata se relapsom i refraktornim klasičnim HL, sALCL, sa ili bez prethodnog ASCT i sa CD30+ CTCL-om nakon najmanje 1 prethodnog sistemskog liječenja. Nisu isključeni doprinosi mehanizmu djelovanja od strane drugih antitijela sličnih funkcija.

Farmakodinamički efekti

Srčana elektrofiziologija

Četrdesetšest (46) pacijenata sa hematološkim malignitetima koji su imali ekspresiju CD30 bilo je moguće procijeniti od ukupno 52, koji su primali 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svake 3 sedmice kao dio faze 1, multicentrične studije sigurnosti za srce sa samo jednom grupom pacijenata, otvorenog tipa. Primarni cilj bio je da se procijeni učinak bretuksimab vedotina na srčanu ventrikularnu repolarizaciju a predefinisana primarna analiza bila je promjena QT cod osnovne vrijednosti preko multiplih vremenskih tačaka u ciklusu 1.

Gornji interval povjerenja od 90% oko srednje vrijednosti učinka na QTc bio je manji od 10 msec kod vremenskih tačaka nakon osnovne vrijednosti ciklusa 1 i ciklusa 3. Ovi podaci ukazuju na odsustvo klinički značajnih prolongiranja QT intervala kao posljedice primjene brentuksimab vedotina u dozi od 1,8 mg/kg svake 3 sedmice kod pacijenata sa malignitetima koji imaju prisutnu ekspresiju CD30.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Klinička efikasnost i sigurnost

Hodgkinov limfom

Ispitivanje C25003

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS ocijenjeni su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju s dvije skupine na 1334 pacijenta s prethodno neliječenim, uznapredovalim HL, u kombinaciji s kemoterapijom (doksorubicin [A], vinblastin [V] i dakarbazin [D] [AVD]). Svi pacijenti imali su histološki potvrđenu CD30 pozitivnu bolest. Šezdeset dva posto pacijenata imalo je ekstranodalnu bolest. Od 1334 pacijenta, 664 je randomizirano u skupinu koja je primala ADCETRIS + AVD, a 670 je randomizirano na ABVD (doksorubicin [A], bleomicin [B], vinblastin [V] i dakarbazin [D]) i stratificirano po broju rizičnih čimbenika prema Međunarodnom projektu za procjenu prognostičkih faktora (International Prognostic Factor Project - IPFP) i regijama. Pacijenti su 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa primali 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS u obliku 30 minutne infuzije + doksorubicin 25 mg/m2, vinblastin 6 mg/m2 i dakarbazin 375 mg/m2. Medijan primljenih ciklusa bio je 6 (raspon 1 do 6 ciklusa). U tablici 6 sažete su početne karakteristike pacijenata i bolesti. Nije bilo značajnih razlika u karakteristikama pacijenata i bolesti između dva kraka ispitivanja.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tablica 6: Sažeti prikaz početnih karakteristika pacijenata i bolesti u ispitivanju faze 3 kod prethodno neliječenih pacijenata

Karakteristike pacijenata	ADCETRIS + AVD n=664	ABVD n=670
Medijan dobi (raspon)	35 godina (18-82)	37 godina (18-83)
Pacijenti u dobi ≥ 65 godina, n (%)	60 (9)	62 (9)
Spol, n (%)	378M (57) 286Ž (43)	398M (59) 272Ž (41)
ECOG status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Nedostaju podaci	0	2
Karakteristike bolesti		
Medijan vremena od dijagnoze HL-a do prve doze (raspon)	0,92 mj. (0,1-21,4)	0,89 mj. (0,0-81,4)
Stadij[a] bolesti pri dijagnozi HL-a, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nije primjenljivo	1 (<1)	1 (<1)
Nedostaju podaci	0	2 (<1)
Ekstranodalna bolest pri dijagnozi, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP[b] čimbenici rizika, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Zahvaćenost koštane srži u vrijeme dijagnoze ili uključivanja u ispitivanje, n (%)	147(22)	151 (23)
B simptomi[a], n (%)	400 (60)	381 (57)

[a] Određivanje stadija prema Ann Arbor

[b] IPFP = Međunarodni projekat za procjenu prognostičkih faktora

Primarna mjera ishoda ispitivanja C25003 je bilo modificirano preživljenje bez progresije bolesti (mPFS), prema skupini za neovisnu procjenu (IRF), definirano vremenom proteklim od randomizacije do progresije bolesti, smrti ili dokaza o nepotpunom odgovoru na terapiju (non CR) prema IRF nakon završetka primjene prve linije terapije, praćeno sljedećom antitumorskom terapijom. Trenutak modificiranog događaja bio je datum prve PET pretrage nakon završetka prve linije terapije koja je pokazala odsutstvo kompletnog odgovora (CR), definirano Deauvilleovim skorom ≥ 3. Medijan modificiranog PFS a prema IRF procjeni nije postignut u oba terapijska režima. Rezultati u skupini pacijenata s namjerom liječenja (ITT) pokazali su statističko poboljšanje u modificiranom PFS u za terapijski režim ADCETRIS+ AVD, uz stratificirani omjer rizika od 0,770 (95% CI, 0,603; 0,983, P = 0.035), što ukazuje na 23% manji rizik modificiranih PFS događaja pri primjeni režima ADCETRIS + AVD naspram terapije sa ABVD.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Unaprijed specificirana analiza mPFS u podgrupama prema stadiju bolesti pokazala je da su pacijenti u 4. stadiju imali veći učinak u usporedbi sa ITT populacijom., sa nestratificiranim omjerom rizika 0,71 (95% CI, 0,53; 0,96), što odgovara 29% manjem riziku od modificiranih PFS događaja pri primjeni režima ADCETRIS + AVD naspram terapije sa ABVD. U ITT populaciji bilo je 846 pacijenta (64%) sa 4. stadijem bolesti.

U Tablici 7 prikazani su rezultati djelotvornosti prema modificiranom PFS i ukupnom preživljenju (OS) u ITT populaciji i kod pacijenata s bolesti u 4. stadiju.

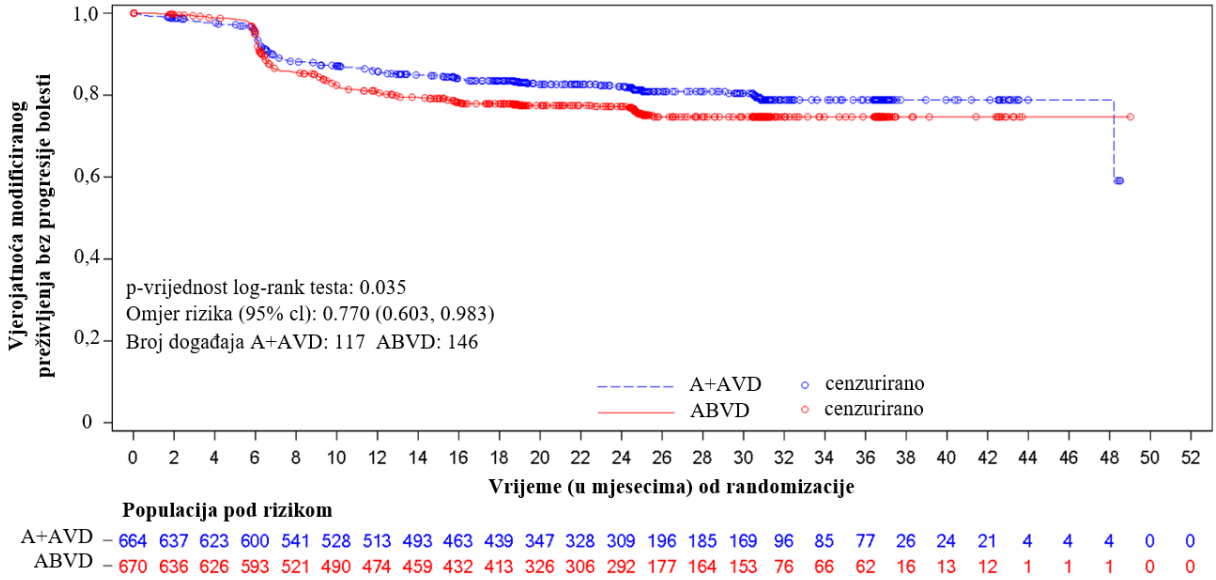
Tablica 7: Rezultati djelotvornosti kod prethodno neliječenih pacijenata s HL om liječenih sa 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD 1. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa (ITT i 4. stadij)

	Skupina pacijenata s namjerom liječenja (ITT)			Pacijenti s bolesti u 4. stadiju		
	ADCETRIS + AVD n=664	ABVD n=670	Stratificirani omjer rizika i p-vrijednost	ADCETRIS + AVD n=425	ABVD n=421	Nestratificirani omjer rizika i p-vrijednost[c]
Broj događaja (%)	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% CI [0,60; 0,98]) p-vrijednost= 0,035	77 (18)	102 (24)	0.71 (95% CI [0,53; 0,96]) p-vrijednost= 0,023
Procijenjena mPFS[a] prema IRF nakon 2 godine (%)	82,1 (95% CI [78,8; 85,0])	77.2 (95% CI [73,7; 80,4])		82,0 (95% CI [77,8; 85,5])	75,3 (95% CI [70,6; 79,3])	
Ukupno preživljenje[b] Broj smrtnih ishoda (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% CI [0,45; 1,18]) p-vrijednost= 0,199	14 (3)	26 (6)	0.51 (95% CI [0,27; 0,97]) p-vrijednost= 0,037

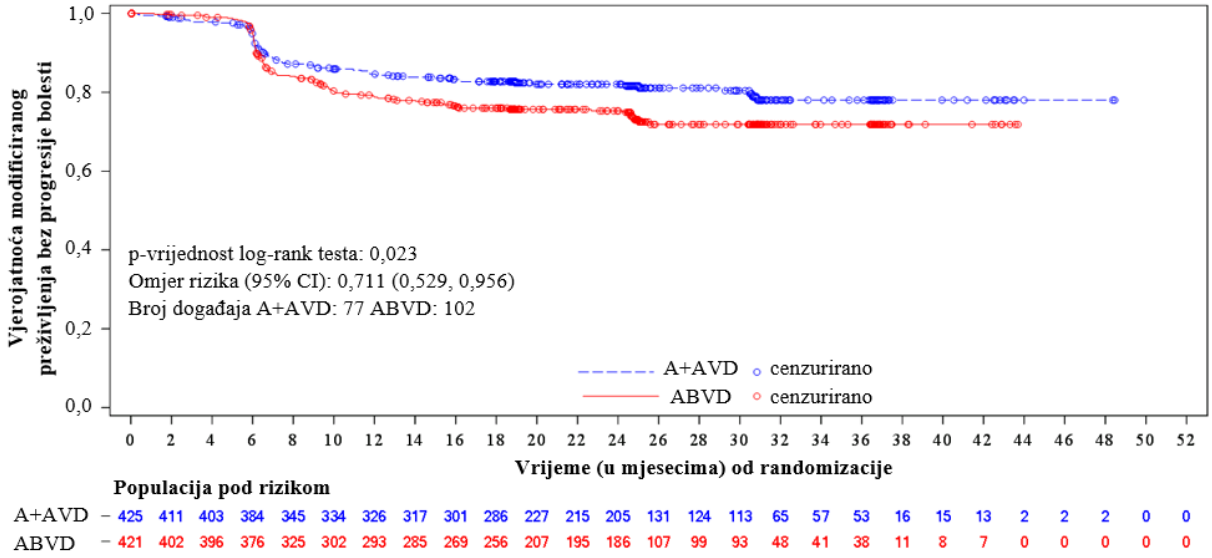
[a]U vrijeme analize, medijan mPFS razdoblja praćenja za oba terapijska režima je bio 24,6 mjeseci
[b]Podaci iz interim OS analize
[c]p-vrijednost za stadij IV bolesti nije prilagođena za multiplicitet.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Slika 1: Modificirano preživljenje bez progresije bolesti prema IRF u ITT populacji (ADCETRIS + AVD u usporedbi s ABVD)



Slika 2: Modificirano preživljavanje bez progresije bolesti prema IRF, kod bolesnika s bolesti u 4. stadiju (ADCETRIS + AVD u usporedbi s ABVD)



Ostale sekundarne mjere ishoda vezane uz djelotvornost, uključujući stopu CR i ORR na kraju primanja randomizirane terapije, stopu CR na kraju prve linije terapije, te stopu negativnih PET nalaza na kraju 2. ciklusa, trajanje odgovora (DOR), trajanje potpune remisije (DOCR), preživljenje bez znakova bolesti (DFS,) i preživljenje bez događaja (EFS), svi su pokazivali trend prednosti u korist liječenja s režimom ADCETRIS + AVD, i u ITT skupini i kod pacijenata s bolesti u 4. stadiju.

Unaprijed specificirane analize mPFS prema IRF provedene su unutar ITT populacije za podskupine prema starosnoj dobi, lokalizaciji. stadiju bolesti na početku liječenja, ekstranodalnoj zahvaćenosti na početku liječenja, broju IPFP rizičnih čimbenika, B simptomima na početku liječenja, PET ocjeni nakon 2.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

ciklusa, PET Deauvilleovom skoru nakon 2. ciklusa, te primitku alternativnih terapija iz prve linije (AFM). Analize su u većini podskupina pokazale konzistentan trend prema koristi za pacijente koji su primali ADCETRIS + AVD, u usporedbi s pacijentima koji su primali ABVD. Nije bilo značajne razlike u djelotvornosti ispitivanih terapijskih režima kod starijih pacijenata (pacijenti ≥ 60 [n = 186] [HR = 1.00, 95% CI (0,58; 1,72)] i ≥ 65 [n = 122] [HR = 1,01, 95% CI (0,53; 1,94)]) i pacijenti bez ekstranodalne bolesti (n = 445) (HR = 1,04; 95% CI [0,67; 1,62]).

Post hoc analize mPFS prema IRF u podskupinama pacijenata s bolesti u 4. stadiju provedene su prema starosnoj dobi, lokalizaciji, ekstranodalnoj proširenosti na početku liječenja, broju IPFP rizičnih čimbenika, B simptomima na početku liječenja, ECOG statusu na početku liječenja i spolu. Analize su u većini podskupina pokazale konzistentan trend prema koristi za pacijente koji su primali ADCETRIS + AVD, u usporedbi s pacijentima koji su primali ABVD. Kod pacijenata s bolesti u 4. stadiju sa zabilježenom ekstranodalnom bolesti ([n = 722] [HR = 0,69, 95% CI (0,50; 0,94)]) pokazana je mPFS korist (prema IRF). Kod pacijenata s bolesti u 4. stadiju bez zabilježene ekstranodalne proširenosti nije dokazana korist u vrijeme analize ([n = 85] [HR = 1,49; 95% CI (0,51; 4,31)]). Značaj ovog rezultata za pacijente sa HL u 4. stadiju bez ekstranodalne bolesti nije ustanovljen zbog malog broja pacijenata i niske stope događaja (14 događaja). Djelotvornost kod starijih pacijenata s bolesti u 4. stadiju u A + AVD terapijskoj skupini (pacijenti ≥ 60 [n = 118] [HR = 0,80; 95% CI (0,42; 1,53)] i ≥ 65 [n = 78] [HR = 0,78, 95% CI (0,36; 1,67)]) ostvarili su veću korist u usporedbi sa starijim pacijentima u ITT skupini.

Naknadnu kemoterapiju spasa (n = 66) i kemoterapiju s visokim dozama i transplantaciju (n = 36) je u ITT skupini primilo 33% manje pacijenata koji su koristili ADCETRIS + AVD u usporedbi sa skupinom koja je liječena ABVD om (n = 99 i n = 54). U skupini pacijenata s bolesti u 4. stadiju, naknadnu kemoterapiju spasa primilo je 35% manje pacijenata (n = 45) koji su koristili ADCETRIS + AVD u usporedbi s pacijentima koji su koristili ABVD (n = 69), a kemoterapiju s visokim dozama i transplantaciju primilo je 22% manje pacijenata (n = 29) koji su koristili ADCETRIS + AVD u usporedbi s pacijentima koji su koristili ABVD (n = 37).

Upitnik o kvaliteti života s 30 pitanja Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC QLQ C30) nije pokazao klinički značajnu razliku između dva terapijska režima u ITT skupini i kod pacijenata s bolesti u 4. stadiju.

Ispitivanje SGN35-005

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS ocijenjeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju s 2 skupine kod 329 pacijenata s HL om s rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a. Pacijenti s poznatom cerebralnom/meningealnom bolesti, uključujući anamnezu PML a, bili su isključeni iz ispitivanja. Vidjeti Tablicu 8 za karakteristike pacijenata. Od 329 pacijenata, njih 165 randomizirano je u skupinu liječenja, a 164 u skupinu primanja placeba. U ispitivanju su pacijenti trebali primiti svoju prvu dozu nakon oporavka od ASCT a (između 30 45 dana od ASCT a). Pacijenti su liječeni s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS ili odgovarajućeg placeba intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u do 16 ciklusa.

Kriterij za uključenje pacijenata bio je postojanje najmanje jednog od sljedećih rizičnih čimbenika:

- HL koji je refraktoran na prvu liniju liječenja
- Relapsni ili progresivni HL koji se dogodio < 12 mjeseci od završetka prve linije liječenja
- Ekstranodularna zahvaćenost u vrijeme relapsa prije ASCT a, uključujući ekstranodularno širenje nodularnih tvorbi u susjedne vitalne organe

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tablica 8: Sažetak početnih karakteristika pacijenata i bolesti u ispitivanju faze 3 HL a nakon ASCT a

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

a. Za refraktornu bolest ili nakon progresije ili relapsa nakon prve linije liječenja.
b. Čimbenici stratifikacije prilikom randomizacije.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 9. Primarni ishod PFS a je dosegnut i pokazala se razlika medijana PFS a od 18,8 mjeseci u korist skupine s liječenjem.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s HL om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT a, liječenih s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS svake 3 sedmice

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratificirani omjer hazarda
Preživljenje bez progresije bolesti[a]	**Medijan po IRF-u**		
	42,9 mjeseci (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 mjeseci (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratificirani log-rang test p=0,001
	Medijan po ispitivaču-		
	Nije postignut (95% CI [26,4; -])	15,8 mjeseci (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70])[b]
Ukupno preživljenje	**Broj smrtnih slučajeva (%)**		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97]

a. U vrijeme primarne analize medijan vremena praćenja za obje skupine bio je 30 mjeseci (raspon, 0 do 50).
b. Stratificirani log rang test nije učinjen za PFS po ispitivaču

Provedene su unaprijed određene analize podskupina za PFS po IRF u po najboljim odgovorima pacijenata na terapiju spasa prije ASCT a, statusu HL a nakon prve linije liječenja, dobi, spolu, početnoj težini, početnom ECOG funkcionalnom statusu, broju liječenja prije ASCT a, zemljopisnom području, statusu PET snimanja prije ASCT a, statusu B simptoma nakon neuspjeha liječenja prve linije i statusu ekstranodularne bolesti prije ASCT a. Analize su pokazale dosljedan trend prema koristi za pacijente koji su primali ADCETRIS u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo, s izuzetkom pacijenata starosti ≥ 65 godina (n=8).

Nisu zapažene razlike u kvaliteti života između skupine koja je primala liječenje i skupine koja je primala placebo. Analiza korištenja medicinskih resursa (engl. Medical resource utilization, MRU) pokazala je da je broj hospitalizacija i ambulantnih posjeta, kao i radnih dana/ostalih aktivnosti propuštenih od strane pacijenta i njegovatelja bio niži kod lijeka ADCETRIS u usporedbi s placebom kod pacijenata s HL om s povećanim rizikom od relapsa.

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

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Post hoc analiza čimbenika rizika

Provedene su post hoc analize kako bi se ocijenio utjecaj povećanog rizika (broja rizičnih čimbenika) na kliničku korist (Tablica 10). Reprezentativni čimbenici rizika za te analize bili su:

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

Rezultati ovih post hoc analiza sugeriraju povećanu kliničku korist kod pacijenata s dva ili više rizičnih čimbenika, ali ne i razliku temeljenu na bilo kojem od pojedinačnih rizičnih čimbenika. Kod pacijenata s jednim rizičnim čimbenikom za relaps ili progresiju bolesti nije zapažena korist u smislu PFS a ili OS a.

Tablica 10: Sažetak PFS a po IRF u i OS a po broju čimbenika rizika u ispitivanju faze 3 HL a nakon ASCT a

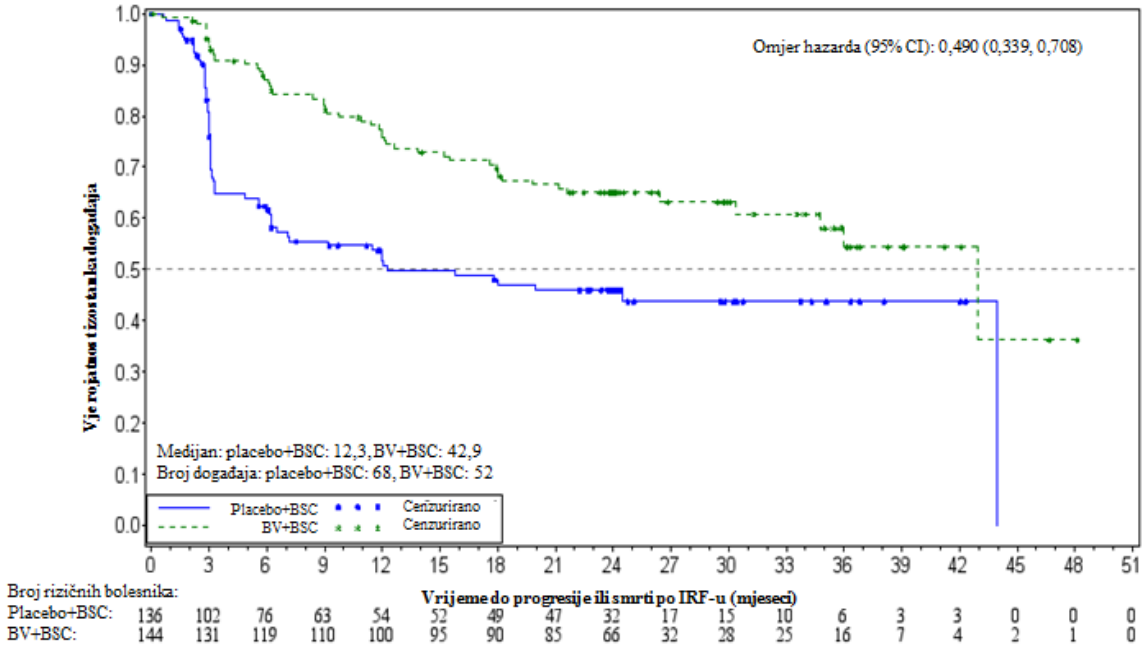
Preživljenje bez progresije bolesti po IRF-u						
	Broj čimbenika rizika = 1		**Broj čimbenika rizika ≥ 2**		**Broj čimbenika rizika ≥ 3**	
	ADCETRIS n = 21	**Placebo n = 28**	**ADCETRIS n = 144**	**Placebo n = 136**	**ADCETRIS n = 82**	**Placebo n = 84**
Broj pacijenata s progresijom bolesti ili smrću[a] (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratificirani omjer hazarda	1,65 (95% CI [0,60; 4,55])[b]		0,49 (95% CI [0,34; 0,71])		0,43 (95% CI [0,27; 0,68])	
Ukupno preživljenje						
	Broj čimbenika rizika = 1		**Broj čimbenika rizika ≥ 2**		**Broj čimbenika rizika ≥ 3**	
	ADCETRIS n = 21	**Placebo n = 28**	**ADCETRIS n = 144**	**Placebo n = 136**	**ADCETRIS n = 82**	**Placebo n = 84**
Broj smrtnih slučajeva[c] (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratificirani omjer hazarda	7,94 (95% CI [0,93; 68,06])[b]		0,94 (95% CI [0,53; 1,67])		0,92 (95% CI [0,45; 1,88])	

a. Smrt bez prethodne progresije ili više od jednog propuštenog posjeta procjene.
b. Označava rezultate nestratificirane analize.
c. Slučajevi se odnose na smrt bilo kojeg uzroka.

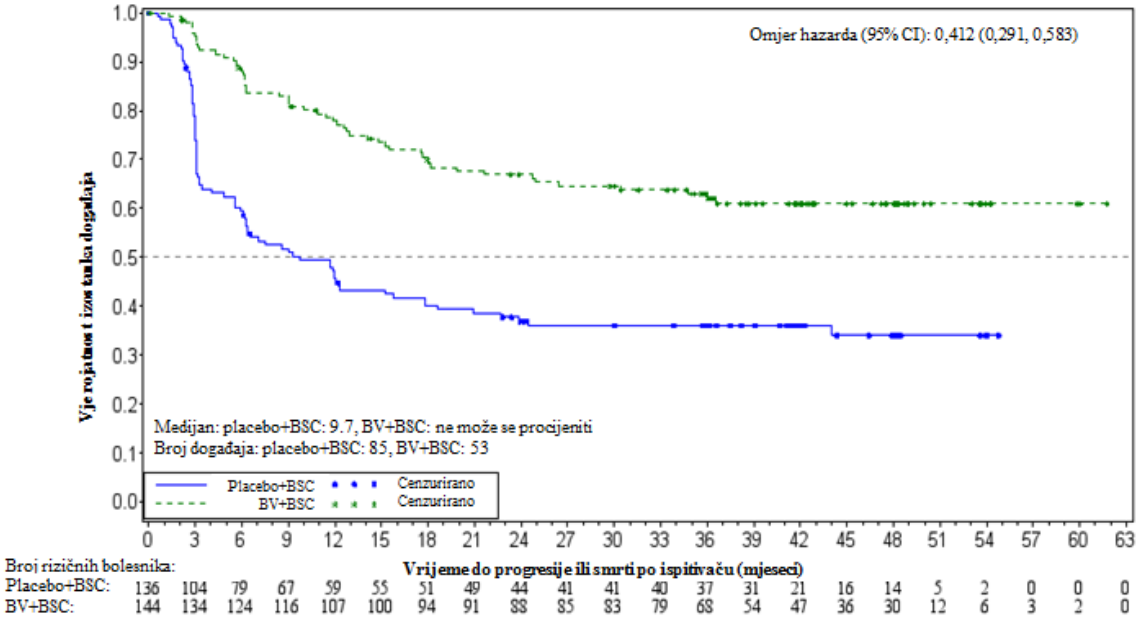
Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

U vrijeme ažurirane analize (nakon 3 godine praćenja) za pacijente s 2 ili više rizičnih čimbenika omjer hazarda za PFS po IRF u bio je 0,49 (95% CI [0,34; 0,71]), a omjer hazarda za PFS po ispitivaču bio je 0,41 (95% CI [0,29; 0,58]) (vidjeti slike 3 i 4).

Slika 3: Kaplan Meierova krivulja PFS a po IRF u u bolesnika s brojem čimbenika rizika ≥ 2



Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a po ispitivaču u bolesnika s brojem čimbenika rizika ≥ 2



Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Ispitivanje SG035-0003

Efikasnost i sigurnost ADCETRISa kao samostalnog preparata procijenjanena je u multicentričnoj pivot studiji otvorenog tipa kod 102 pacijenta sa relapsirajućim ili refraktornim oblikom HL-a. Vidjeti tabelu 9 u kojoj je pregled osnovnih karakteristika pacijenata i oboljenja.

Tabela 11: Sažetak karakteristika pacijenata i bolesti na osnovnoj razini u studiji faze 2 relapsnog ili refraktornog HL-a

Karakteristike pacijenta	N=102
Prosjek starosne dobi u godinama (opseg)	31 godina (15-77)
Spol	48M (47%) / 54F (53%)
Status ECOG	
0	42(41%)
1	60 (59%)
Prethodna ASCT	102 (100%)
Prethodni režimi hemoterapije	3.5 (1-13)
Vrijeme od ASCT do prvog post-transplantacijskog relapsa	6.7 mo (0-131)
Histološki potvrđena bolest sa ekspresijom CD30	102 (100%)
Karakteristike bolesti	
Primarno refraktorna na prvu liniju terapije[a]	72 (71%)
Refraktorna na zadnju terapiju	43 (42%)
Početni B simptomi	35 (33%)
Stadij III pri inicijalnoj dijagnozi	27 (26%)
Stadij IV pri inicijalnoj dijagnozi	20 (20%)

[a] Primarna refraktorna HL definisana je kao nemogućnost postizanja potpune remisije do, ili progresije u toku 3 mjeseca nakon kompletiranja FRONTLINE terapije.

Osamnaest (18) pacijenata (18%) primilo je 16 ciklusa ADCETRISa; medijan primljenih ciklusa je bio 9 (u opsegu od 1 do 16).

Odgovor na terpaiju sa brentuksimab vedotinom bio je procijenjen od strane Nezavisne ustanove za procjenu (IRF - Independent Review Facility) koristeći revidirani kriterij odgovora za maligni limfom (Cheson, 2007). Odgovor na liječenje procijenjen je na osnovu spiralnog CT-a grudi, vrata, abdomena i pelvisa; PET skena i kliničkih podataka. Procjene odgovora provedena su pri ciklusima 2, 4, 7, 10, 13 i 16, sa PET skenom kod ciklusa 4 i 7.
Objektivni stupanj odgovora (ORR – Objective Response Rate) prema procjeni IRF-a bio je 75% (76 od 102 u grupi pacijenta predviđenih za liječenje [ITT – Intent to Treat skupina]) a smanjenje tumora je postignuto kod 94% pacijenata. Potpuna remisija (CR-Complete Remission) postignuta je u 33% (34 od 102 pacijenta u ITT skupini). Prosječno ukupno preživljavanje (OS-median overall survival) je 40.5 mjeseci (prosječno vrijeme posmatranja (vrijeme do smrti ili do posljednjeg kontakta) od prve doze bilo je 35.1 mjeseci, u rasponu 0d 1.8 do 72.9+ mjeseci). Procijenjena stopa petogodišnjeg ukupnog preživljavanja bila je 41% (95% CI [31%, 51%]). Procjene istraživača bile su generalno dosljedne u odnosu na nezavisne preglede skenova. Od pacijenata koji su bili liječeni, 8 njih koji su imali odgovor na terapiju nastavili su sa terapijom alogenskim SCT. Za više rezultata efikasnosti vidjeti Tabelu 12.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tabela 12: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim Hodgkin-ovim limfomom koji su liječeni sa 1,8 mg/kg ADCETRISa svake 3 sedmice

Najbolji klinički odgovor (N=102)	IRF N (%)	95% CI
Objektivni stupanj odgovora (CR + PR)	76 (75)	64.9, 82.6
Potpuna remisija (CR)	34 (33)	24.3, 43.4
Djelimična remisija (PR)	42 (41)	NA
Stupanj kontrole oboljenja (CR+PR+ SD)	98 (96)	90.3, 98.9
Trajanje odgovora	**Median prema IRF**	**95% CI**
Objektivni stupanj odgovora (CR + PR)[a]	6.7 mjeseci	3.6, 14.8
Potpuna remisija (CR)	Nije postignut	10.8, NE[b]
Sveukupno preživljavanje	**Median**	**95% CI**
Median	40.5 mjeseci	28.7, NE
Procijenjena stopa 5-godišnjeg OS	41%	31%, 51%

[a] Raspon DOR bio je 1.2+ mjeseci do 26.1+ mjeseci a prosječno vrijeme praćenja od prve doze za pacijente koji postigli objektivni odgovor (OR) prema IRF bio je 9.0 mjeseci.
[b] Nije moglo biti procijenjeno.

Pojašnjavajuća analiza provedena među pacijentima pokazala je da je približno 64% HL pacijenata liječenih ADCETRISom u okviru kliničke studije SG035-0003, imalo poboljšanje kliničke koristi mjereno u odnosu na duži period preživljavanja bez progresije (PFS – Progression Free Survival) u odnosu na njihovu najskoriju prethodnu vrstu terapije.

Od 35 pacijenata (33%) koji su na osnovnoj razini imali B simptome, 27 pacijenata (77%) imalo je razrješenje svih B simptoma tokom prosječnog vremena od 0.7 mjeseci od inicijacije brentuksimab vedotina.

Podaci za pacijente s HL koji nisu kandidati za transplantiranje matičnih stanica (SCT)

Ispitivanje C25007

Ispitivanje faze 4 s jednom grupom provedeno je kod pacijenata s relapsom ili refraktornim HL (n=60) koji su primili barem jednu prethodnu hemoterapiju, a u vrijeme početka liječenja ADCETRISom nisu smatrani kandidatima za transplanaciju matičnih stanica ili hemoterapiju s kombinacijom citostatika. Medijan broja ciklusa bio je 7 (u rasponu od 1 do 16 ciklusa). Pacijenti su liječeni s 1,8 mg/kg ADCETRISa svake 3 sedmice. Objektivna stopa odgovora po IRF-u u populaciji ITT bila je 50% (95% CI, 37; 63%). Najbolji ukupni odgovor CR prijavljen je kod 7 pacijenata (12%); PR je prijavljen kod 23 pacijenta (38%). Među tih 30 pacijenata, medijan vremena do odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do PR-a ili CR-a, ovisno koji je nastupio prije, bio je 6 sedmica (u rasponu od 5 do 39 sedmica). Medijan vremena do najboljeg ukupnog odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do kliničkog najboljeg odgovora CR-a ili PR-a, bio je 11 sedmica (u rasponu od 5 do 60 sedmica). Dvadeset osam pacijenata (47%) podvrgnuto je transplantaciji matičnih stanica nakon medijana od 7 ciklusa liječenja ADCETRISom (u rasponu od 4 do 16 ciklusa). Trideset dva pacijenta (53%) kojima nisu kasnije transplantirane matične stanice također je primilo medijan od 7 ciklusa ADCETRISa (u rasponu od 1 do 16 ciklusa).

Od 60 pacijenata u ispitivanju, 49 pacijenata (82%) primilo je >1 prethodno liječenje zbog raka, a 11 pacijenata (18%) primilo je 1 prethodno liječenje zbog raka. Po IRF-u, objektivna stopa odgovora bila je 51% (95% CI [36%, 66%]) za pacijente koji su primili >1 prethodno liječenje zbog raka, a 45% (95% CI [17%, 77%]) za pacijente koji su primili 1 prethodno liječenje zbog raka. Kod pacijenata koji su primili >1 prethodno liječenje zbog raka najbolji ukupni odgovor CR prijavljen je za 6 pacijenata (12%); PR je prijavljen kod 19 pacijenata (39%). Za pacijente koji su primili 1 prethodno liječenje zbog raka CR je prijavljen kod 1 pacijenta (9%), a PR je prijavljen kod 4 pacijenta (36%). Od 49 pacijenata koji su primili >1 linije prethodnog liječenja, kod 22 pacijenta (45%) su kasnije transplantirane matične stanice; od 11 pacijenata koji su primili 1 prethodno liječenje, kod 6 pacijenata (55%) su kasnije transplantirane matične stanice.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Podaci su prikupljani od pacijenata (n=15) u studijama povećanja doze i kliničke farmakologije u okviru faze 1 i od pacijenata (n=26) u NPP, sa relapsnim ili refraktornim HL koji nisu primili ASCT i koji su liječeni sa 1.8 mg/kg ADCETRISa svake 3 sedmice.

Osnovne karakteristike pacijenata pokazale su neuspjeh prethodnih režima hemoterapije (prosjek od 3 sa rasponom od 1 do 7) prije prve primjene ADCETRISa. Pedesetdevet procenata (59%) pacijenata bili su u uznapredovalom stadiju bolesti (III ili IV stepen) pri inicijalnoj dijagnozi.

Rezultati ovih studija faze 1 i iskustva iz NPP pokazala su da se kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim HL bez prethodne ASCT, mogu postići klinički značajni odgovori, što je i pokazano objektivnim stupnjem odgovora utvrđenog od strane ispitivača od 54% i stupnjem potpune remisije od 22% nakon prosječno 5 ciklusa ADCETRISa.

Ispitivanje SGN35-006 (ispitivanje ponovnog liječenja)

Djelotvornost ponovnog liječenja kod pacijenata koji su prethodno postigli odgovor (CR ili PR) na liječenje ADCETRISom ocijenjena je u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 2. Dvadeset pacijenata sa relapsirajućim ili refraktornim oblikom HL-a primilo je početnu dozu od 1.8 mg/kg, a jedan pacijent primio je početnu dozu od 1.2 mg/kg lijeka ADCETRIS primjenjenog intraveski tijekom 30 minuta svake 3 sedmice. Medijan broja ciklusa iznosio je 7 (raspon od 2 do 37 ciklusa). Od 20 pacijenata sa HL-om koji su se mogli ocijeniti, njih 6 (30%) postiglo je potpunu remisiju (CR), a 6 (30%) je postiglo djelomičnu remisiju (PR) što čini stopu objektivnog odgovora od 60%. Medijan trajanja odgovora iznosio je 9.2 mjeseci kod pacijenata kod ojih je postignut objektivni odgovor (CR+PR), odnosno 9.4 mjeseci kod pacijenata kod kojih je postignuta potpuna remisija (CR).

Sistemski anaplastični limfom velikih stanica (sALCL)

Ispitivanje SGN35-014

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS ocijenjeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju s dvostrukim placebom kod 452 pacijenta s prethodno neliječenim CD30+ PTCL-om u kombinaciji s ciklofosfamidom [C], doksorubicinom [H] i prednizonom [P] (CHP). Za uključivanje u ispitivanje bila je nužna ekspresija CD30 ≥ 10% po imunohistokemijskoj analizi. Uključeni su samo pacijenti s CD30 + PTCL-om koji su bili prihvatljivi za režim temeljen na ciklofosfamidu [C], doksorubicinu [H], vinkristinu [O] i prednizonu [P] (CHOP).
Kombinacija ADCETRIS + CHP nije ispitana za sve podtipove PTCL-a. Vidjeti tablicu 13 u kojoj su navedeni uključeni podtipovi PTCL-a. Od 452 pacijenta, 226 je nasumično odabrano za liječenje lijekom ADCETRIS + CHP, a 226 pacijenata nasumično je odabrano za liječenje lijekom CHOP. Randomizacija je stratificirana ALK-pozitivnim sALCL-om u odnosu na sve ostale podtipove i rezultatom Međunarodnog prognostičkog indeksa (engl. International Prognostic Indeks, IPI). Pacijenti su liječeni s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS koji se daje kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa + CHP (ciklofosfamid 750 mg/m2 svake 3 sedmice i.v. infuzijom; doksorubicin 50 mg/m2 svake 3 sedmice i.v. infuzijom; i prednizon 100 mg od 1. do 5. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa, peroralno) u trajanju od 6 do 8 ciklusa. Medijan broja primljenih ciklusa bio je 6 (raspon, 1 do 8 ciklusa); 70% pacijenata dobilo je 6 ciklusa liječenja, a 18% paciejnata 8 ciklusa liječenja. U tablici 13 navodi se sažeti prikaz početnih karakteristika pacijenata i bolesti.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tablica 13: Sažeti prikaz početnih karakteristika bolesnika i bolesti u ispitivanju faze 3 kod pacijenata s prethodno neliječenim PTCL-om (ITT i sALCL)

	ITT Populacija		sALCL Populacija[b]	
Karakteristike pacijenata	**ADCETRIS + CHP n=226**	**CHOP n=226**	**ADCETRIS + CHP n=162**	**CHOP n=154**
Medijan dobi (raspon)	58.0 (18-85)	58.0 (18-83)	55.0 (18-85)	54.0 (18-83)
Pacijenti u dobi ≥ 65 godina (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Muški spol, 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)
Karakteristike bolesti				
Dijagnoza, prema lokalnoj procjeni, n (%)[a]				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-pozitivno	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativno	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Periferni limfom T-stanica (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimunoblastični limfom T-stanica (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Leukemija / limfom T-stanica odraslih (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Enteropatski limfom T-stanica (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Medijan vremena od dijagnoze do prve doze, u mjesecima (raspon)	0.8 (0, 19)	0.9 (0, 10)	0.8 (0, 19)	0.9 (0, 10)
Stadij bolesti pri početnoj dijagnozi PTCL-a, n (%)				
Stadij I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadij II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadij III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadij IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Rezultat IPI-ja				
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)
Ekstranodularna zahvaćenost u vrijeme dijagnoze, n (%)				
≤ 1 mjesto	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
>1 mjesto	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Početna biopsija koštane srži - zahvaćenost limfoma, n (%)				
Da	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Ne	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Prema klasifikaciji WHO-a iz 2008. g..
b. Za bolesnike s lokalno dijagnosticiranim sALCL-om.

NOS (engl. not otherwise specified) = nespecificirani.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju SGN35-014 bio je PFS prema IRF-u, definirana kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prve evidencije progresivne bolesti, smrti zbog bilo kojeg uzroka ili primanja naknadne antitumorske terapije za liječenje rezidualne ili progresivne bolesti, ovisno o tome što se prvo pojavi. Primanje konsolidacijske radioterapije nakon liječenja, kemoterapije nakon liječenja u svrhu mobilizacije perifernih matičnih stanica ili konsolidacijska autologna ili alogenska transplantacija matičnih stanica nisu se smatrali progresijom bolesti ili započinjanjem nove antitumorske terapije. Ključne sekundarne mjere ishoda uključuju PFS prema IRF-u za bolesnike s centralno potvrđenim sALCL-om, stopom CR-a prema IRF-u nakon završetka liječenja u sklopu ispitivanja, OS-om i ORR-om prema IRF-u nakon završetka liječenja u sklopu ispitivanja koji su testirani prema postupku ispitivanja s fiksnim redoslijedom nakon statističkog značaja PFS-a prema IRF-u. Ispunjene su primarna mjera ishoda i zaštićene od grešaka tipa alfa, ključne sekundarne mjere ishoda, koje su hijerarhijski ocijenjene. Medijan PFS-a prema IRF-u za ITT populaciju iznosio je 48,2 mjeseca u skupini ADCETRIS + CHP u odnosu na 20,8 mjeseci u skupini CHOP. Stratificirani omjer hazarda bio je 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93; p = 0,011), što ukazuje na 29% smanjenje rizika od PFS događaja za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om. Za ukupno preživljenje stratificirani omjer hazarda bio je 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95, p = 0,024), a smanjenje rizika od OS događaja za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om iznosilo je 34%. PFS prema IRF-u za bolesnike s centralno potvrđenim sALCL-om bila je unaprijed određena ključna sekundarna mjera ishoda. Medijan PFS-a prema IRF-u iznosio je 55,7 mjeseci u skupini ADCETRIS + CHP u odnosu na 54,2 mjeseci u skupini CHOP. Stratificirani omjer hazarda bio je 0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), što je kompatibilno sa statistički značajnim smanjenjem rizika od pojave PFS događaja za 41% za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om (p-vrijednost = 0,003), vidjeti sliku 6 i tablicu 14. Za bolesnike s lokalno dijagnosticiranim sALCL-om izvršene su analize podskupina. Za ukupno preživljenje stratificirani omjer hazarda bio je 0,54 (95% CI: 0,34; 0,87), a smanjenje rizika od OS događaja za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om iznosilo je 46%, vidjeti sliku 7. Na kraju liječenja stopa CR-a prema procjeni IRF-a bila je 71,0% za bolesnike u skupini ADCETRIS+CHP u usporedbi s 53,2% za bolesnike u skupini CHOP s razlikom od 17,7% (95% CI: 7,2%; 28,3%). Na kraju liječenja stopa ORR-a prema procjeni IRF-a bila je 87,7% za bolesnike u skupini ADCETRIS+CHP u usporedbi s 70,8% za bolesnike u skupini CHOP s razlikom od 16,9% (95% CI: 8,1%; 25,7%). U podskupini bolesnika s ALK+ sALCL i ALK- sALCL stratificirani omjer hazarda za PFS prema IRF-u bio je 0,29 (95% CI: 0,11; 0,79) odnosno 0,65 (95% CI: 0,44; 0,95).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tablica 14: Rezultat djelotvornosti kod pacijenata s prethodno neliječenim sALCL-om koji dobivaju 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS 1. dana u 3-tjednom ciklusu

	ADCETRIS + CHP n=162[a]	CHOP n=154[a]
PFS prema IRF-u		
Broj pacijenata sa PFS događajem, n (%)	56 (34)	73 (48)
Medijan PFS, mjeseci (95% CI)	55.66 (48.20, NE)	54.18 (13.44, NE)
Omjer hazarda (95% CI)[b]	0.59 (0.42, 0.84)	
p-vrijednost[c]	0.0031	
Procijenjeni PFS (95% CI)[d] za:		
6 mjeseci	88.0% (81.8%, 92.2%)	68.4% (60.3%, 75.2%)
12 mjeseci	78.7% (71.4%, 84.4%)	60.3% (51.9%, 67.6%)
24 mjeseci	68.4% (60.4%, 75.2%)	53.9% (45.5%, 61.5%)
36 mjeseci	65.5% (57.1%, 72.7%)	50.2% (41.6%, 58.1%)
OS[e]		
Broj smrti (%)	29 (18)	44 (29)
Medijan OS-a, mjeseci (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Omjer hazarda (95% CI)[b]	0.54 (0.34, 0.87)	
p-vrijednost[c, f]	0.0096	
Stopa CR-a[g]		
% (95% CI)	71% (63.3%, 77.8%)	53% (45.0%, 61.3%)
p-vrijednost[f, h]	0.0004	
ORR[g]		
% (95% CI)	88% (81.6%, 92.3%)	71% (62.9%, 77.8%)
p-vrijednost[f, h]	<0.0001	

CR = potpuna remisija; IRF = Skupina za neovisnu procjenu; NP: ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti.

a PFS prema IRF-u izračunava se na osnovu pacijenata s centralno potvrđenim sALCL-om, pri čemu je n = 163 pacijenta u skupini A+CHP i n = 151 u skupini CHOP. OS, CR i ORR izračunavaju se na osnovu pacijenata s lokalno dijagnosticiranim sALCL-om

b Omjer hazarda (A+CHP/CHOP) i 95%-tni intervali pouzdanosti temelje se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu proporcionalnog hazarda s faktorima stratifikacije (ALK-pozitivni sALCL u odnosu na sve ostale i u odnosu na početne vrijednosti Međunarodnog prognostičkog indeksa [IPI]). Omjer hazarda < 1 govori u prilog skupini A+CHP.

c p-vrijednost izračunava se pomoću stratificiranog log rang testa.

d Stopa PFS procjenjuje se Kaplan Meierovom metodom, a 95%-tni interval pouzdanosti izračunava se pomoću komplementarne metode log-log transformacije.

e Medijan naknadnog praćenja OS-a u skupini A+CHP bio je 38,5 mjeseci; u skupini CHOP bio je 41,0 mjeseci.

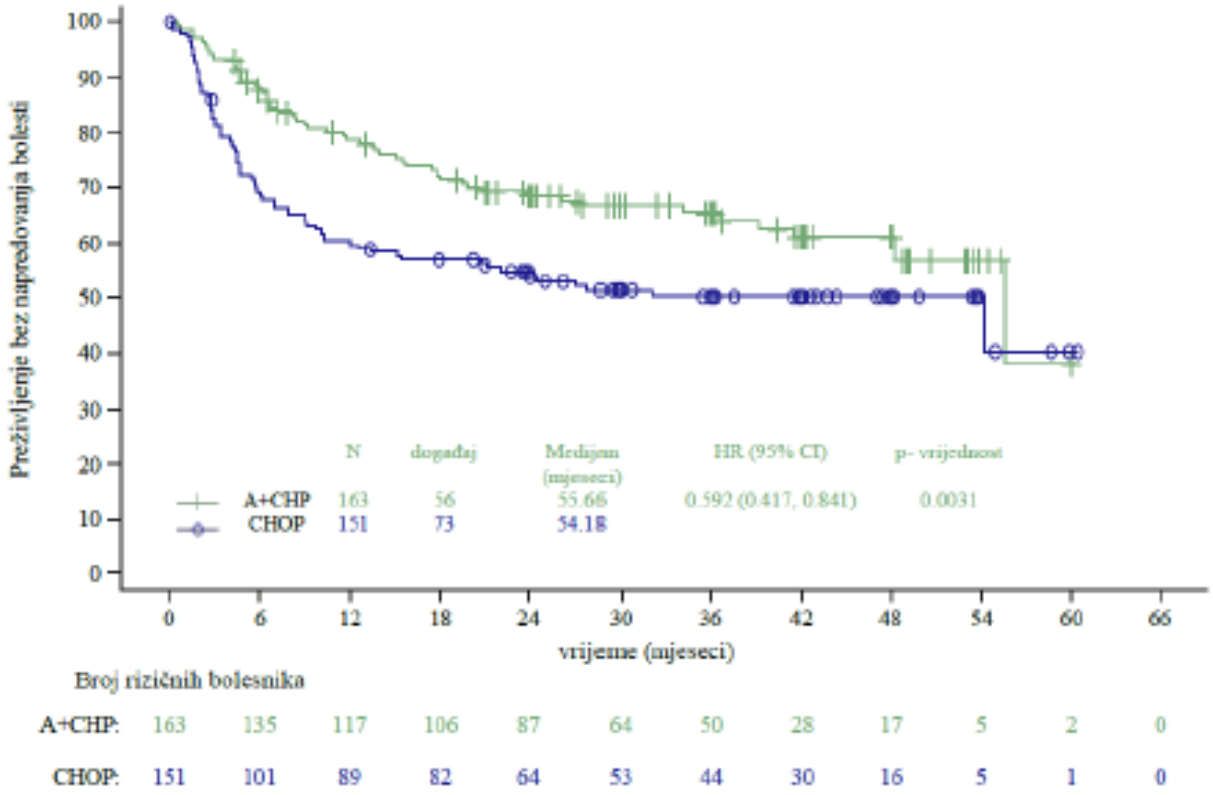
f p-vrijednost nije prilagođena za multiplicitet.

g Odgovor prema kriterijima međunarodne radne skupine za 2007. godinu na kraju liječenja.

h p-vrijednost izračunava se s pomoću stratificiranog testa Cochran-Mantel-Haenszel.

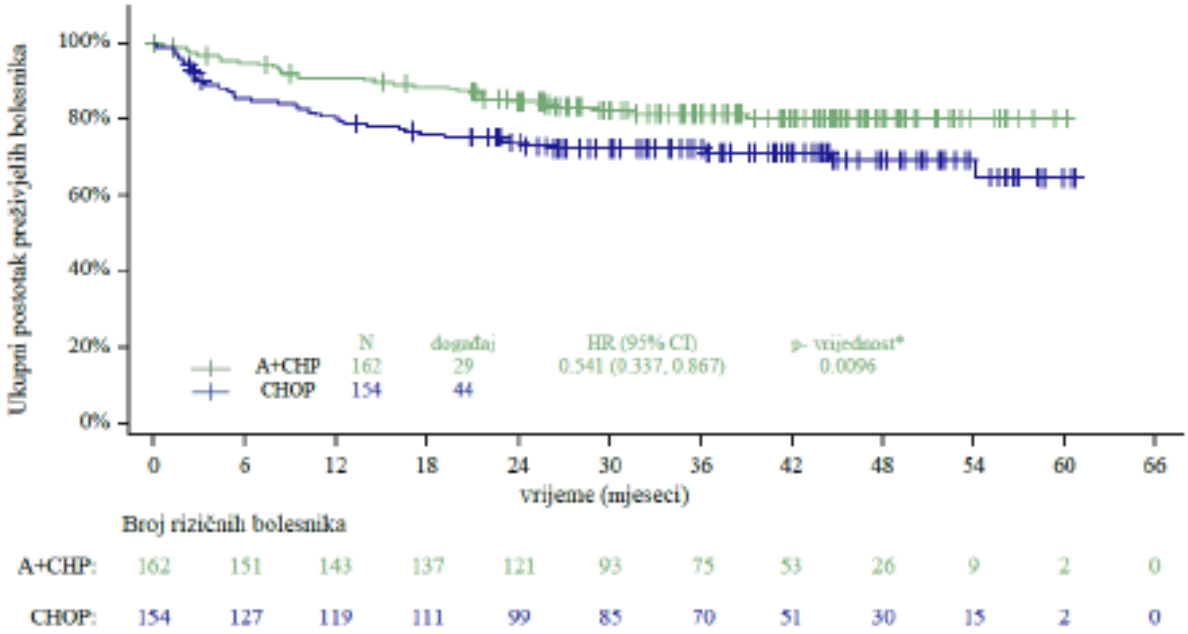
Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Slika 5: Preživljavanje bez progresije bolesti prema IRF-u u populaciji sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP)



Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Slika 6: Ukupno preživljavanje u populaciji sALCL (ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om)



* f p-vrijednost nije prilagođena za multiplicitet.

Ispitivanje SG035-0004

Efikasnost i sigurnost ADCETRISa kao jedne supstance procijenjena je u multicentričnoj studiji otvorenog tipa sa samo jednom grupom pacijenata provedenoj sa 58 pacijenata sa relapsnim ili refraktornim sALCL. Za pregled karakteristika pacijenata i oboljenja na osnovnoj razini vidjeti Tabelu 11.

Tabela 15: Sažetak karakteristika pacijenata i oboljenja na osnovnoj razini

Karakteristike pacijenata	N=58
Prosječna dob, godine (raspon)	52 godine (14-76)
Spol	33M (57%) / 25F (43%)
ECOG status[a]	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Prethodna ASCT	15 (26%)
Prethodni režimi hemoterapije (raspon)	2 (1-6)
Histološki potvrđeno oboljenje sa ekspresijom CD30	57 (98%)
Oboljenje sa negativnim nalazom anaplastične limfom-kinaze	42 (72%)
Karakteristike oboljenja	
Primarna refraktorna na prvu liniju liječenja (frontline)[b]	36 (62%)
Refraktorna na zadnjoj terapiji	29 (50%)
Relapsna nakon zadnje terapije	29 (50%)
Simptomi B na osnovnoj razini	17 (29%)
Stadij III pri inicijalnoj dijagnozi	8 (14%)
Stadij IV pri inicijalnoj dijagnozi	21 (36%)

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

[a] Jedan pacijent je imao ECOG status 2 pri osnovnoj razini, što nije dozvoljeno prema protokolu i zabilježeno je kao „Nije zadovoljio primarni kriterij za uključivanje“
[b] Primarna refraktorna sALCL definira se kao nemogućnost postizanja potpune remisije do, ili preogresija u periodu od 3 mjeseca nakon završetka FRONTLINE terapije.
Prosječno vrijeme od inicijalne dijagnoze sALCL do prve doze brentuksimab vedotina bilo je 16.8 mjeseci.

Deset (10) pacijenata (17%) primilo je 16 ciklusa ADCETRISa; prosječan broj primljenih ciklusa bio je 7 (raspon od 1 do 16).

Odgovor na terpaiju ADCETRISom bio je procijenjen od strane Nezavisne Ustanove za Procjenu (IRF - Independent Review Facility) koristeći Revidirani Kriterij Odgovora za maligni limfom (Cheson, 2007). Odgovor na liječenje procijenjen je na osnovu spiralnog CT-a grudi, vrata, abdomena i pelvisa; PET sken-a i kliničkih podataka. Procjene odgovora provedena su pri ciklusima 2, 4, 7, 10, 13 i 16, sa PET sken-om kod ciklusa 4 i 7.

ORR prema IRF procjeni bio je 86% (50 od 58 pacijenata u ITT postavci). CR je bio 59% (34 od 58 pacijenata u ITT postavci) a smanjenje tumora (bilo kojeg stupnja) postignuto je kod 97% pacijenata. Procijenjeno ukupno preživljavanje po isteku 5 godina bilo je 60% (95% CI [47%,73%]). Prosječno vrijeme posmatranja (vrijeme do smrti ili do posljednjeg kontakta) od prve doze bilo je 71.4 mjeseci). Procjene ispitivača bile su generalno dosljedne u odnosu na neovisne preglede skenova. Od pacijenata koji su bili liječeni, 9 njih koji su imali odgovor na terapiju nastavili su sa terapijom alogenskim SCT a 9 ih je nastavilo sa autolognim SCT. Za dalje rezultate efikasnosti, vidjeti Tabelu 12. i Sliku 5.

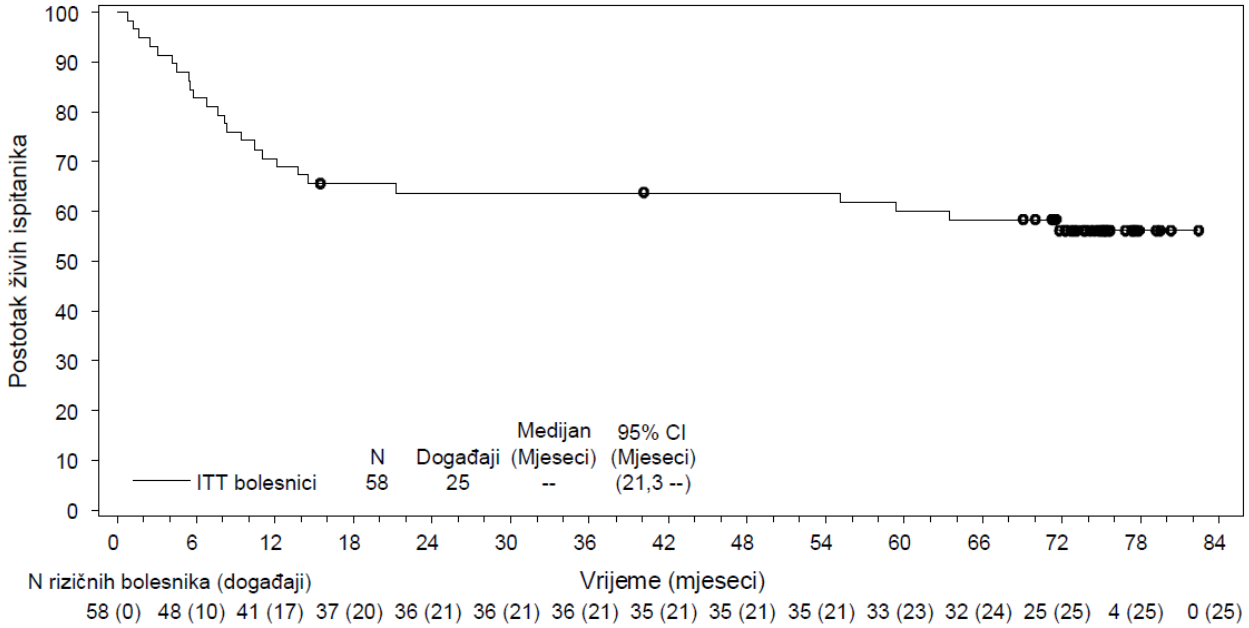
Tabela 16: Rezultati efikasnosti kod relapsnih ili refraktornih sALCL pacijenata liječenih sa 1.8 mg/kg ADCETRISa svake 3 sedmice

Najbolji klinički odgovor (N=58)	**IRF N (%)**	**95% CI**
Objektivni stupanj odgovora (CR + PR)	50 (86)	74.6, 93.9
Potpuna remisija (CR)	34 (59)	44.9,71.4
Djelimična remisija (PR)	16 (28)	NA
Stupanj kontrole oboljenja (CR+PR+ SD)	52 (90)	78.8, 96.1
Trajanje odgovora	**Median prema IRF**	**95% CI**
Objektivni stupanj odgovora (CR + PR)[a]	13.2	5.7, 26.3
Potpuna remisija (CR)	26.3	13.2, NE[b]
Preživljavanje bez progresije bolesti	**Median prema IRF**	**95% CI**
Median	14.6	6, 9, 20, 6
Sveukupno preživljavanje	**Median**	**95% CI**
Median	Nije postignut	21.3, NE[b]

[a] Opseg DOR bio je 0.1 mjesec do 39.1+ mjeseci a prosječno vrijeme praćenja od prve doze za pacijente koji su postigli objektivni stupanj odgovora (OR) prema IRF bilo je 15.5 mjeseci.
[b] Nije moglo biti procijenjeno.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Slika 7: Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Pojašnjavajuća analiza provedena među pacijentima pokazala je da je približno 69% sALCL pacijenata liječenih ADCETRISom u okviru kliničke studije SG035-0004, imalo poboljšanje kliničke dobiti mjerene na osnovu dužeg preživljavanja bez progresije (PFS - Progression Free Survival) u odnosu na njihovu najskoriju prethodnu vrstu terapije.
Od 17 pacijenata (29%) koji su na osnovnoj razini imali B simptome, 14 pacijenata (82%) imali su razrješenje svih B simptoma u prosječnom vremenu od 0.7 mjeseci od iniciranja ADCETRISa.

Ispitivanje SGN35-006 (ispitivanje ponovnog liječenja)

Djelotvornost ponovnog liječenja kod pacijenata koji su prethodno postigli odgovor (CR ili PR) na liječenje ADCETRISom procijenjeno je u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 2. Sedam pacijenata sa relapsom sALCL-a primilo je početnu dozu od 1.8 mg/kg, a jedan pacijent primio je početnu dozu od 1.2 mg/kg lijeka ADCETRIS primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svake 3 sedmice. Medijan broja ciklusa iznosio je 8.5 (raspon od 2 do 30 ciklusa). Od 8 pacijenata sa sALCL-om, kod 3 je liječenje ponavljano dva puta, što daje 11 ishoda ponovnog liječenja. Ponovno liječenje ADCETRISom rezultiralo je u 6 potpunih remisija (55%) i 4 djelomične remisije (36%) što čini stopu objektivnog odgovora od 91%. Medijan trajanja odgovora bio je 8.8 mjeseci kod pacijenata koji su postigli objektivni odgovor (CR+PR), odnosno 12.3 mjeseci kod pacijenata koji su pstigli potpunu remisiju (CR).

Kožni limfom T-stanica

Ispitivanje C25001

Djelotvornost i sigurnost ADCETRISa koji se primjenjivao kao monoterapija procijenjene su u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom pivotalnom ispitivanju faze 3 u 128 pacijenata sa histološki potvrđenim CD30+ CTCL-om. CD30-pozitivnost definirana je kao ≥10% ciljnih limfoidnih stanica koje pokazuju membranski, citoplazmatski i/ili Golgijev uzorak bojenja na temelju imunohistokemijske analize (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pacijenti sa dijagnozom fungoidne mikoze [MF] ili primarnim kožnim anaplastičnim velikostaničnim limfomom [pcALCL] procijenjeni su kao prikladni za ispitivanje. Pacijenti su stratificirani na temelju ovih tipova bolesti i randomizirani 1:1 za primanje ADCETRISa ili, po izboru ljekara, metotreksata ili beksarotena. Pacijenti sa pcALCL-om su prethodno ili liječeni zračenjem ili su primili najmanje 1 prethodno sistemsko liječenje, a pacijenti sa MF-om primili su najmanje 1 prethodno sistemsko liječenje.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Pacijenti sa istovremenom dijagnozom sistemskog ALCL-a, Sézary sindroma i drugog ne-Hodgkinovog limfoma (osim limfomatoidne papuloze [LyP]) bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Pacijenti su liječeni s 1,8 mg/kg ADCETRISa, intravenski tokom 30 minuta, svake 3 sedmice do 16 ciklusa ili lijekom po ljekarovom izboru, do 48 sedmica. Medijan primljenih ciklusa bio je oko 12 ciklusa u skupini liječenoj brentuksimab vedotinom. U skupini koja je liječena po ljekarovom izboru, medijan trajanja liječenja (broj ciklusa) za pacijente koji su primali beksaroten bio je oko 16 sedmica (5,5 ciklusa), odnosno 11 sedmica (3 ciklusa) za pacijente koji su primali metotreksat. Tabela 13 pruža sažeti prikaz osobina pacijenata i karakterisitka bolesti na početku ispitivanja.

Tabela 17: Sažeti prikaz osobina pacijenata i karakteristika bolesti u ispitivanju CTCL-a faze 3 (populacija ITT)

Osobine pacijenata	ADCETRIS N = 64	Izbor ljekara (metotreksat ili beksaroten) N = 64
Medijan dobi (raspon)	62 godine (22-83)	58,5 godina (22-83)
Pacijenti ≥ 65 godina n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Spol n (%)	33M (52%)/31Ž (48%)	37M (58%)/27Ž (42%)
ECOG status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Karakterisitke bolesti		
Medijan broja prethodnih liječenja (raspon)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Medijan broja ciljanog liječenja kože (raspon)	1 (0-6)	1 (0-9)
Medijan broja sistemskih liječenja (raspon)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Početni (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Uznapredovali (IIB-IVB[a])	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Samo koža	9 (56)	11 (73)
Ekstrakutana bolest	7 (44)	4 (27)

[a] Po jedan pacijent u svakoj skupini nije imao kompletne podatke o stadiju, stoga nisu uključeni u tabelu

Najčešća prethodna ciljana liječenja kože u populaciji ITT bila su zračenje (64%), fototerapija (48%) i topikalni steroidi (17%). Najčešća prethodna sistemska liječenja u populaciji ITT bila su hemoterapija (71%), imunoterapija (43%) i beksaroten (38%).

Primarna mjera ishoda bila je objektivna stopa odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) (vrijeme od prvog do posljednjeg odgovora ≥ 4 mjeseca), prema nalazima nezavisne procjene Rezultata opštih odgovora (engl. Global Response Score, GRS), koji se sastoje od procjene kože (modificirani alat za ponderiranu procjenu težine bolesti [mSWAT], prema procjeni ispitivača), radiografske procjene nodalne mase i visceralnog stanja, te otkrivanja cirkulirajućih Sézary stanica (Olsen 2011). Tabela 14 uključuje rezultate objektivne stope odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) i druge ključne sekundarne mjere ishoda.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tabela 18: Rezultati djelotvornosti kod pacijenata sa CTCL-om liječenih s 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svake 3 sedmice (ITT populacija)

	ADCETRIS (N=64)		Izbor ljekara (metotreksat ili beksaroten) N=64
Objektivna stopa odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) po IRF-u			
N (%)	36 (56,3)		8 (12,5)
Postotak razlike (95% CI)		43,8 (29,1; 58,4)	
p-vrijednost		<0.001	
Potpuni odgovor (CR) po IRF-u			
N (%)	10 (15,6)		1 (1,6)
Postotak razlike (95% CI)		14,1 (-4,0; 31,5)	
Prilagođena p-vrijednost[a]		0,0046	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) po IRF-u			
Medijan (mjeseci)	16,7		3,5
Omjer hazarda		0,270	
95% CI		(0,17; 0,43)	
Prilagođena p-vrijednost[a]		<0,001	

[a] Izračunato ponderiranim Holmovim postupkom

Unaprijed definirane analize podskupina za objektivnu stopu odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) po IRF u provedene su po pacijentovoj podvrsti CTCL a, ljekarovom izboru liječenja, početnom ECOG statusu, dobi, spolu i geografskom području. Analize su pokazale konzistentan trend koristi za pacijente koji su primali ADCETRIS u poređenju sa pacijentima koji su primali lijek po izboru ljekara. ORR4 bio je 50% i 75% u skupini koja je primala ADCETRIS naspram 10,2% odnosno 20% kod pacijenata u skupini koja je primala lijek po izboru ljekara za MF i pcALCL.

Između dvije liječene skupine nisu primijećene značajne razlike u kvaliteti života (po procjeni EuroQol-ovog upitnika s pet dimenzija [EQ-5D] i Funkcionalne procjene liječenja raka – Opće [FACT-G]).

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS procijenjene su u dva dodatna otvorena ispitivanja na 108 pacijenata s relapsom CD30+ CTCL-a (uključujući MF i pcALCL kao i SS, LyP i CTCL miješane histologije), bez obzira na razinu ekspresije CD30. Pacijenti su liječeni sa 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS intravenski tokom 30 minuta svake 3 sedmice, do 16 ciklusa. Rezultati sigurnosti i djelotvornosti u ovim ispitivanjima bili su sukladni rezultatima ispitivanja C25001. Ukupna stopa odgovora za MF bila je 54 - 66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92% i CTCL miješane histologije, 82 - 85%.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, farmakokinetika i antitumorska aktivnost lijeka ADCETRIS procijenjene su u 36 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 7 do 17 godina) s r/r HL om i sa sALCL om (djeca u dobi od 7 do 11 godina, n=12 i adolescenti u dobi od 12 do 17 godina, n=24) u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 u kojem se ispitivala monoterapija uz postupno povećanje doze (C25002). U fazi 1 ispitivanja ocijenjen je sigurnosni profil (vidjeti dio 4.8), utvrđena najveća podnošljiva doza (engl. maximum tolerated dose, MTD) za pedijatrijsku populaciju i/ili preporučena doza za fazu 2 (engl. recommended phase 2 dose, RP2D), te procijenjena farmakokinetika lijeka ADCETRIS (vidjeti dio 5.2). Faza 1 uključila je 3 r/r bolesnika s HL om liječena s 1,4 mg/kg i 9 bolesnika (7 s r/r HL om i 2 sa sALCL om) liječena sa 1,8 mg/kg. MTD nije dosegnut. Utvrđen je RP2D od 1,8 mg/kg. U ispitivanju, ukupno 16 pacijenata sa r/r HL om i 17 pacijenata sa r/r sALCL om, od kojih je 10 bilo u prvom relapsu, liječeno je s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS. Najbolja stopa ukupnog odgovora prema skupini za neovisnu procjenu (IRF) analizirana je u obje faze ispitivanja pri primjeni preporučene doze za fazu 2. Od 33 pacijenata koji su primili RP2D, odgovor je bilo moguće procijeniti kod 32. Kod pacijenata sa r/r HL om kod kojih je bilo moguće procijeniti odgovor stopa ukupnog odgovora bila je 47%, kod pacijenata sa r/r sALCL om iznosila je 53% te 60% kod pacijenata sa sALCL om u prvom relapsu. Osam pacijenata sa HL om i 9 pacijenata sa sALCL om podvrgnuto je transplantaciji matičnih stanica nakon liječenja lijekom ADCETRIS.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Farmakokinetičke karakteristike

Monoterapija

Farmakokinetika brentuksimab vedotina procijenjena je u studijama faze 1 i na osnovu podataka populacijske farmakokinetske analize provedene na 314 pacijenata. U svim kliničkim ispitivanjima bretuksimab vedotin bio je primijenjen u vidu intravenske infuzije.

Maksimalne koncentracije brentuksimab vedotina ADC bile su obično primijećene na kraju infunzije ili pri vremenskoj tački uzorkovanja najbližoj kraju infuzije. Ustanovljen je multieksponencijalni pad ADC serumskih koncentracija sa terminalnim poluživotom od približno 4 do 6 dana. Izloženost je bila približno proporcionalana dozi. Uočena je minimalna do nikakava akumulacija ADC kod ponovljenih doza prema rasporedu na sva ke 3 sedmice, što je dosljedno procjenama terminalnog poluživota. Tipična Cmax i AUC za ADC nakon jedne doze od 1.8 mg/kg u studiji faze 1 bila je približno 31.98 i 79.41 µg/ml dnevno, redom.

MMAE je glavni metabolit brentuksimab vedotina. Prosječni Cmax , AUC i Tmax za MMAE nakon jedne doze ADC od 1.8 mg/kg u studiji faze 1 bili su približno, redom: 4.97 ng/ml, 37.03 ng/ml dnevno i 2.09 dana. Izloženost za MMAE opala je nakon ponovljenih doza brentuksimab vedotina, pri čemu je kod narednih doza primijećeno približno 50% do 80% izloženosti pri prvoj dozi. MMAE se dalje metabolizira pretežno u jednako potentan metabolit; međutim, izloženost njemu je za red veličine niža nego ona za MMAE. Stoga je malo vjerojatno da ima bilo kakav značajan doprinos sistemskim učincima MMAE

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

Kombinirana terapija

Farmakokinetika lijeka ADCETRIS u kombinaciji sa AVD procijenjena je u jednom ispitivanju faze 3 u 661 bolesnika. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da je farmakokinetika lijeka ADCETRIS u kombinaciji s AVD odgovara onoj u monoterapiji.

Nakon višestruke primjene intravenske infuzije 1,2 mg/kg brentuksimab vedotina svaka dva tjedna, maksimalna serumska koncentracija ADC a je bila opažena na kraju infuzije, a eliminacija je pokazivala multieksponencijalni pad sa t1/2z od približno 4 do 5 dana. Maksimalna koncentracija MMAE u plazmi je primijećena 2 dana nakon infuzije, te je pokazala monoeksponencijalni pad sa t1/2z od približno 3 do 4 dana.

Nakon višestruke primjene intravenske infuzije od 1,2 mg/kg brentuksimab vedotina svaka dva tjedna, stanje dinamičke ravnoteže ADC i MMAE je postignuto do 3. ciklusa. U stanju dinamičke ravnoteže čini se da se farmakokinetika ADC a nije mijenjala s vremenom. Akumulacija ADC a (prema analizi AUC14D između 1. i 3. Ciklusa) bila je 1,27 puta veća. Izloženost MMAE (prema analizi AUC14D između 1. i 3. ciklusa) se s vremenom smanjivala za oko 50%.

Farmakokinetika lijeka ADCETRIS u kombinaciji s CHP-om procijenjena je u jednom ispitivanju faze 3 na 223 bolesnika (SGN35 014). Nakon višekratne doze infuzije lijeka ADCETRIS od 1,8 mg/kg svaka 3 tjedna, farmakokinetike ADC-a i MMAE-e bile su slične onoj kod monoterapije.

Distribucija

In vitro, vezivanje MMAE na serumske proteine humane plazme bila je u rasponu od 68-82%. Nije vejrovatno da će MMAE biti istisnut niti da će istisnuti lijekove sa visokim procentom vezivanja za proteine. In vitro, MMAE je bio supstrat P-gp i pri kliničkim koncentracijama, nije bio inhibitor P-gp.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Kod ljudi, prosječni volumen distribucije ADC u ravnotežnom stanju bio je približno 6-10 L. Na osnovu procjene populacijske farmakokinetike, tipični prividni centralni volumen distribucije za MMAE bio je 35,5L.

Metabolizam

Očekuje se da će ADC biti kataboliziran kao protein, pri čemu će aminokiseline od koji se sastoji biti reciklirane ili eliminirane.

In vivo podaci kod životinja i ljudi ukazuju na to da se metabolizira samo mala frakcija MMAE oslobođena iz brentuksimab vedotina. Pokazano je da bar jedan metabolit MMAE ima aktivnost *in vitro*.

MMAE je supstrat CYP3A4 a moguće i CYP2D6. *In vitro* podaci ukazuju da metabolizam MMAE koji se dešava jeste primarno putem oksidacije preko CYP3A4/5. *In vitro* studije sa mikrozomima jetre ljudi ukazuju da MMAE inhibira samo CYP3A4/5 pri koncentracijama puno višim od onih koje se postižu prilikom kliničke primjene. MMAE ne inhibira druge izoforme.

MMAE nije inducirao nijedan glavni CYP450 enzim u primarnim kulturama humanih hepatocita.

Eliminacija

ADC se eliminira katabolizmom sa tipičnim očekivanim CL od 1.5 L dnevno i poluživotom od 4-6 dana.

Eliminacija MMAE bila je ograničena stopom njegovog otpuštanja iz ADC, tipični primjetni CL i poluživot MMAE bili su redom: 19.99 L dnevno i 3-4 dana.

Studija ekskrecije provedena je kod pacijenata koji su primili dozu od 1.8 mg/kg brentuksimab vedotina. Približno 24% ukupnog MMAE koji je primijenjen kao dio ADC tokom infuzije brentuksimab vedotina pronađen je u urinu i fecesu tokom perioda od jedne sedmice. Od te količine MMAE, približno 72% je bilo u fecesu. Manja količina MMAE (28%) izlučena je u urinu.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je osnovna razina koncentracije serumskog albumina bila značajna varijabla za klirens MMAE. Analiza je pokazala da je klirens MMAE bio dva puta niži kod pacijenata sa niskim koncentracijama serumskog albumina <3.0 g/dl u poređenju sa pacijentima čija je kooncetracija serumskog albumina bila u okvirima normalnih.

Oštećenje jetre

U ispitivanju je ocijenjena farmakokinetika brentuksimab vedotina i MMAE nakon primjene 1.2 mg/kg lijeka Adcetris u pacijenata s blagim (Child-Pugh A; n=1), umjerenim (Child-Pugh B; n=5) i teškim (Child-Pugh C, n=1) oštećenjem jetre. U usporedbi sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre, izloženost MMAE povećala se približno 2.3 puta (90% CI 1.27-4.12 puta) u pacijenata s oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju je ocijenjena farmakokinetika brentuksimab vedotina i MMAE nakon primjene 1.2 mg/kg lijeka Adcetris kod pacijenata sa blagim (n=4), umjerenim (n=3) i teškim (n=3) oštećenjem bubrega. U poređenju sa pacijentima s normalnom funkcijom bubrega, izloženost MMAE povećala se približno 1.9 puta (90% CI 0.85-4.21 puta) kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatitnina < 30 ml/min). Učinak nije uočen kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Pacijenti starije životne dobi

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Populacijska farmakokinetika brentuksimab vedotina istražena je u nekoliko ispitivanja, uključujući podatke od 380 pacijenata u dobi do 87 godina (34 pacijenta ≥65-<75 i 17 pacijenata ≥75 godina). Dodatno, ispitana je populacijska farmakokinetika brentuksimab vedotina u kombinaciji s AVD, uključujući podatke o 661 bolesniku u dobi do 82 godine (42 bolesnika ≥ 65-< 75 i 17 bolesnika ≥ 75 godina). Uticaj dobi na farmakokinetiku ispitan je i ne predstavlja značajnu kovarijancu.
Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika brentuksimab vedotina kao konjugata protutijela i lijeka (engl. antibody drug conjugate, ADC) i samog MMAE nakon 30 minutne intravenske infuzije brentuksimab vedotina primijenjenog u dozi od 1,4 mg/kg ili 1,8 mg/kg, svaka 3 tjedna, procijenjena je u kliničkom ispitivanju faze 1/2 u 36 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 7 do 17 godina) sa r/r HL om i sa sALCL om (djeca u dobi od 7 do 11 godina, n=12 i adolescenti u dobi od 12 do 17 godina, n=24) (vidjeti dio 5.1). Cmax za ADC obično je zabilježen na kraju infuzije ili u vremenskoj tački uzimanja uzorka koja je bila najbliža završetku infuzije. Multieksponencijalni pad koncentracije ADC a u serumu bio je opažen uz terminalni poluvijek od približno 4 do 5 dana. Izloženosti su bile približno proporcionalne dozi uz opažen trend niže izloženosti ADC u u mlađoj životnoj dobi / nižoj tjelesnoj težini u ispitivanoj populaciji. Medijan AUC a za ADC kod djece i adolescenata iz ovog ispitivanja bio je približno 14% odnosno 3% niži nego kod odraslih pacijenata, dok su izloženosti MMAE bile 53% niže odnosno 13% više nego kod odraslih pacijenata. Medijan Cmax i AUC za ADC nakon jedne doze od 1,8 mg/kg bili su 29,8 µg/ml odnosno 67,9 µg*dan/ml kod pacijenata u dobi < 12 godina i 34,4 µg/ml odnosno 77,8 µg*dan/ml kod pacijenata u dobi ≥ 12 godina. Medijan Cmax, AUC i Tmax za MMAE nakon jedne doze od 1,8 mg/kg bili su 3,73 ng/ml, 17,3 ng*dan/ml i 1,92 dana kod pacijenata u dobi < 12 godina i 6,33 ng/ml, 42,3 ng*dan/ml i 1,82 dana kod pacijenata u dobi ≥ 12 godina. Kod pedijatrijskih pacijenata koji su potvrđeno bili pozitivni na protutijela na lijek pokazao se trend povećanog klirensa brentuksimab vedotina. Niti jedan pacijent u dobi < 12 godina (0 od 11) nije postao trajno pozitivan na protutijela na lijek, dok su trajno pozitivna na protutijela na lijek postala 2 pacijenta u dobi ≥ 12 godina (2 od 23).

5.2 Pretklinički podaci o sigurnosti

Pokazano je da MMAE ima aneugenična svojstva u studiji na mikronukleusima koštane srži pacova. Ovi rezultati u skladu su sa farmakološkim efektom MMAE na mitotski aparat (narušavanje mikrotubularne mreže) u stanicama.

Učinci brentuksimab vedotina na plodnost muškaraca i žena nisu biliproučavani. Međutim, rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljene doze kod pacova ukazuju na potencijal brentuksimab vedotina da naruši reproduktivnu funkciju i plodnost kod mužjaka. Atrofija testisa i degeneracija bili su djelimično reverzibilni nakon 16 sedmica bez tretmana.

Brentuksimab vedotin izazvao je embrio-fetalnu smrtnost kod trudnih ženki pacova.

U nekliničkim studijama, limfoidna deplecija i smanjena masa timusa bili su primijećeni, što je dosljedno farmakološkoj disrupciji mikrotubula koju uzrokuje MMAE nastao od brentuksimab vedotina.

6. FARMACEUTSKE KARAKTERISTIKE

6.1 Popis pomoćnih supstanci

- Limunska kiselina monohidrat
- Natrij citrat dihidrat
- α,α'-trehaloza dihidrat
- Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku studija kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati sa drugim lijekovim osim onih pomenutih u odjeljku 6.6.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

6.3 Rok trajanja

4 godine.

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja, sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek se treba odmah upotrebiti. Međutim, hemijska i fizička stabilnost u toku upotrebe pokazana je za period od 24h na temperaturi od 2°C-8°C.

6.4 Posebne upute za čuvanje

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u originalnoj kutiji kako bi bila zaštićena od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti odjeljak 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Bočica od stakla tip I sa butilnim gumenim zatvaračem i aluminijsko/plastičnim zaštitnim zatvaračem (flip-off seal), koja sadrži 50 mg praška.

Pakovanje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere predostrožnosti pri odlaganju i rukovanju

Opće mjere predostrožnosti

Potrebno je uzeti u obzir procedure za odgovarajuće rukovanje i odlaganje lijekova protiv raka.
Potrebno je pridržavati se odgovarajuće antiseptičke tehnike tokom rukovanja ovim lijekom.

Upute za rekonstituciju

Svaka bočica za jednu upotrebu mora biti rekonstituirana sa 10.5 ml vode za injekcije do krajnje koncentracije od 5 mg/ml. Svaka bočica sadrži 10% više sadržaja što odgovara 55 mg Adcetrisa po bočici i ukupnom volumenu od 10 ml nakon rekonstitucije.

1. Usmjerite mlaz prema zidu bočice, a ne direktno u pogaču ili prašak.
2. Lagano zavrtite bočicu kako bi potakli otapanje. NE PROTRESATI.
3. Rekonstituirani rastvor u bočici je bistri do blago opalescentni, bezbojni rastvor koji ima konačni pH od 6.6.
4. Rekonstituirani rastvor treba vizualno ispitati na prisustvo čestica i/ili promjenu boje. U slučaju da je bilo koje od nabrojanog ustanovljeno, odbaciti lijek.

Priprema otopine za infuziju

Odgovarajuća količina rekonstituiranog Adcetrisa treba biti uvučena u špricu iz bočice(a) i dodana u infuzionu vrećicu koja sadrži rastvor za injekcije natrij hlorida koncentracije 9 mg/ml (9%) kako bi se postigla konačna koncentracija Adcetrisa od 0.4-1.2 mg/ml. Preporučeni volumen za diluciju je 150 ml. Prethodno rekonstituirani Adcetris može takođe biti diluiran u 5%-tnom rastvoru dekstroze za injekcije ili laktatnom Ringerovom rastvoru za injekcije.
Lagano okrenite vrećicu kako bi promiješali rastvor koja sadrži Adcetris. NE PROTRESAJTE.

Bilo koji preostali dio u bočici, nakon što je špricom izvučen volumen koji se treba diluirati, mora se odstraniti u skladu sa lokalnim propisima.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Ne dodavati druge lijekove pripremljenom rastvoru za infuziju ili setu za intravenoznu infuziju Adcetrisa. Infuzijska linija treba se isprati nakon primjene sa 9 mg/ml (0.9%) rstvorom natrij hlorida za injekcije, 5%-tnim rastvorom dekstroze za injekcije ili laktatnim Ringerovim rastvorom za injekcije.

Nakon dilucije, odmah infundirati rastvor Adcetrisa preporučenom brzinom infuzije.

Ukupno vrijeme čuvanja rastvora od rekonstitucije do infuzije ne smije biti duže od 24h.

Određivanje količine za doziranje:

Izračun za određivanje ukupne doze Adcetris koja će biti dalje diluirana (vidjeti odjeljak 4.2):

$$\frac{ADCETRIS\ doza\ (mg/kg)\ x\ masa\ pacijenta}{Koncentracija\ u\ rekonstituiranoj\ bočici\ (5mg/ml)} = Ukupna\ doza\ ADCETRISA\ (ml)\ koja\ će\ se\ dalje\ diluirati$$

Primjedba: Ukoliko je tjelesna masa pacijenta veća od 100 kg, pri izračunu koristiti vrijednost od 100kg. Maksimalna preporučena doza je 180mg.

Izračun za određivanje ukupnog broja potrebnih bočica ADCETRISA:

$$\frac{Ukupna\ doza\ ADCETRISA\ koja\ će\ se\ dalje\ diluirati}{Ukupni\ volumen\ po\ bočici\ (10ml)} = Broj\ potrebnih\ bočica\ ADCETRISA$$

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tabela 19: Primjer izračuna za pacijente koji primaju preporučenu dozu od 1.8 mg/kg Adcetrisa za mase u rasponu od 60kg do 120kg

Masa pacijenta (kg)	Ukupna doza = masa pacijenta pomnožena sa preporučenom dozom (1.8 mg/kg[a])	Ukupni volumen koji se treba diluirati[b] = ukupna doza podijeljena sa koncetracijom u reknstituiranoj bočici (5 mg/ml)	Broj potrebnih bočica = ukupni volumen koji se treba diluirati podijeljen sa ukupnim volumenom po bočici (10 ml/bočici)
60 kg	108 mg	21.86 ml	2.16 bočica
80 kg	144 mg	28.8 ml	2.88 bočica
100 kg	180 mg	36 ml	3.6 bočica
120 kg[c]	180 mg[d]	36 ml	3.6 bočica

[a] Za smanjenje doze, koristiti 1.2 mg/kg za kalkulaciju
[b] Za diluiranje u 150 ml diluenta i primijenu intravenskom infuzijom tokom 30 minuta svake 3 sedmice
[c] Ukoliko je pacijent teži od 100 kg, kalkulacija doze treba biti na osnovu 100 kg
[d] Maksimalna preporučena doza je 180 mg

Tabela 20: Primjeri izračuna za bolesnike koji primaju preporučenu dozu od 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS za tjelesne težine u rasponu od 60 kg do 120 kg kao dio kombinirane terapije ili kad je potrebno smanjenje doze

Tjelesna težina pacijenta (kg)	Ukupna doza = težina pacijenta pomnožena s preporučenom dozom [1,2 mg/kg[a]])	Ukupni volumen koji treba razrijediti[b] = ukupna doza podijeljena s koncentracijom rekonstituirane bočice [5 mg/ml])	Broj potrebnih bočica = ukupni volumen koji treba razrijediti podijeljen ukupnim volumenom po bočici [10 ml/bočica])
60 kg	72 mg	14.4 ml	1.44 bočica
80 kg	96 mg	19.2 ml	1.92 bočica
100 kg	120 mg	24 ml	2.4 bočica
120 kg[c]	120 mg [d]	24 ml	2.4 bočica

a. Za smanjenu dozu koristiti 0,9 mg/kg za izračun
b. Razrijediti u 150 ml otopine za razrjeđivanje i primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.
c. Ako je tjelesna težina bolesnika veća od 100 kg, za izračun doze treba koristiti 100 kg.
d. Maksimalna preporučena doza u kombiniranoj terapiji je 120 mg.

Odlaganje

ADCETRIS je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu.
Bilo koja neupotrebljena količina lijeka ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište)
Takeda Pharmaceuticals International AG
Thurgauerstrasse 130
8152 Glattpark-Opfikon (Zurich), Švicarska

Proizvođač (mjesto puštanja u promet)
Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO), Italija
ili
Takeda Austria GmbH
St. Peter Straße 25
4020 Linz, Austrija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.
Vrbanja 1
71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ADCETRIS, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 04-07.3-2-2731/19 od 03.12.2019.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

06.09.2023.godine

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.