

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADCETRIS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di brentuximab vedotin.

Dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6), ogni mL contiene 5 mg di brentuximab vedotin.

ADCETRIS è un anticorpo coniugato a farmaco composto da un anticorpo monoclonale anti-CD30 (immunoglobulina chimerica ricombinante G1 [IgG1], prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese), legato in modo covalente all'agente antimicrotubulare monometilauristatina E (MMAE).

Eccipiente con effetti noti

Ciascun flaconcino contiene circa 13,2 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere (anche compattata) di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Linfoma di Hodgkin

ADCETRIS è indicato in associazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio III o IV, (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da HL CD30+ ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito a trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) (vedere paragrafo 5.1).

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario:

1. in seguito ad ASCT, oppure
2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica.

Linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico

ADCETRIS è indicato in associazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL) (vedere paragrafo 5.1).

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sALCL recidivante o refrattario.

Linfoma cutaneo a cellule T

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno 1 precedente terapia sistemica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ADCETRIS deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali antineoplastici.

Posologia

Pazienti con HL non precedentemente trattato

La dose raccomandata in associazione con la chemioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] e dacarbazina [D] [AVD]) è di 1,2 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni per 6 cicli (vedere paragrafo 5.1).

A partire dalla prima dose, si raccomanda una profilassi primaria con fattore di crescita (G-CSF) di supporto per tutti i pazienti adulti con HL non precedentemente trattato che ricevono la terapia di associazione (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento ai Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) degli agenti chemioterapici somministrati in associazione con ADCETRIS per pazienti con HL non precedentemente trattato.

HL ad aumentato rischio di recidiva o progressione

La dose raccomandata è di 1,8 mg/kg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

Il trattamento con ADCETRIS deve iniziare successivamente a recupero dopo l'ASCT, in base al giudizio clinico. Questi pazienti devono ricevere fino a un massimo di 16 cicli (vedere paragrafo 5.1).

HL recidivante o refrattario

La dose raccomandata è 1,8 mg/kg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

La dose iniziale raccomandata per il ritrattamento di pazienti che hanno risposto a un precedente trattamento con ADCETRIS è 1,8 mg/kg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane. In alternativa, il trattamento può essere iniziato con l'ultima dose tollerata (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere proseguito fino a progressione della malattia o al manifestarsi di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con malattia stabilizzata o in miglioramento devono ricevere un minimo di 8 cicli e fino a un massimo di 16 cicli (circa 1 anno) (vedere paragrafo 5.1).

sALCL non precedentemente trattato

La dose raccomandata in associazione con la chemioterapia (ciclofosfamide [C], doxorubicina [H] e prednisone [P]; [CHP]) è di 1,8 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane per 6-8 cicli (vedere paragrafo 5.1).

A partire dalla prima dose, si raccomanda una profilassi primaria con G-CSF per tutti i pazienti adulti con sALCL non precedentemente trattato che ricevono la terapia di associazione (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento ai Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) degli agenti chemioterapici somministrati in associazione con ADCETRIS per pazienti con sALCL non precedentemente trattati.

sALCL recidivante o refrattario

La dose raccomandata è di 1,8 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane.

La dose iniziale raccomandata per il ritrattamento dei pazienti che hanno risposto a un precedente trattamento con ADCETRIS è di 1,8 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane. In alternativa, il trattamento può essere iniziato con l'ultima dose tollerata (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere proseguito fino a progressione della malattia o al manifestarsi di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con malattia stabilizzata o in miglioramento devono ricevere un minimo di 8 cicli e fino a un massimo di 16 cicli (circa 1 anno) (vedere paragrafo 5.1).

CTCL

La dose raccomandata è di 1,8 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane.

I pazienti affetti da CTCL devono ricevere fino a un massimo di 16 cicli (vedere paragrafo 5.1).

Generale

Se il peso corporeo del paziente è superiore a 100 kg, utilizzare 100 kg per il calcolo della dose (vedere paragrafo 6.6).

Si devono monitorare i valori dell'emocromo completo prima di somministrare ciascuna dose di questo trattamento (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere monitorati durante e dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti della dose

Neutropenia

Se si manifesta neutropenia nel corso del trattamento, deve essere gestita posticipando la somministrazione delle dosi. Vedere la Tabella 1 e la Tabella 2 per le opportune raccomandazioni posologiche durante la monoterapia e la terapia di associazione, rispettivamente (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per la neutropenia durante la monoterapia

Severità della neutropenia (segni e sintomi [descrizione abbreviata CTCAE^a])	Modifica dello schema di dosaggio
Grado 1 (< LLN-1.500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) o Grado 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Proseguire con dose e posologia invariata.
Grado 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) o Grado 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Sospendere la somministrazione fino a quando la tossicità torna a ≤ Grado 2 o al basale, quindi riprendere il trattamento con la stessa dose e posologia ^b . Considerare il G-CSF o il GM-CSF nei cicli successivi per i pazienti che sviluppano neutropenia di Grado 3 o Grado 4.

^a. Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; vedere Neutrofili/granulociti; LLN = limite inferiore della norma.

^b. I pazienti che manifestano linfopenia di Grado 3 o Grado 4 possono continuare il trattamento senza interruzioni.

Tabella 2: Raccomandazioni di dosaggio per la neutropenia durante la terapia di associazione

Severità della neutropenia (segni e sintomi [descrizione abbreviata CTCAE^a])	Modifica dello schema di dosaggio
Grado 1 (< LLN-1.500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) o Grado 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Grado 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) o Grado 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	A partire dalla prima dose, si raccomanda una profilassi primaria con G-CSF per tutti i pazienti adulti che ricevono la terapia di associazione. Proseguire con dose e posologia invariata.

^a. Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; vedere Neutrofili/granulociti; LLN = limite inferiore della norma.

Neuropatia periferica

Se durante il trattamento si ha l'esordio od il peggioramento della neuropatia periferica sensoriale o motoria, fare riferimento alla Tabella 3 e alla Tabella 4 per le opportune raccomandazioni posologiche durante la monoterapia e la terapia di associazione, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3: Raccomandazioni posologiche per l'esordio o il peggioramento di neuropatia periferica sensoriale o motoria durante la monoterapia

Severità della neuropatia periferica sensoriale o motoria (segni e sintomi [descrizione abbreviata CTCAE^a])	Modifica della dose e posologia
Grado 1 (parestesia e/o perdita di riflessi, senza alcuna perdita della funzione)	Proseguire con dose e posologia invariata.
Grado 2 (interferisce con la funzionalità ma non con le attività quotidiane)	Sospendere la somministrazione fino a quando la tossicità torna a ≤ Grado 1 o al basale, quindi riprendere il trattamento a una dose ridotta di 1,2 mg/kg fino a un massimo di 120 mg ogni 3 settimane.
Grado 3 (interferisce con le attività quotidiane)	Sospendere la dose finché la tossicità non ritorna ≤ Grado 1 o al livello basale, quindi riprendere il trattamento con una dose ridotta di 1,2 mg/kg fino a un massimo di 120 mg ogni 3 settimane.
Grado 4 (neuropatia sensoriale debilitante o neuropatia motoria potenzialmente fatale o che porta a paralisi)	Interrompere il trattamento.

^a. Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; vedere neuropatia: motoria; neuropatia: sensoriale; e dolore neuropatico.

Tabella 4: Raccomandazioni posologiche per l'esordio o il peggioramento di neuropatia periferica sensoriale o motoria durante la terapia di associazione

	Terapia di associazione con AVD	Terapia di associazione con CHP
Severità della neuropatia periferica sensoriale o motoria (segni e sintomi [descrizione abbreviata CTCAE^a])	Modifica della dose e posologia	Modifica della dose e posologia
Grado 1 (parestesia e/o perdita di riflessi, senza alcuna perdita della funzione)	Proseguire con dose e posologia invariata.	Proseguire con dose e posologia invariata.
Grado 2 (interferisce con la funzionalità ma non con le attività quotidiane)	Ridurre la dose a 0,9 mg/kg fino a un massimo di 90 mg ogni 2 settimane.	<u>Neuropatia sensoriale:</u> Proseguire il trattamento allo stesso livello di dose. <u>Neuropatia motoria:</u> Ridurre la dose a 1,2 mg/kg fino a un massimo di 120 mg ogni 3 settimane.
Grado 3 (interferisce con le attività quotidiane)	Sospendere il trattamento con ADCETRIS finché la tossicità non è ≤ Grado 2, quindi riprendere il trattamento con una dose ridotta a 0,9 mg/kg fino a un massimo di 90 mg ogni 2 settimane.	<u>Neuropatia sensoriale:</u> Ridurre la dose a 1,2 mg/kg fino a un massimo di 120 mg ogni 3 settimane. <u>Neuropatia motoria:</u> Interrompere il trattamento.
Grado 4 (neuropatia sensoriale debilitante o neuropatia motoria potenzialmente fatale o che porta a paralisi)	Interrompere il trattamento.	Interrompere il trattamento.

^a. Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; vedere neuropatia: motoria; neuropatia: sensoriale; e dolore neuropatico.

Popolazioni di pazienti speciali

Compromissione epatica e renale

Terapia di associazione

I pazienti con compromissione renale devono essere monitorati con attenzione per eventi avversi. Non vi è alcuna esperienza negli studi clinici riguardo l'utilizzo di ADCETRIS in associazione con la chemioterapia in pazienti con compromissione renale, dove la creatinina sierica è $\geq 2,0$ mg/dL e/o la clearance della creatinina o la clearance calcolata della creatinina è ≤ 40 mL/minuto. L'utilizzo di ADCETRIS in associazione con la chemioterapia deve essere evitato nei pazienti con grave compromissione renale.

I pazienti con compromissione epatica devono essere monitorati con attenzione per eventi avversi. La dose iniziale raccomandata nei pazienti con lieve compromissione epatica in trattamento con ADCETRIS in associazione con AVD è di 0,9 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 2 settimane. La dose iniziale raccomandata nei pazienti con lieve compromissione epatica in trattamento con ADCETRIS in associazione con CHP è di 1,2 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane. Non vi è alcuna esperienza negli studi clinici riguardo l'utilizzo di ADCETRIS in associazione con la chemioterapia in pazienti con compromissione epatica, dove la bilirubina totale è $> 1,5$ volte il limite superiore del normale (ULN) (a meno che ciò non sia dovuto alla sindrome di Gilbert) o l'aspartato aminotransferasi (AST) o l'alanina aminotransferasi (ALT) sono > 3 volte l'ULN, oppure > 5 volte l'ULN se il loro aumento può essere ragionevolmente attribuito alla presenza di HL nel fegato. L'utilizzo di ADCETRIS in associazione con la chemioterapia deve essere evitato nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave.

Monoterapia

La dose iniziale raccomandata nei pazienti con compromissione renale grave è di 1,2 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane. I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati per eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

La dose iniziale raccomandata nei pazienti con compromissione epatica è 1,2 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane. I pazienti con compromissione epatica devono essere attentamente monitorati per eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Le raccomandazioni di dosaggio per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono identiche a quelle previste per gli adulti. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ADCETRIS nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati ai paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

La dose raccomandata di ADCETRIS è somministrata per infusione nell'arco di 30 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

ADCETRIS non deve essere somministrato con un'iniezione rapida endovenosa o in bolo. ADCETRIS deve essere somministrato attraverso una linea endovenosa separata e non miscelato con altri medicinali (vedere paragrafo 6.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento in associazione di ADCETRIS con bleomicina causa tossicità polmonare (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Nei pazienti in trattamento con ADCETRIS può verificarsi riattivazione del virus di John Cunningham (JCV) con conseguente leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e decesso. È stata riferita leucoencefalopatia multifocale progressiva nei pazienti sottoposti a questo trattamento in seguito a precedenti molteplici regimi chemioterapici. La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una rara malattia demielinizante del sistema nervoso centrale, causata dalla riattivazione del virus di John Cunningham latente ed è spesso fatale.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per identificare l'esordio o il peggioramento di segni e sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali suggestivi di leucoencefalopatia multifocale progressiva. ADCETRIS deve essere sospeso in ogni caso di sospetta leucoencefalopatia multifocale progressiva. La valutazione suggerita per la leucoencefalopatia multifocale progressiva comprende consulto neurologico, risonanza magnetica cerebrale con gadolinio e ricerca nel liquido cerebrospinale della presenza di virus di John Cunningham mediante reazione a catena della polimerasi, o una biopsia cerebrale con evidenza di virus di John Cunningham. Un referto di reazione a catena della polimerasi negativo per il virus di John Cunningham non esclude la leucoencefalopatia multifocale progressiva. Possono essere necessarie ulteriori valutazioni e follow-up laddove non è possibile formulare una diagnosi alternativa. ADCETRIS deve essere interrotto definitivamente in seguito alla conferma di diagnosi di leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi che suggeriscono leucoencefalopatia multifocale progressiva di cui il paziente può non essere consapevole (ad esempio sintomi cognitivi, neurologici o psichiatrici).

Pancreatite

È stata osservata pancreatite acuta in pazienti trattati con ADCETRIS. Sono stati riportati eventi fatali.

I pazienti devono essere attentamente monitorati in caso di dolore addominale nuovo o in peggioramento, che può essere indicativo di una pancreatite acuta. La valutazione del paziente può includere l'esame fisico, esami di laboratorio per la valutazione dell'amilasi sierica e della lipasi sierica ed esami strumentali dell'addome, quali ecografia e ulteriori appropriate misure diagnostiche. Si deve interrompere ADCETRIS per qualsiasi caso sospetto di pancreatite acuta. Si deve sospendere ADCETRIS in caso di diagnosi di pancreatite acuta confermata.

Tossicità polmonare

Sono stati riportati casi di tossicità polmonare, fra cui polmonite, malattia polmonare interstiziale e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), a volte con esiti fatali, in pazienti trattati con ADCETRIS. Sebbene non sia stata stabilita una associazione causale con ADCETRIS, il rischio di tossicità polmonare non può essere escluso. In caso di sintomi polmonari nuovi o peggiorativi (ad es. tosse, dispnea), deve essere effettuata una tempestiva valutazione diagnostica e i pazienti devono essere adeguatamente trattati. Prendere in considerazione la possibilità di sospendere la

somministrazione di ADCETRIS durante la valutazione e fino a quando non si verifichi un miglioramento dei sintomi.

Gravi infezioni e infezioni opportunistiche

Gravi infezioni, come infezione polmonare, batteriemia stafilococcica, sepsi/shock settico (compresi esiti fatali) e herpes zoster, da citomegalovirus (CMV) (riattivazione) e infezioni opportunistiche come polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e candidosi orale, sono state riferite nei pazienti in trattamento con ADCETRIS. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, per individuare l'insorgenza di possibili infezioni gravi e opportunistiche.

Reazioni correlate all'infusione

Sono state riferite reazioni correlate all'infusione (IRR) immediate e tardive, nonché reazioni anafilattiche.

I pazienti devono essere attentamente monitorati durante e dopo l'infusione. In caso di insorgenza di una reazione anafilattica, la somministrazione di ADCETRIS deve essere interrotta immediatamente e definitivamente e deve essere somministrato un appropriato trattamento medico.

In caso di IRR, l'infusione deve essere interrotta e deve essere predisposto un appropriato intervento medico. L'infusione può essere ripresa a una velocità ridotta, successivamente alla risoluzione dei sintomi. I pazienti che hanno avuto precedenti IRR devono essere premedicati per le infusioni successive. La premedicazione può includere paracetamolo, un antistaminico e un corticosteroide.

Le IRR insorgono con maggiore frequenza e severità nei pazienti con anticorpi contro brentuximab vedotin (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale

È stata riferita sindrome da lisi tumorale (TLS) con ADCETRIS. I pazienti con tumori in rapida proliferazione e con elevato carico tumorale sono a rischio di sindrome da lisi tumorale. Tali pazienti devono essere strettamente monitorati e gestiti in base alla migliore pratica clinica. La gestione della sindrome da lisi tumorale può includere idratazione aggressiva, monitoraggio della funzione renale, correzione delle anomalie elettrolitiche, trattamento anti-iperuricemico e trattamento di supporto.

Neuropatia periferica

ADCETRIS può causare neuropatia periferica, sia sensoriale sia motoria. Tipicamente la neuropatia periferica indotta da ADCETRIS è un effetto dell'esposizione cumulativa a questo medicinale ed è reversibile in gran parte dei casi. Negli studi clinici, la maggioranza dei pazienti ha presentato la risoluzione o il miglioramento dei sintomi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per sintomi di neuropatia, come ipoestesia, iperestesia, parestesia, fastidio, sensazione di bruciore, dolore neuropatico e debolezza. Per i pazienti con neuropatia di nuovo esordio o in peggioramento può essere richiesta la posticipazione della somministrazione e la riduzione della dose di ADCETRIS, o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità ematologica

Con ADCETRIS possono verificarsi anemia di Grado 3 o di Grado 4, trombocitopenia e neutropenia prolungata (≥ 1 settimana) di Grado 3 o di Grado 4. Si devono monitorare i valori dell'emocromo completo prima di somministrare ciascuna dose. In caso di insorgenza di neutropenia di Grado 3 o 4, riferirsi al paragrafo 4.2.

Neutropenia febbrile

Durante il trattamento con ADCETRIS è stata riferita neutropenia febbrile (febbre di eziologia non nota, in assenza di infezione clinicamente o microbiologicamente documentata con conta assoluta dei neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$, febbre $\geq 38,5$ °C; rif. CTCAE v3). Si devono monitorare i valori dell'emocromo completo prima di somministrare ciascuna dose del trattamento. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere monitorati strettamente per la comparsa di febbre e gestiti in base alla migliore pratica clinica.

In terapia di associazione con AVD o CHP, l'età avanzata era un fattore di rischio per neutropenia febbrile. Quando ADCETRIS è somministrato in associazione con AVD o CHP, a partire dalla prima dose si raccomanda una profilassi primaria con G-CSF per tutti i pazienti adulti di qualsiasi età.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Con ADCETRIS sono stati riferiti casi di SCAR, tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Sono stati riportati esiti fatali per SJS e TEN. In caso di insorgenza di SJS, TEN o DRESS, ADCETRIS deve essere sospeso e deve essere somministrato un appropriato trattamento medico.

Complicanze gastrointestinali

Sono state riportate complicanze gastrointestinali (GI), fra cui ostruzione intestinale, ileo, enterocolite, colite neutropenica, erosione, ulcera, perforazione ed emorragia, a volte con esiti fatali, nei pazienti in trattamento con ADCETRIS. In caso di sintomi gastrointestinali nuovi o in peggioramento, effettuare una tempestiva valutazione diagnostica e trattare adeguatamente.

Epatotossicità

Con ADCETRIS sono stati riportati casi di epatotossicità sotto forma di un aumento dei valori di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST). Si sono verificati anche casi di epatotossicità grave, alcuni con esiti fatali. Tale rischio può anche aumentare in presenza di epatopatie preesistenti, comorbilità e somministrazione di medicinali concomitanti. La funzione epatica deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e regolarmente monitorata in pazienti che ricevono ADCETRIS. Per i pazienti con manifestazioni di epatotossicità potrebbe essere necessario ritardare, modificare la dose o sospendere la somministrazione di ADCETRIS.

Iperglicemia

È stata riferita iperglicemia negli studi clinici in pazienti con indice di massa corporea (BMI) elevato, con o senza anamnesi di diabete mellito. Tuttavia, la glicemia deve essere monitorata strettamente in ogni paziente che presenta un evento di iperglicemia. Se indicato, deve essere somministrato un trattamento antidiabetico.

Stravaso in sede di infusione

Si sono verificati casi di stravaso durante l'infusione endovenosa. Data la possibilità di stravaso, si raccomanda di monitorare attentamente la sede di infusione per eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del farmaco.

Compromissione renale ed epatica

L'esperienza nei pazienti con compromissione renale ed epatica è limitata. I dati disponibili indicano che la clearance della MMAE può essere influenzata dalla compromissione renale severa, dalla compromissione epatica e da basse concentrazioni di albumina sierica (vedere paragrafo 5.2).

CTCL CD30+

La portata dell'effetto terapeutico in sottotipi di CTCL CD30+ diversi dalla micosi fungoide (MF) e dal linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo (pcALCL) non è chiara, data l'assenza di evidenze di alto livello. In due studi di fase II a braccio singolo di ADCETRIS, un'attività clinica è stata evidenziata nei sottotipi rappresentati da sindrome di Sézary (SS), papulosi linfomatoide (LyP) e CTCL a istologia mista. Questi dati suggeriscono che l'efficacia e la sicurezza possano essere estrapolate ad altri sottotipi di CTCL CD30+. Tuttavia, ADCETRIS deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da altri tipi di CTCL CD30+ dopo un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio su base individuale (vedere paragrafo 5.1).

Contenuto di sodio negli eccipienti

Questo medicinale contiene 13,2 mg di sodio per flaconcino, pari allo 0,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione con medicinali metabolizzati attraverso la via CYP3A4 (inibitori/induttori del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di brentuximab vedotin e ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina, ha aumentato l'esposizione all'agente antimicrotubulare MMAE di circa il 73%, e non ha alterato l'esposizione plasmatica a brentuximab vedotin. Pertanto, la somministrazione concomitante di brentuximab vedotin e potenti inibitori del CYP3A4 e della P-glicoproteina può aumentare l'incidenza della neutropenia. Se si manifesta neutropenia, vedere le Tabelle 1 e 2: Raccomandazioni posologiche per la neutropenia (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di brentuximab vedotin e rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, non ha modificato l'esposizione plasmatica a brentuximab vedotin. Sebbene i dati farmacocinetici siano limitati, la co-somministrazione con rifampicina sembra ridurre le concentrazioni plasmatiche di metaboliti della MMAE potenzialmente rilevabili.

La co-somministrazione di midazolam, un substrato del CYP3A4, e brentuximab vedotin non ha modificato il metabolismo di midazolam, pertanto, non si prevede che brentuximab vedotin alteri l'esposizione ai medicinali metabolizzati dagli enzimi del CYP3A4.

Doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD)

Le caratteristiche farmacocinetiche nel plasma e nel siero dell'anticorpo coniugato a farmaco (ADC) e MMAE, rispettivamente, in seguito alla somministrazione di brentuximab vedotin in associazione con AVD sono risultate simili a quelle in monoterapia.

La somministrazione concomitante di brentuximab vedotin non ha influenzato l'esposizione plasmatica di AVD.

Ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP)

Le caratteristiche farmacocinetiche nel plasma e nel siero di ADC e MMAE, rispettivamente, in seguito alla somministrazione di brentuximab vedotin in associazione con CHP sono risultate simili a quelle in monoterapia.

Non si prevede che la somministrazione concomitante di brentuximab vedotin influenzi l'esposizione di CHP.

Bleomicina

Non sono stati condotti studi formali d'interazione farmaco-farmaco con brentuximab vedotin e bleomicina (B). In uno studio di fase 1 per la valutazione della sicurezza e la determinazione della dose (SGN35-009) in 11 dei 25 pazienti (44%) trattati con brentuximab vedotin più ABVD è stata osservata tossicità polmonare inaccettabile (inclusi 2 eventi fatali). Non è stata riportata alcuna tossicità polmonare o eventi fatali con brentuximab vedotin + AVD. Pertanto, la somministrazione concomitante di ADCETRIS e bleomicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento con ADCETRIS.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di ADCETRIS in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

ADCETRIS non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi i rischi potenziali per il feto. Se una donna in gravidanza necessita di essere trattata, deve essere informata in modo chiaro del potenziale rischio per il feto.

Vedere il paragrafo seguente sulla fertilità per fornire consigli alle donne i cui partner sono in trattamento con ADCETRIS.

Allattamento

Non è noto se brentuximab vedotin o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere questa terapia/astenersi da questa terapia tenendo in considerazione il rischio potenziale dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In studi non clinici, il trattamento con brentuximab vedotin ha causato tossicità testicolare e può alterare la fertilità maschile. La MMAE ha evidenziato proprietà aneugeniche (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, si consiglia agli uomini in trattamento con questo medicinale di richiedere il congelamento e la conservazione di campioni spermatici prima del trattamento. Agli uomini in trattamento con questo medicinale deve essere raccomandato di astenersi dal concepimento durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ADCETRIS può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (ad es. capogiri), vedere paragrafo 4.8.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di ADCETRIS è basato sui dati disponibili da sperimentazioni cliniche, il Programma di Uso Compassionevole e l'esperienza post-marketing ad oggi. Le frequenze delle reazioni avverse descritte di seguito e nella Tabella 5 sono state determinate in base ai dati generati in studi clinici.

Monoterapia

Nei dati aggregati riguardanti ADCETRIS in monoterapia e raccolti da studi condotti su HL, sALCL e CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 e C25007, vedere paragrafo 5.1) le reazioni avverse più frequenti ($\geq 10\%$) erano: infezioni, neuropatia periferica sensoriale, nausea, stanchezza, diarrea, piressia, neutropenia, infezione delle vie respiratorie superiori, artralgia, eruzione cutanea, tosse, vomito, prurito, neuropatia periferica motoria, reazioni correlate all'infusione, stipsi, dispnea, mialgia, peso diminuito e dolore addominale.

Reazioni avverse gravi da farmaco si sono verificate nel 12% dei pazienti. La frequenza di reazioni avverse gravi uniche da farmaco è stata $\leq 1\%$.

Gli eventi avversi hanno portato alla sospensione del trattamento nel 24% dei pazienti cui è stato somministrato ADCETRIS.

I dati di sicurezza in pazienti ritrattati con ADCETRIS (SGN35-006, vedere paragrafo 5.1) sono risultati in linea con quelli osservati negli studi combinati pivotal di fase II ad eccezione della neuropatia periferica motoria, che ha evidenziato un'incidenza più elevata (28% rispetto a 9% negli studi pivotal di fase II) ed è stata principalmente di Grado 2. Nei pazienti è stata osservata anche un'incidenza più elevata di artralgia, anemia di Grado 3 e dolore dorsale rispetto ai pazienti osservati negli studi pivotal combinati di fase II.

I dati di sicurezza in pazienti con HL recidivante o refrattario che non avevano ricevuto un trapianto autologo di cellule staminali ed erano stati trattati con la dose raccomandata di 1,8 mg/kg ogni tre settimane in uno studio di fase IV a singolo braccio (n = 60), negli studi di fase I di titolazione e di farmacologia clinica (n = 15 pazienti) e nel programma di uso compassionevole (n = 26 pazienti) (vedere paragrafo 5.1) corrispondevano al profilo di sicurezza degli studi clinici pivotal.

Terapia di associazione

Per le informazioni sulla sicurezza degli agenti chemioterapici somministrati in associazione con ADCETRIS (doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) o ciclofosfamida, doxorubicina e prednisone (CHP)), fare riferimento ai relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Negli studi su ADCETRIS come terapia di associazione in 662 pazienti con HL avanzato non precedentemente trattato (C25003) e 223 pazienti con Linfoma periferico a cellule T (PTCL) CD30+ non precedentemente trattato (SGN35-014), le reazioni avverse più comuni ($\geq 10\%$) sono state: infezioni, neutropenia, neuropatia sensoriale periferica, nausea, stipsi, vomito, diarrea, affaticamento, piressia, alopecia, anemia, peso diminuito, stomatite, neutropenia febbrile, dolore addominale, appetito ridotto, insonnia, dolore osseo, eruzione cutanea, tosse, dispnea, artralgia, mialgia, dolore dorsale, neuropatia motoria periferica, infezione delle vie respiratorie superiori e capogiro.

Nei pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione con ADCETRIS, si sono verificate reazioni avverse gravi nel 34% dei pazienti. Le reazioni avverse gravi verificatesi in $\geq 3\%$ dei pazienti includevano neutropenia febbrile (15%), piressia (5%) e neutropenia (3%).

Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 10% dei pazienti. Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento in $\geq 2\%$ dei pazienti includevano neuropatia sensoriale periferica e neuropatia periferica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per ADCETRIS sono elencate in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi (vedere Tabella 5). All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine di frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5: Reazioni avverse ad ADCETRIS

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse (monoterapia)	Reazioni avverse (terapia di associazione)
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune:	Infezione ^a , infezione del tratto respiratorio superiore	Infezione ^a , infezione del tratto respiratorio superiore
Comune:	Herpes zoster, infezione polmonare, herpes simplex, candidosi orale	Infezione polmonare, candidosi orale, sepsi/shock settico, herpes zoster
Non comune:	Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i> , batteriemia stafilococcica, infezione o riattivazione dell'infezione da citomegalovirus, sepsi/shock settico	Herpes simplex, polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Frequenza non nota:	Leucoencefalopatia multifocale progressiva	
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune:	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febbrile
Comune:	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		
Non comune:	Reazione anafilattica	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune:		Appetito ridotto
Comune:	Iperglicemia	Iperglicemia
Non comune:	Sindrome da lisi tumorale	Sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici		
Molto comune:		Insomnia
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune:	Neuropatia periferica sensoriale, neuropatia periferica motoria	Neuropatia periferica sensoriale ^a , neuropatia periferica motoria ^a , capogiro
Comune:	Capogiri	
Non comune:	Polineuropatia demielinizzante	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto comune:	Tosse, dispnea	Tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Nausea, diarrea, vomito, stipsi, dolore addominale	Nausea, stipsi, vomito, diarrea, dolore addominale, stomatite
Non comune:	Pancreatite acuta	Pancreatite acuta

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse (monoterapia)	Reazioni avverse (terapia di associazione)
Patologie epatobiliari		
Comune:	Alanina aminotransferasi/ aspartato aminotransferasi (ALT/AST) aumentata	Alanina aminotransferasi/aspartato aminotransferasi (ALT/AST) aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Eruzione cutanea ^a , prurito	Alopecia, eruzione cutanea ^a
Comune:	Alopecia	Prurito
Non comune:	Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica	Sindrome di Stevens-Johnson ^b
Non nota:	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Molto comune:	Artralgia, mialgia	Dolore osseo, artralgia, mialgia, dolore dorsale
Comune:	Dolore dorsale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Stanchezza, piressia, reazioni correlate all'infusione ^a	Stanchezza, piressia
Comune:	Brividi	Reazioni correlate all'infusione ^a , brividi
Non nota:	Stravasamento in sede di infusione ^c	
Esami diagnostici		
Molto comune:	Peso diminuito	Peso diminuito

^a. Descrive un raggruppamento di termini preferiti

^b. La necrolisi epidermica tossica non è stata riportata nel contesto della terapia di associazione.

^c. Lo stravasamento può causare arrossamento cutaneo, dolore, tumefazione, eruzione cutanea con vescicole, esfoliazione o cellulite in corrispondenza della sede di infusione o intorno alla stessa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia e neutropenia febbrile

Monoterapia

Negli studi clinici, la neutropenia ha portato a ritardi nelle dosi nel 13% dei pazienti. Neutropenia di Grado 3 e di Grado 4 sono state riportate rispettivamente nel 13% e nel 5% dei pazienti. Un paziente ha necessitato di una riduzione della dose e 1 paziente ha sospeso il trattamento a causa della neutropenia.

Durante questo trattamento può insorgere neutropenia severa e prolungata (≥ 1 settimana), che può aumentare il rischio di insorgenza di gravi infezioni nei pazienti. Neutropenia febbrile è stata riportata in $< 1\%$ dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Nella popolazione degli studi pivotal di fase II (SG035-0003 e SG035-0004), la durata mediana della neutropenia di Grado 3 o di Grado 4 è stata limitata (1 settimana); il 2% dei pazienti ha avuto neutropenia di Grado 4 con durata ≥ 7 giorni. Meno della metà dei pazienti nella popolazione degli studi pivotal di fase II affetta da neutropenia di Grado 3 o di Grado 4 ha manifestato infezioni opportunistiche, e gran parte di queste sono state di Grado 1 o 2.

Terapia di associazione

Negli studi clinici su ADCETRIS come terapia di associazione, la neutropenia ha condotto a ritardi nella somministrazione della dose nel 19% dei pazienti. La neutropenia di Grado 3 è stata riportata nel

17% dei pazienti mentre la neutropenia di Grado 4 è stata riportata nel 41% dei pazienti. Il 2% dei pazienti ha necessitato di una riduzione della dose e < 1% ha interrotto uno o più farmaci dello studio a causa della neutropenia.

La neutropenia febbrile è stata riportata nel 20% dei pazienti che non avevano ricevuto la profilassi primaria con G-CSF (vedere paragrafo 4.2). L'incidenza della neutropenia febbrile era pari al 13% nei pazienti che avevano ricevuto la profilassi primaria con G-CSF.

Gravi infezioni e infezioni opportunistiche

Monoterapia

Negli studi clinici si sono verificati casi di infezioni gravi e infezioni opportunistiche nel 10% dei pazienti, e casi di sepsi o shock settico in < 1% dei pazienti. Le infezioni opportunistiche più comunemente segnalate sono state herpes zoster e herpes simplex.

Terapia di associazione

Negli studi clinici su ADCETRIS come terapia di associazione si sono verificate infezioni gravi, incluse infezioni opportunistiche, nel 15% dei pazienti; sepsi, sepsi neutropenica, shock settico o batteriemia si sono verificati nel 4% dei pazienti. Le infezioni opportunistiche più comunemente segnalate sono state le infezioni da herpes virus.

Neuropatia periferica

Monoterapia

Negli studi clinici si sono verificati casi di neuropatia durante il trattamento nel 57% della popolazione, e casi di neuropatia periferica motoria nel 13% dei pazienti. La neuropatia periferica ha portato alla sospensione del trattamento nel 15% dei pazienti, a riduzioni della dose nel 15% dei pazienti e a ritardi della somministrazione nel 16% dei pazienti. Il tempo mediano di esordio della neuropatia periferica in questi pazienti è stato pari a 12 settimane. La durata mediana del trattamento nei pazienti che lo hanno sospeso a causa della neuropatia periferica è stata di 11 cicli.

Tra i pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica negli studi pivotal di fase II (SG035-0003 e SG035-0004) e negli studi randomizzati di fase III in monoterapia (SGN35-005 e C25001), il tempo mediano di follow-up dal termine del trattamento fino all'ultima valutazione era compreso tra 48,9 e 98 settimane. Alla data dell'ultima valutazione, la maggior parte dei pazienti (82-85%) con neuropatia periferica aveva avuto la risoluzione o il miglioramento dei sintomi di neuropatia periferica. Il tempo mediano dall'esordio alla risoluzione, o al miglioramento, di tutti gli eventi era compreso tra 16 e 23,4 settimane.

La maggioranza dei pazienti (80%) con HL o sALCL recidivante o refrattario che sono stati ritrattati con ADCETRIS (SGN35-006), ha anche avuto il miglioramento o la risoluzione dei sintomi di neuropatia periferica alla data dell'ultima valutazione.

Terapia di associazione

Nello studio clinico su ADCETRIS come terapia di associazione con AVD, la neuropatia insorta durante trattamento si è verificata nel 67% della popolazione; la neuropatia motoria periferica si è verificata nell'11% dei pazienti. La neuropatia periferica ha portato all'interruzione del trattamento nel 7% dei pazienti, a riduzioni della dose nel 21% dei pazienti e a ritardi nella somministrazione della dose nell'1% dei pazienti. Per i pazienti che hanno sperimentato neuropatia periferica, il tempo mediano di insorgenza della neuropatia periferica era di 8 settimane. I pazienti che hanno interrotto lo studio a causa della neuropatia periferica hanno ricevuto una mediana di 8 dosi di ADCETRIS+AVD (A+AVD) prima dell'interruzione di uno o più agenti.

Nei pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica, il tempo di follow-up mediano dal termine del trattamento all'ultima valutazione era di circa 286 settimane. Al momento dell'ultima valutazione, la maggior parte dei pazienti (86%) che aveva manifestato neuropatia periferica ha mostrato una risoluzione o un miglioramento dei sintomi della neuropatia periferica. Il tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione o al miglioramento degli eventi di neuropatia periferica era di 17 settimane (intervallo da 0 a 283 settimane).

Nello studio clinico su ADCETRIS come terapia di associazione con CHP, la neuropatia insorta durante il trattamento si è verificata nel 52% della popolazione; la neuropatia motoria periferica si è verificata nel 9% dei pazienti. La neuropatia periferica ha portato all'interruzione del trattamento nell'1% dei pazienti, a riduzioni della dose nel 7% dei pazienti e a ritardi nella somministrazione della dose in < 1% dei pazienti. Per i pazienti che hanno sperimentato neuropatia periferica, il tempo mediano di insorgenza era di 9,1 settimane. I pazienti che hanno interrotto lo studio a causa della neuropatia periferica hanno ricevuto una mediana di 5 dosi di ADCETRIS+CHP (A+CHP) prima dell'interruzione di uno o più agenti.

Nei pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica, il tempo di follow-up mediano dal termine del trattamento all'ultima valutazione era di circa 177 settimane. Al momento dell'ultima valutazione, il 64% dei pazienti che aveva manifestato neuropatia periferica ha mostrato una risoluzione o un miglioramento dei sintomi della neuropatia periferica. Il tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione o al miglioramento degli eventi di neuropatia periferica era di 19,0 settimane (intervallo da 0 a 205 settimane).

Reazioni correlate all'infusione

Monoterapia

IRR, come cefalea, eruzione cutanea, dolore dorsale, vomito, brividi, nausea, dispnea, prurito e tosse, sono stati segnalati nel 12% dei pazienti. Sono state riferite reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di una reazione anafilattica possono comprendere, non a titolo esaustivo: orticaria, angioedema, ipotensione e broncospasmo.

Terapia di associazione

IRR, come cefalea, eruzione cutanea, dolore dorsale, vomito, brividi, nausea, dispnea, prurito, tosse, dolore al sito di infusione e piressia sono state riportate nell'8% dei pazienti. Sono state riportate reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di una reazione anafilattica possono includere, tra gli altri: orticaria, angioedema, ipotensione e broncospasmo.

Immunogenicità

Negli studi clinici, i pazienti sono stati testati periodicamente per la presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin utilizzando un immunodosaggio basato su elettrochemiluminescenza ad alta sensibilità. È stata riscontrata un'incidenza maggiore di reazioni correlate all'infusione nei pazienti con anticorpi contro brentuximab vedotin rispetto ai pazienti risultati negativi o transitoriamente positivi al test.

La presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin non è stata correlata a riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici di brentuximab vedotin, e neppure ad un calo dell'efficacia di brentuximab vedotin. Sebbene la presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin non prelude necessariamente allo sviluppo di IRR, è stata riscontrata una maggiore incidenza di IRR nei pazienti persistentemente positivi alla presenza di anticorpi antifarmaco (ADA) rispetto ai pazienti transitoriamente positivi o mai positivi alla presenza di ADA.

Studio C25002 in monoterapia

Nei pazienti pediatriche con positività confermata per ADA è stata riscontrata una tendenza ad un incremento della clearance di brentuximab vedotin. Nessun paziente di età < 12 anni (0 su 11) e 2 pazienti di età ≥ 12 anni (2 su 23) sono diventati persistentemente ADA positivi.

Studio C25004 in terapia di associazione

Nello studio C25004 il tasso di positività per ADA è risultato basso; 4 pazienti (età ≥ 12 anni) su 59 sono diventati transitoriamente ADA positivi e nessun paziente è diventato persistentemente ADA positivo. A causa del numero esiguo di pazienti transitoriamente ADA positivi, l'impatto della presenza di ADA sull'efficacia resta incerto.

Popolazione pediatrica

Studio C25002 in monoterapia

Uno studio di fase I/II ha valutato la sicurezza in pazienti pediatriche di età compresa tra 7 e 17 anni (n = 36) con HL e sALCL recidivante o refrattario (r/r) (vedere paragrafo 5.1). In questo studio su 36 pazienti, non sono stati segnalati nuovi problemi di sicurezza.

Studio C25004 in terapia di associazione

La sicurezza è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto su 59 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 17 anni con CD30+ HL classico in stadio avanzato non trattato in precedenza, in associazione con chemioterapia (vedere paragrafo 5.1). In questo studio non sono stati segnalati nuovi problemi di sicurezza. La reazione avversa grave più comune riportata in questo studio è stata la neutropenia febbrile (17%). La decisione sulla profilassi con G-CSF è stata lasciata alla discrezione del medico. Eventi di neuropatia periferica (in base alla Ricerca standardizzata MedDRA) sono stati riportati nel 24% dei pazienti pediatriche partecipanti a questo studio.

Anziani

Monoterapia

Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani è generalmente in linea con quello dei pazienti adulti. Tuttavia, i pazienti anziani possono risultare più sensibili a eventi quali polmonite, neutropenia e neutropenia febbrile.

Terapia di associazione

Nei pazienti di età più avanzata (≥ 60 anni di età; n = 186 [21%]), l'incidenza degli eventi avversi era simile tra i bracci di trattamento. Un numero maggiore di eventi avversi gravi e di modifiche della dose (inclusi ritardi nella somministrazione, riduzioni e interruzioni della dose) sono stati riportati nei pazienti di età più avanzata rispetto alla popolazione complessiva dello studio. L'età avanzata era un fattore di rischio per neutropenia febbrile nei pazienti di entrambi i bracci. I pazienti di età più avanzata che avevano ricevuto la profilassi primaria con G-CSF hanno mostrato un'incidenza più bassa di neutropenia e neutropenia febbrile rispetto a coloro che non avevano ricevuto la profilassi primaria con G-CSF.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di ADCETRIS. In caso di sovradosaggio, si deve monitorare strettamente il paziente per l'insorgenza di reazioni avverse, in particolare neutropenia, e si deve somministrare un trattamento di supporto (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici; anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX05.

Meccanismo d'azione

Brentuximab vedotin è un ADC che rilascia un agente antineoplastico, con conseguente apoptosi cellulare selettiva nelle cellule tumorali che esprimono CD30. Dati non clinici suggeriscono che l'attività biologica di brentuximab vedotin derivi da un processo multistadio. Il legame dell'anticorpo coniugato a farmaco ai CD30 di superficie cellulare avvia l'internalizzazione del complesso formato dall'anticorpo coniugato a farmaco e dal CD30, con successivo spostamento nel comparto liposomiale. All'interno delle cellule si ha rilascio di una singola specie attiva definita, monometilauristatina E (MMAE), tramite scissione proteolitica. Il legame di MMAE alla tubulina interferisce con la rete microtubulare internamente alla cellula, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule tumorali che esprimono CD30.

Il HL classico, il sALCL e i sottotipi di CTCL (compresi MF e pcALCL) esprimono il CD30 come antigene sulla superficie delle loro cellule maligne. Questa espressione è indipendente dallo stadio della malattia, dalla linea di trattamento o dal trapianto. Questi fattori rendono il CD30 un obiettivo terapeutico. Grazie al meccanismo di azione mirato ai CD30, brentuximab vedotin è in grado di superare la chemioresistenza, poiché il CD30 è costantemente espresso nei pazienti che sono refrattari alla polichemioterapia, indipendentemente da un precedente trapianto. Il meccanismo di azione di brentuximab vedotin mirato ai CD30, la costante espressione del CD30 nel HL classico, sALCL e CTCL CD30+ e nei relativi setting terapeutici e l'evidenza clinica nelle forme maligne CD30 positive a seguito di multiple linee di trattamento forniscono un razionale biologico per il suo uso nei pazienti con HL classico e sALCL recidivanti e refrattari con o senza precedente ASCT e nei pazienti con CTCL CD30+ dopo almeno 1 precedente terapia sistemica.

Non è stato escluso un contributo da altre funzioni anticorpo-associate al meccanismo d'azione.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Sui 52 pazienti trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane, nello studio di fase I sulla sicurezza cardiaca, a braccio singolo, in aperto, multicentrico, sono stati valutabili quarantasei (46) pazienti con neoplasie maligne ematologiche con espressione di CD30. L'obiettivo primario era la valutazione dell'effetto di brentuximab vedotin sulla ripolarizzazione ventricolare cardiaca e l'analisi primaria predefinita era il cambiamento nel QTc dal basale a tempi multipli nel Ciclo 1.

L'intervallo di confidenza (IC) superiore del 90% attorno all'effetto medio sul QTc è stato < 10 ms al termine di ciascuno dei tempi post-basali nel Ciclo 1 e nel Ciclo 3. Questi dati indicano l'assenza di prolungamenti clinicamente significativi del QT causati dalla somministrazione di brentuximab vedotin a una dose di 1,8 mg/kg ogni 3 settimane, in pazienti con neoplasie maligne che esprimono CD30.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma di Hodgkin

Studio C25003

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS sono state valutate in uno studio multicentrico in aperto, randomizzato, a due bracci, in 1334 pazienti affetti da HL avanzato non precedentemente trattato in associazione con chemioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] e dacarbazina [D] [AVD]). I pazienti affetti da HL a predominanza linfocitaria nodulare (NLPHL) sono stati esclusi dallo studio. Tutti i pazienti presentavano una malattia con espressione di CD30 confermata istologicamente. Il 62% dei pazienti presentava il coinvolgimento di una sede extranodale. Dei 1334 pazienti, 664 sono stati randomizzati al braccio ADCETRIS+AVD e 670 pazienti sono stati randomizzati al braccio ABVD (doxorubicina [A], bleomicina [B], vinblastina [V] e dacarbazina [D]) e stratificati per numero di fattori di rischio IPFP (International Prognostic Factor Project) e regione. I pazienti hanno ricevuto il trattamento i giorni 1 e 15 di ciascun ciclo da 28 giorni con 1,2 mg/kg di ADCETRIS somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti + doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m². Il numero mediano di cicli ricevuti era pari a 6 (intervallo da 1 a 6 cicli). La tabella 6 fornisce un riassunto delle caratteristiche di malattia e dei pazienti al basale. Non ci sono state differenze rilevanti riguardanti le caratteristiche dei pazienti e di malattia tra i due bracci.

Tabella 6: Riassunto delle caratteristiche di malattia e dei pazienti al basale nello studio di fase 3 su pazienti affetti da HL non precedentemente trattato

Caratteristiche dei pazienti	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Età mediana (intervallo)	35 anni (18-82)	37 anni (18-83)
Pazienti ≥ 65 anni di età, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sesso, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Stato ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Mancante	0	2
Caratteristiche della patologia		
Tempo mediano dalla diagnosi di HL alla prima dose (intervallo)	0,92 mesi (0,1-21,4)	0,89 mesi (0,0-81,4)
Stadio della malattia ^a alla diagnosi iniziale di HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Non applicabile	1 (< 1)	1 (< 1)
Mancante	0	2 (< 1)
Coinvolgimento extranodale al momento della diagnosi, n (%)	411 (62)	416 (62)
Fattori di rischio IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Coinvolgimento del midollo osseo al momento della diagnosi o dell'ingresso nello studio, n (%)	147 (22)	151 (23)
Sintomi B ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Stadiazione di Ann Arbor.

^b IPFP = International Prognostic Factor Project.

L'endpoint primario nello studio C25003 era la PFS (sopravvivenza libera da progressione) modificata (mPFS) valutata da un Comitato Indipendente di Valutazione (IRF), definita come il tempo dalla randomizzazione a progressione di malattia, decesso o evidenza di risposta non completa (non-CR) come da valutazione dell'IRF dopo completamento della terapia di prima linea seguita da una successiva terapia oncologica. Il momento dell'evento modificato era la data della prima PET dopo il completamento della terapia di prima linea che mostrava l'assenza di risposta completa (CR), definita da un punteggio di Deauville ≥ 3. La PFS mediana modificata come da valutazione dell'IRF non è stata raggiunta in nessuno dei bracci di trattamento. I risultati nella popolazione ITT (intenzione al trattamento) hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo nella PFS modificata per ADCETRIS+AVD, con un rapporto di rischio stratificato di 0,770 (IC 95%: 0,603-0,983, p = 0,035), indicante una riduzione del 23% del rischio di eventi di PFS modificata per ADCETRIS+AVD rispetto ad ABVD.

La tabella 7 elenca i risultati di efficacia per la PFS modificata e la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione ITT.

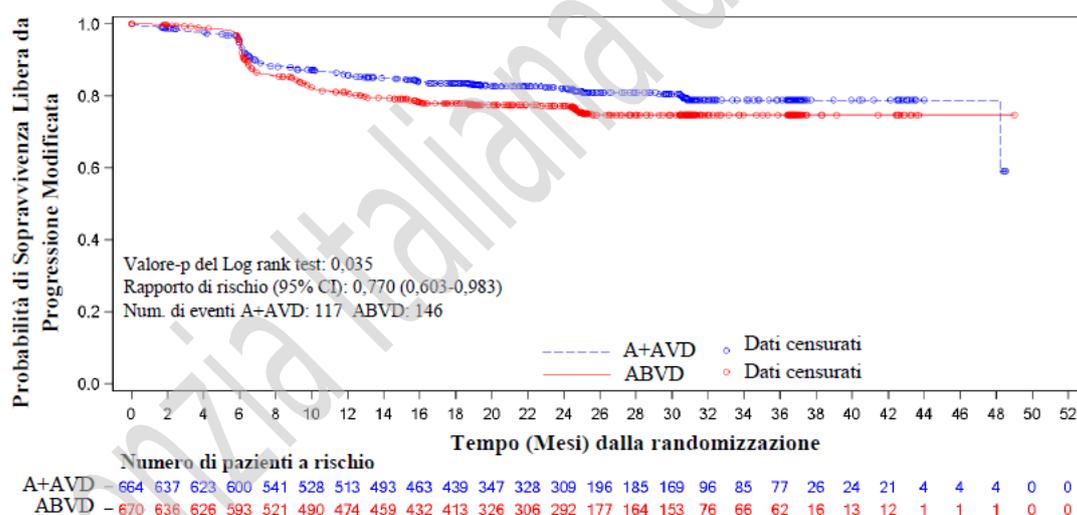
Tabella 7: Risultati di efficacia per pazienti con HL non precedentemente trattato, trattati con 1,2 mg/kg di ADCETRIS+AVD nei giorni 1 e 15 di un ciclo da 28 giorni (ITT)

	Popolazione Intenzione al trattamento (ITT)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Rapporto di rischio stratificato e valore p
Numero di eventi (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC 95% [0,60-0,98]) valore p = 0,035
mPFS ^a stimata come da IRF a 2 anni (%)	82,1 (IC 95% [78,8-85,0])	77,2 (IC 95% [73,7-80,4])	
Sopravvivenza globale ^b Numero di decessi (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC 95% [0,45-1,18]) valore p = 0,199

^a.Al momento dell'analisi, il tempo di follow-up mediano della PFS modificata per entrambi i bracci era di 24,6 mesi.

^b.Dati provenienti da un'analisi ad interim della sopravvivenza globale.

Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione modificata come da IRF nella popolazione ITT (ADCETRIS+AVD vs ABVD)



Altri endpoint di efficacia secondari, inclusi la frequenza di CR e ORR al termine del regime di randomizzazione, la frequenza di CR al termine della terapia di prima linea e la frequenza di negatività alla PET al termine del Ciclo 2, la durata della risposta (DOR), la durata della remissione completa (DOCR), la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza libera da eventi (EFS) mostravano tutti una tendenza a favore di ADCETRIS+AVD nella popolazione ITT.

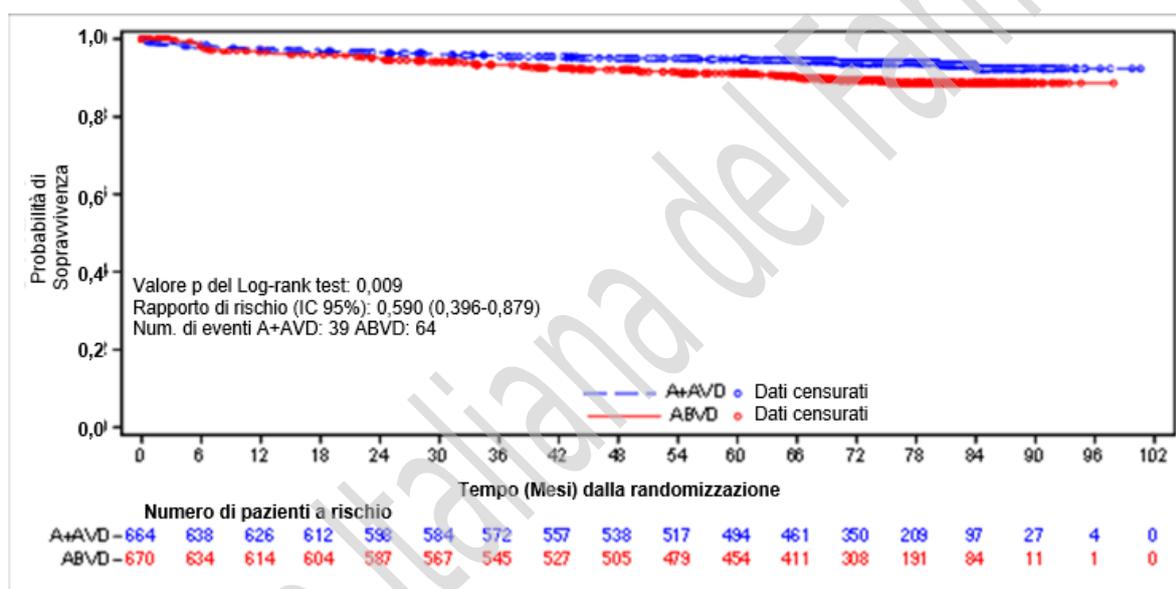
Le analisi pre-specificate per sottogruppi della PFS modificata come da valutazione dell'IRF non hanno mostrato alcuna differenza clinicamente significativa tra i due bracci di trattamento nella popolazione anziana (pazienti ≥ 60 anni di età [n = 186] [HR = 1,00, IC 95% (0,58-1,72)] e ≥ 65 anni di età [n = 122] [HR = 1,01, IC 95% (0,53-1,94)]) e nei pazienti senza siti extranodali (n = 445) (HR = 1,04, IC 95% [0,67-1,62]).

Alla data di cut-off del 1 giugno 2021, circa 5 anni dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente, i risultati nella popolazione ITT hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS nel braccio ADCETRIS+AVD rispetto ai pazienti trattati con ABVD [HR = 0,59, IC 95% (0,396-0,879)], vedere Figura 2.

Nella popolazione in Stadio III, i risultati relativi alla OS hanno indicato una riduzione del rischio di decesso del 14% nel braccio A+AVD rispetto ai pazienti nel braccio ABVD (HR = 0,86, IC 95% [0,452-1,648]); nella popolazione in Stadio IV è stata osservata una riduzione del rischio di decesso del 52% (HR = 0,48, IC 95% [0,286-0,799]). Un'analisi per sottogruppi della OS non ha mostrato alcuna differenza clinicamente significativa tra i due bracci di trattamento per i pazienti senza siti extranodali (n = 445) (HR = 1,18, IC 95% [0,641-2,187]).

La OS mediana non è stata raggiunta né dai pazienti A+AVD né dai pazienti ABVD [IC 95% (NV, NV)].

Figura 2: Sopravvivenza globale (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (ITT, follow-up mediano a 6 anni)



È stata eseguita un'analisi descrittiva della OS utilizzando dati con un follow-up mediano di oltre 7 anni per la OS. Nella popolazione ITT, i pazienti randomizzati a ricevere A + AVD sono deceduti in percentuale inferiore (44 decessi, 7%) rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere ABVD (67 decessi, 10%; HR = 0,61, IC 95% [0,414-0,892]). I pazienti in Stadio III randomizzati a ricevere A + AVD sono deceduti in percentuale simile (20 decessi, 8%) rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere ABVD (20 decessi, 8%) (HR = 1,00, IC 95% [0,540-1,866]). I pazienti in Stadio IV randomizzati a ricevere A + AVD (24 decessi, 6%) sono deceduti in percentuale inferiore rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere ABVD (46 decessi, 11%; HR = 0,48, IC 95% [0,291-0,784]).

Nella popolazione ITT, il 33% in meno di pazienti trattati con ADCETRIS+AVD nella popolazione ITT ha ricevuto una successiva chemioterapia di salvataggio (n = 66) e chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto (n = 36) rispetto ai pazienti trattati con ABVD (rispettivamente n = 99 ed n = 54). Nella popolazione in Stadio IV, il 35% in meno di pazienti trattati con ADCETRIS+AVD ha ricevuto una successiva chemioterapia di salvataggio (n = 45) rispetto ai pazienti trattati con ABVD (n = 69) e il 22% in meno di pazienti trattati con ADCETRIS+AVD ha ricevuto chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto (n = 29) rispetto ai pazienti trattati con ABVD (n = 37).

Studio SGN35-005

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, a due bracci, condotto su 329 pazienti con HL a rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT. I pazienti con anamnesi nota di malattia cerebrale/meningea, inclusa una storia di PML, sono stati esclusi dallo studio. Per le caratteristiche dei pazienti, vedere la Tabella 8. Dei 329 pazienti, 165 sono stati randomizzati nel braccio di trattamento, e 164 sono stati randomizzati nel braccio con placebo. Nello studio i pazienti hanno ricevuto la prima dose dopo il recupero da ASCT (tra il giorno 30 e il giorno 45 successivo ad ASCT). I pazienti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS o placebo corrispondente mediante somministrazione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli.

I pazienti eleggibili dovevano presentare almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- HL refrattario al trattamento di prima linea
- HL recidivante o in progressione, occorso < 12 mesi dal termine del trattamento di prima linea
- Interessamento extranodale al momento della recidiva pre-ASCT, compresa estensione extranodale di masse linfonodali in organi vitali adiacenti.

Tabella 8: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale nello studio di fase III HL post-ASCT

Caratteristiche dei pazienti	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Età mediana, anni (range)	33 anni (18-71)	32 anni (18-76)
Sesso	76M (46%)/89F (54%)	97M (59%)/67F (41%)
Stato ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Caratteristiche della patologia		
Numero mediano di precedenti regimi chemioterapici (range)	2 (2-8)	2 (2-7)
Tempo mediano dalla diagnosi di HL alla prima dose (range)	18,7 mesi (6,1-204,0)	18,8 mesi (7,4-180,8)
Stadio della patologia alla diagnosi iniziale di HL		
Stadio I	1 (1%)	5 (3%)
Stadio II	73 (44%)	61 (37%)
Stadio III	48 (29%)	45 (27%)
Stadio IV	43 (26%)	51 (31%)
Non noto	0	2 (1%)
Stato della PET prima di ASCT		
FDG-POSITIVA	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIVA	56 (34%)	57 (35%)
NON ESEGUITA	45 (27%)	56 (34%)
Interessamento extranodale al momento della recidiva pre-ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Sintomi B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Migliore risposta alla terapia di salvataggio pre-ASCT ^b		
Risposta completa	61 (37%)	62 (38%)
Risposta parziale	57 (35%)	56 (34%)
Malattia stabile	47 (28%)	46 (28%)
Stato HL al termine della chemioterapia standard di prima linea ^b		
Refrattario	99 (60%)	97 (59%)
Recidiva a < 12 mesi	53 (32%)	54 (33%)
Recidiva a ≥ 12 mesi	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} In caso di malattia refrattaria, o in caso di progressione o recidiva dopo la terapia di prima linea.

^{b.} Fattori di stratificazione alla randomizzazione.

I risultati di efficacia alla data dell'analisi primaria dell'endpoint primario sono riportati nella Tabella 9. L'endpoint primario della PFS valutata da IRF è stato raggiunto, con una differenza in termini di PFS mediana di 18,8 mesi a favore del braccio di trattamento.

Tabella 9: Risultati di efficacia nei pazienti con HL ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS ogni 3 settimane (ITT, analisi primaria)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Rapporto di rischio stratificato
Sopravvivenza libera da progressione^a	Mediana per IRF		
	42,9 mesi (IC 95% [30,4-42,9])	24,1 mesi (IC 95% [11,5- -])	0,57 (IC 95% [0,40-0,81]) Log-rank test stratificato p = 0,001
	Mediana per lo sperimentatore		
	Non raggiunta (IC 95% [26,4 -])	15,8 mesi (IC 95% [8,5 -])	0,5 (IC 95% [0,36-0,70]) ^b
Sopravvivenza globale	Numero di decessi (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC 95% [0,67-1,97])

^a. Alla data dell'analisi primaria, il tempo mediano di follow-up per entrambi i bracci è stato di 30 mesi (range: da 0 a 50).

^b. Il log-rank test stratificato non è stato eseguito nel caso della PFS valutata dagli sperimentatori.

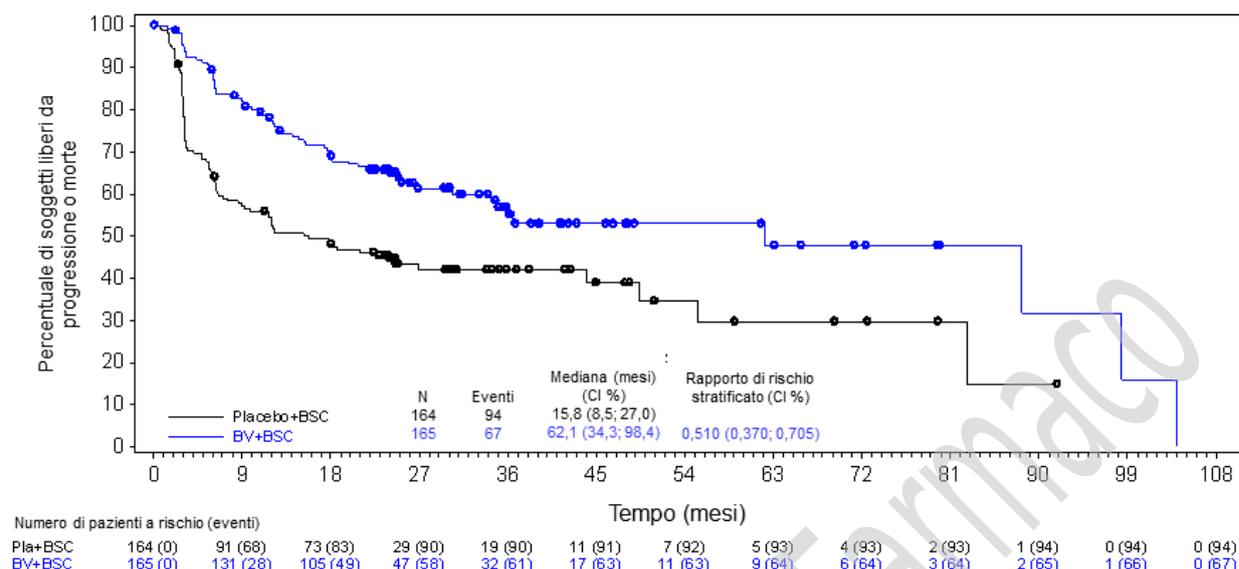
Le analisi pre-specificate per sottogruppi della PFS valutata da IRF sono state eseguite in base a: migliore risposta mostrata dai pazienti alla terapia di salvataggio pre-ASCT, stato HL dopo la terapia di prima linea, età, sesso, peso al basale, performance status ECOG al basale, numero di trattamenti pre-ASCT, regione geografica, PET pre-ASCT, sintomi B dopo fallimento della terapia di prima linea e stato di malattia extranodale pre-ASCT. Dalle analisi è emersa una tendenza costante verso un beneficio per i pazienti in terapia con ADCETRIS rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo, ad eccezione dei pazienti di età ≥ 65 anni (n = 8).

Non sono state osservate differenze in termini di qualità della vita tra il braccio di trattamento e il braccio con placebo. L'analisi sull'utilizzo delle risorse mediche (MRU) ha mostrato che i ricoveri in ospedale e le visite ambulatoriali, nonché il numero di giorni lavorativi/impegnati in altre attività persi dai pazienti e dalle persone che li assistevano erano inferiori con ADCETRIS rispetto al placebo nei pazienti con HL ad aumentato rischio di recidiva.

Un'analisi aggiornata condotta dopo 3 anni di follow-up ha mostrato un miglioramento sostenuto della PFS valutata da IRF (HR = 0,58 [IC 95% (0,41-0,81)]).

Alla data di chiusura dello studio, circa 10 anni dopo l'arruolamento del primo paziente, la PFS valutata dallo sperimentatore continuava a mostrare un beneficio (HR = 0,51 [IC 95% (0,37-0,71)]). I risultati relativi alla sopravvivenza globale erano in linea con quelli riferiti al momento dell'analisi primaria (HR = 1,11 [IC 95% (0,72-1,70)]). La Figura 3 illustra la PFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione ITT alla data di chiusura dello studio.

Figura 3: Diagramma di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore (ITT, chiusura dello studio)



Analisi post-hoc dei fattori di rischio

Per l'analisi primaria dell'endpoint primario sono state condotte analisi post-hoc per valutare l'impatto dell'aumento del rischio (numero di fattori di rischio) sul beneficio clinico (Tabella 10). I fattori di rischio considerati per queste analisi sono stati:

- HL occorso < 12 mesi oppure HL refrattario alla terapia di prima linea
- PR o SD come migliore risposta alla terapia di salvataggio più recente, determinata dagli esiti dell'esame TC e/o PET
- Malattia extranodale alla recidiva pre-ASCT
- Sintomi B alla recidiva pre-ASCT
- Due o più terapie di salvataggio precedenti.

I risultati di queste analisi post-hoc sembrano indicare un aumento del beneficio clinico nei pazienti con due o più fattori di rischio ma non esistono differenze in base ai singoli fattori di rischio. Non è stato osservato alcun beneficio in termini di PFS o OS nei pazienti con un solo fattore di rischio per recidiva o progressione.

Tabella 10: Riassunto della PFS secondo IRF e della OS nello studio di fase III su HL post-ASCT in relazione al numero di fattori di rischio (analisi primaria)

Sopravvivenza libera da progressione come da IRF						
	Numero di fattori di rischio = 1		Numero di fattori di rischio ≥ 2		Numero di fattori di rischio ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Numero di pazienti con progressione di malattia o deceduti ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Rapporto di rischio stratificato	1,65 (IC 95% [0,60-4,55]) ^b		0,49 (IC 95% [0,34-0,71])		0,43 (IC 95% [0,27-0,68])	
Sopravvivenza globale						
	Numero di fattori di rischio = 1		Numero di fattori di rischio ≥ 2		Numero di fattori di rischio ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Numero di decessi ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Rapporto di rischio stratificato	7,94 (IC 95% [0,93-68,06]) ^b		0,94 (IC 95% [0,53-1,67])		0,92 (IC 95% [0,45-1,88])	

^a. Decesso avvenuto senza precedente progressione o con più di una visita di valutazione persa.

^b. Indica i risultati di un'analisi non stratificata.

^c. Gli eventi consistono nel decesso dovuto a qualsiasi causa.

Alla data dell'analisi aggiornata (3 anni di follow-up) per i pazienti con 2 o più fattori di rischio, il rapporto di rischio per la PFS valutata da IRF era pari a 0,49 (IC 95% [0,34-0,71]) mentre il rapporto di rischio per la PFS valutata dallo sperimentatore era pari a 0,41 (IC 95% [0,29-0,58]) (vedere Figure 4 e 5).

Figura 4: Diagramma di Kaplan-Meier della PFS valutata da IRF in pazienti con ≥ 2 fattori di rischio (follow-up a 3 anni)

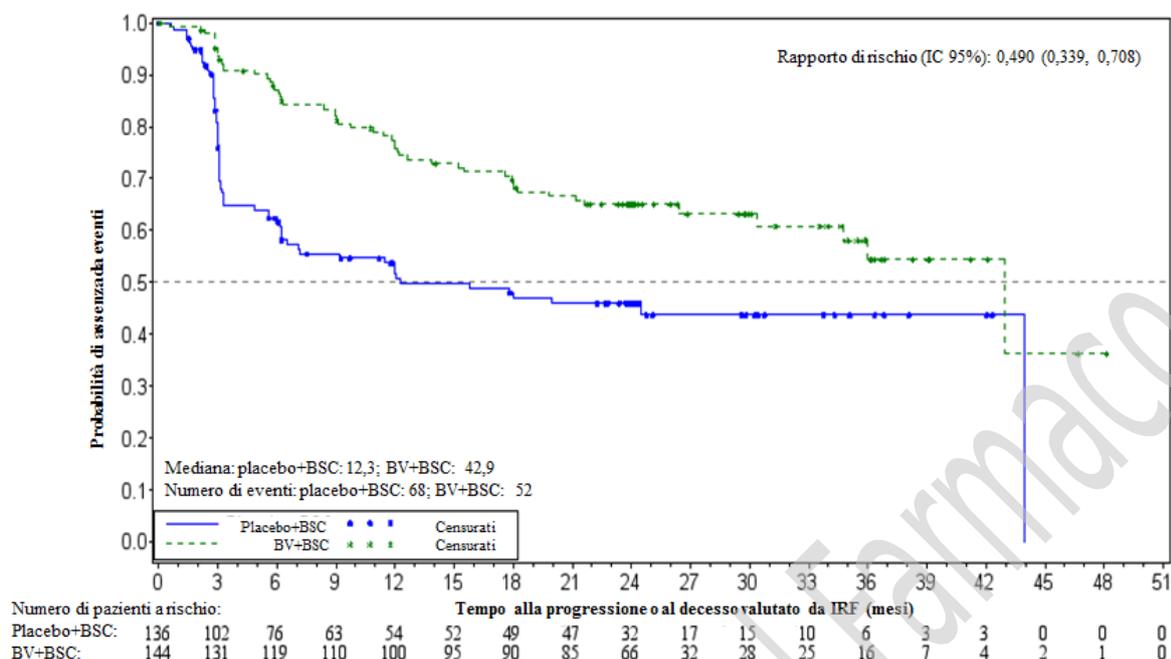
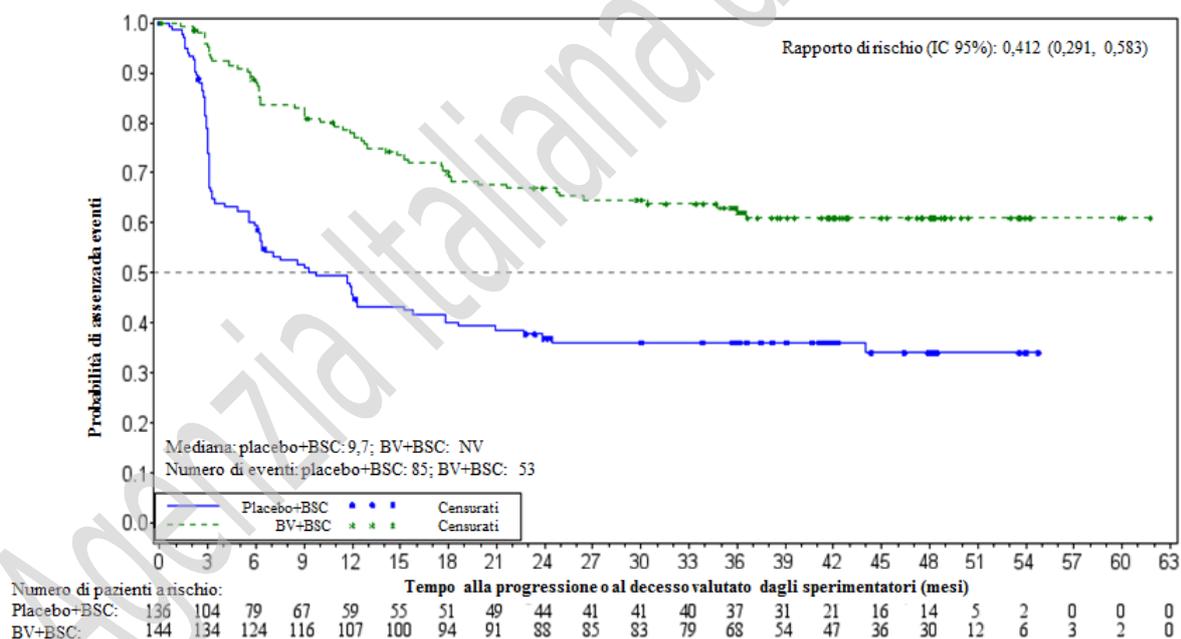


Figura 5: Diagramma di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore in pazienti con ≥ 2 fattori di rischio (follow-up a 3 anni)



Alla data di chiusura dello studio, circa 10 anni dopo l'arruolamento del primo paziente, il rapporto di rischio per la PFS per i pazienti con 2 o più fattori di rischio secondo lo sperimentatore era pari a 0,41 (IC 95% [0,29-0,58]). Il rapporto di rischio per la PFS per i pazienti con 3 o più fattori di rischio secondo lo sperimentatore era pari a 0,38 (IC 95% [0,25-0,59]). I risultati relativi alla sopravvivenza globale sono rimasti in linea con quelli osservati alla data dell'analisi primaria.

Studio SG035-0003

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS in monoterapia sono state valutate in uno studio pivotale in aperto, a braccio singolo, multicentrico in 102 pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o

refrattario. Vedere la Tabella 11 seguente per un riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 11: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia nello studio di fase II sul linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario al basale

Caratteristiche dei pazienti	n = 102
Età mediana, anni (range)	31 anni (15-77)
Sesso	48M (47%)/54F (53%)
Stato ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Precedente ASCT	102 (100%)
Precedenti regimi chemioterapici	3,5 (1-13)
Tempo dal trapianto autologo di cellule staminali alla prima recidiva post-trapianto	6,7 mesi (0-131)
Conferma istologica di malattia con espressione di CD30	102 (100%)
Caratteristiche della patologia	
Primitivo, refrattario al trattamento di prima linea ^a	72 (71%)
Refrattario al trattamento più recente	43 (42%)
Sintomi B al basale	35 (33%)
Stadio III alla diagnosi iniziale	27 (26%)
Stadio IV alla diagnosi iniziale	20 (20%)

^a. Il linfoma di Hodgkin primitivo refrattario è definito come mancata remissione completa, o come progressione, entro 3 mesi dal completamento del trattamento di prima linea.

Diciotto (18) pazienti (18%) hanno ricevuto 16 cicli di ADCETRIS, e il numero mediano di cicli ricevuto è stato 9 (range: da 1 a 16).

La risposta al trattamento con ADCETRIS è stata valutata da un Independent Review Facility (IRF) in base alla revisione dei criteri di risposta per il linfoma maligno (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)). La risposta al trattamento è stata valutata con TAC spirale di torace, collo, addome e pelvi, e inoltre con esame PET e dati clinici. Sono state eseguite valutazioni della risposta ai cicli 2, 4, 7, 10, 13 e 16, con esami PET ai cicli 4 e 7.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) come da valutazione dell'IRF è stato pari a 75% (76 dei 102 pazienti nel set *intenzione al trattamento* [I]), ed è stata ottenuta una riduzione del tumore nel 94% dei pazienti. La remissione completa (CR) è stata del 33% (34 dei 102 pazienti nel set ITT). La sopravvivenza globale (OS) mediana è 40,5 mesi (il tempo mediano di osservazione (tempo alla morte o ultimo contatto) dalla prima dose è stato 35,1 mesi [range 1,8-72,9+ mesi]). Il tasso stimato di sopravvivenza globale a 5 anni è stato del 41% (IC 95% [31%-51%]). In generale, le valutazioni degli sperimentatori erano coerenti con la revisione indipendente dei referti. Dei pazienti trattati, 8 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali. Per ulteriori risultati di efficacia, vedere la Tabella 12.

Tabella 12: Risultati di efficacia nei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS ogni 3 settimane

Migliore risposta clinica (n = 102)	IRF n (%)	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)	76 (75)	64,9-82,6
Remissione completa (CR)	34 (33)	24,3-43,4
Remissione parziale (PR)	42 (41)	NA
Tasso di controllo della malattia (CR + PR + DS)	98 (96)	90,3-98,9
Durata della risposta	Mediana come da IRF	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR) ^a	6,7 mesi	3,6-14,8
Remissione completa (CR)	27,9 mesi	10,8-NE ^b
Sopravvivenza globale		IC 95%
Mediana	40,5 mesi	28,7-61,9
Tasso stimato OS a 5 anni	41%	31%-51%

a. Il range per la durata della risposta (DOR) è stato da 1,2+ mesi a 43+ mesi, e il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (OR) come da IRF è stato 9,0 mesi.

b. Non stimabile.

Un'analisi esplorativa intra-paziente, ha mostrato che circa il 64% dei pazienti con HL in trattamento con ADCETRIS come parte dello studio clinico SG035-0003, ha ottenuto un miglioramento del beneficio clinico, come misurato dalla più lunga sopravvivenza libera da progressione, rispetto alle più recenti precedenti linee di trattamento.

Dei 35 pazienti (33%) con sintomi B al basale, 27 pazienti (77%) hanno avuto risoluzione di tutti i sintomi B a un tempo mediano di 0,7 mesi dall'avvio del trattamento con ADCETRIS.

Dati in pazienti con HL che non sono candidati al trapianto di cellule staminali (SCT)

Studio-C25007

Uno studio di fase IV, a singolo braccio, è stato condotto in pazienti con HL recidivante o refrattario (n = 60) che avevano ricevuto almeno un precedente regime chemioterapico e che al momento dell'inizio del trattamento con ADCETRIS non erano considerati candidati a SCT o alla polichemioterapia. I pazienti eleggibili non dovevano essere stati sottoposti a precedente SCT. Il numero mediano di cicli era pari a 7 (intervallo da 1 a 16 cicli). I pazienti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS ogni 3 settimane.

Al momento dell'analisi primaria dell'endpoint primario, secondo l'IRF, il tasso di risposta globale (ORR) nella popolazione ITT era del 50% (IC al 95%, 37-63%). Una migliore risposta globale con CR è stata riportata per 7 pazienti (12%), mentre una PR è stata riportata per 23 pazienti (38%). In questi 30 pazienti il tempo mediano alla risposta, definito come il tempo trascorso dalla somministrazione della prima dose all'ottenimento di PR o CR, era di 6 settimane (intervallo da 5 a 39 settimane). Il tempo mediano alla migliore risposta globale, definito come il tempo trascorso dalla somministrazione della prima dose alla migliore risposta clinica in termini di CR o PR, era di 11 settimane (intervallo da 5 a 60 settimane). Ventotto pazienti (47%) hanno proseguito lo studio fino a ricevere SCT dopo una mediana di 7 cicli (intervallo da 4 a 16 cicli) di trattamento con ADCETRIS. Anche i 32 pazienti (53%) che non hanno ricevuto un successivo SCT hanno ricevuto ADCETRIS per una mediana di 7 cicli (intervallo da 1 a 16 cicli).

Dei 60 pazienti nello studio, 49 (82%) avevano ricevuto > 1 precedente trattamento antineoplastico e 11 (18%) avevano ricevuto 1 precedente trattamento antineoplastico. Secondo l'IRF, l'ORR era del 51% (IC al 95% [36%-66%]) per i pazienti che avevano ricevuto > 1 precedente trattamento antineoplastico e del 45% (IC al 95% [17%-77%]) per i pazienti che avevano ricevuto 1 precedente trattamento antineoplastico. Per i pazienti che avevano ricevuto > 1 precedente trattamento antineoplastico è stata riportata una migliore risposta globale con CR in 6 pazienti (12%) e una PR in

19 pazienti (39%). Per i pazienti che avevano ricevuto 1 precedente trattamento antineoplastico è stata riportata una CR in 1 paziente (9%) e una PR in 4 pazienti (36%). Dei 49 pazienti che avevano ricevuto > 1 linea di trattamento precedente, 22 pazienti (45%) sono stati sottoposti successivamente a SCT; degli 11 pazienti che avevano ricevuto 1 precedente trattamento, 6 (55%) sono stati sottoposti successivamente a SCT.

I dati sono stati raccolti anche da pazienti (n = 15) negli studi di incremento delle dosi e di farmacologia di fase I, e da pazienti (n = 26) in un NPP, con HL recidivante o refrattario che non erano stati sottoposti ad ASCT e che erano stati trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS ogni 3 settimane.

Le caratteristiche dei pazienti al basale mostravano il fallimento di precedenti regimi multipli di chemioterapia (mediana di 3 con un range da 1 a 7) prima della prima somministrazione di ADCETRIS. Il cinquantanove per cento (59%) dei pazienti presentava uno stadio avanzato di malattia (Stadio III o IV) alla diagnosi iniziale.

I risultati di questi studi di fase I e dell'esperienza del NPP hanno dimostrato che, in pazienti con HL recidivante o refrattario senza precedente ASCT, risposte clinicamente significative possono essere raggiunte, come evidenziato da una percentuale obiettiva di risposta, valutata dallo sperimentatore, del 54% e una percentuale di completa remissione del 22%, dopo una mediana di 5 cicli di ADCETRIS.

Studio SGN35-006 (Studio di ritrattamento)

L'efficacia di un ritrattamento nei pazienti che hanno risposto (CR o PR) a un precedente trattamento con ADCETRIS è stata valutata in uno studio multicentrico di fase II in aperto. Venti pazienti affetti da HL recidivante o refrattario hanno ricevuto una dose iniziale di 1,8 mg/kg, mentre un paziente ha ricevuto una dose iniziale di 1,2 mg/kg di ADCETRIS mediante somministrazione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane. Il numero mediano di cicli è stato 7 (range: da 2 a 37 cicli). Dei 20 pazienti con HL valutabili in ritrattamento con ADCETRIS, 6 (30%) hanno raggiunto una CR e 6 (30%) una PR, per un ORR del 60%. La durata mediana della risposta è stata di 9,2 e 9,4 mesi rispettivamente per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva OR (CR+PR) e una CR.

Linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico

Studio SGN35-014

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, a due bracci, in doppio cieco, con controllo attivo, su 452 pazienti con PTCL CD30+ non precedentemente trattati in associazione con ciclofosfamide [C], doxorubicina [H] e prednisone [P] (CHP). Per l'arruolamento, lo studio richiedeva un'espressione di CD30 \geq 10% per immunistochimica. Sono stati inclusi solo i pazienti con PTCL CD30+ idonei per un regime a base di ciclofosfamide [C], doxorubicina [H], vincristina [O] e prednisone [P] (CHOP). La associazione di ADCETRIS+CHP non è stata studiata in tutti i sottotipi di PTCL. Vedere la Tabella 13 per i sottotipi di PTCL arruolati. Dei 452 pazienti, 226 sono stati randomizzati al trattamento con ADCETRIS+CHP e 226 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con CHOP. La randomizzazione è stata stratificata in base a sALCL positivo per ALK rispetto a tutti gli altri sottotipi e al punteggio dell'International Prognostic Index (IPI). I pazienti sono stati trattati con ADCETRIS 1,8 mg/kg somministrato come infusione endovenosa di 30 minuti il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni + CHP (ciclofosfamide 750 mg/m² ogni 3 settimane per infusione e.v.; doxorubicina 50 mg/m² ogni 3 settimane per infusione e.v.; e prednisone 100 mg nei giorni 1-5 di ciascun ciclo di 3 settimane, per via orale) per 6-8 cicli. Il numero mediano di cicli ricevuti era pari a 6 (intervallo da 1 a 8 cicli); il 70% dei pazienti ha ricevuto 6 cicli di trattamento e il 18% ha ricevuto 8 cicli di trattamento. Nella Tabella 13 sono riassunte le caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 13: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale nello studio di fase 3 su PTCL non precedentemente trattato (ITT e sALCL)

Caratteristiche dei pazienti	Popolazione ITT		Popolazione sALCL ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Età mediana (range)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Pazienti di età ≥ 65 anni (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Sesso maschile, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Stato ECOG, 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)
Caratteristiche della patologia				
Diagnosi, secondo valutazione locale, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
Positivo per ALK	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
Negativo per ALK	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Linfoma periferico a cellule T (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	N.d.	N.d.
Linfoma angioimmunoblastico a cellule T (AITL)	30 (13)	24 (11)	N.d.	N.d.
Leucemia/Linfoma a cellule T negli adulti (ATLL)	4 (2)	3 (1)	N.d.	N.d.
Linfoma a cellule T associato a enteropatia (EATL)	1 (0)	2 (1)	N.d.	N.d.
Tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose, mesi (range)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Stadio della malattia alla diagnosi iniziale di PTCL, n (%)				
Stadio I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadio II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadio III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadio IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Punteggio IPI				
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)
Coinvolgimento extranodale al momento della diagnosi, n (%)				
≤ 1 sito	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 sito	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Coinvolgimento biopsia-linfoma del midollo osseo al basale, n (%)				
Sì	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
No	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Secondo la classificazione dell'OMS 2008.

^b Per pazienti con sALCL diagnosticato localmente.

L'endpoint primario nello studio SGN35- 014 era la PFS come da IRF, definita come il tempo dalla data della randomizzazione alla data della prima documentazione della malattia progressiva, decesso dovuto a qualsiasi causa o ricevimento della successiva chemioterapia antitumorale per trattare la malattia residua o progressiva, a seconda di quale evento si verifici prima. La ricezione della radioterapia di consolidamento post-trattamento, la chemioterapia post-trattamento allo scopo di mobilizzare le cellule staminali periferiche o il trapianto autologo o allogenico di cellule staminali di consolidamento non sono stati considerati come progressione della malattia o inizio di una nuova terapia antitumorale.

Gli endpoint secondari principali includevano la PFS come da IRF per pazienti con sALCL confermata a livello centrale, percentuale di CR come da IRF a seguito del completamento del trattamento in studio, OS e ORR come da IRF a seguito del completamento del trattamento in studio testati mediante una procedura di verifica a sequenza fissa secondo la significatività statistica di PFS come da IRF.

L'endpoint primario e gli endpoint secondari principali protetti da alfa, valutati gerarchicamente, sono stati raggiunti. La PFS mediana come da IRF per la popolazione ITT era di 48,2 mesi nel braccio ADCETRIS+CHP rispetto a 20,8 mesi nel braccio CHOP. Il rapporto di rischio stratificato era di 0,71 (IC 95%: 0,54-0,93, $p = 0,011$), indicante una riduzione del 29% del rischio di eventi di PFS per ADCETRIS+CHP rispetto a CHOP. Per la sopravvivenza globale, il rapporto di rischio stratificato era di 0,66 (IC al 95%: 0,46-0,95, $p = 0,024$), una riduzione del 34% nel rischio di eventi OS per ADCETRIS+CHP rispetto a CHOP.

La PFS come da IRF per i pazienti con sALCL confermato a livello centrale era un endpoint secondario principale predefinito. La PFS mediana come da IRF era di 55,7 mesi nel braccio ADCETRIS+CHP rispetto a 54,2 mesi nel braccio CHOP. Il rapporto di rischio stratificato era di 0,59 (IC al 95%: 0,42-0,84), compatibile con una riduzione statisticamente significativa del 41% nel rischio di eventi PFS per ADCETRIS+CHP rispetto a CHOP (valore $p = 0,003$), vedere Figura 6 e Tabella 14.

Sono state eseguite analisi di sottogruppi per pazienti con sALCL diagnosticato localmente. Per la sopravvivenza globale, il rapporto di rischio stratificato era di 0,54 (IC al 95%: 0,34-0,87), una riduzione del 46% nel rischio di eventi OS per ADCETRIS+CHP rispetto a CHOP, vedere Figura 7. Alla fine del trattamento, il tasso di CR come da valutazione IRF era del 71,0% per i pazienti nel braccio ADCETRIS+CHP e del 53,2% per i pazienti nel braccio CHOP, con una differenza del 17,7% (IC al 95%: 7,2%-28,3%). Alla fine del trattamento, il tasso di ORR come da valutazione IRF era del 87,7% per i pazienti nel braccio ADCETRIS+CHP e del 70,8% per i pazienti nel braccio CHOP, con una differenza del 16,9% (IC al 95%: 8,1%-25,7%). Nel sottogruppo di pazienti con ALK+ sALCL e ALK- sALCL, il rapporto di rischio stratificato per PFS come da IRF era rispettivamente di 0,29 (IC al 95%: 0,11-0,79) e 0,65 (IC al 95%: 0,44-0,95).

Tabella 14: Risultati di efficacia in pazienti con sALCL non precedentemente trattato con 1,8 mg/kg di ADCETRIS il giorno 1 di un ciclo di 3 settimane (analisi primaria)

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
PFS come da IRF		
Numero di pazienti con un evento di PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
PFS mediana, mesi (IC 95%)	55,66 (48,20; NE)	54,18 (13,44; NE)
Rapporto di rischio (IC 95%) ^b	0,59 (0,42 - 0,84)	
Valore p ^c	0,0031	
PFS stimata (IC 95%)^d a:		
6 mesi	88,0% (81,8% - 92,2%)	68,4% (60,3% - 75,2%)
12 mesi	78,7% (71,4% - 84,4%)	60,3% (51,9% - 67,6%)
24 mesi	68,4% (60,4% - 75,2%)	53,9% (45,5% - 61,5%)
36 mesi	65,5% (57,1% - 72,7%)	50,2% (41,6% - 58,1%)
OS^e		
Numero di decessi (%)	29 (18)	44 (29)
OS mediana, mesi (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Rapporto di rischio (IC 95%) ^b	0,54 (0,34 - 0,87)	
Valore p ^{c,f}	0,0096	
Percentuale di CR^g		
% (IC 95%)	71% (63,3% - 77,8%)	53% (45,0% - 61,3%)
Valore p ^{f,h}	0,0004	
ORR^g		
% (IC 95%)	88% (81,6% - 92,3%)	71% (62,9% - 77,8%)
Valore p ^{f,h}	< 0,0001	

CR = remissione completa; IRF = Comitato Indipendente di Valutazione; NE: non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

- ^a. La PFS come da IRF viene calcolata utilizzando pazienti con sALCL confermato centralmente, con n = 163 pazienti nel braccio A+CHP e n = 151 nel braccio CHOP. OS, CR e ORR sono calcolate usando pazienti con sALCL diagnosticato localmente.
- ^b. Il rapporto di rischio (A+CHP/CHOP) e gli intervalli di confidenza al 95% si basano su un modello di regressione stratificato di Cox per i rischi proporzionali con fattori di stratificazione (sALCL positivo per ALK rispetto a tutti gli altri e punteggio dell'International Prognostic Index [IPI] al basale). Un rapporto di rischio < 1 favorisce il braccio A+CHP.
- ^c. Il valore p viene calcolato mediante un test log-rank stratificato.
- ^d. La percentuale di PFS viene stimata mediante i metodi di Kaplan-Meier e l'IC al 95% viene calcolato mediante il metodo di trasformazione bilogarithmico complementare.
- ^e. Il follow-up dell'OS mediana nel braccio A+CHP era di 38,5 mesi; nel braccio CHOP era di 41,0 mesi.
- ^f. Il valore p non è aggiustato per la molteplicità.
- ^g. Risposta secondo i criteri del gruppo di lavoro internazionale 2007 alla fine del trattamento.
- ^h. Il valore p viene calcolato mediante un test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato.

Figura 6: Sopravvivenza libera da progressione come da IRF nella popolazione sALCL (ADCETRIS+CHP vs CHOP) (analisi primaria)

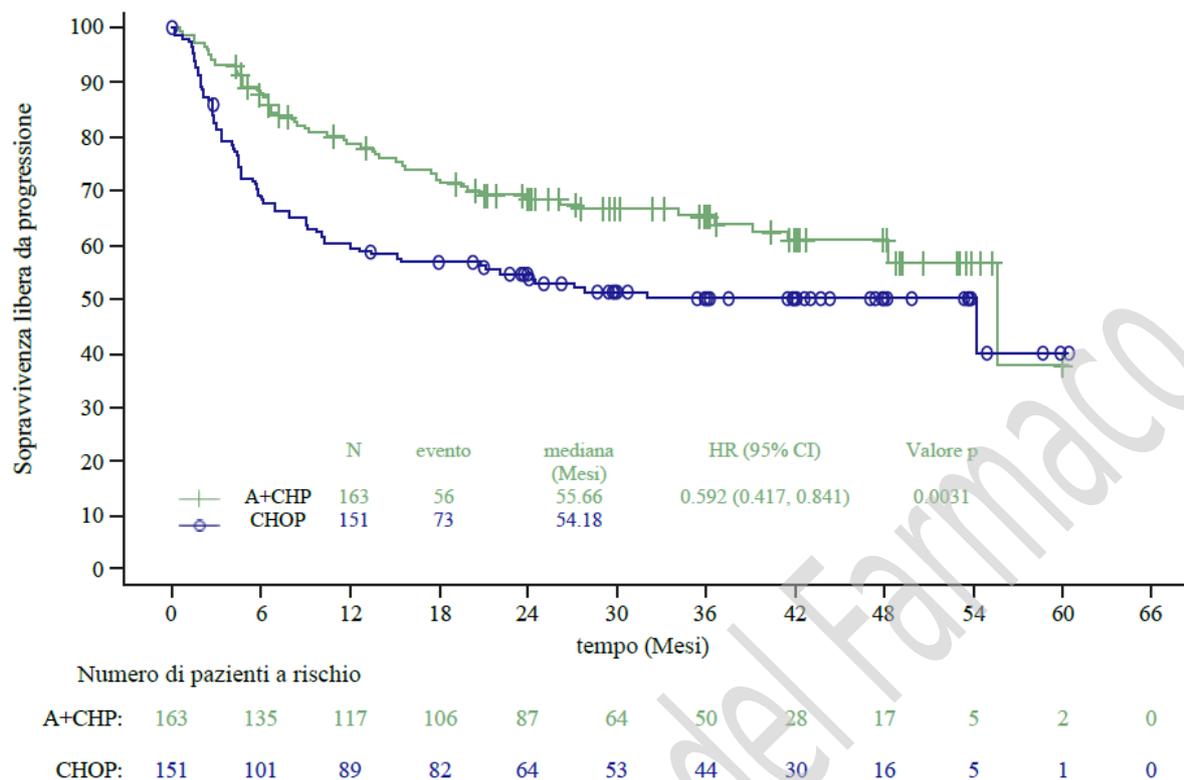
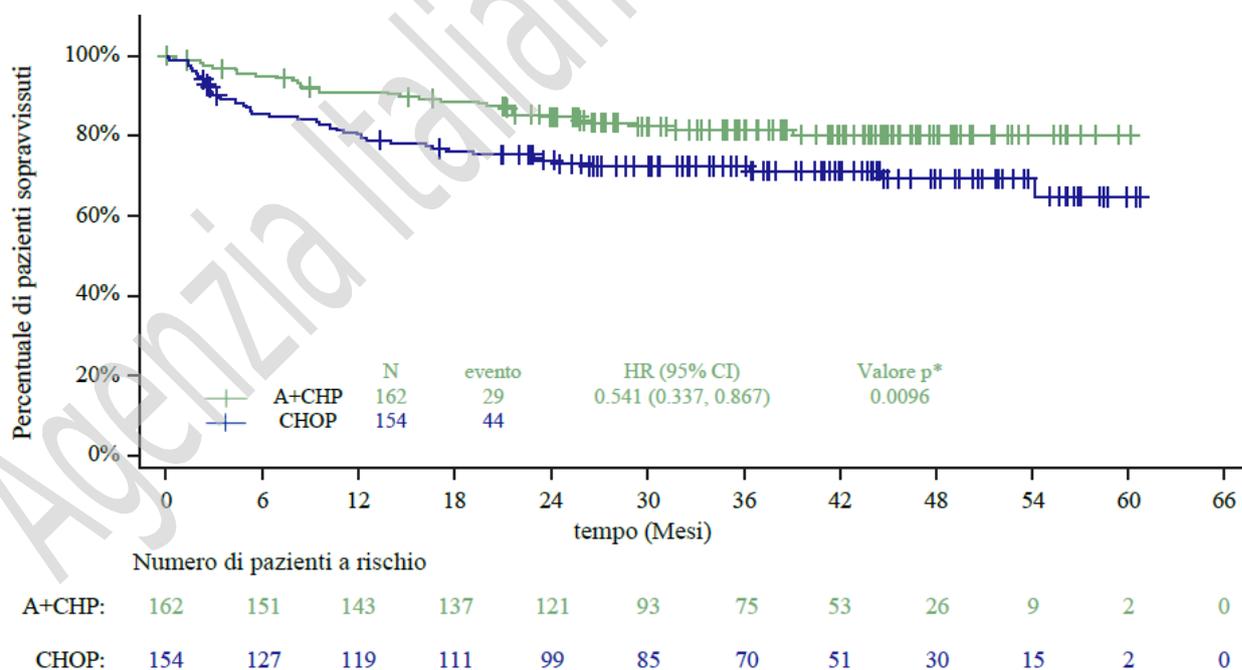


Figura 7: Sopravvivenza globale nella popolazione sALCL (ADCETRIS+CHP vs CHOP) (analisi primaria)

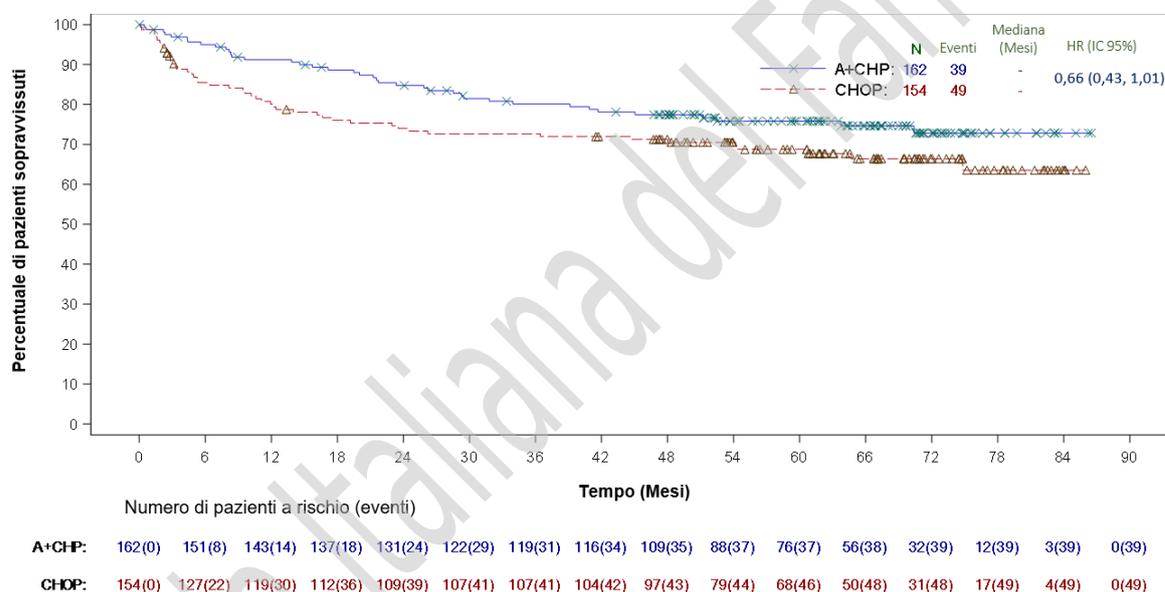


*Il valore p per la sopravvivenza globale non è aggiustato per la molteplicità.

Alla data di chiusura dello studio, più di 7 anni dopo l'arruolamento del primo paziente, i risultati relativi alla PFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione ITT indicavano una riduzione del rischio di un evento di PFS pari al 30% nel braccio ADCETRIS+CHP rispetto ai pazienti trattati con CHOP (HR = 0,70 [IC 95% (0,53-0,91)]). I risultati relativi alla PFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione sALCL indicavano una riduzione del rischio di un evento di PFS pari al 45% nel braccio ADCETRIS+CHP rispetto ai pazienti trattati con CHOP (HR = 0,55 [IC al 95% (0,39-0,79)]).

Alla data di chiusura dello studio, i risultati relativi alla sopravvivenza globale continuavano a indicare un beneficio e risultavano in linea con i risultati presentati al momento dell'analisi primaria. I risultati relativi alla sopravvivenza globale nella popolazione ITT indicavano una riduzione del rischio di decesso del 28% nel braccio ADCETRIS+CHP rispetto ai pazienti trattati con CHOP (HR = 0,72 [IC 95% (0,53-0,99)]). I risultati relativi alla sopravvivenza globale nella popolazione sALCL indicavano una riduzione del rischio di decesso del 34% nel braccio ADCETRIS+CHP rispetto ai pazienti trattati con CHOP (HR = 0,66 [IC 95% (0,43-1,01)]) (vedere Figura 8).

Figura 8: Sopravvivenza globale nella popolazione sALCL (ADCETRIS+CHP vs CHOP) (chiusura dello studio)



Studio SG035-0004

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS in monoterapia sono state valutate in uno studio in aperto, a braccio singolo, multicentrico su 58 pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario. Vedere la Tabella 15 seguente per un riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 15: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia nello studio di fase II sul linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario al basale

Caratteristiche dei pazienti	n = 58
Età mediana, anni (range)	52 anni (14-76)
Sesso	33M (57%)/25F (43%)
Stato ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Precedente ASCT	15 (26%)
Precedenti regimi chemioterapici (range)	2 (1-6)
Conferma istologica di malattia con espressione di CD30	57 (98%)
Malattia negativa per la chinasi del linfoma anaplastico	42 (72%)
Caratteristiche della patologia	
Primitivo, refrattario al trattamento di prima linea ^b	36 (62%)
Refrattario al trattamento più recente	29 (50%)
Recidivante al trattamento più recente	29 (50%)
Sintomi B al basale	17 (29%)
Stadio III alla diagnosi iniziale	8 (14%)
Stadio IV alla diagnosi iniziale	21 (36%)

^{a.} Un paziente aveva uno stato ECOG basale pari a 2, non ammesso dal protocollo e raccolto come Criterio di inclusione non soddisfatto.

^{b.} Il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico primitivo refrattario è definito come mancata remissione completa, o come progressione, entro 3 mesi dal completamento del trattamento di prima linea.

Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale di linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico e la prima dose di ADCETRIS è stato di 16,8 mesi.

Dieci (10) pazienti (17%) hanno ricevuto 16 cicli di ADCETRIS, e il numero mediano di cicli ricevuto è stato 7 (range: da 1 a 16).

La risposta al trattamento con ADCETRIS è stata valutata da un Independent Review Facility (IRF) in base alla revisione dei criteri di risposta per il linfoma maligno (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)). La risposta al trattamento è stata valutata con TAC spirale di torace, collo, addome e pelvi, e inoltre con esame PET e dati clinici. Sono state eseguite valutazioni della risposta ai cicli 2, 4, 7, 10, 13 e 16, con esami PET ai cicli 4 e 7.

Il tasso obiettivo di risposta (ORR) valutato dall'IRF è stato dell'86% (50 dei 58 pazienti nel set ITT). La remissione completa è stata del 59% (34 dei 58 pazienti nel set ITT) ed è stata ottenuta una riduzione del tumore (di qualsiasi grado) nel 97% dei pazienti. La sopravvivenza globale stimata a 5 anni era del 60% (IC 95% [47%-73%]). Il tempo mediano di osservazione (tempo alla morte o ultimo contatto) dalla prima dose è stato 71,4 mesi. In generale, le valutazioni degli sperimentatori corrispondevano alla revisione indipendente dei referti. Dei pazienti trattati, 9 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali, e 9 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto autologo di cellule staminali. Per gli ulteriori risultati di efficacia, vedere Tabella 16 e Figura 9.

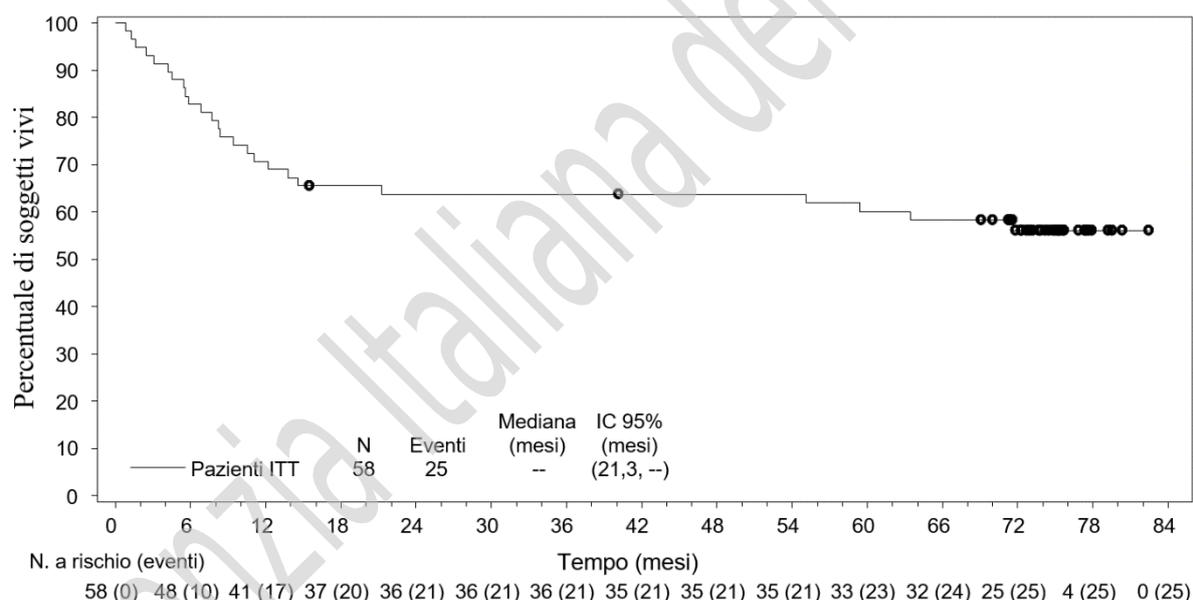
Tabella 16: Risultati di efficacia nei pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS ogni 3 settimane

Migliore risposta clinica (n = 58)	IRF n (%)	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)	50 (86)	74,6 - 93,9
Remissione completa (CR)	34 (59)	44,9 - 71,4
Remissione parziale (PR)	16 (28)	NA
Tasso di controllo della malattia (CR + PR + DS)	52 (90)	78,8 - 96,1
Durata della risposta	Mediana come da IRF	IC 95%
Risposta obiettiva (CR + PR) ^a	13,2	5,7 - 26,3
Remissione completa (CR)	26,3	13,2 - NE ^b
Sopravvivenza libera da progressione	Mediana per IRF	IC 95%
Mediana	14,6	6,9 - 20,6
Sopravvivenza globale	Mediana	IC 95%
Mediana	Non raggiunta	21,3 - NE ^b

a. Il range per la durata della risposta (DOR) è andato da 0,1 mesi a 39,1+ mesi, e il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (OR) secondo l'IRF è stato di 15,5 mesi.

b. Non stimabile.

Figura 9: Diagramma di Kaplan-Meier della OS



Un'analisi esplorativa intra-paziente ha mostrato che circa il 69% dei pazienti con sALCL in trattamento con ADCETRIS come parte dello studio clinico SG035-0004 ha ottenuto un miglioramento del beneficio clinico, come misurato dalla più lunga PFS, rispetto alle più recenti precedenti linee di trattamento.

Dei 17 pazienti (29%) con sintomi B al basale, 14 pazienti (82%) hanno avuto risoluzione di tutti i sintomi B a un tempo mediano di 0,7 mesi dall'avvio del trattamento con ADCETRIS.

Studio C25006

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS in monoterapia sono state valutate anche in uno studio multicentrico di fase IV in aperto, a braccio singolo, condotto su 50 pazienti con sALCL recidivante o refrattario. L'ORR valutato dall'IRF è stato pari al 64% (32 dei 50 pazienti nel set ITT). La DOR mediana valutata dall'IRF non è stata raggiunta (IC al 95%: 19,71 mesi; NV). Il tasso di CR è stato del 30% (15 dei 50 pazienti nel set ITT) ed è stata ottenuta una riduzione del tumore (di qualsiasi grado)

nel 93% dei pazienti valutabili. La DOCR mediana valutata dall'IRF non è stata raggiunta (IC al 95%: 10,61 mesi; NV). Le valutazioni della risposta da parte dell'IRF e dello sperimentatore sono risultate generalmente coerenti tra loro. Dei pazienti trattati, 13 sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto di cellule staminali emopoietiche.

I dati aggregati degli studi C25006 e SG035-0004 (N = 108) mostrano un ORR valutato dall'IRF pari al 76% (82 dei 108 pazienti nel set ITT). La DOR mediana valutata dall'IRF è stata di 17,0 mesi (IC al 95%: 12,62-32,46). La CR è stata del 45% (49 dei 108 pazienti nel set ITT) ed è stata ottenuta una riduzione del tumore (di qualsiasi grado) nel 96% dei pazienti valutabili. La DOCR mediana valutata dall'IRF è stata di 26,3 mesi (IC al 95%: 16,16; NV). Le valutazioni della risposta da parte dell'IRF e dello sperimentatore sono risultate generalmente coerenti tra loro.

Studio SGN35-006 (Studio di ritrattamento)

L'efficacia del ritrattamento nei pazienti che hanno risposto (CR o PR) a un precedente trattamento con ADCETRIS è stata valutata in uno studio multicentrico di fase II in aperto. Sette pazienti affetti da sALCL recidivante hanno ricevuto una dose iniziale di 1,8 mg/kg, mentre un paziente ha ricevuto una dose iniziale di 1,2 mg/kg di ADCETRIS mediante somministrazione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane. Il numero mediano di cicli è stato 8,5 (range: da 2 a 30 cicli). Degli 8 pazienti con sALCL, 3 sono stati ritrattati due volte, per un totale di 11 sedute. Il ritrattamento con ADCETRIS ha determinato 6 CR (55%) e 4 PR (36%), per un ORR del 91%. La durata mediana della risposta è stata di 8,8 e 12,3 mesi rispettivamente per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva OR(CR+PR) e una CR.

Linfoma cutaneo a cellule T

Studio C25001

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS in monoterapia sono state valutate in uno studio pivotal di fase III in aperto, randomizzato, multicentrico su 128 pazienti con CTCL CD30+ confermato all'esame istologico. La positività a CD30 è stata definita come una percentuale $\geq 10\%$ di cellule linfoidi target con pattern di colorazione di membrana, citoplasmatica e/o dell'apparato di Golgi sulla base di un saggio immunostochimico (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). I pazienti con diagnosi di micosi fungoide (MF) o linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo (pcALCL) sono stati considerati eleggibili per lo studio. I pazienti sono stati stratificati in base a questi tipi di malattia e randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere ADCETRIS oppure il trattamento scelto dal medico tra metotrexato o bexarotene. I pazienti con pcALCL erano stati precedentemente sottoposti a radioterapia o ad almeno 1 terapia sistemica, mentre i pazienti con MF avevano ricevuto in precedenza almeno 1 terapia sistemica. I pazienti con diagnosi concomitante di ALCL sistemico, sindrome di Sézary e altri linfomi non Hodgkin (ad eccezione di papulosi linfomatoide [LyP]) sono stati esclusi da questo studio. I pazienti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli, oppure con il trattamento scelto dal medico per un massimo di 48 settimane. Il numero mediano di cicli è stato di circa 12 nel braccio con ADCETRIS. Nel braccio con il trattamento scelto dal medico, la durata mediana del trattamento (numero di cicli) è stata di circa 16 settimane (5,5 cicli) per i pazienti in terapia con bexarotene e di 11 settimane (3 cicli) per i pazienti in terapia con metotrexato. Nella Tabella 17 sono riassunte le caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 17: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale nello studio di fase III su CTCL (popolazione ITT)

Caratteristiche dei pazienti	ADCETRIS n = 64	Scelta del medico (metotrexato o bexarotene) n = 64
Età mediana (range)	62 anni (22-83)	58,5 anni (22-83)
Pazienti di età ≥ 65 anni, n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sesso, n (%)	33M (52%)/31F (48%)	37M (58%)/27F (42%)
Stato ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Caratteristiche della patologia		
Numero mediano di terapie precedenti (range)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Numero mediano di terapie dirette alla cute (range)	1 (0-6)	1 (0-9)
Numero mediano di terapie sistemiche (range)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Stadio iniziale (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Stadio avanzato (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Solo cutaneo	9 (56)	11 (73)
Extracutaneo	7 (44)	4 (27)

^a I dati relativi alla stadiazione per un paziente in ciascun braccio sono risultati incompleti e non sono stati inclusi in tabella.

Le precedenti terapie dirette alla cute più comuni nella popolazione ITT sono state: radioterapia (64%), fototerapia (48%) e steroidi per uso topico (17%). Le precedenti terapie sistemiche più comuni nella popolazione ITT sono state: chemioterapia (71%), immunoterapia (43%) e bexarotene (38%).

L'endpoint primario è stato il tasso di risposta obiettiva della durata di almeno 4 mesi (ORR4) (durata dalla prima risposta all'ultima risposta ≥ 4 mesi), calcolato da un esame indipendente del punteggio di risposta globale (Global Response Score, GRS) che consisteva in esami della cute (strumento modificato di valutazione ponderata della gravità [mSWAT] applicato dallo sperimentatore), valutazione radiografica linfonodale e viscerale e rilevazione di cellule di Sézary circolanti (Olsen 2011). Nella Tabella 18 sono riportati i risultati relativi all'ORR4 e agli altri endpoint secondari principali.

Tabella 18: Risultati di efficacia nei pazienti affetti da CTCL e trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane (popolazione ITT)

	ADCETRIS (n = 64)	Scelta del medico (metotrexato o bexarotene) n = 64
Tasso di risposta obiettiva della durata minima di 4 mesi (ORR4) per IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Differenza percentuale (IC 95%)		43,8 (29,1; 58,4)
Valore <i>p</i>		< 0,001
Risposta completa (CR) per IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Differenza percentuale (IC 95%)		14,1 (-4,0; 31,5)
Valore <i>p</i> aggiustato ^a		0,0046
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) per IRF		
Mediana (mesi)	16,7	3,5
Rapporto di rischio		0,270
IC 95%		(0,17; 0,43)
Valore <i>p</i> aggiustato ^a		< 0,001

^a. Calcolato in base a una procedura di Holm ponderata.

Le analisi pre-spezifcate per sottogruppi della ORR4 valutata da IRF sono state eseguite in base a: sottotipo CTCL dei pazienti, scelta del trattamento da parte del medico, stato ECOG al basale, età, sesso e area geografica. Dalle analisi è emersa una tendenza costante verso un beneficio per i pazienti in terapia con ADCETRIS rispetto ai pazienti trattati con il farmaco scelto dal medico. La ORR4 era pari al 50% e 75% nel braccio con ADCETRIS rispetto al 10,2% e al 20% nel braccio con il farmaco scelto dal medico, rispettivamente per MF e pcALCL.

Tra i bracci di trattamento non sono state osservate differenze significative nella qualità di vita (valutata in base al questionario EuroQol a cinque dimensioni [EQ-5D] e al Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]).

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS sono state valutate in due ulteriori studi in aperto condotti su 108 pazienti con CTCL CD30+ recidivante (inclusi MF e pcALCL così come SS, LyP e CTCL a istologia mista), indipendentemente dal livello di espressione di CD30. I pazienti sono stati trattati con ADCETRIS 1,8 mg/kg per via endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli. I risultati di sicurezza ed efficacia in questi studi sono in linea con quelli dello studio C25001. I tassi di risposta globale sono stati 54-66% per MF; 67% per pcALCL; 50% per SS; 92% per LyP; e 82-85% per CTCL a istologia mista.

Popolazione pediatrica

Terapia in associazione C25004

La sicurezza e l'attività antitumorale di ADCETRIS in associazione con chemioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] e dacarbazina [D] [AVD]) sono state valutate in uno studio multicentrico in aperto condotto su 59 pazienti pediatrici (età 6-17 anni) con HL CD30+ classico in stadio avanzato non trattato in precedenza. Tutti i pazienti presentavano una malattia con espressione di CD30 confermata all'esame istologico. Nel 59% dei pazienti (n = 35) era presente un coinvolgimento di sedi extranodali. Tutti i 59 pazienti pediatrici sono stati trattati nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni con 48 mg/m² di ADCETRIS somministrato come infusione endovenosa in 30 minuti + doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m². La dose di ADCETRIS calcolata sulla superficie corporea (BSA) è stata scelta per corrispondere alle esposizioni PK osservate negli adulti nello studio C25003. La dose pediatrica massima tollerata (MTD) non è stata raggiunta. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto una risposta obiettiva mediante valutazione dell'IRF a

fine trattamento (EOT), con il 76% che ha ottenuto una CR. Non sono stati registrati decessi. Nella popolazione di sicurezza, 13 pazienti in totale (22%) sono stati sottoposti a radioterapia dopo il Ciclo 6.

Monoterapia C25002

La sicurezza, la farmacocinetica e l'attività antitumorale di ADCETRIS sono state valutate in uno studio multicentrico di fase I/II in aperto, con agente singolo e incremento progressivo della dose (C25002), condotto su 36 pazienti pediatriche (età 7-17 anni) con HL e sALCL r/r (bambini di età compresa tra 7 e 11 anni, n = 12; adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, n = 24). Nella fase I dello studio è stato determinato il profilo di sicurezza (vedere paragrafo 4.8), stabilendo la dose pediatrica massima tollerata (MTD) e/o la dose raccomandata per la fase II (RP2D), ed è stata valutata la farmacocinetica di ADCETRIS (vedere paragrafo 5.2). La fase I ha incluso 3 pazienti con HL r/r trattati alla dose di 1,4 mg/kg e 9 pazienti (7 con HL r/r e 2 con sALCL) trattati alla dose di 1,8 mg/kg. La MTD non è stata raggiunta. La RP2D è stata stabilita a 1,8 mg/kg. Nello studio un totale di 16 pazienti con HL r/r e 17 pazienti con sALCL r/r, di cui 10 alla prima recidiva, sono stati trattati con ADCETRIS alla dose di 1,8 mg/kg. Il tasso di risposta globale (ORR) secondo un Independent Review Facility (IRF) è stato analizzato in entrambe le fasi dello studio alla RP2D. Dei 33 pazienti che hanno ricevuto la RP2D, 32 sono stati ritenuti valutabili per la risposta. L'ORR è stato del 47% nei pazienti valutabili per la risposta con HL r/r, del 53% nei pazienti con sALCL r/r e del 60% nei pazienti con sALCL alla prima recidiva. Otto pazienti con HL e 9 pazienti con sALCL sono stati successivamente sottoposti a SCT dopo il trattamento con ADCETRIS.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Monoterapia

La farmacocinetica di brentuximab vedotin è stata valutata in studi di fase I e in un'analisi della farmacocinetica di popolazione su dati derivati da 314 pazienti. In tutti gli studi clinici, brentuximab vedotin è stato somministrato per infusione endovenosa.

Le concentrazioni massime dell'anticorpo coniugato a farmaco brentuximab vedotin sono state generalmente osservate al termine dell'infusione, o al tempo del prelievo che si approssimava maggiormente al termine dell'infusione. È stato osservato un calo multiesponenziale delle concentrazioni sieriche dell'anticorpo coniugato a farmaco con un'emivita terminale di 4-6 giorni circa. Le esposizioni sono state approssimativamente proporzionali alle dosi. È stato riscontrato un accumulo da minimo ad assente dell'anticorpo coniugato a farmaco, con dosi multiple somministrate ogni 3 settimane, coerentemente con la stima per l'emivita terminale. La C_{max} e l'AUC tipiche dell'anticorpo coniugato a farmaco dopo una singola somministrazione di 1,8 mg/kg, in uno studio di fase I, sono state rispettivamente circa 31,98 µg/mL e 79,41 µg/mL al giorno.

La MMAE è il principale metabolita di brentuximab vedotin. I valori mediani di C_{max} , AUC e T_{max} per MMAE dopo una singola dose di 1,8 mg/kg dell'anticorpo coniugato a farmaco, in uno studio di fase I, sono stati rispettivamente circa 4,97 ng/mL, 37,03 ng/mL al giorno e 2,09 giorni. L'esposizione alla MMAE diminuisce in seguito a dosi multiple, con circa il 50-80% dell'esposizione della prima dose osservata per le dosi successive. In seguito, la MMAE viene metabolizzata prevalentemente in un metabolita di pari potenza, tuttavia l'esposizione a questo metabolita è di un ordine di grandezza inferiore rispetto a quella della MMAE. Pertanto, è improbabile che contribuisca in modo sostanziale agli effetti sistemici della MMAE.

Nel primo ciclo, la più alta esposizione a MMAE è stata associata con una diminuzione assoluta della conta dei neutrofili.

Terapia di associazione

La farmacocinetica di ADCETRIS in associazione con AVD è stata valutata in un singolo studio di fase 3 in 661 pazienti. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che la farmacocinetica di ADCETRIS in associazione con AVD era coerente con quella in monoterapia.

Dopo un'infusione endovenosa di dosi multiple da 1,2 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 2 settimane, le concentrazioni sieriche massime di ADC sono state osservate in prossimità del termine dell'infusione e l'eliminazione ha mostrato un calo multi-esponenziale con un $t_{1/2z}$ di circa 4-5 giorni. Le concentrazioni plasmatiche massimali di MMAE sono state osservate circa 2 giorni dopo il termine dell'infusione e hanno mostrato un calo mono-esponenziale con un $t_{1/2z}$ di circa 3-4 giorni.

Dopo un'infusione endovenosa di dosi multiple di 1,2 mg/kg di brentuximab vedotin ogni due settimane, le concentrazioni minime allo steady-state di ADC e MMAE sono state ottenute entro il Ciclo 3. Una volta raggiunto lo steady-state, la PK di ADC non ha mostrato variazioni nel tempo. L'accumulo di ADC (come valutato dall' AUC_{14D} tra il Ciclo 1 e il Ciclo 3) era di 1,27 volte. L'esposizione di MMAE (valutata dall' AUC_{14D} tra il Ciclo 1 e il Ciclo 3) ha mostrato una riduzione col tempo di circa il 50%.

La farmacocinetica di ADCETRIS in associazione con CHP è stata valutata in un singolo studio di fase 3 in 223 pazienti (SGN35-014). Dopo un'infusione endovenosa di dosi multiple di 1,8 mg/kg di ADCETRIS ogni 3 settimane, la farmacocinetica di ADC e MMAE è risultata simile a quella della monoterapia.

Distribuzione

In vitro, il legame di MMAE alle proteine plasmatiche nel siero umano è stato da 68 a 82%. È improbabile che MMAE spiazzi o sia spiazzato da medicinali che hanno un alto legame con le proteine. *In vitro*, MMAE era un substrato della P-glicoproteina e non ha inibito tale proteina a concentrazioni cliniche.

Nell'uomo il volume medio di distribuzione allo steady-state era circa 6-10 L per l'anticorpo coniugato a farmaco. In base alla stima della farmacocinetica di popolazione, il volume centrale tipico apparente di distribuzione di MMAE è stato di 35,5 L.

Biotrasformazione

Si prevede che l'anticorpo coniugato a farmaco sia catabolizzato come proteina con gli aminoacidi componenti riciclati o eliminati.

In vivo, i dati negli animali e nell'uomo suggeriscono che solo una piccola frazione di MMAE rilasciata da brentuximab vedotin sia metabolizzata. I livelli dei metaboliti di MMAE non sono stati misurati nel plasma umano. Almeno un metabolita di MMAE ha dimostrato attività *in vitro*.

MMAE è un substrato del CYP3A4 e probabilmente del CYP2D6. *In vitro*, i dati indicano che il metabolismo di MMAE avviene principalmente mediante ossidazione da parte del CYP3A4/5. *In vitro*, studi che hanno utilizzato microsomi epatici umani indicano che MMAE inibisce solo il CYP3A4/5 a concentrazioni molto più alte di quelle ottenute nel contesto clinico. MMAE non inibisce altre isoforme.

MMAE non ha indotto alcun enzima principale del CYP450 nelle colture primarie di epatociti umani.

Eliminazione

L'anticorpo coniugato a farmaco viene eliminato mediante catabolismo, con una CL e un'emivita tipiche, stimate rispettivamente a 1,5 L/die e a 4-6 giorni.

L'eliminazione di MMAE è limitata dalla sua velocità di rilascio dall'anticorpo coniugato a farmaco, la LC apparente tipica e l'emivita di MMAE sono state rispettivamente 19,99 L/die e 3-4 giorni.

È stato eseguito uno studio di escrezione in pazienti trattati con una dose di 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin. Circa il 24% della MMAE totale somministrata come parte dell'anticorpo coniugato a farmaco, nel corso di un'infusione di brentuximab vedotin, è stato ritrovato sia nelle urine sia nelle feci, nell'arco di 1 settimana. Della MMAE recuperata, approssimativamente il 72% è stato ritrovato nelle feci. Una quantità minore di MMAE (28%) è stata escreta nelle urine.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Dall'analisi della farmacocinetica di popolazione emerge che la concentrazione basale di albumina sierica rappresentava una covariata significativa della clearance di MMAE. L'analisi ha indicato che la clearance di MMAE è stata 2 volte inferiore nei pazienti con basse concentrazioni di albumina sierica < 3,0 g/dL, rispetto ai pazienti con concentrazioni di albumina sierica che rientravano nel range normale.

Compromissione epatica

Uno studio ha valutato la farmacocinetica di brentuximab vedotin e MMAE dopo somministrazione di 1,2 mg/kg di ADCETRIS a pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A; n = 1), moderata (Child-Pugh B; n = 5) e severa (Child-Pugh C; n = 1). Confrontata con pazienti con funzione epatica normale, l'esposizione di MMAE in pazienti con compromissione epatica è aumentata approssimativamente di 2,3 volte (IC 90% 1,27-4,12 volte).

Compromissione renale

Uno studio ha valutato la farmacocinetica di brentuximab vedotin e MMAE dopo somministrazione di 1,2 mg/kg di ADCETRIS a pazienti con compromissione renale lieve (n = 4), moderata (n = 3) e severa (n = 3). Confrontata con pazienti con funzione renale normale, l'esposizione di MMAE in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) è aumentata approssimativamente di 1,9 volte (IC 90% 0,85-4,21 volte). Non sono stati osservati effetti in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Anziani

Diversi studi hanno preso in esame la farmacocinetica di popolazione di brentuximab vedotin, includendo dati di 380 pazienti fino a 87 anni (34 pazienti di età ≥ 65- < 75 anni e 17 pazienti di età ≥ 75 anni). Inoltre, è stata esaminata la farmacocinetica di popolazione di brentuximab in associazione con AVD, inclusi i dati derivanti da 661 pazienti fino a 82 anni di età (42 pazienti ≥ 65 anni- < 75 anni e 17 pazienti ≥ 75 anni di età). L'influenza dell'età sulla farmacocinetica è stata esaminata in tutte le analisi e non è risultata essere una covariata significativa.

Popolazione pediatrica

Monoterapia C25002

La farmacocinetica dell'anticorpo coniugato a farmaco (ADC) brentuximab vedotin e di MMAE in seguito a infusione endovenosa di 30 minuti di BV somministrato alla dose di 1,4 mg/kg o 1,8 mg/kg ogni 3 settimane è stata valutata in uno studio clinico di fase I/II condotto su 36 pazienti pediatrici (età 7-17 anni) con HL e sALCL r/r (bambini di età compresa tra 7 e 11 anni, n = 12; adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, n = 24) (vedere paragrafo 5.1). La C_{max} dell'ADC è stata generalmente osservata al termine dell'infusione o al momento del prelievo più vicino al termine dell'infusione. È stato osservato un calo multiesponenziale delle concentrazioni sieriche dell'ADC, con un'emivita terminale di 4-5 giorni circa. Le esposizioni sono state approssimativamente proporzionali alla dose, con una tendenza a esposizioni più basse all'ADC per età/peso inferiori nella popolazione in studio.

L'AUC mediana dell'ADC nei bambini e negli adolescenti partecipanti allo studio è stata rispettivamente inferiore di circa il 14% e il 3% rispetto ai pazienti adulti, mentre le esposizioni a MMAE sono state rispettivamente inferiori del 53% e superiori del 13% rispetto ai pazienti adulti. La C_{max} e l'AUC mediane dell'ADC dopo una singola dose di 1,8 mg/kg sono state 29,8 µg/mL e 67,9 µg/mL/die rispettivamente nei pazienti di età < 12 anni e 34,4 µg/mL e 77,8 µg/mL/die rispettivamente nei pazienti di età ≥ 12 anni. I valori mediani di C_{max} , AUC e T_{max} per MMAE dopo una singola dose di 1,8 mg/kg sono stati 3,73 ng/mL, 17,3 ng/mL/die e 1,92 giorni rispettivamente nei pazienti di età < 12 anni e 6,33 ng/mL, 42,3 ng/mL/die e 1,82 giorni rispettivamente nei pazienti di età ≥ 12 anni. Nei pazienti pediatrici con positività confermata per ADA è stata riscontrata una tendenza a un incremento della clearance di brentuximab vedotin. Nessun paziente di età < 12 anni (0 su 11) e 2 pazienti di età ≥ 12 anni (2 su 23) sono diventati persistentemente ADA positivi.

Terapia in associazione C25004

La farmacocinetica dell'ADC di brentuximab vedotin e di MMAE in seguito a infusione endovenosa di 30 minuti di BV somministrato alla dose di 48 mg/m² ogni 2 settimane in associazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) è stata valutata in uno studio clinico di fase I/II condotto su 59 pazienti pediatrici (età 6-17 anni) con linfoma di Hodgkin classico CD30+ in stadio avanzato di recente diagnosi (bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, n = 11; adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, n = 48). La C_{max} dell'ADC è stata osservata nel siero approssimativamente al termine dell'infusione, con un calo multiesponenziale e un'emivita terminale di circa 4 giorni. La C_{max} di MMAE è stata osservata nel plasma approssimativamente 2 giorni dopo la somministrazione di BV, con un'emivita di 2 giorni circa. La media geometrica di C_{max} e dell'AUC dell'ADC dopo una dose singola di 48 mg/m² è stata rispettivamente di 22,5 µg/mL e 46,7 µg/mL/die. La media geometrica di C_{max} e dell'AUC per MMAE dopo una dose singola di 48 mg/m² è stata rispettivamente di 4,9 ng/mL e 27,2 ng/mL/die. Simili esposizioni all'ADC sono state raggiunte dopo la somministrazione di una dose di BV calcolata sulla superficie corporea pari a 48 mg/m² in associazione con AVD in gruppi in età pediatrica (< 12 anni, 12-16 anni e > 16 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

MMAE ha evidenziato proprietà aneugeniche in uno studio *in vivo* sui micronuclei midollari nel ratto. Tali risultati corrispondevano all'effetto farmacologico di MMAE sull'apparato mitotico (interferenza con la rete microtubulare) nelle cellule.

Gli effetti di brentuximab vedotin sulla fertilità maschile e femminile nell'uomo non sono stati studiati. Tuttavia, i risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti indicano potenziale capacità, da parte di brentuximab vedotin, di compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità maschile. Atrofia e degenerazione testicolare sono state parzialmente reversibili in seguito a un periodo di 16 settimane senza alcun trattamento.

Brentuximab vedotin ha causato letalità embriofetale nelle femmine gravide di ratto.

In studi preclinici si osservano deplezione linfoide e ridotto peso timico, coerentemente con l'interferenza farmacologica dei microtubuli causata dalla MMAE derivata da brentuximab vedotin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (per l'aggiustamento del pH)

Sodio citrato diidrato (per l'aggiustamento del pH)

α,α-trealosio diidrato

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo la ricostituzione/diluizione, da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Comunque, la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C-8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I con tappo in gomma butilica e chiusura con capsula in alluminio/plastica flip off, contenente 50 mg di polvere.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

È necessario considerare procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antineoplastici.

Si deve seguire una corretta tecnica asettica in tutte le procedure di manipolazione di questo medicinale.

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino monouso deve essere ricostituito con 10,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, fino a una concentrazione finale di 5 mg/mL. Ogni flaconcino contiene un eccesso del 10%, risultante in 55 mg di ADCETRIS per flaconcino e in un volume ricostituito totale di 11 mL.

1. Dirigere il flusso verso la parete del flaconcino e non direttamente sulla polvere.
2. Ruotare delicatamente il flaconcino con movimento circolare per facilitare la dissoluzione.
NON AGITARE.
3. La soluzione ricostituita all'interno del flaconcino è una soluzione da chiara a leggermente opalescente, incolore, con un pH finale di 6,6.
4. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente, per escludere la presenza di particelle estranee e/o cambiamento di colore. Se si verifica uno dei casi suddetti, il medicinale deve essere gettato.

Preparazione della soluzione per infusione

Aspirare il volume corretto di ADCETRIS ricostituito dal flaconcino (o flaconcini) e aggiungerlo ad una sacca per infusione contenente una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili, per ottenere una concentrazione finale di 0,4-1,2 mg/mL di ADCETRIS. Il volume di diluizione raccomandato è 150 mL. Dopo la ricostituzione, è anche possibile diluire ADCETRIS in destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

Capovolgere piano la sacca per miscelare la soluzione contenente ADCETRIS. NON AGITARE.

Il medicinale eventualmente rimasto nel flaconcino, dopo il prelievo del volume da diluire, deve essere eliminato in conformità alla normativa locale vigente.

Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione di ADCETRIS preparata, o al set di infusione endovenosa. La linea di infusione deve essere lavata dopo la somministrazione, con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili, destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

Dopo la diluizione, infondere immediatamente la soluzione di ADCETRIS, alla velocità di infusione raccomandata.

Il tempo di conservazione totale, dalla ricostituzione all'infusione, non deve superare 24 ore.

Calcolo della dose:

Calcolo per stabilire la dose totale di ADCETRIS (mL) da diluire ulteriormente (vedere paragrafo 4.2):

$$\frac{\text{Dose di ADCETRIS (mg/kg) x peso corporeo del paziente (kg)}}{\text{Concentrazione del flaconcino ricostituito (5 mg/mL)}} = \text{Dose totale di ADCETRIS (mL) da diluire ulteriormente}$$

Nota: Se il peso corporeo del paziente supera 100 kg, si devono considerare 100 kg per il calcolo della dose. La dose massima raccomandata è 180 mg.

Calcolo per stabilire il numero totale di flaconcini di ADCETRIS necessari:

$$\frac{\text{Dose totale di ADCETRIS (mL) da somministrare}}{\text{Volume totale per flaconcino (10 mL/flaconcino)}} = \text{Numero di flaconcini di ADCETRIS necessari}$$

Tabella 19: Calcoli campione per i pazienti che ricevono la dose raccomandata di 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg o 0,9 mg/kg di ADCETRIS per peso corporeo compreso tra 60 kg e 120 kg^{a, b}

Dose raccomandata	Peso del paziente (kg)	Dose totale = peso del paziente moltiplicato per la dose raccomandata	Volume totale da diluire ^c = dose totale divisa per la concentrazione del flaconcino ricostituito [5 mg/mL]	Numero di flaconcini necessari = volume totale da diluire diviso per il volume totale per flaconcino [10 mL/flaconcino]
1,8 mg/kg (fino a un massimo di 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 mL	2,16 flaconcini
	80 kg	144 mg	28,8 mL	2,88 flaconcini
	100 kg	180 mg	36 mL	3,6 flaconcini
	120 kg ^d	180 mg	36 mL	3,6 flaconcini
1,2 mg/kg (fino a un massimo di 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 mL	1,44 flaconcini
	80 kg	96 mg	19,2 mL	1,92 flaconcini
	100 kg	120 mg	24 mL	2,4 flaconcini
	120 kg ^d	120 mg	24 mL	2,4 flaconcini
0,9 mg/kg (fino a un massimo di 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 mL	1,08 flaconcini
	80 kg	72 mg	14,4 mL	1,44 flaconcini
	100 kg	90 mg	18 mL	1,8 flaconcini
	120 kg ^d	90 mg	18 mL	1,8 flaconcini

- a. Gli esempi di calcolo presentati in questa tabella si riferiscono a pazienti adulti.
- b. Per i pazienti pediatrici partecipanti agli studi clinici (età 6-17 anni), il dosaggio calcolato sulla superficie corporea è stato di 48 mg/m² ogni due settimane in associazione con AVD in un ciclo di 28 giorni oppure di 72 mg/m² ogni tre settimane in monoterapia (per informazioni sugli studi clinici condotti su pazienti pediatrici, vedere i paragrafi 5.1 e 5.2).
- c. Da diluire in 150 mL di diluente e somministrare per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.
- d. Se il peso corporeo del paziente supera 100 kg, si devono considerare 100 kg per il calcolo della dose.

Smaltimento

ADCETRIS è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danimarca
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/794/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Ottobre 2012

Data del rinnovo più recente: 16 settembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scozia FK3 8XG
Regno Unito

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco