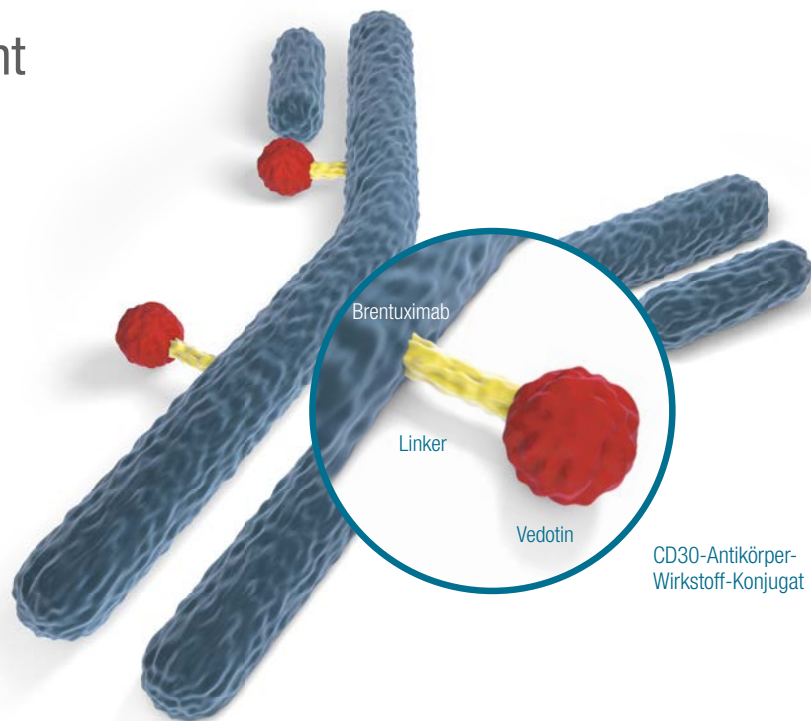


ADCETRIS[®] Therapiemanagement

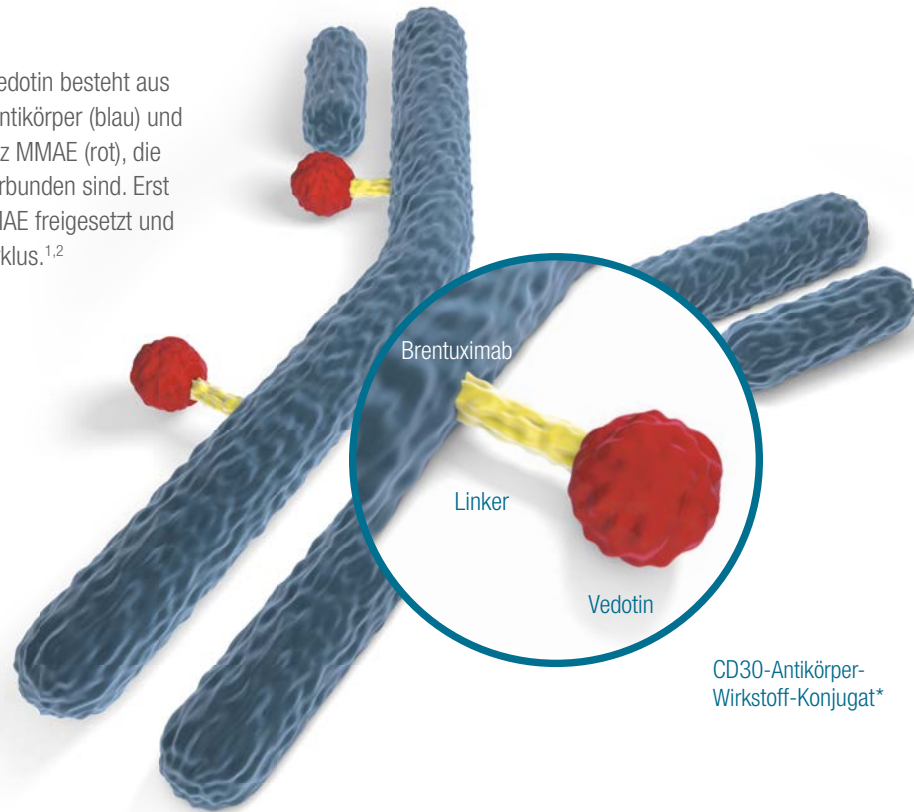
Empfehlungen zum Umgang mit ADCETRIS[®] (Brentuximab Vedotin)
bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit

- CD30+ kutanem T-Zell Lymphom (CTCL)
nach mindestens einer vorangegangenen
systemischen Behandlung



 **ADCETRIS[®]**
brentuximab vedotin

Abbildung: Brentuximab Vedotin besteht aus dem CD30-spezifischen Antikörper (blau) und der zytotoxischen Substanz MMAE (rot), die mit einem Linker (gelb) verbunden sind. Erst in der Tumorzelle wird MMAE freigesetzt und unterbricht dort den Zellzyklus.^{1,2}



* Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es kombiniert den monoklonalen Antikörper Brentuximab, der sich gegen CD30 als Antigen richtet, über einen speziellen Linker mit dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE, Vedotin).

Studiendesign

Wirksamkeit

Therapieoption mit
ADCETRIS®

Dosierung

Verträglichkeit

Anwendungshinweise
Referenzen/Abkürzungen

Anwendungsgebiet ¹

Kutanes T-Zell Lymphom

ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit **CD30+ kutanem T-Zell Lymphom (CTCL)** nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung.

Hodgkin Lymphom

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang **unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)**.

ADCETRIS® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit **rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL)**

- nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
- nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit **CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT)**.

Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

ADCETRIS® wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit **bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)** angewendet.

ADCETRIS® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit **rezidiertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)**.

ADCETRIS® richtet sich gezielt gegen CD30-exprimierende Tumorzellen¹⁻³

ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin) ist ein **Antikörper-Wirkstoff-Konjugat**.

Es kombiniert den monoklonalen Antikörper Brentuximab, der sich spezifisch gegen das CD30-Tumorantigen richtet, mit der zytotoxischen Substanz Monomethyl-Auristatin E (MMAE, Vedotin).

Antikörper und MMAE sind mit einem speziellen Linker aus protease-sensitiven Dipeptiden verbunden, der in der Blutbahn stabil bleibt.

Erst nach Aufnahme in die maligne Zelle werden der Linker durch eine Protease gespalten und das Zytostatikum (MMAE, Vedotin) freigesetzt.

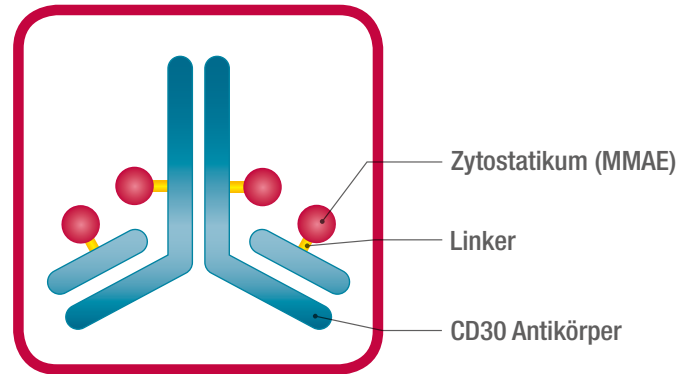


Abbildung: Molekülstruktur ADCETRIS®

Gezielter Wirkmechanismus führt zu Apoptose der Tumorzelle¹⁻³

- 1** CD30 wird auf verschiedenen malignen Lymphomzellen exprimiert (z. B. Hodgkin Lymphom und systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom, CD30+ kutanes T-Zell Lymphom).
- 2** Bindung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats an das CD30-Antigen, Aufnahme in die Zelle und Spaltung des Linkers; Freisetzung des MMAE-Zytostatikums.
- 3** MMAE hemmt Zellteilung durch Zerstörung der Mikrotubuli des Spindelapparats und führt zum Zelltod durch Apoptose.

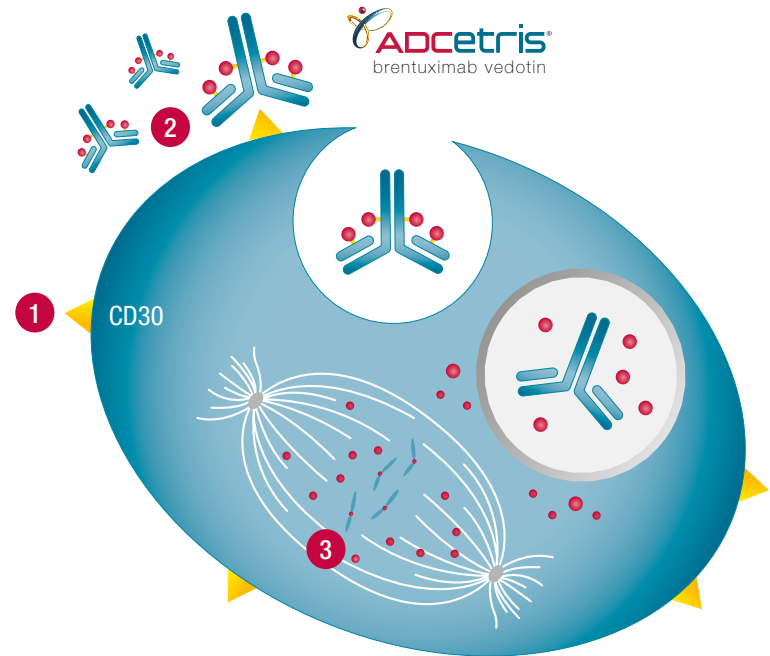


Abbildung: Wirkmechanismus ADCETRIS®

Phase-3-Studie ALCANZA bei erwachsenen Patienten mit CD30+ MF und pcALCL⁴

Offene, randomisierte Phase-III-Studie mit ADCETRIS® vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) bei 131 Patienten mit CD30+ CTCL, die zuvor mindestens eine systemische Therapie erhalten haben

Primärer Endpunkt zur Bewertung des **dauerhaften Ansprechens: (ORR4)**

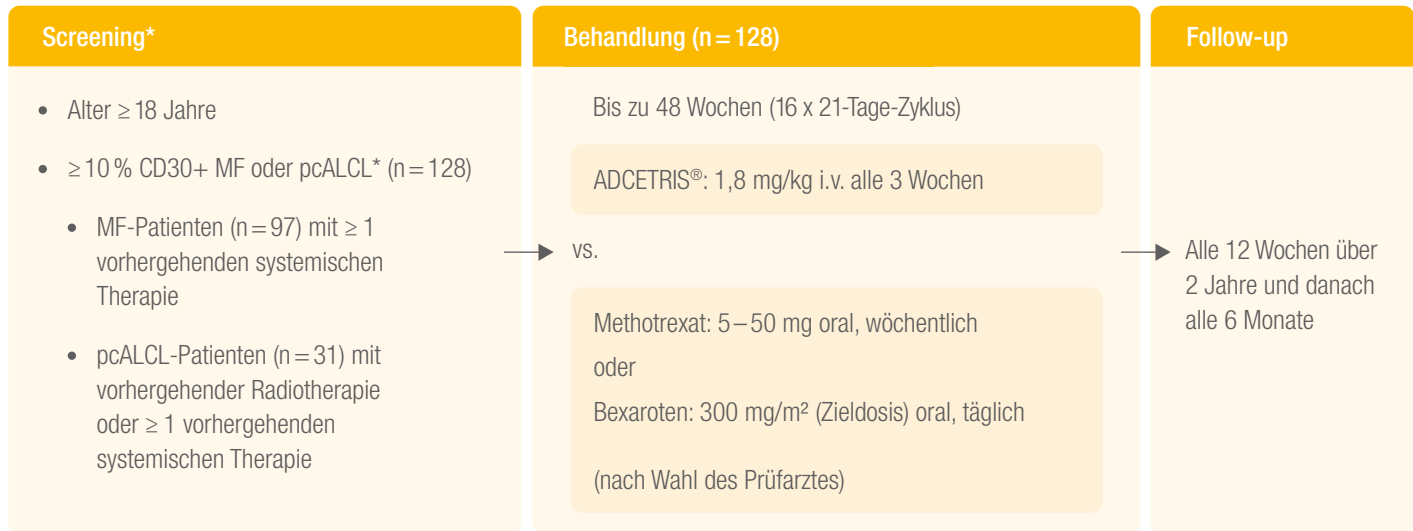
- ORR4 = Rate der Patienten, die ein **objektives Ansprechen von 4 Monaten oder länger erreichten** (Gemessen durch unabhängige Überprüfung des Ansprechens aller Kompartimente unter Verwendung von Konsensus-Richtlinien)^{4,5*}

Wichtige sekundäre Endpunkte:

- Rate des Komplettansprechens (CR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Symptomlast/Lebensqualität (gemessen anhand des Hautfragebogens Skindex-29⁶)

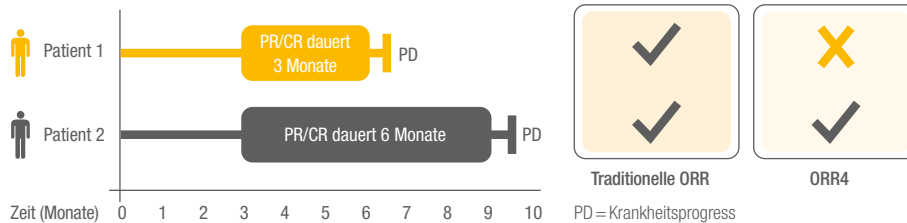
* Bewertet wurden das Ausmaß der Hautbeteiligung (mSWAT), der radiologische Befund (Lymphknoten und innere Organe) sowie die Blutbeteiligung (zirkulierende Sézary-Zellen im peripheren Blut).^{4,5}

ALCANZA-Studiendesign⁴



* CD30 auf entweder neoplastischen Zellen oder lymphoiden Infiltraten gemäß zentraler Prüfung von ≥1 Biopsie (für MF wurden 2 Biopsien benötigt)

ADCETRIS®: Definition der objektiven Ansprechrate über mindestens 4 Monate (ORR4)⁴



Die traditionelle objektive Ansprechrate (ORR)

- Die objektive Ansprechrate (ORR) ist ein häufig verwendeter Wirksamkeitsendpunkt in Studien zum CTCL⁵⁻⁹
- Die traditionelle ORR ist definiert als Anteil der Patienten mit einem partiellen oder kompletten Ansprechen (PR oder CR) von beliebiger Dauer während der Studie⁵

Jedes in der Studie erreichte partielle Ansprechen (PR) / komplette Ansprechen (CR) zählt für die traditionelle ORR⁵

Was ist die ORR4?

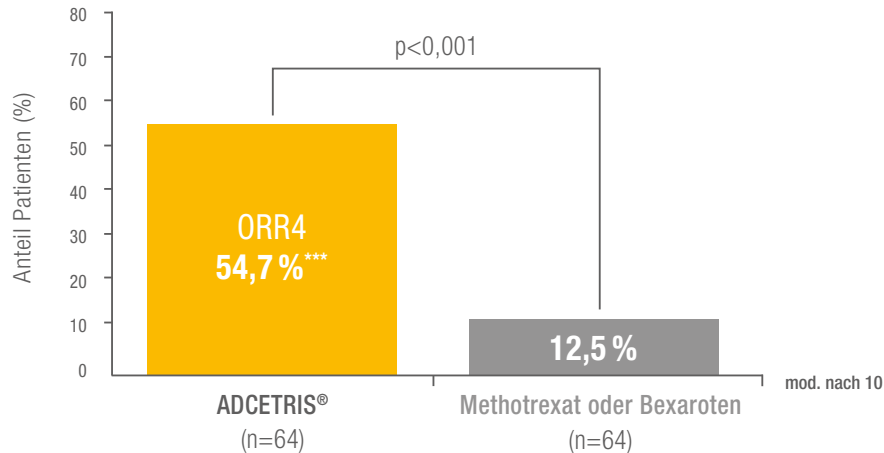
- Die ORR4 ist ein neuer, klinisch relevanterer Messparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit beim CTCL: er berücksichtigt sowohl das Ansprechen als auch die Ansprechdauer⁴
- Die ORR4 misst **die Rate des objektiven Ansprechens, das 4 Monate oder länger andauert** (≥ 4 Monate)⁴

Das Ansprechen wird mit dem Global Response Score (GRS) gemessen, der auf Konsensempfehlungen basiert. Der GRS berücksichtigt Parameter aus mehreren Krankheitskompartimenten wie Haut, Lymphknoten, inneren Organen und Blut.^{4,5*}

Nur eine PR / CR, die mindestens 4 Monate andauert, zählt für die ORR4.⁴

ADCETRIS®: Hohe Wirksamkeit bei CD30+ CTCL im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien ^{4,10**}

Anhaltendes Ansprechen über mindestens 4 Monate (ORR4)

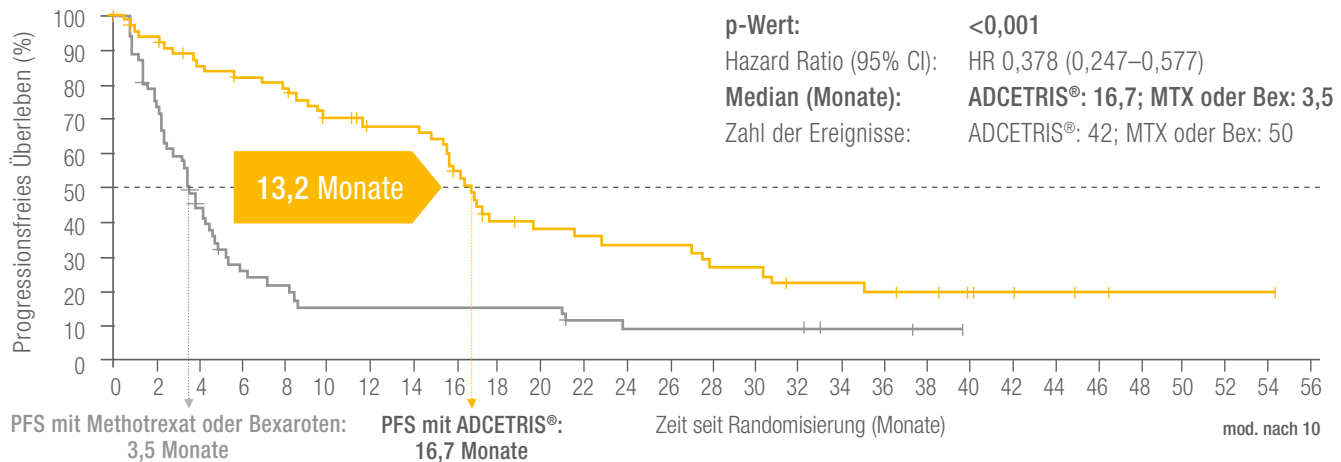


* 2011 Konsensus-Statement „Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome“ (Klinische Endpunkte und Ansprechkriterien bei Mycosis fungoides und Sézary Syndrom) der International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), des United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) und der Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

** Methotrexat und Bexaroten (Therapie nach Wahl des Arztes)

*** Basierend auf zusätzlichen Informationen, die dem IRF nach dem Datenabschluss vom 31. Mai 2016 zur Verfügung gestellt wurden, stellte das IRF (unabhängiges Gutachterkomitee) fest, dass ein Patient keine ORR4 erreichte, wie ursprünglich berichtet wurde; die Statusänderung wurde durch einen Standard IRF-Bewertungsprozess bestimmt.

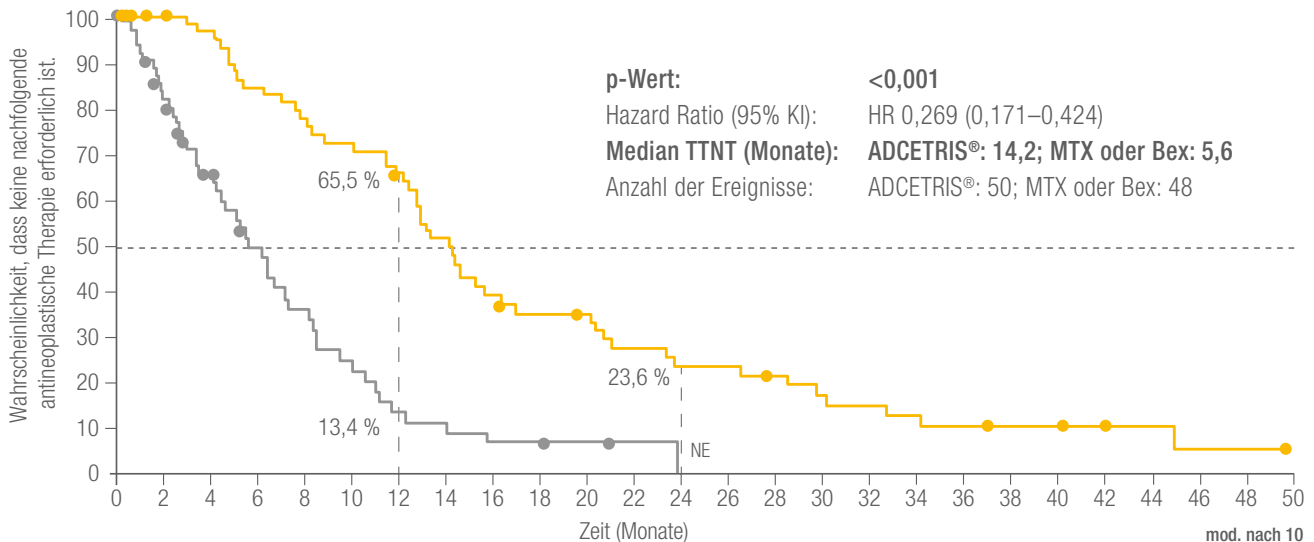
Verlängerung des PFS bei CD30+ CTCL um 13,2 Monate mit ADCETRIS® vs. Methotrexat oder Bexaroten^{4,10}



Patienten unter Risiko (Ereignisse)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ■ ADCETRIS® | 64 | 58 | 51 | 48 | 46 | 40 | 36 | 35 | 27 | 19 | 17 | 16 | 15 | 15 | 12 | 12 | 9 | 9 | 8 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| ■ Methotrexat o. Bexaroten | 64 | 42 | 24 | 13 | 11 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | | | | | | | | |

ALCANZA 5-Jahres-Follow-up: Time to next treatment (TTNT): 14,2 Monate mit ADCETRIS®¹⁰

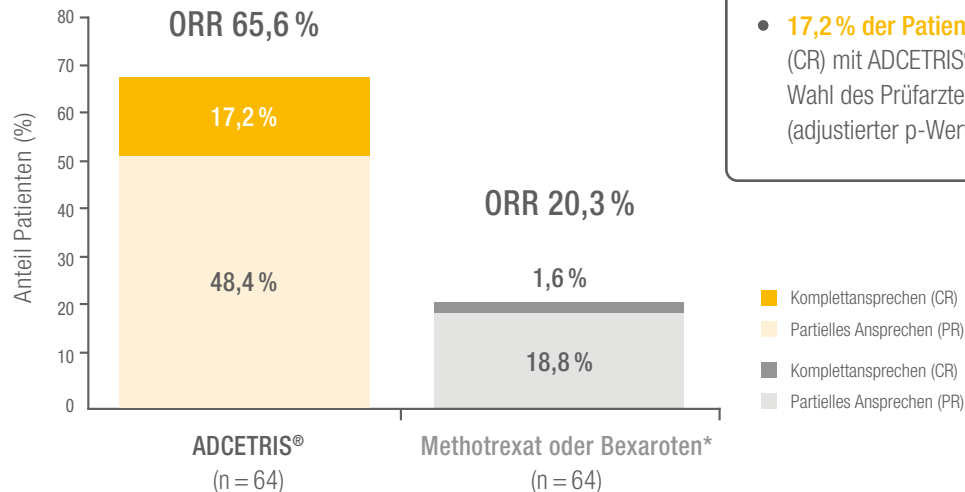


Patienten unter Risiko (Ereignisse)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ■ ADCETRIS® | 64 | 60 | 59 | 58 | 56 | 52 | 49 | 47 | 45 | 42 | 42 | 41 | 38 | 31 | 29 | 24 | 22 | 20 | 19 | 19 | 18 | 15 | 14 | 14 | 12 | 12 | 12 | 11 | 9 | 8 | 7 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| ■ Methotrexat o. Bexaroten | 64 | 56 | 47 | 38 | 34 | 29 | 23 | 18 | 16 | 12 | 10 | 9 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

ADCETRIS® zeigte sich beim ORR und beim CR gegenüber Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten) überlegen^{10*}

Objektive Ansprechraten gemäß IRF (ITT-Population, über einen beliebigen Zeitraum andauernd)⁴



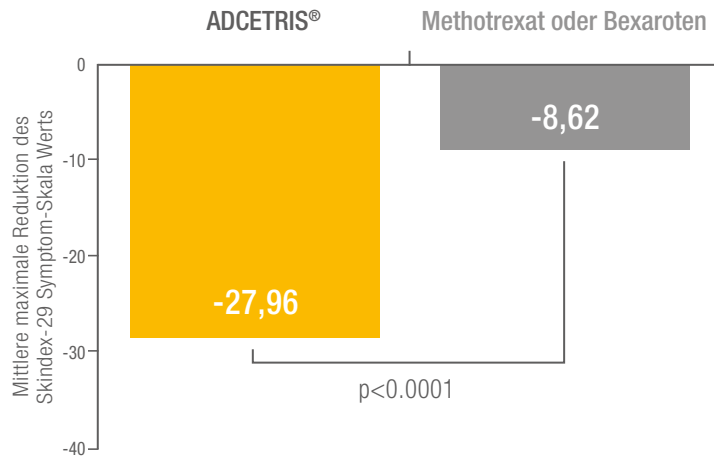
Komplettansprechen

- **17,2% der Patienten** erreichten ein Komplettansprechen (CR) mit ADCETRIS® vs. 1,6 % der Patienten bei Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten)* (adjustierter p-Wert: $p = 0,002$)¹⁰

* Therapie nach Wahl des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten)

Sichtbare Wirksamkeit⁴

Die symptombedingte Belastung, gemessen anhand des Skindex-29, zeigt eine signifikante Verbesserung



Der Skinindex-29

- „ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen. Der Skindex-29 besteht aus 29 Fragen zur Lebensqualität die sich auf drei Skalen aufteilen: Symptome, Emotionen und soziale Interaktion/Funktion. Je höher der Skalenwert ist, desto stärker ist die Belastung des Patienten.“¹¹

Beispielhafte Wirksamkeit von ADCETRIS® beim CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung

Hautlymphome vor der Behandlung






Nach 16 Zyklen
ADCETRIS®

Rückgang der Hautlymphome unter
der Behandlung mit ADCETRIS®*



* Archivdaten

Therapieoptionen bei CD30+ CTCL gemäß Leitlinie¹²

| | 1. Linie | Optionen in 2. Linie und den folgenden Therapielinien |
|--|--|---|
| Fortgeschrittene CD30+ MF | <p>z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α • Bexaroten • Strahlentherapie | <ul style="list-style-type: none"> •  ADCETRIS® • Niedrig dosiertes MTX und lokale Radiotherapie • Gemcitabin |
| Lympho-proliferative Erkrankungen der Haut | <p>Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung (LyP) • Niedrig dosiertes Methotrexat • PUVA | <ul style="list-style-type: none"> •  ADCETRIS® • IFN-α • Bexaroten • Gemcitabin |
| Sézary-Syndrom | <p>z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrakorporale Photopherese • PUVA in Kombination mit IFN-α • Bexaroten | <ul style="list-style-type: none"> •  ADCETRIS® • Chlorambucil/Steroid (Winkelmann-Schema) • Bexaroten • Niedrig dosiertes Methotrexat • Ganzhaut-Elektronenbestrahlung |

Anwendung und Dosierung von ADCETRIS®

ADCETRIS® wird als 50-mg-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet. Die Substanz wird nach Rekonstitution und Verdünnung i. v. eingesetzt.¹

Anleitung zur Rekonstitution¹

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml rekonstituiert werden. Jede Durchstechflasche enthält eine 10%ige Überfüllung, resultierend in 55 mg ADCETRIS® pro Durchstechflasche und einer Gesamtrekonstitutionsmenge von 11 ml.

1. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt in den Kuchen oder das Pulver.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung mit einem End-pH von 6,6.
4. Die rekonstituierte Lösung muss visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Sollte eines von beiden festgestellt werden, muss das Arzneimittel verworfen werden.



| ADCETRIS®-Dosis | Intervall | Therapiedauer |
|-----------------|--|--------------------|
| 1,8 mg/kg* | i. v. über 30 Minuten alle 3 Wochen | → bis zu 16 Zyklen |

Bestimmung der patientenindividuellen Dosis

ADCETRIS®-Gesamtdosis (ml) zur weiteren Verdünnung →

$$\frac{\text{ADCETRIS®-Dosis (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)**}}{\text{Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche (5 mg/ml)}}$$

Anzahl der benötigten ADCETRIS® Fläschchen*** →

$$\frac{\text{ADCETRIS®-Gesamtdosis (ml)}}{10 \text{ ml/Durchstechflasche}}$$

Keine Prämedikation erforderlich (Ausnahme: infusionsbedingte Reaktionen unter ADCETRIS®-Infusion in Anamnese)¹

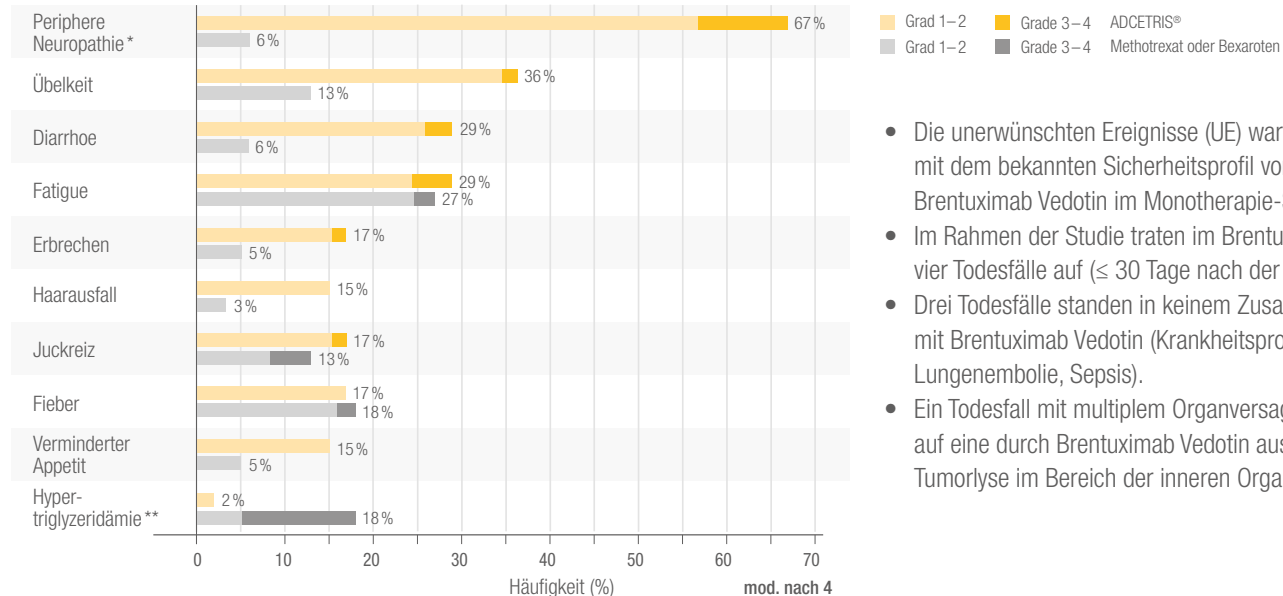
* Anpassung der Dosis und des Zeitplans gemäß Fachinformation möglich.

** Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte die Dosisberechnung den Wert von 100 kg verwenden. Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

*** Packungsgröße – 50 mg ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin) pro Durchstechflasche.

Handhabbare Verträglichkeit von ADCETRIS® in der Zulassungsstudie ALCANZA⁴

Häufigste Nebenwirkungen (≥15%) in Abhängigkeit vom Schweregrad



- Die unerwünschten Ereignisse (UE) waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin im Monotherapie-Setting.¹
- Im Rahmen der Studie traten im Brentuximab-Vedotin-Arm vier Todesfälle auf (≤ 30 Tage nach der letzten Dosis).⁴
- Drei Todesfälle standen in keinem Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin (Krankheitsprogression, Lungenembolie, Sepsis).
- Ein Todesfall mit multiplen Organversagen wurde auf eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste Tumorlyse im Bereich der inneren Organe zurückgeführt.

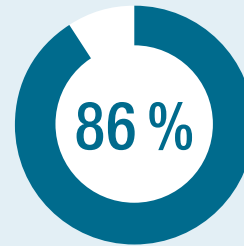
* Es wurden in der Studie keine Fälle mit PN von Grad 4 berichtet. ** Erhöhte Triglyzeride wurden bei 2% der Patienten unter Brentuximab Vedotin vs. 30% der Patienten unter Bexaroten beobachtet.

Periphere Neuropathie (PN) war die häufigste Nebenwirkung unter ADCETRIS®⁴ beim 5-Jahres-Follow-up¹⁰

Schweregrad der PNs unter ADECTRIS®:

| | |
|--------|--------|
| Grad 1 | 40,9 % |
| Grad 2 | 45,5 % |
| Grad 3 | 13,6 % |
| Grad 4 | keine |

Rückgang oder Verbesserung der PN:



(n = 38/44) nach
5-Jahres-Follow-up

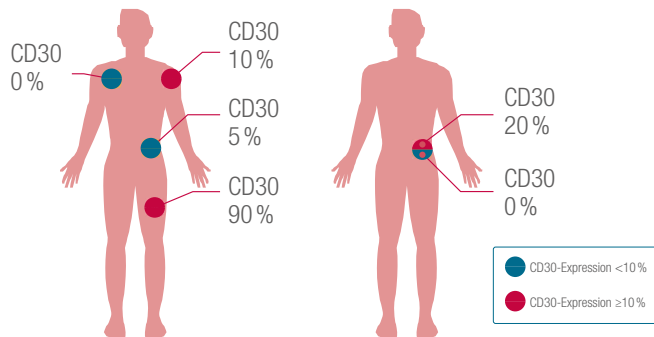
* Es wurden in der Studie keine Fälle mit PN von Grad 4 berichtet.

** Erhöhte Triglyzeride wurden bei 2 % der Patienten unter ADCETRIS® vs. 30 % der Patienten unter Bexaroten beobachtet.

Fokus auf CD30 bei häufigen CTCL-Subtypen

Mycosis fungoides und Sézary Syndrom: Heterogene CD30-Expression erfordert Testung mehrerer Biopsien für genaue Spiegel-Bestimmung^{13,14}

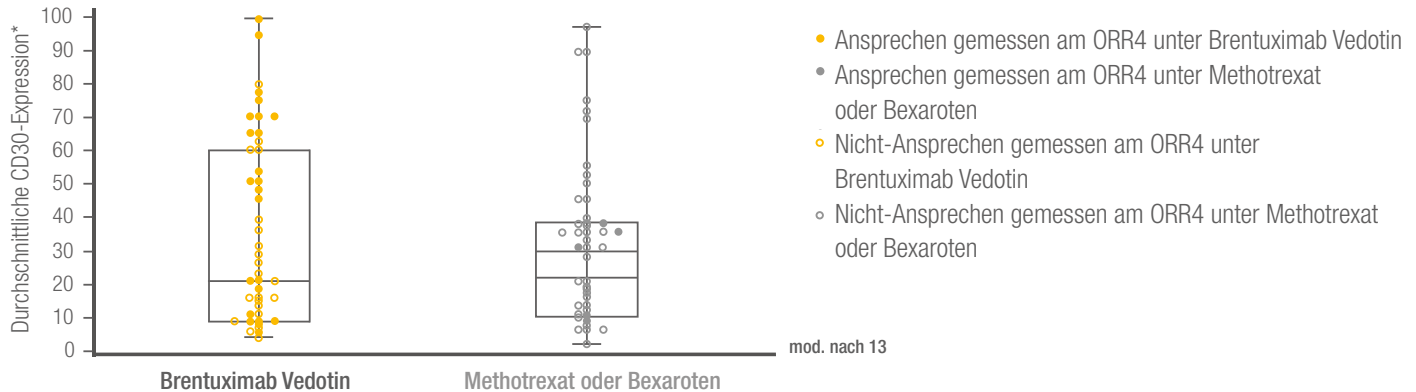
Die CD30-Expressionsspiegel können sowohl zwischen Biopsien aus verschiedenen Läsionen (interläsionale Variabilität) als auch innerhalb der gleichen Läsion (intralesionale Variabilität) variieren¹⁴



Beispielhafte Darstellung der CD30-Expression in unterschiedlichen Läsionen.

- Die häufigsten CTCL-Subtypen sind Mycosis fungoides (50–70 % aller Fälle), primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL) mit circa 10 % und lymphomatoide Papulose (LyP) mit circa 16 % der Fälle.^{15,16}
- Die CD30-Expressionsspiegel variieren zwischen den verschiedenen CTCL-Subtypen.^{16,17,18}

Mycosis fungoides: Brentuximab Vedotin zeigte Ansprechen bei Patienten unabhängig vom CD30-Expressionsspiegel¹³



Wenn CD30 exprimiert wird, ist ADCETRIS® eine zielgerichtete Therapieoption.

Alle Patienten mit CD30+ CTCL (unabhängig von der Höhe der CD30-Expressionsspiegel), die mindestens eine vorangegangene systemische Therapie hatten, sind für eine Behandlung mit ADCETRIS® geeignet.¹

Bystander-Effekt:¹⁹

Wirksam auch bei geringer CD30-Expression

Nach der Zerstörung der CD30-positiven Zellen wird das Toxin Monomethyl-Auristatin E freigesetzt und kann so auch benachbarte, ggf. CD30-negative, Tumorzellen zerstören.

* Gebildet aus der CD30-Durchschnittsexpression aller Biopsien bei Ausgangsuntersuchung.

Anwendungshinweise¹

1 Kontraindikationen

2 Besondere Patientengruppen

3 Vorgehen bei hyperglykämischem Ereignis

4 Immunogenität

5 Interaktionen

6 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

7 Anwendung bei Niereninsuffizienz

8 Anwendung bei Leberzirrhose

9 Vorgehen bei Auftreten einer peripheren Neuropathie

10 Vorgehen bei Auftreten einer Neutropenie

1 Kontraindikationen

Anwendung von Bleomycin kontraindiziert

- Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin) verursacht pulmonale Toxizität.

2 Besondere Patientengruppen

Vorgehen bei eingeschränkter Nierenfunktion

- Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Vorgehen bei eingeschränkter Leberfunktion

- Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

3 Vorgehen bei hyperglykämischem Ereignis

- In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Bei Patienten mit einem hyperglykämischen Ereignis wird eine engmaschige Überwachung der Glukosewerte im Serum empfohlen. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

4 Immunogenität

- Das Vorhandensein von Antikörpern gegen ADCETRIS® korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der ADCETRIS® Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von ADCETRIS®. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen ADCETRIS® nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ADA-positiv (ADA = Anti-Drug Antibodies – Antikörper gegen den Wirkstoff) waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv bzw. niemals ADA-positiv waren.

5 Interaktionen

- Die gleichzeitige Gabe von ADCETRIS® mit einem starken CYP3A4- oder P-gp-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) erhöhte die Exposition von Monomethyl-Auristatin E (MMAE) um rund 73 % und führte dazu, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunahm. Siehe Dosisanpassung unter Kapitel „Dosierung“.

6 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

- PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter John Cunningham Virus (JCV) verursacht wird und oft tödlich verläuft.
- Es wurden unter der ADCETRIS®-Therapie Fälle mit PML berichtet, die ADCETRIS® erhalten hatten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. Möglichkeiten zur Abklärung eines PML-Verdachts sind: neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns, Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA, Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV. Bei bestätigter PML-Diagnose muss ADCETRIS® dauerhaft abgesetzt werden. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus.

7 Anwendung bei Niereninsuffizienz:

- Bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine Effekte beobachtet. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg.

8 Anwendung bei Leberzirrhose:

- Bei leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, B, C = leichte, mittelschwere, schwere Leberzirrhose) Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg.

9 Vorgehen bei Auftreten einer peripheren Neuropathie ¹

Dosierungsempfehlung für neue oder sich verschlechternde periphere Neuropathie

Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE*])

Änderung der Dosis und des Zeitplans

Grad 1 Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust

Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.

Grad 2 Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten
oder

Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.

Grad 3 Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten

Vergabe aussetzen bis Toxizität \leq Grad 1 oder Ausgangswert, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen wieder aufnehmen.

Grad 4 Sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt

Behandlung abbrechen.

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

10 Vorgehen bei Auftreten einer Neutropenie¹

| Dosierungsempfehlung bei Neutropenie | | |
|---|---|--|
| Schweregrad der Neutropenie (verkürzte Beschreibung nach CTCAE) [*] | | Änderung des Dosierungsschemas |
| Grad 1 | (< LLN – 1.500/mm ³ < LLN – 1,5 × 10 ⁹ /l) | Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten. |
| oder | | |
| Grad 2 | (< 1.500 – 1.000/mm ³ < 1,5 – 1,0 × 10 ⁹ /l) | |
| Grad 3 | (< 1.000 – 500/mm ³ < 1,0 – 0,5 × 10 ⁹ /l) | Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen. ** Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden. |
| oder | | |
| Grad 4 | (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l) | |

* Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten.

** Bei Patienten mit Lymphopenie Grad 3 oder 4 kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Referenzen

- 1 Aktuelle Fachinformation ADCETRIS®
- 2 Francisco J et al. Blood 2003;102:1458-565
- 3 Senter P et al. Nat Biotechnol 2012;30: 631-7
- 4 Prince HM et al. Lancet 2017;390(10094):555-66
- 5 Olsen E et al. Clin Oncol 2011;29:2598-607
- 6 Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. J Clin Oncol. 2009;27(32):5410–5417
- 7 Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. J Clin Oncol. 2007;25(21):3109–3115
- 8 Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al. Blood 2015;125(12):1883–1889
- 9 Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. J Clin Oncol. 2010;28(11):1870–1877
- 10 Horwitz S et al. ICML 2019; Poster #232
- 11 Chren MM, et al. Arch Dermatol. 1997;133:1433–1440
- 12 Dippel E et al. S2k – Leitlinie– Kutane Lymphome Update 2016; AWMF online Stand 08/2017:1-32
- 13 Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Supplementary; Lancet 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7).
- 14 Kim YH et al. European Journal of Cancer 148 (2021) 411421
- 15 Dobos G et al. Cancers 2020;12(10):2921
- 16 Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. Blood 2005;105:3768–3785
- 17 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for T-Cell Lymphomas V.1.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. Zugriff April 2021. Die neueste und vollständige Version der Richtlinie finden Sie online unter NCCN.org.
- 18 Kim YH, Tavallaei M, Sundram U, et al. J Clin Oncol. 2015;33:3750–3758
- 19 Okeley NM et al. Clin Cancer Res. 2010;16(3): 888-97

Abkürzungen

| | |
|---------|---|
| CR: | komplette Remission |
| CTCAE: | Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (für Kombinationstherapie mit AVD oder CHP ist es V4.03) |
| CTCL: | kutanes T-Zell Lymphom |
| IRF: | unabhängiges Gutachterkomitee („independent review facility“) |
| IRR: | infusionsbedingte Reaktionen |
| ITT: | Intent to treat |
| i.v.: | intravenös |
| LLN: | untere Grenze des Normalbereichs (“lower limit of normal“) |
| LyP: | lymphomatoide Papulose |
| MF: | Mycosis fungoides |
| mSWAT: | „Modified Severity Weighted Assessment Tool“ (Scoring-System, um das Ausmaß der Hautbeteiligung zu bewerten) |
| ORR: | objektive Ansprechrage |
| pcALCL: | primär kutanes anaplastisches großzelliges T-Zell Lymphom |
| PFS: | progressionsfreies Überleben |
| PR: | partielles Ansprechen |
| PUVA: | Psoralen plus UV-A |
| RT: | Radiotherapie |
| TTNT: | Time to next treatment |

ADCETRIS® als Therapieoption für Erwachsene beim CD30+ kutanen T-Zell Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung

CTCL

Anhaltendes Ansprechen über mindestens 4 Monate (ORR4): ¹⁰

- ORR4 von 54,7 % mit ADCETRIS gegenüber 12,6 % unter bisherigen Standardtherapien*
- Verlängerung des PFS bei CD30+ CTCL um 13,2 Monate vs. Methotrexat oder Bexaroten**



Hohe Wirksamkeit bei CD30+ CTCL im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien.*

* Methotrexat oder Bexaroten

** Therapie nach Wahl des Prüfarztes

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin.

Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab Vedotin. *Sonstige Bestandteile:*

Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumcitratdihydrat, (zur pH-Wert-Einstellung), α,α -Trehalosedihydrat, Polysorbat 80.

Anwendungsgebiete: Hodgkin-Lymphom: ADCETRIS wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Fachinformation Abs. 4.2 u. 5.1); zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) (siehe Fachinformation Abs. 5.1); ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. nach einer ASCT oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. **Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom:** ADCETRIS wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet (siehe Fachinformation Abs. 5.1). ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. **Kutaner T-Zell-Lymphom:** ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Fachinformation Abs. 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. den Wirkstoff od. einen d. sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von Bleomycin: verursacht pulmonale Toxizität (siehe Fachinformation Abs.4.5).

Nebenwirkungen: Monotherapie: Sehr häufig: Infektion^a, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen,

Verstopfung, Bauchschmerzen, Hautausschlag^a, Juckreiz, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen^a, Gewichtsverlust. **Häufig:** Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis, Anämie, Hyperglykämie, Schwindel, erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST), Haarausfall, Rückenschmerzen, Schüttelfrost. **Gelegentlich:** Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci*, Staphylokokken-Bakteriämie, Cytomegalovirusinfektion oder Reaktivierung dieser Infektion, Sepsis/septischer Schock, febrile Neutropenie, anaphylaktische Reaktionen, Tumorlyse-Syndrom, demyelinisierende Polyneuropathie, akute Pankreatitis, Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse. **Häufigkeit nicht bekannt:** Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Extravasation an der Infusionsstelle^b. **Kombinationstherapie: Sehr häufig:** Infektion^a, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie^a, Anämie, febrile Neutropenie, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, periphere sensorische Neuropathie^a, periphere motorische Neuropathie^a, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Stomatitis, Haarausfall, Hautausschlag^a, Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Gewichtsverlust. **Häufig:** Pneumonie, orale Candidiasis, Sepsis/septischer Schock, Herpes zoster, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST), Pruritus, infusionsbedingte Reaktionen^a, Schüttelfrost. **Gelegentlich:** Herpes simplex, Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci*, anaphylaktische Reaktionen, Tumorlyse-Syndrom, akute Pankreatitis, Stevens-Johnson-Syndrom^b.

^a Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe. ^b Toxisch epidermale Nekrolyse wurde im Bereich der Kombinationstherapie nicht berichtet. ^c Extravasationsbedingte Reaktionen können u. a. Hautrötung, Schmerzen, Schwellung, Blasenbildung und Hautabschälung an der Infusionsstelle sein.

Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.

EU-Zulassungsinhaber: Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark

Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland: Takeda GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfo@takeda.com; Stand: 04/2021