



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-38-21-1

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-38-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ADCETRIS / BRENTUXIMAB VEDOTIN, autorizada por el Certificado N° 57.805.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada ADCETRIS / BRENTUXIMAB VEDOTIN, autorizada por el Certificado N° 57.805, adjuntados como IF-2021-08583431-

APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.805, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-38-21-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.02.22 11:53:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.22 11:54:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Adcetris®

Brentuximab vedotin 50 mg

Polvo Concentrado Para Reconstitución en Solución

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Italiana

Composición

Cada vial de Adcetris® contiene:

Brentuximab vedotin 50 mg, Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 2,1 mg, Citrato de sodio dihidrato 56,1 mg, α , α -Trehalosa dihidrato 700 mg, Polisorbato 80 2,0 mg.

Después de la reconstitución, cada ml de Adcetris® contiene:

Brentuximab vedotin 5 mg/ml, Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 0,21 mg/ml, Citrato de sodio dihidrato 5,6 mg/ml, α , α -Trehalosa dihidrato 70 mg/ml, Polisorbato 80 0,16 mg/ml.

Brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido para CD30 (inmunoglobulina quimérica recombinante G1 (IgG1), producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que está covalentemente unido al agente antimicrotubular monometil auristatina E (MMAE).

Datos Clínicos Acción Terapéutica

Anticuerpo monoclonal conjugado dirigido contra CD30 (Código ATC: L01XC12)

Indicaciones Terapéuticas

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin (LH) en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) con riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (CTCL) CD30+ tras al menos un tratamiento sistémico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30 (PTCL, por sus siglas en inglés), incluido el linfoma

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

angioinmunoblástico de células T y el PTCL no especificado de otro modo, en combinación con Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona (CHP).

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal conjugado (ACC) que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30. Los datos preclínicos indican que la actividad biológica de brentuximab vedotin es resultado de un proceso de varias etapas. La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, la MMAE, mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD-30.

El LH clásico, el LACG sistémico y los subtipos de CTCL (incluidos micosis fungoides (MF) y linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG)) expresan CD30 como un antígeno de superficie de sus células malignas. Esta expresión es independiente del estadio de la enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación en relación al trasplante. Estos aspectos hacen que CD30 sea una diana para la intervención terapéutica. Debido al mecanismo de acción dirigido al CD30, brentuximab vedotin es capaz de superar la quimiorresistencia dado que CD30 se expresa de manera consistente en pacientes que son refractarios a poli quimioterapia, independientemente del estado previo en relación al trasplante. El mecanismo de acción dirigido al CD30 de brentuximab vedotin, la expresión persistente de CD30 en el LH clásico, en el LACG y CTCL CD30+ sistémico y el espectro terapéutico y la evidencia clínica en patologías tumorales CD30-positivas, tras múltiples líneas de tratamiento, proporcionan una base biológica para su uso en pacientes con LH clásico en recaída y refractario, en LACG sistémico con o sin previo trasplante autólogo de células madre y CTCL CD30+ tras al menos un tratamiento sistémico anterior.

No se han descartado contribuciones de otras funciones asociadas con anticuerpos al mecanismo de acción.

Efectos Farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Se evaluaron cuarenta y seis (46) de los 52 pacientes con procesos hematológicos malignos que expresaban CD30 que recibieron 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 3 semanas como parte de un estudio de fase 1 de seguridad cardíaca multicéntrico abierto de un solo brazo. El objetivo principal fue evaluar el efecto de brentuximab vedotin sobre la repolarización ventricular cardíaca, y el análisis principal predefinido fue el del cambio del QTc desde el momento basal hasta varios puntos temporales del ciclo 1.

El intervalo de confianza (IC) del 90% superior alrededor del efecto medio en el QTc fue <10 ms en cada uno de los puntos temporales post-basales de los ciclos 1 y 3. Estos datos indican la ausencia de prolongación del QT de importancia clínica debida a la administración de brentuximab vedotin en dosis de 1,8 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con procesos malignos que expresan CD30.

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

Propiedades Farmacocinéticas (FC)

La farmacocinética de brentuximab vedotin se evaluó en estudios de fase 1 y en un análisis de datos de farmacocinética poblacional de datos de 314 pacientes. En todos los ensayos clínicos, brentuximab vedotin se administró en perfusión intravenosa.

Absorción y Biodisponibilidad

Se observaron habitualmente concentraciones máximas del ACC brentuximab vedotin al final de la perfusión o en el momento de la recogida de muestra más próxima al final de la perfusión. Se observó un descenso multiexponencial de las concentraciones séricas del ACC, con una semivida terminal aproximada de 4 a 6 días. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. Con las dosis múltiples del régimen cada 3 semanas se observó una acumulación mínima o nula del ACC, compatible con la estimación de la semivida terminal. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC característicos del ACC tras una sola dosis de 1,8 mg/kg en un estudio de fase 1 fueron de alrededor de 31,98 $\mu\text{g/ml}$ y 79,41 $\mu\text{g/ml}$ al día, respectivamente.

La MMAE es el principal metabolito de brentuximab vedotin. Las medianas aproximadas de la $C_{m\acute{a}x}$, el AUC y el $T_{m\acute{a}x}$ de la MMAE tras una sola dosis de 1,8 mg/kg del ACC en el estudio de fase 1 fueron de 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml al día y 2,09 días, respectivamente. Las exposiciones a la MMAE disminuyeron después de dosis múltiples de brentuximab vedotin, observándose alrededor del 50 al 80% de la exposición de la primera dosis en las dosis posteriores. La MMAE se continúa metabolizando como un metabolito igualmente potente; sin embargo, su exposición es inferior en magnitud comparada con la exposición inicial a MMAE. Por consiguiente, no es probable que haya contribución sustancial a los efectos sistémicos de la MMAE.

En el primer ciclo, la mayor exposición a MMAE se asoció con un descenso absoluto de la cifra de neutrófilos.

Tratamiento Combinado

La farmacocinética de brentuximab vedotin en combinación con AVD se evaluó en un estudio de Fase III en 661 pacientes. El análisis farmacocinético de la población indicó que la farmacocinética de brentuximab vedotin fue similar a la monoterapia.

Después de la administración de 1,2 mg/kg de Adcetris[®] cada dos semanas, las concentraciones séricas máximas de ACC se observaron cerca del final de la infusión y la eliminación exhibió un declinación multi-exponencial con un $t_{1/2}$ de aproximadamente 4 a 5 días. Las

concentraciones plasmáticas máximas de MMAE fueron observadas aproximadamente 2 días después del final de la infusión y exhibió una declinación monoexponencial con un $t_{1/2}$ de aproximadamente 3 a 4 días.

Después de dosis múltiples de la infusión intravenosa de 1,2 mg/kg de Adcetris[®] cada dos semanas, se alcanzó el estado estable de las concentraciones de ACC y MMAE en el ciclo 3. Una vez que se alcanzó el estado estacionario, el PK de ACC no pareció cambiar con el tiempo. La acumulación de ACC (según lo evaluado por AUC_{14D} entre el Ciclo 1) y Ciclo 3) fue 1,27 veces. La exposición de MMAE (según lo evaluado por AUC_{14D} entre el Ciclo 1 y el Ciclo 3) disminuiría con el tiempo en aproximadamente en un 50%.

Distribución

In vitro, la unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas del suero humano osciló entre el 68 y el 82%. No es probable que la MMAE desplace los medicamentos que se unen intensamente a las proteínas o sea desplazada por ellos. *In vitro*, la MMAE fue un sustrato de la P-gp y no fue un inhibidor de la P-gp en concentraciones clínicas.

En los seres humanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio medio del ACC fue de 6 -10 L, aproximadamente. Basándose en la estimación de la FC poblacional, los volúmenes de distribución aparentes típicos (VM y VMP) de la MMAE fueron de 7,37 y 36,4 l, respectivamente.

Biotransformación

Se espera que el ACC se catabolice como proteína con reciclado o eliminación de los aminoácidos componentes.

Los datos *in vivo* en animales y seres humanos indican que sólo se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de brentuximab vedotin. No se han determinado las concentraciones de metabolitos de MMAE en el plasma humano. Se ha demostrado que al menos un metabolito de la MMAE es activo *in vitro*.

La MMAE es un sustrato de la CYP3A4 y, posiblemente, de la CYP2D6. Datos *in vitro* indican que el metabolismo de la MMAE que se produce es primordialmente debido a oxidación por la CYP3A4/5. Estudios *in vitro* en los que se utilizaron microsomas hepáticos indican que la MMAE sólo inhibe la CYP3A4/5 en concentraciones mucho más altas que las alcanzadas durante la aplicación clínica. La MMAE no inhibe otras isoformas.

La MMAE no indujo ninguna enzima importante del CYP450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

El ACC se elimina por catabolismo, con un clearance y una semivida característicos estimados de 1,457 l/día y de 4-6 días, respectivamente. La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación del ACC; el clearance aparente típico y la semivida de la MMAE fueron de 19,99 l/día y de 3-4 días, respectivamente.

Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin. Alrededor del 24% de la MMAE total administrada como parte del ACC durante una perfusión de brentuximab vedotin se recuperó tanto en la orina como en las heces durante un período de una semana. De la MMAE recuperada, alrededor del 72% se recuperó en las heces. En la orina se excretó una cantidad menor de la MMAE (28%).

Farmacocinética En Poblaciones Especiales

El análisis FC poblacional mostró que la concentración sérica de albúmina basal era una covariable importante del clearance de la MMAE. El análisis indicó que el clearance de la MMAE fue 2 veces menor en los pacientes con concentraciones séricas de albúmina bajas de <3,0 g/dl, que en los que tenían concentraciones séricas de albúmina dentro del intervalo normal.

Insuficiencia Hepática

Un estudio evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin y de la MMAE después de la administración de 1,2 mg/kg de Adcetris en pacientes con insuficiencia hepática leve

(Child-Pugh A; n=1), moderada (Child-Pugh B; n=5) y grave (Child-Pugh C; n=1). En comparación con los pacientes con función hepática normal, la exposición de la MMAE aumentó aproximadamente 2,3 veces (IC 90% 1,27 a 4,12 veces) en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin y de la MMAE después de la administración de 1,2 mg/kg de Adcetris en pacientes con insuficiencia renal leve (n=4), moderada (n=3) y grave (n=3). En comparación con los pacientes con función renal normal, la exposición de la MMAE aumentó aproximadamente 1,9 veces (IC 90% 0,85 a 4,21 veces) en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). No se observó efecto en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Pacientes De Edad Avanzada

Se examinó la farmacocinética de la población de brentuximab vedotin en diversos estudios en los que se incluyeron los datos de 380 pacientes con 87 años de edad como máximo (34 pacientes con ≥ 65 -<75 años y 17 pacientes con ≥ 75 años). La influencia de edad en la farmacocinética se investigó y se determinó que no existía una covariable significativa (ver Sección Posología y Forma de Administración).

Adicionalmente se estudió la farmacocinética de brentuximab vedotina en combinación con AVD, incluyendo datos de 661 pacientes hasta 82 años de edad (42 pacientes ≥ 65 - <75 y 17 pacientes ≥ 75 años de edad). La influencia de la edad en la farmacocinética fue investigado en cada análisis y no fue una covariable significativa.

Población pediátrica

La farmacocinética de ACC y MMAE de brentuximab vedotin tras una infusión intravenosa de 30 minutos de BV administrado en 1,4 mg/kg o 1,8 mg/kg cada tres semanas se evaluó en un ensayo clínico de fase 1/2 con 36 pacientes pediátricos (de 7 a 17 años) con LH r/r y LACG (niños de 7 a 11 años, n = 12, y adolescentes de 12 a 17 años, n = 24) (ver sección 5.1). La $C_{m\acute{a}x}$ de ACC se observó normalmente, al final de la infusión o en el muestreo más próximo al final de la infusión. Se observó, un descenso multiexponencial de las concentraciones séricas de ACC con una vida media terminal de entre 4 y 5 días, de forma aproximada. Las exposiciones fueron, de forma aproximada, proporcionales a la dosis, observándose una tendencia de exposiciones de ACC más bajas en las edades/pesos corporales inferiores de la población del estudio. El valor medio de AUC de ACC en los niños y adolescentes de este estudio fueron, de forma aproximada, un 14% y 3% inferior, respectivamente, que en los pacientes adultos, mientras que las exposiciones de MMAE fueron un 53% inferiores y un 13% superiores, respectivamente, que en los pacientes adultos. Las medianas de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de ACC tras una sola dosis de 1,8 mg/kg fueron de 29,8 $\mu\text{g/ml}$ y de 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{\text{a}}/\text{ml}$, respectivamente, en pacientes <12 años y de 34,4 $\mu\text{g/ml}$, y de 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{\text{a}}/\text{ml}$, respectivamente, en pacientes ≥ 12 años. Las medianas de la $C_{m\acute{a}x}$, el AUC y $T_{m\acute{a}x}$ de la MMAE tras una sola dosis de 1,8 mg/kg fueron en pacientes <12 años de 3,73 ng/ml, 17,3 ng $\cdot\text{d}\acute{\text{a}}/\text{ml}$, y de 1,92 días, respectivamente, y en pacientes ≥ 12 años de 6,33 ng/ml, 42,3 ng $\cdot\text{d}\acute{\text{a}}/\text{ml}$, y de 1,82 días, respectivamente. Se observó una tendencia a aumentar del clearance de brentuximab vedotina en pacientes pediátricos con anticuerpos anti-fármaco (AAF) positivos confirmados.

Ningún paciente de <12 años (0 de 11) y dos pacientes de ≥12 años (2 de 23) se mostraron positivos de forma persistente en AAF.

Datos Preclínicos Sobre Seguridad

En un estudio in vivo de micronúcleos de médula ósea de rata se ha demostrado que la MMAE tiene propiedades aneugénicas. Estos resultados fueron congruentes con el efecto farmacológico de la MMAE sobre el aparato mitótico (alteración de la red de microtúbulos) de las células.

No se han estudiado los efectos de brentuximab vedotin sobre la fertilidad masculina y femenina humana. No obstante, los resultados de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas indican el potencial de brentuximab vedotin para alterar la función reproductora y la fertilidad de los machos. La atrofia y la degeneración testiculares fueron parcialmente reversibles tras un período sin tratamiento de 16 semanas.

Brentuximab vedotin causó mortalidad embriofetal en ratas hembra preñadas.

En estudios no clínicos se observaron depleción linfocítica y reducción de peso del timo, congruente con la alteración farmacológica de los microtúbulos causada por la MMAE procedente de brentuximab vedotin.

Posología Y Forma De Administración

Brentuximab vedotin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos antineoplásicos.

Consultar la información de prescripción de los agentes quimioterápicos cuando se utilizan en combinación con Adcetris® para el tratamiento de cLH en estadio III o IV no tratados previamente y para el tratamiento de PTCL.

Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico (cLH) en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia:

Dosis:

La dosis recomendada es 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg en combinación con quimioterapia (doxorrubicina A), vinblastina (V) y dacarbazina (D) – AVD), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas hasta un máximo de 12 dosis, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En pacientes con cLH en estadio III o IV sin tratamiento previo que son tratados con Adcetris® + AVD (doxorrubicina, vinblastina, dacarbazina), se recomienda administrar GCSF (factor estimulante de colonias) comenzando con el Ciclo 1 como profilaxis primaria.

Tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGs) en recaída o refractario, linfoma de Hodgkin (LH) con riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM), linfoma cutáneo de células T (CTCL) CD30+ tras al menos un tratamiento sistémico:

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

Dosis:

La dosis recomendada es 1,8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para los pacientes con LH con riesgo de recaída o progresión después del TACM, el tratamiento con Adcetris® debe comenzar después de la recuperación del TACM basándose en el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos (Ver Sección Estudios Clínicos).

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta un máximo de 16 ciclos.

La dosis inicial recomendada para el retratamiento de pacientes con LH o LACGs en recaída o refractario que han respondido previamente al tratamiento con Adcetris® es 1,8 mg/kg administrados mediante infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Alternativamente, el tratamiento puede iniciarse con la última dosis tolerada (ver Sección Estudios Clínicos).

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

En pacientes con LH o LACGs en recaída o refractario se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Los pacientes con LH o LACGs en recaída o refractario que logren estabilizar la enfermedad u observen mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Existe experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30 (PTCL, por sus siglas en inglés), incluido el linfoma angioinmunoblástico de células T y el PTCL no especificado de otro modo, en combinación con Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona.

Dosis:

Adcetris® se administra como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona) (CHP) para el PTCL no tratado previamente es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg, administrado cada 3 semanas durante 6 a 8 ciclos.

En pacientes con PTCL no tratados previamente que se tratan con Adcetris® + CHP, administrar G-CSF comenzando con el Ciclo 1.

Poblaciones Especiales

Pacientes de Edad Avanzada Mayores de 65 Años de Edad Monoterapia

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada mayores a 65 años de edad es igual a la recomendada para pacientes adultos. Según los análisis de PK poblacionales y el perfil de seguridad en los pacientes de edad avanzada, los cuales son coherentes con los obtenidos en los pacientes adultos, las recomendaciones de administración para los pacientes de 65 años de edad o mayores son las mismas que para los pacientes adultos. Para mayor información se recomienda ver la Sección Reacciones Adversas, Propiedades Farmacocinéticas y Eficacia Clínica.

Tratamiento Combinado

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada mayores a 65 años de edad es igual a la recomendada para pacientes adultos (Ver Sección Propiedades Farmacocinéticas, Reacciones Adversas y Eficacia Clínica).

Población Pediátrica

No se ha aún establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas; sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. Se ha observado depleción del timo en estudios no clínicos (ver sección Datos Preclínicos sobre Seguridad).

Insuficiencia Renal

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente controlados para detectar la aparición de eventos adversos (ver Sección Farmacocinética).

Tratamiento Combinado

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de eventos adversos. No hay experiencia clínica con el uso de Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente controlados para detectar la aparición de eventos adversos (ver Sección Farmacocinética).

Tratamiento Combinado

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de eventos adversos. No hay experiencia clínica con el uso de Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática en donde la bilirrubina

total es > 1.5 veces al límite superior normal (a menos que se deba al síndrome de Gilbert), o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) son > 3 veces el límite máximo normal, o > 5 veces al límite máximo normal si su elevación puede atribuirse a la presencia de LH en el hígado.

Instrucciones para la Reconstitución, Dilución y Descarte

Precauciones Especiales De Eliminación y Otras Manipulaciones Precauciones Generales

Debe seguirse una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento. Las medidas de seguridad recomendadas para el manejo y preparación incluyen ropa protectora, guantes y cabinas de flujo laminar vertical.

Los viales de Adcetris® son de un solo uso. Cualquier vial parcialmente usado o soluciones diluidas deben ser desechadas usando los procedimientos institucionales apropiados de eliminación de fármacos.

Determinación De La Dosis

Cálculo para determinar la dosis total de Adcetris® (ml) para su posterior dilución (ver Sección Posología y Forma de Administración):

$$\frac{\text{Dosis de ADCETRIS (mg/kg) x peso del paciente (kg)}}{\text{Concentración del vial reconstituido (5 mg/ml)}} = \text{Dosis total de ADCETRIS (ml) para dilución ulterior}$$

Nota: Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg. La dosis máxima recomendada es de 180 mg.

Cálculo para determinar el número total de viales de Adcetris® necesarios:

$$\frac{\text{Dosis de ADCETRIS (ml) que debe administrarse}}{\text{Volumen total por vial (10 ml/vial)}} = \text{Número de viales de ADCETRIS necesarios}$$

Ejemplos de cálculo para pacientes que reciban la dosis recomendada de 1,8 mg/kg de Adcetris® con pesos de entre 60 y 120 kg

Peso del paciente (kg)	Dosis total = peso del paciente multiplicado por la dosis recomendada (1,8 mg/kg ^a)	Volumen total a diluir ^b = dosis total dividida entre la concentración del vial reconstituido (5 mg/ml)	Número de viales necesarios = volumen total a diluir dividido entre el volumen total por vial (10 ml/vial)
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 viales
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 viales
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 viales
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 viales

^aPara una dosis reducida, utilice 1,2 mg/kg para el cálculo.

^bPara diluir en 150 ml de diluyente y administrar por perfusión intravenosa en 30 minutos cada 3 semanas. ^cSi el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.

^dLa dosis máxima recomendada es de 180 mg.

Instrucciones Para La Reconstitución

Cada vial de Adcetris® 50 mg de un solo uso debe ser reconstituido únicamente con 10,5 ml de Agua para Inyección

- Dirija el chorro hacia la pared del vial y no directamente en el aglomerado.
- Gire suavemente el vial para facilitar la disolución. NO AGITAR.
- La solución reconstituida en el vial es una solución incolora, clara a ligeramente opalescente, con un pH final de 6,6.
- La solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente en busca de partículas extrañas o decoloración. Si se observa alguna decoloración o material particulado, la solución reconstituida debe ser desechada.
- Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida puede almacenarse a +2 °C - +8°C (NO CONGELAR) durante máximo 24 horas. Adcetris® no contiene conservantes bacteriostáticos; Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Preparación De La Solución Para Infusión

No se conocen incompatibilidades entre Adcetris® y la bolsa de cloruro de polivinilo, etilenoacetato de vinilo (EVA), poliolefina, polietileno (PE) o polipropileno (PP).

La cantidad apropiada de Adcetris® reconstituido se retira del (de los) vial (es) y se añade a una bolsa de infusión que contenga la Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, para lograr una concentración final de 0,4 - 1,8 mg/ml de Brentuximab vedotin. Adcetris® ya reconstituido también puede ser diluido en una Solución de dextrosa al 5% (D5W) o Solución de Ringer Lactato.

Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris®. NO AGITAR. El exceso de agitación puede causar la formación de agregados.

No añada otros medicamentos a la solución de Adcetris® preparada para perfusión o al equipo de infusión IV. Después de la administración, se debe lavar la línea de infusión con la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa al 5% (D5W) o una solución de Ringer Lactato.

Después de la dilución, perfundir inmediatamente la solución de Adcetris® a la velocidad de perfusión recomendada, o almacenar la solución a +2°C - +8°C (NO CONGELAR) y utilizar dentro de las 24 horas.

El tiempo total de almacenamiento de la solución desde la reconstitución hasta la perfusión no debe exceder las 24 horas.

Vial de Adcetris® Reconstituido

La estabilidad química y física en el uso se ha demostrado durante 24 horas a 2-8 ° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución del vial.

Bolsa de Infusión con Adcetris® Diluido

La estabilidad química y física en el uso de la solución diluida se ha demostrado durante 24 horas a 2-8 ° C cuando la dilución ocurre inmediatamente después de la reconstitución. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución del frasco.

Forma de Administración

Adcetris® no se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida o en bolo. La dosis recomendada de Adcetris® se perfunde durante 30 minutos.

Brentuximab vedotin se debe administrar a través de una vía intravenosa específica y no debe mezclarse con otros medicamentos (Ver Sección Incompatibilidades). Debe vigilarse el hemograma completo antes de administrar cada dosis de tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes durante y después de la perfusión.

Para instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento ver la Sección Instrucciones para la Reconstitución.

Modificación De La Dosis y/o Discontinuación De La Dosis

Modificación de la Dosis y/o Discontinuación de la Dosis

Continúe el tratamiento mientras el paciente continúe beneficiándose y tolere el tratamiento. Vea a continuación las recomendaciones sobre neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía Periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, vea las recomendaciones apropiadas en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones De Dosificación Para Neuropatía Periférica Sensitiva o Motora Nueva O Agravada

	Monoterapia	Tratamiento Combinado	
Grado De Severidad De La Neuropatía Periférica Sensitiva O Motora (Signos y Síntomas [abreviado descripción de CTCAE ^a])	Modificación del Esquema de Dosificación	Modificación del Esquema de Dosificación Terapia Combinada con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD)	Modificación del Esquema de Dosificación Terapia Combinada con Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona) (CHP)
Grado 1 (parestesia o pérdida de reflejos, sin pérdida de la función)	Continuar con la misma dosis y esquema de dosificación	Continuar con la misma dosis y esquema de dosificación	Continuar con la misma dosis y esquema de dosificación
Grado 2 (interferencia con la función pero sin alterar las actividades de la vida diaria)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a \leq Grado 1 o basal; luego reinstaurar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas.	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento con la misma dosis recomendada. Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas.
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a \leq Grado 1 o basal; luego reinstaurar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas	Mantener el tratamiento con Adcetris [®] hasta que la toxicidad sea \leq Grado 2; luego reinstaurar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar modificar la dosis de los otros agentes neurotóxicos siguiendo las recomendaciones de sus respectivos prospectos.	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg, hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas. Neuropatía motora: discontinuar la dosificación

Grado 4 (neuropatía sensitiva la cual es incapacitante o neuropatía motora que es amenazante para la vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar el tratamiento	Discontinuar el tratamiento	Discontinuar el tratamiento
--	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

^a Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v4.0; Ver neuropatía: , neuropatía motora, dolor neuropático y sensorial

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. (Ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Consulte la Tabla 2 con recomendaciones de dosificación adecuada.

Tabla 2: Recomendaciones De Administración En Caso De Neutropenia Nueva O Agravada

	Monoterapia	Tratamiento Combinado
Grado de Severidad de la Neutropenia (Signos y Síntomas [abreviado descripción de CTCAE ^a])	Modificación del Esquema de Dosificación	Modificación del Esquema de Dosificación
Grado 1 ($<LLN - 1500 / mm^3 < LLN - 1,5 \times 10^9/L$) o Grado 2 ($< 1500 - 1000 / mm^3 > 1,5 - 1,0 \times 10^9/L$)	Continuar con la misma dosis y esquema de dosificación	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que reciben una terapia combinada iniciando la primera dosis con la terapia combinada. Continuar con la misma dosis y esquema de dosificación. Administrar G-CSF como profilaxis en ciclos posteriores en pacientes que no han recibido previamente profilaxis primaria con G-CSF.
Grado 3 ($<1000 - 500/mm^3 < 1,0 - 0,5 \times 10^9/L$) o Grado 4 ($< 500/mm^3 < 0,5 \times 10^9 / L$)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad retorne a \leq Grado 2 o basal; luego reinstaurar el tratamiento con la misma dosis y esquema de dosificación. ^b Considerar administrar G-CSF o GM-CSF en los ciclos subsiguientes en los pacientes que desarrollan Grado 3 o Grado 4 de neutropenia.	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que reciben una terapia combinada iniciando la primera dosis con la terapia combinada. Continuar con la misma dosis y esquema de dosificación. Administrar G-CSF como profilaxis en ciclos posteriores en pacientes que no han recibido previamente profilaxis primaria con G-CSF.

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

^a Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v4.0; Ver neutrófilos/granulocitos

^b pacientes que desarrollaron linfopenia de Grado 3 o Grado 4 podrían continuar el tratamiento sin interrupción G-CSF = factor estimulante de colonia granulocito / GM-CSF= estimulante de colonia macrófago granulocito

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso combinado de bleomicina y Adcetris[®] debido a que ocasiona toxicidad pulmonar.

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

Leuco-encefalopatía Multifocal Progresiva

La infección por Virus John Cunningham (VJC) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris[®]. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron Adcetris[®] después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad rara desmielinizante del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de VJC latente y es a menudo fatal.

La aparición o empeoramiento de los signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales podrían sugerir LMP. La administración de Adcetris[®] debe ser suspendida ante la sospecha de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética del cerebro mejoradas con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN de VJC por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de VJC. Una reacción en cadena de polimerasa de VJC negativo no excluye la LMP. La dosificación de Adcetris[®] debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente podría no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con brentuximab vedotin. Se ha notificado algún caso mortal.

Se debe vigilar de cerca a los pacientes que presenten o empeoren un dolor abdominal, que pueda sugerir pancreatitis aguda. La evaluación del paciente puede incluir un examen físico, análisis de laboratorio para evaluar la amilasa y la lipasa séricas, y estudios de imagen abdominal, como ecografía y otros métodos diagnósticos adecuados. Se debe evaluar el uso de brentuximab vedotin en cualquier caso de sospecha de pancreatitis aguda. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis aguda se debe suspender el tratamiento con brentuximab vedotin.

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron Adcetris[®]. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris[®], no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de aparición o empeoramiento de síntomas pulmonares (por ejemplo: tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben ser tratados adecuadamente. Considere

la posibilidad de mantener la dosis de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora sintomática.

Infecciones Graves E Infecciones Oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo desenlace fatal) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento por la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones Relacionadas Con La Perfusión y Reacciones de Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de Adcetris®, inmediatas y retardadas, así como reacciones anafilácticas. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante y después de la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir el tratamiento médico adecuado. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofeno), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, suspender inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Hay datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumor de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser estrechamente controlados y se deben tomar las medidas apropiadas.

Neuropatía Periférica

El tratamiento con Adcetris® puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría o resolución de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser controlados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan la aparición o empeoramiento de neuropatía periférica pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris® (ver Sección Posología y Forma de administración). La neuropatía pareció estar mitigada por el aplazamiento en la dosis y la subsecuente reducción o discontinuación de Adcetris®.

Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de Grado 3 o Grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con el tratamiento con Adcetris®. Se debe controlar el recuento sanguíneo completo antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes deben ser controlados por la aparición de fiebre. Si se

desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, se debe evaluar la modificación de la dosis o la discontinuación. (Ver Sección Posología y Forma de administración).

Se recomienda iniciar la profilaxis primaria con G-CSF comenzando con el ciclo 1 en los pacientes no tratados previamente y que reciben Adcetris® en combinación con quimioterapia para la etapa III o IV de cLH o en pacientes con PTCL sin tratamiento previo.

Neutropenia Febril

Se ha notificado neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente comprobada con un recuento absoluto de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$, fiebre $\geq 38,5^\circ C$; véase CTCAE v4) con el tratamiento de brentuximab vedotin. Se debe vigilar el hemograma completo antes de la administración de cada dosis de este tratamiento. Si aparece neutropenia febril, se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de fiebre y tratarlos según la práctica médica óptima.

Síndrome De Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica

Se ha notificado Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) con Adcetris®. Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el tratamiento con Adcetris® y administre el tratamiento médico apropiado.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunos con resultados fatales en pacientes tratados con Adcetris®. Algunos casos de perforaciones gastrointestinales fueron reportados en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de aparición o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad con Adcetris® en forma de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato amino-transferasa (AST). También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales. Las enfermedades hepáticas preexistentes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser controlada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o interrupción del tratamiento con Adcetris® (ver Sección Efectos No deseados).

Hiperglucemia

Se ha notificado hiperglucemia durante los ensayos clínicos en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) elevado, o con diabetes. No obstante, se debe vigilar estrechamente la glucosa sérica de cualquier paciente que sufra un episodio de hiperglucemia. Debe administrarse tratamiento antidiabético según proceda.

Insuficiencia Renal Y Hepática

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal y hepática es limitada. Los datos disponibles indican que la insuficiencia renal grave, la insuficiencia hepática y las concentraciones séricas bajas de albúmina podrían afectar el clearance de la MMAE (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

Uso Durante El Embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (Ver Sección Fertilidad, Embarazo y lactancia).

CTCL CD30+

La magnitud del efecto del tratamiento en subtipos de CTCL CD30+ que no son micosis fungoide (MF) ni linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG) no está clara debido a la falta de evidencias de alto nivel. En dos estudios en fase II de un solo brazo de brentuximab vedotin, se ha detectado actividad de la enfermedad en los subtipos: síndrome de Sézary (SS), papulosis linfomatoide (PL) e histología mixta de CTCL. Estos datos sugieren que la eficacia y la seguridad se pueden extrapolar a otros subtipos de CTCL CD30+. No obstante, Adcetris® se debe usar con cuidado en otros pacientes con CTCL CD30+ tras considerar cuidadosamente el potencial beneficio-riesgo de forma individual (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas).

Contenido De Sodio De Los Excipientes

Este medicamento contiene un máximo de 2,1 mmol (o 47 mg) de sodio por dosis, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones Con Otros Medicamentos y Otras Formas De Interacción

Inhibidores, Inductores y Sustratos de CYP3A4

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser controlados estrechamente por eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam. Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4 (ver Sección Farmacocinética).

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas del anticuerpo monoclonal conjugado (ACC) y MMAE en suero y plasma respectivamente tras la administración de Adcetris® en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina resultó similar a la monoterapia. La administración

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

concomitante de Adcetris® no afectó la exposición plasmática de doxorubicina, vinblastina o dacarbazina.

Ciclofosfamida, Doxorubicina, Prednisona

Las características farmacocinéticas del anticuerpo monoclonal conjugado (ACC) y MMAE en suero y plasma respectivamente tras la administración de Adcetris® en combinación con Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona resultó similar a la monoterapia.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con brentuximab vedotin y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento. Se desconoce si el uso de Adcetris® afecta a los espermatozoides humanos. En estudios preclínicos, Adcetris® mostró toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la administración de la última dosis. Por lo tanto, debido a este riesgo potencial, se aconseja a los hombres tratados con este medicamento que no engendren un hijo durante el tratamiento con Adcetris®. Los hombres con potencial reproductivo deben utilizar un método adecuado de anticoncepción de barrera durante todo el tratamiento con Adcetris® y durante al menos 6 meses después de la última dosis de Adcetris® (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con Adcetris® en mujeres embarazadas. Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por lo tanto, las mujeres que están embarazadas no deben comenzar el tratamiento con Adcetris®. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas mientras se les administra este medicamento debiendo utilizar métodos eficaces para prevenir el embarazo desde el comienzo del tratamiento con Adcetris® y deben continuarlo durante 6 meses después de la última dosis de Adcetris®. Si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratado con Adcetris®, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Se estudió los efectos de Adcetris® sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas gestantes. El nivel sin efectos adversos observables para Adcetris® cuando se administró a ratas gestantes fue de 1 mg / kg / dosis.

Lactancia

Se desconoce si Adcetris® o el MMAE son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves con Adcetris® en lactantes, se recomienda suspender la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento con Adcetris® para la madre.

Efectos Sobre La Habilidad Para Conducir o Manejar Maquinarias

Adcetris® puede tener una influencia mínima sobre la habilidad para conducir o manejar maquinarias.

Reacciones Adversas

Resumen del Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad de Adcetris® está basado en los datos de los ensayos clínicos disponibles, en el programa de suministro de medicamentos en situaciones especiales (NPP) y en la experiencia post-comercialización hasta la fecha. Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación y en la Tabla 3 se han determinado en base a los datos generados en estudios clínicos.

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en los estudios de LH, LACGs y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, erupción cutánea, tos, vómitos, artralgia, neuropatía motora periférica, reacciones relacionadas con la perfusión, prurito, estreñimiento, disnea, disminución de peso, mialgia y dolor abdominal.

Se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12% de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves y excepcionales al medicamento fue $\leq 1\%$.

Los efectos adversos originaron la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes que recibían brentuximab vedotin

Los datos de seguridad en los pacientes retratados con Adcetris® (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios pivotaes combinados de fase 2, con la excepción de la neuropatía motora periférica, la cual tuvo una mayor incidencia (28% vs 9 % en los estudios pivotaes de fase 2) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios pivotaes combinados de fase 2.

Los datos de seguridad de los pacientes con LH en recaída o refractario que no habían recibido un trasplante autólogo de células madre y que habían sido tratados con la dosis recomendada de 1,8 mg/kg cada tres semanas en un estudio de fase 4 de un único brazo (n=60), el ensayo fase I de escalado de dosis, en los estudios clínicos farmacológicos (n=15 pacientes), y en el NPP (n=26 pacientes) (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas) resultaron consistentes con el perfil de seguridad de los estudios pivotaes.

Tratamiento Combinado

Consultar la información de los otros agentes quimioterápicos (AVD y CHP) cuando se administran en combinación con Adcetris® para el tratamiento de LH estadio III o IV y PTCL, que no hayan recibido un tratamiento previo.

Adcetris® en combinación con quimioterapia se evaluó en un estudio de 662 pacientes con LH avanzado y 223 pacientes con PTCL, previamente no tratados, los eventos adversos más comúnmente observados ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, náuseas, constipación, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, pérdida de peso y anemia.

En pacientes que recibieron tratamiento combinado de Adcetris[®], se produjeron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15%), pirexia (5%), neutropenia (3%), neumonía 2% y sepsis 2%.

Además, se informaron eventos adversos más graves en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Las reacciones adversas para Adcetris[®] se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 3). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Listado de Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	
	Monoterapia	Tratamiento Combinado
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección ^a , infección respiratoria del tracto superior	Infección ^a , infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	Herpes zoster, neumonía, herpes simple, candidiasis oral	-
Poco frecuentes	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bacteriemia estafilocócica, infección por citomegalovirus o su reactivación, sepsis/shock séptico	-
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	-
Trastornos del sistema inmunológico		
Poco frecuentes	Reacción anafiláctica	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes		Disminución del apetito
Frecuentes	Hiper glucemia	Hiper glucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		

Adcetris[®] (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, mareos
Frecuentes	Mareos	-
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, estomatitis
Poco frecuentes	Pancreatitis aguda	-
Trastornos hepato biliares		
Muy frecuentes	-	-
Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST)	Aumento Aspartato AminoTransferasa (AST) Incremento de la Alanina Amino-Transferasa (ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción, prurito	Alopecia, erupción
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Frecuentes	Dolor de espalda	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Cansancio, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión ^a	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión, escalofríos
Raro	Reacciones relacionadas con extravasación ^{**}	
Investigación		
Muy frecuentes	Disminución de peso	Disminución de peso
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

^aRepresenta el agrupamiento del término preferido

^{**} Reacciones locales que incluyen enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, ampollas o descamación.

Descripción De Reacciones Adversas Seleccionadas Neutropenia

Monoterapia

En los ensayos clínicos, la neutropenia causó el aplazamiento de la administración en el 14% de los pacientes. Se notificó neutropenia de grado 3 en el 13% de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 5%. No fueron necesarias la reducción de la dosis ni la interrupción del tratamiento para la neutropenia en ningún paciente.

Con este tratamiento puede aparecer neutropenia grave y prolongada (≥ 1 semana), que puede aumentar el riesgo de que los pacientes contraigan infecciones graves. Se notificó casos de neutropenia febril en $< 1\%$ de los pacientes (ver Sección Posología y Forma de Administración).

En la población del ensayo clínico pivotal de fase 2 (SG035-0003 y SG035-0004), la mediana de duración de la neutropenia de grado 3 ó 4 fue limitada (1 semana); el 2% de los pacientes tuvieron neutropenia de grado 4 de ≥ 7 días de duración. Menos de la mitad de los pacientes de la población de los estudios pivotaes de fase 2 con neutropenia de grado 3 ó 4 sufrieron temporalmente infecciones asociadas, de las cuales la mayoría fueron de grado 1 ó 2.

Tratamiento Combinado

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron aplazamiento de la dosis en 19% y 7% de los pacientes, respectivamente. El 2% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis debido a neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

Infecciones graves y oportunistas

En los ensayos clínicos se produjeron infecciones graves y oportunistas en el 10% de los pacientes, así como sepsis/shock séptico en $< 1\%$ de los pacientes. Las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia fueron el herpes zoster y el herpes simple.

Neuropatía periférica

Monoterapia

En los tratamientos de ensayos clínicos, la neuropatía emergente se produjo en el 59% de la población, y la neuropatía motora periférica se produjo en el 14% de los pacientes. La neuropatía periférica provocó la interrupción del tratamiento en el 15%, la reducción de dosis en el 15% y aplazamientos en la administración de la dosis en el 17% de los pacientes. En el caso de los pacientes que sufrieron neuropatía periférica, el tiempo medio de aparición de neuropatía periférica fue de 12 semanas. La duración media del tratamiento de los pacientes que lo interrumpieron debido a la neuropatía periférica fue de 12 ciclos.

En los pacientes que sufrieron neuropatía periférica en los estudios pivotaes de fase 2 (SG035-0003 y SG035-0004) y en los estudios randomizados de fase 3 (SGN35-005 y C25001), la mediana de seguimiento desde el final del tratamiento hasta la última evaluación fue desde 48,9 hasta 98 semanas. En el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes (82-85%) que sufrieron neuropatía periférica mostraban resolución o mejoría de sus síntomas de neuropatía periférica. La media del tiempo desde el comienzo hasta la resolución o la mejoría de todos los episodios fue desde 16 hasta 23,4 semanas.

En los pacientes con LH en recaída o refractario o LACG que volvieron a ser tratados con brentuximab vedotin (SGN35-006), la mayoría de los pacientes (80%) también presentó una mejoría o resolución de sus síntomas de neuropatía periférica en el momento de la última evaluación.

Tratamiento Combinado

La neuropatía periférica provocó aplazamiento de la dosis en el $\leq 1\%$ de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 17% de los pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se notificaron RRP, tales como cefalea, erupción, dolor de espalda, vómitos, escalofríos, náuseas, disnea, prurito y tos, en el 13% de los pacientes. Se ha notificado la aparición de reacciones anafilácticas (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Los síntomas de una reacción anafiláctica pueden ser, entre otros, urticaria, angioedema, hipotensión y broncoespasmo.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, se hicieron análisis periódicos de anticuerpos contra brentuximab vedotin a los pacientes empleando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Se observó mayor incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con anticuerpos frente a brentuximab vedotin relativas a pacientes con resultados temporales positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra brentuximab vedotin no estuvo acompañada de una reducción clínicamente significativa de las concentraciones séricas de brentuximab vedotin, y no originó un descenso de la eficacia de brentuximab vedotin. Aunque la presencia de anticuerpos contra brentuximab vedotina no predice necesariamente la aparición de una RRP, se observó una mayor incidencia de RRP en los pacientes con anticuerpos antifármaco (AAF) persistentemente positivos que en los que presentaban AAF positivos de forma temporal y en los que nunca los tuvieron.

Se observó una tendencia de aumento del clearance de brentuximab vedotin en los pacientes pediátricos en los que se había confirmado una presencia positiva de AAF. Ningún paciente de <12 años (0 de 11) y dos pacientes de ≥ 12 años (2 de 23) mostraron presencia positiva de AAF de forma persistente.

Población pediátrica

La seguridad se evaluó en un estudio de fase 1/2 con pacientes pediátricos de entre 7 y 17 años ($n = 36$) con LH en recaída o refractario (r/r) y LACG (ver sección 5.1). En este estudio, en 36 pacientes, no se notificaron nuevos problemas de seguridad.

Población de edad avanzada

La incidencia de neumonía, neutropenia febril y neutropenia es mayor en adultos mayores a 65 años en comparación con menores de 65 años.

Discontinuación de la Dosis

Monoterapia

Los eventos adversos ocasionaron la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en el $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía periférica sensorial y motora. El 15 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a la aparición de neuropatía periférica. Ningún paciente Discontinuo el tratamiento debido a neutropenia.

Tratamiento Combinado

En los estudios clínicos, los eventos adversos ocasionaron la interrupción del tratamiento de una o más de las drogas del estudio en el 10% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento de una o más de las drogas del estudio en el $\geq 2\%$ de los pacientes, incluyó neuropatía periférica (5%).

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

Eficacia Clínica

Linfoma de Hodgkin

Estudio Echelon-1

La eficacia y la seguridad de Adcetris® se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de dos brazos de 1334 pacientes con HL avanzado en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A] vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]). Todos los pacientes tenían expresión CD 30 +. El 62 % de los pacientes tenía afectado el sitio extranodal. De los 1334 pacientes, 664 pacientes se asignaron al azar al brazo de Adcetris® + AVD y 670 pacientes se asignaron al azar al ABVD (doxorrubicina [A], bleomicina [B], vinblastine [V] y dacarbazine [D]) y estratificados por el número de factores de riesgo de IPFP y región. Los pacientes fueron tratados con 1.2 mg / kg de Adcetris® administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días + AVD. La mediana del número de ciclos recibidos fue 6 (rango, 1 a 6 ciclos). La siguiente Tabla 4 proporciona un resumen del estado basal del paciente y las características de la enfermedad.

Tabla 4. Resumen del Estado Basal de los Pacientes y Características de la Enfermedad del Estudio de Fase 3 en primera línea para LH

Características de los Pacientes	ADCETRIS + AVD N =664	ABVD N=670
Edad Promedio (rango)	35 años (18-82)	37 años (18-83)
Pacientes ≥ 65 años de edad n (%)	60 (9)	62 (9)
Género, n (%)	378M (57) 286 F (43)	398M (59) 272 F (41)
Performance status ECOG, n (%)	376 (57)	
0	259 (39)	378 (57)
1	28 (4)	262 (39)
2	1	26 (4)
No determinado		4
Características de la Enfermedad		
Tiempo promedio desde el diagnóstico de HL hasta la primera dosis (rango)		0.89 mo (0.0-81.4)
Estadío de la Enfermedad ^a al inicio del diagnóstico de LL, n (%)	0.92 mo (0.1-21.4)	
III		246 (37)
IV	237 (36)	421 (63)
No aplica	425 (64)	1 (<1)
No determinado	1 (<1)	2 (<1)
Compromiso Extranodal al momento del diagnóstico, n (%)	0	416 (62)
Factores de riesgo IPFP ^b , n (%)	411 (62)	
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Compromiso de la médula ósea al momento del diagnóstico o al ingreso al estudio, n (%)	147(22)	151 (23)
	399 (60)	

^a Por estadificación de Ann Arbor ^bIPFP = Proyecto Internacional de Factor de Prognóstico

El punto final primario en el estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) modificada por el Comité de Revisión Independiente (CRI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, muerte o evidencia que no hay una respuesta completa después de haber completado la terapia de primera línea por revisión de CRI seguido de la terapia oncológica. El tiempo del evento modificado fue la fecha del primer examen de PET posterior a la finalización de la terapia de primera línea que demuestra la ausencia de respuesta completa, definida como Puntaje de Deauville de ≥ 3 . La mediana de mSLP por CRI no fue estimable para ninguno de los brazos de tratamiento.

Los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SLP modificada para Adcetris[®] + AVD, con un valor p de 2 lados de 0.035 basado en una prueba de rango logarítmico estratificado. El cociente de riesgo estratificado fue 0.770 (95% CI, 0.603; 0.983), lo que indica una reducción del 23% en el riesgo de eventos SLP modificados para Adcetris[®] + AVD en comparación con ABVD. La Tabla 5 siguiente proporciona los resultados de eficacia para SLP modificada y la sobrevida general (SG).

Tabla 5. Resultados de Eficacia en Pacientes cLH Estadío III o IV Tratados de Primera Línea con 1,2 mg/Kg de Adcetris[®] + AVD durante los Días 1 y 15 de un Ciclo de 28 Días

	ADCETRIS + AVD N=664	ABVD N=670	Grado de Riesgo Estratificado
	Sobrevida Libre de Progresión Modificada (mSLP) Por CRI^a		
Número de Eventos (%)	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% CI [0.60, 0.98]) ensayo de rango logarítmico estratificado valor- p=0.035
mSLP^a estimado a 2 Años (%)	82.1 (95% CI [78.7, 85.0])	77.2 (95% CI [73.7, 80.4])	
	Sobrevida Libre de Progresión Modificada (mSLP) Por Investigador		
Número de Eventos (%)	123 (19)	164 (24)	0.72 (95% CI [0.57, 0.92])

mSLP^a estimado a 2Años (%)	81 (95% CI [77.6, 83.9])	74.4 (95% CI [70.7, 77.7])	
Número de Muertes (%)	Total de Sobrevida^b		
	28 (4)	39 (6)	0.73 (95% CI [0.45, 1.18]) Valor -p=0.199

^a En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento para ambos brazos fue de 24,6 meses ^b Datos de un análisis preliminar de total de sobrevida

Estudio SG035-0003

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de brentuximab vedotin como único fármaco en un estudio pivotal multicéntrico abierto de un solo brazo en 102 pacientes con LH en recaída o refractario. Ver un resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en la siguiente Tabla 6:

Tabla 6. Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 2 en LH en recaída o refractario

Características de los pacientes	N = 102
Mediana de edad, años (intervalo)	31 años (15-77)
Sexo	48V (47%)/54M (53%)
Estado funcional del ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Trasplante autólogo de células madre previo	102 (100%)
Regímenes de quimioterapia previos	3,5 (1-13)
Tiempo desde el trasplante autólogo de células madre hasta la primera recidiva post-trasplante	6,7 meses (0-131)
Enfermedad que expresa CD30 confirmada histológicamente	102 (100%)
Características de la enfermedad	
Refractaria al tratamiento de primera línea ^a	72 (71%)
Refractaria al tratamiento más reciente	43 (42%)
Síntomas B basales	35 (33%)
Estadío III en el diagnóstico inicial	27 (26%)
Estadío IV en el diagnóstico inicial	20 (20%)

a. Se define como LH refractario al que no experimenta remisión completa o progresiva en los 3 meses siguientes a la finalización del tratamiento de primera línea.

Dieciocho (18) pacientes (18%) recibieron 16 ciclos de brentuximab vedotin, y la mediana del número de ciclos recibidos fue de 9 (entre 1 y 16).

La respuesta al tratamiento con brentuximab vedotin fue valorada por un Centro de Revisión Independiente (CRI) empleando los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson, 2007). La respuesta al tratamiento se valoró mediante TC helicoidal de tórax, cuello, abdomen y pelvis, AGPET y datos clínicos. Se hicieron valoraciones de la respuesta en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 con PET en los ciclos 4 y 7.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) por valoración del CRI fue del 75% (76 de 102 pacientes del conjunto por intención de tratar [IT]), y se logró la reducción del tumor en el 94% de los pacientes. La tasa de remisión completa (RC) fue del 33% (34 de 102 pacientes del conjunto por IT). La mediana de supervivencia global (SG) es de 40,5 meses (la mediana del tiempo de observación (tiempo hasta la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 35,1 meses (intervalo de 1,8 a 72,9+ meses). La tasa de supervivencia global estimada a los 5 años fue del 41% (IC del 95% [31%, 51%]). Las valoraciones de los investigadores fueron en general congruentes con la revisión independiente de las exploraciones de imagen. De los pacientes tratados, 8 de los que respondían pasaron a recibir un TCM alogénico. Para más resultados de eficacia, ver la siguiente Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 3 semanas

Mejor respuesta clínica (N = 102)	CRI N (%)	IC del 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)	76 (75)	64,9, 82,6
Remisión completa (RC)	34 (33)	24,3, 43,4
Remisión parcial (RP)	42 (41)	NP
Tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE)	98 (96)	90,3, 98,9
Duración de la respuesta	Mediana según el CRI	IC del 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP) ^a	6,7 meses	3,6, 14,8
Remisión completa (RC)	27,9 meses	10,8, NC ^b
Sobrevivencia global (SG)		IC del 95%
Mediana	40,5 meses	28,7, 61,9
Tasa de SG estimada a los 5 años	41%	31%, 51%

^a. La duración de la respuesta osciló entre 1,2+ meses y 43+ meses, y la mediana de seguimiento desde la primera dosis de los pacientes que lograron respuesta objetiva (RO) según el CRI fue de 9,0 meses. ^b. No calculable.

Un análisis exploratorio intrapaciente mostró que aproximadamente el 64% de los pacientes con LH tratados con brentuximab vedotin dentro del ensayo clínico SG035-0003, experimentaban una mejoría en el beneficio clínico medido por una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada en comparación con su línea de tratamiento previo más reciente.

De los 35 pacientes (33%) que tenían síntomas B basales, 27 pacientes (77%) experimentaron resolución de todos los síntomas B a una mediana de tiempo de 0,7 meses desde la instauración de brentuximab vedotin.

Estudio C25007

Se realizó un estudio de fase 4 de un único brazo en pacientes con LH refractario o en recaída (n=60) que recibieron al menos un tratamiento quimioterapéutico previo y en el momento de inicio del tratamiento con brentuximab vedotin no se consideraron candidatos al TCM o a poli quimioterapia. La mediana de ciclos fue 7 (en un rango de entre 1 y 16 ciclos). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 3 semanas. Por CRI, la tasa de respuesta global (TRG) en la población por intención de tratar (IDT) fue del 50% (95% IC, 37; 63%). Se notificó una mejor respuesta global de RC en 7 pacientes (12%); se notificó RP en 23 pacientes (38%). De estos 30 pacientes, el tiempo medio de respuesta, definido como el tiempo transcurrido entre la primera dosis hasta la siguiente RP o RC, fue de 6 semanas (en un rango de entre 5 y 39 semanas). La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta global, definido como el tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la mejor respuesta clínica de la RP o la RC, fue de 11 semanas (en un rango de entre 5 y 60 semanas). 28 pacientes (47%) continuaron recibiendo TCM después de una mediana de 7 ciclos (en un rango de entre 4 y 16 ciclos) de tratamiento con brentuximab vedotin. Los 32 pacientes (53%) que no recibieron el TCM también recibieron brentuximab vedotin durante una mediana de 7 ciclos (en un rango de entre 1 y 16 ciclos).

De los 60 pacientes del estudio, 49 pacientes (82%) recibieron >1 tratamiento previo relacionado con el cáncer y 11 pacientes (18%) recibieron 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer. Por CRI, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 51% (95% IC [36%, 66%]) para los pacientes que habían recibido >1 tratamiento previo relacionado con el cáncer y del 45% (95% CI [17%, 77%]) para los pacientes que habían recibido 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer. Para los pacientes que recibieron >1 tratamiento previo relacionado con el cáncer se notificó una mejor respuesta global de RC en 6 pacientes (12%) y se notificó una RP en 19 pacientes (39%). Para los pacientes que recibieron 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer, se notificó una RC en 1 paciente (9%) y una PR en 4 pacientes (36%). De los 49 pacientes que recibieron >1 línea de tratamiento previo, 22 pacientes (45%) recibieron el TCM subsiguiente y de los 11 pacientes que recibieron 1 tratamiento previo, 6 pacientes (55%) recibieron el TCM subsiguiente.

Se recogieron también datos de pacientes (n=15) incluidos en el ensayo fase I de escalado de dosis y de los estudios farmacológicos, así como de pacientes (n=26) del programa de suministro de medicamentos en situaciones especiales con LH en recaída o refractario que no habían recibido trasplante autólogo de células madre, y que fueron tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 3 semanas.

Las características basales de los pacientes mostraron fracaso de múltiples regímenes quimioterápicos previos (mediana de 3 con un intervalo entre 1 y 7) antes de la primera administración de brentuximab vedotin. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes tenían estadio avanzado de su enfermedad (estadios III y IV) en el diagnóstico inicial.

Los resultados de estos estudios fase I y de la experiencia del NPP mostraron que, en pacientes con LH en recaída o refractario sin trasplante autólogo de células madre previo, se pueden alcanzar respuestas clínicas significativas evidenciadas por el análisis del investigador, una tasa de respuesta objetiva del 54% y una tasa de respuestas completas del 22% después de una mediana de cinco ciclos de brentuximab vedotin.

Estudio SGN35-005

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de brentuximab vedotin en un estudio multicéntrico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y de dos brazos realizado en 329 pacientes con LH con riesgo de recaída o progresión después del trasplante autólogo de células madre. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad cerebral/meningea conocida, con inclusión de MLP. Ver la siguiente Tabla para conocer las características de esos pacientes. De los 329 pacientes, 165 pacientes se asignaron de forma aleatoria al brazo de tratamiento y 164 pacientes se asignaron al azar al brazo de placebo. En el estudio, los pacientes debían recibir la primera dosis tras recuperación del trasplante autólogo de células madre (entre 30 y 45 días después del trasplante autólogo de células madre). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris® o con el placebo correspondiente por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta un total de 16 ciclos.

Los pacientes elegibles debían presentar al menos uno de los factores de riesgo siguientes:

- LH refractario al tratamiento de primera línea
- LH en recaída o progresión producido <12 meses después del final del tratamiento de primera línea
- Compromiso extraganglionar en el momento previo a la recaída después del trasplante autólogo de células madre, con inclusión de extensión extraganglionar de masas ganglionares adyacentes a órganos vitales.

Tabla 8. Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el ensayo de fase 3 tras trasplante autólogo de células madre

Características de los pacientes	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164
Mediana de edad, años (intervalo)	33 años (18-71)	32 años (18-76)
Sexo	76V (46%)/89F (54%)	97V (59%)/67F (41%)
Estado funcional de ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Características de la enfermedad		
Mediana de número de regímenes de quimioterapia previa (intervalo)	2 (2-8)	2 (2-7)

Mediana de tiempo desde diagnóstico de LH hasta primera dosis (intervalo)	18.7 meses (6.1-204.0)	18.8 meses (7.4-180.8)
Estadío de la enfermedad al inicio del diagnóstico de HL		
Estadío I	1 (1%)	5 (3%)
Estadío II	73 (44%)	61 (37%)
Estadío III	48 (29%)	45 (27%)
Estadío IV	43 (26%)	51 (31%)
Desconocido	0	2 (1%)
PET-CT Estadío previo a trasplante autólogo de células madre	64 (39%)	51 (31%)
FDG-POSITIVO	56 (34%)	57 (35%)
FDG-NEGATIVO	45 (27%)	56 (34%)
NO REALIZADO	54 (33%)	53 (32%)
Compromiso extraganglionar en el momento previo a la recaída después de trasplante autólogo de células madre	47 (28%)	40 (24%)
Síntomas B ^a	61 (37%)	62 (38%)
Mejor respuesta a tratamiento de rescate antes de trasplante autólogo de células madre ^b	57 (35%)	56 (34%)
Respuesta completa	47 (28%)	46 (28%)
Respuesta parcial	99 (60%)	97 (59%)
Respuesta estable	53 (32%)	54 (33%)
Estado LH tras el final del tratamiento estándar de quimioterapia de primera línea ^b	13 (8%)	13 (8%)
Refractario		
Refractario <12 meses		
Recaída >=12 meses		

^a. En enfermedad refractaria o hasta progresión o recaída después de tratamiento de primera línea.

^b. Factores de estratificación en asignación aleatoria.

Los resultados de la eficacia se muestran en la siguiente Tabla 9. La variable principal de evaluación de SLP se cumplió y mostró una diferencia en la mediana de SLP de 18,8 meses a favor del brazo de tratamiento.

Tabla 9 Resultados de la eficacia en pacientes LH con mayor riesgo de recaída o progresión después de trasplante autólogo de células madre tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 3 semanas

	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164	Estratificación de cociente de riesgo
--	--------------------------------	--------------------	--

Sobrevida libre de progression ^a	Mediana por CRI		
	42,9 meses (IC del 95% [30,4, 42.9])	24,1 meses (IC del 95% [11,5, -])	0.57 (IC del 95% [0,40, 0,81]) Test log-rank estratificado P=0,001
	Mediana por investigador		
	No alcanzada (IC del 95% [26,4, -])	15,8 meses (IC del 95% [8,5, -])	0,5 (IC del 95% [0,36, 0,70]) ^b
Sobrevida general	Número de muertes (%)		
	28 (17)	25 (15)	1.15 (IC del 95% [0,67, 1,97])

a. En el momento del primer análisis, la mediana de tiempo de seguimiento en ambos brazos era de 30 meses [intervalo 0 a 50].

b. No se realizó el test de log-rank estratificado de SLP por investigador.

Se realizaron análisis de SLP de subgrupo previamente especificado por mejor respuesta de paciente hasta terapia de rescate antes de trasplante autólogo de células madre, estado de LH después del tratamiento de primera línea, edad, sexo, peso basal, escala ECOG, número de tratamientos antes de trasplante autólogo con células madre, región geográfica, estado PET antes de trasplante autólogo con células madre, estado de síntoma B después del fracaso del tratamiento de primera línea y estado de enfermedad extraganglionar antes de trasplante autólogo de células madre. Los análisis mostraron una tendencia sólida en beneficio de los pacientes a los que se había administrado brentuximab vedotin en comparación con pacientes a los que se había administrado placebo, con excepción de pacientes > 65 años de edad (n=8).

No se observaron diferencias en la calidad de vida entre los brazos de tratamiento y placebo. Los análisis del uso racional de medicamentos mostraron que las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias, así como los días laborables/otras actividades perdidos por los pacientes y cuidadores fueron menores con brentuximab vedotin en comparación con placebo en pacientes con LH con mayor riesgo de recaída.

Un análisis actualizado realizado tres años después del seguimiento mostró una mejora de la SLP sostenible por CRI (HR = 0,58 [IC del 95% (0,41, 0,81)]).

Análisis post hoc del factor de riesgo

Se realizaron análisis post hoc para evaluar el impacto del mayor riesgo (número de factores de riesgo) sobre el beneficio clínico (Ver Tabla más abajo). Los factores de riesgo representativos para estos análisis fueron:

- LH producido <12 meses o LH refractario al tratamiento de primera línea
- Mejor respuesta de la respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (SD) al tratamiento de rescate reciente determinada por TC y/o PET
- Enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo de células madre
- Síntomas B en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo con células madre
- Dos o más tratamientos de rescate previos

Los resultados de estos análisis post hoc sugieren un mayor beneficio clínico para pacientes con dos o más factores de riesgo, pero ninguna diferencia sobre ninguno de los factores de riesgo individuales. No se ha observado beneficio en términos de SLP o SG en pacientes con un factor de riesgo de recaída o progresión.

Tabla 10. Resumen de SLP por CRI y SG por número de factores de riesgo en el ensayo clínico de fase 3 de LH tras trasplante autólogo de células madre

Sobrevida libre de progresión por CRI						
	Número de factores de riesgo = 1		Número de factores de riesgo ≥ 2		Número de factores de riesgo ≥ 3	
	Brentuximab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Número de pacientes con progresión de la enfermedad o muerte ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Cociente de riesgo estratificado	1,65 (IC del 95% [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (IC del 95% [0,34, 0,71])		0,43 (IC del 95% [0,27, 0,68])	
Sobrevida general						
	Número de factores de riesgo = 1		Número de factores de riesgo ≥ 2		Número de factores de riesgo ≥ 3	
	Brentuximab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Número de muertes ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Cociente de riesgo estratificado	7,94 (IC del 95% [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (IC del 95% [0,53, 1,67])		0,92 (IC del 95% [0,45, 1,88])	

- a. Muerte sin progresión previa o más de una visita de evaluación perdida
- b. Indica resultados del análisis no estratificado.
- c. Los casos son muertes debido a cualquier otra causa.

En el momento del análisis de actualización (3 años de seguimiento) de pacientes con dos o más factores de riesgo, la hazard ratio de la SLP por CRI fue de 0,49 (IC del 95% [0,34, 0,71]) y la hazard ratio de SLP por investigador fue de 0,41 (IC del 95% [0,29, 0,58]) (ver Figuras 1 y 2).

Figura 1: Estimación Kaplan-Meier de la SLP por CRI en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo

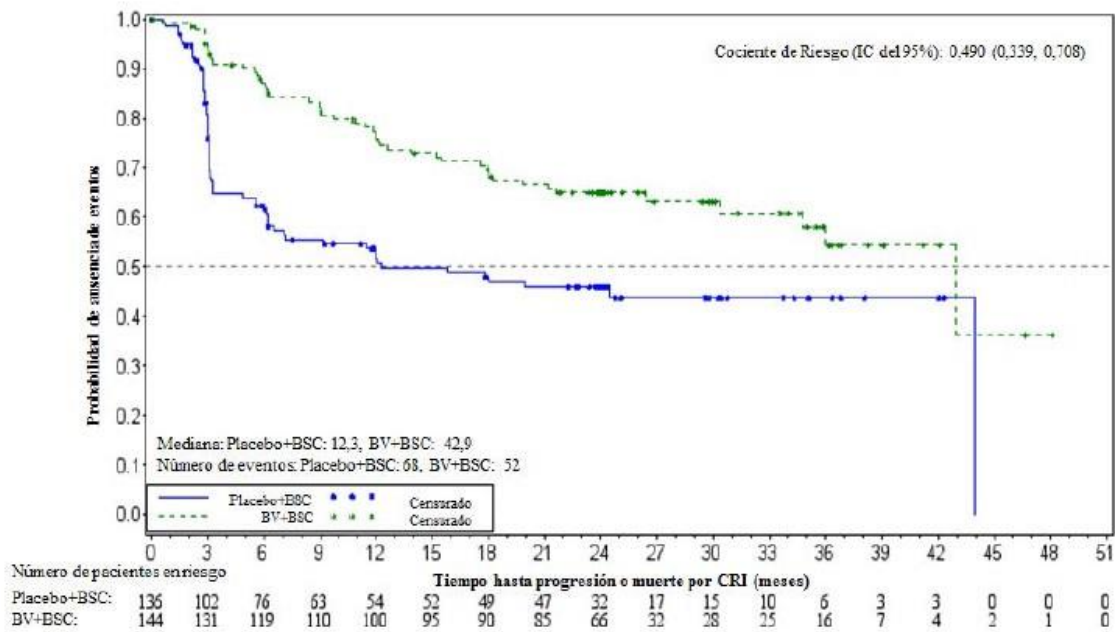
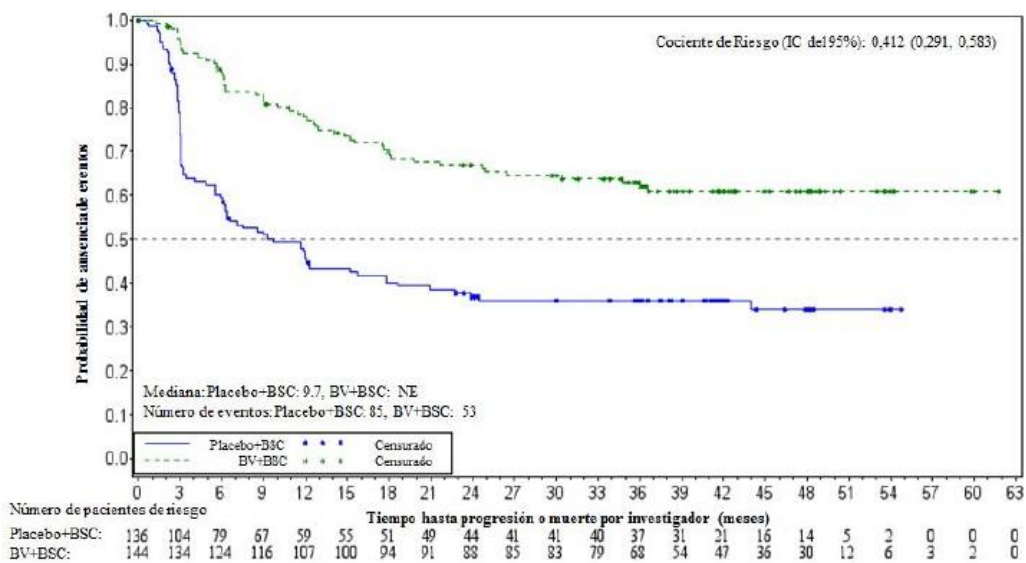


Figura 2: Estimación Kaplan-Meier de la SLP por investigador en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo



Estudio SGN35-006 (Ensayo del retratamiento)

Se evaluó la eficacia del retratamiento en pacientes que con anterioridad habían respondido (RC o RP) al tratamiento con brentuximab vedotin en un ensayo multicéntrico abierto de fase II. Se administró una dosis de inicio de 1,8 mg/kg de Adcetris® a 20 pacientes con LH en recaída o refractario y una dosis de inicio de 1,2 mg/kg de Adcetris® a un paciente de forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La mediana del número de ciclos fue de 7 (rango de 2 a 37 ciclos). De los 20 pacientes evaluables con LH, 6 pacientes (30%) lograron una RC y 6 pacientes (30%) alcanzaron una RP con el retratamiento con brentuximab vedotin, en una TRO del 60%. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,2 y 9,4 meses en pacientes que habían alcanzado una RO (RC + RP) y RC, respectivamente.

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Estudio SG035-0004

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de brentuximab vedotin como fármaco único en un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo en 58 pacientes con LACGs en recaída o refractario. Véase un resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en la Tabla 11 siguiente.

Tabla 11. Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 2 en LACGs en recaída o refractario.

Características de los pacientes	N =58
Mediana de edad, años (intervalo)	52 años (14-76)
Sexo	33V (57%)/25M (43%)
Estado funcional del ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Trasplante autólogo de células madre previo	15 (26%)
Regímenes de quimioterapia previos (intervalo)	2 (1-6)
Enfermedad que expresa CD30 confirmada histológicamente	57 (98%)
Enfermedad negativa para cinasa de linfoma anaplásico (EN ALK)	42 (72%)
Características de la enfermedad	
Refractaria al tratamiento de primera línea ^b	36 (62%)
Refractaria al tratamiento más reciente	29 (50%)
Recidiva tras el tratamiento más reciente	29 (50%)
Síntomas B basales	17 (29%)
Estadio III en el diagnóstico inicial	8 (14%)
Estadio IV en el diagnóstico inicial	21 (36%)

^a. Un paciente tenía un estado del ECOG basal de 2, lo que estaba prohibido por el protocolo, y se recoge como incumplidor de los criterios de inclusión.

^b. Se define como LACGs primario refractario al que no experimenta remisión completa o progresa en los 3 meses siguientes a la finalización del tratamiento de primera línea.

La mediana del tiempo desde el diagnóstico inicial del LACGs hasta la primera administración de brentuximab vedotin fue de 16,8 meses.

Diez (10) pacientes (17%) recibieron 16 ciclos de brentuximab vedotin, y la mediana del número de ciclos recibidos fue de 7 (entre 1 y 16).

La respuesta al tratamiento con brentuximab vedotin fue valorada por un Centro de Revisión Independiente (CRI) empleando los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson, 2007). La respuesta al tratamiento se valoró mediante TC helicoidal de tórax, cuello, abdomen y pelvis, PET y datos clínicos. Se hicieron valoraciones de la respuesta en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 con PET en los ciclos 4 y 7.

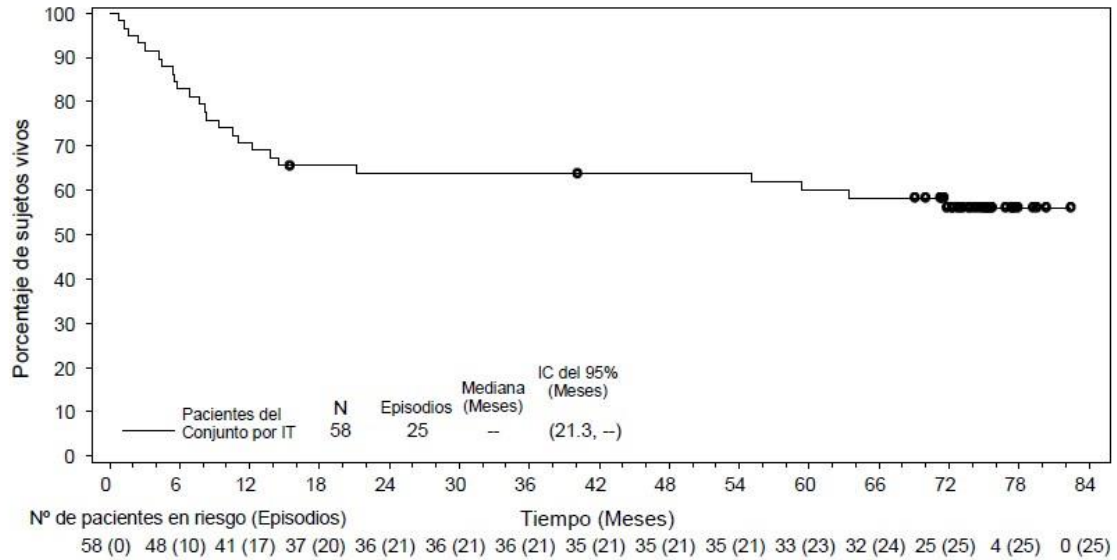
La valoración de la TRO por el CRI fue del 86% (50 de 58 pacientes del conjunto IT). La tasa de RC fue del 59% (34 de 58 pacientes del conjunto por IT), y se logró una reducción del tumor (en algún grado) en el 97% de los pacientes. La supervivencia global estimada a los 5 años fue del 60% (IC del 95% [47%,73%]) (la mediana del tiempo de observación (tiempo hasta la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 71,4 meses). Las valoraciones de los investigadores fueron en general congruentes con la revisión independiente de las exploraciones de imagen. De los pacientes tratados, 9 de los que respondieron pasaron a recibir un trasplante de células madre (TCM) alogénico, y otros 9 que respondieron recibieron TCM autólogo. Para más resultados de eficacia, véase la siguiente Tabla 12 y la figura 3.

Tabla 12. Resultados de eficacia en pacientes con LACGs en recaída o refractario tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 3 semanas

Mejor respuesta clínica (N = 58)	CRI N (%)	IC del 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP)	50 (86)	74,6, 93,9
Remisión completa (RC)	34 (59)	44,9, 71,4
Remisión parcial (RP)	16 (28)	NP
Tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE)	52 (90)	78,8, 96,1
Duración de la respuesta	Mediana según el CRI	IC del 95%
Respuesta objetiva (RC + RP) ^a	13,2	5,7, 26,3 13,2,
Remisión completa (RC)	26,3	NC ^b
Sobrevivencia libre de progresión	Mediana según el CRI	IC del 95%
Mediana	14,6	6,9, 20,6
Sobrevivencia global	Mediana	IC del 95%
Mediana	No alcanzada	21,3, NC ^b

a. La duración de la respuesta fue de 0,1 meses a 39,1+ meses, y la mediana de seguimiento desde la primera dosis de los pacientes que lograron respuesta objetiva (RO) según el CRI fue de 15,5 meses. b. No calculable.

Figura 3: Estimación Kaplan-Meier de la SG



Un análisis exploratorio intrapaciente mostró que aproximadamente el 69% de los pacientes con LACG sistémico tratados con brentuximab vedotin dentro del estudio clínico SGO35-0004, experimentaban una mejoría del efecto clínico beneficioso medido por la supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada en comparación con su línea de tratamiento previo más reciente.

De los 17 pacientes (29%) que tenían síntomas B basales, 14 (82%) experimentaron resolución de todos los síntomas B a una mediana de tiempo de 0,7 meses desde la instauración de brentuximab vedotin.

Estudio SGN36-006 (Estudio del retratamiento)

La eficacia del retratamiento en pacientes que con anterioridad habían respondido (RC o RP) al tratamiento con brentuximab vedotin se evaluó en un ensayo multicéntrico abierto de fase II. Se administró una dosis de inicio de 1,8 mg/kg a 7 pacientes con LACG en recaída y una dosis de inicio de 1,2 mg/kg de Adcetris® a un paciente de forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La mediana del número de ciclos fue de 8,5 (de 2 a 30 ciclos). De los 8 pacientes con LACG sistémico, 3 se retrataron dos veces durante un total de 11 ciclos de retratamiento, El retratamiento con brentuximab vedotin resultó en 6 RC (55%) y 4 (RP) 36%), en una TRO del 91%. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,8 y 12,3 meses en pacientes que habían logrado una RO (RC + RP) y RC, respectivamente.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad, la farmacocinética y la actividad antitumoral de brentuximab vedotin en un estudio (C25002) multicéntrico con escalada de dosis, fase 1/2, abierto, con un único agente, en 36 pacientes pediátricos (de 7 a 17 años) con LH r/r y LACG (niños de 7 a 11 años, n = 12, y adolescentes de 12 a 17 años, n = 24). En la fase 1 del estudio se evaluó el perfil de seguridad (ver sección Reacciones Adversas), se determinó la dosis máxima tolerada (MTD,

por sus siglas en inglés) pediátrica y/o la dosis recomendada para la fase 2 (RP2D, por sus siglas en inglés), y se evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). En la fase 1 se incluyeron tres pacientes con LH r/r tratados con 1,4 mg/kg y nueve pacientes (siete con LH r/r y dos con LACG) tratados con 1,8 mg/kg. No se alcanzó la MTD. La RP2D se estableció en 1,8 mg/kg. A lo largo del estudio, un total de 16 pacientes con LH r/r y de 17 pacientes con LACG r/r, de los cuales 10 se encontraban en la primera recaída, fueron tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin. La mejor tasa de respuesta global (TRG) por Centro de Revisión Independiente (CRI) se analizó a lo largo de ambas fases del estudio con la RP2D.

De esos 33 pacientes que recibieron la RP2D, 32 fueron evaluables para respuesta. La TRG fue del 47% en pacientes con respuesta evaluable con LH r/r, del 53% en pacientes con LACG r/r y del 60% en pacientes con LACG en primera recaída. Ocho pacientes con LH y nueve con LACG pasaron a recibir TCM tras el tratamiento con brentuximab vedotin.

Linfoma cutáneo de célula T

Estudio C25001

Se evaluó la eficacia y la seguridad de brentuximab vedotin como agente único en un estudio pivotal de fase 3 abierto, randomizado y multicéntrico de 128 pacientes con CTCL CD30+ positivo confirmado mediante histología. La positividad de CD30 se definió como $\geq 10\%$ de las células linfoides diana que mostraran un patrón de coloración de membrana, citoplasmático y/o de Golgi según un estudio inmunohistoquímico (Ventana anti-CD30 [BerH2]). Se consideraron aptos para el estudio los pacientes con un diagnóstico de micosis fungoide (MF) o de linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG). Los pacientes se estratificaron por estos tipos de enfermedades y se randomizaron 1:1 de forma que recibieron brentuximab vedotin o, por el contrario, metotrexato o bexaroteno, según lo que eligiera el médico. Los pacientes con LCPCG recibieron terapia de radiación previa o, al menos, una terapia sistémica previa, mientras que los pacientes con MF recibieron al menos una terapia sistémica previa. Los pacientes con un diagnóstico concurrente de LACG sistémico, síndrome de Sézary y otro linfoma que no fuera de Hodgkin (excepto la papulosis linfomatoide [PL]) quedaron excluidos del estudio. Los pacientes recibieron un tratamiento de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos o, a discreción del médico, durante un máximo de 48 semanas. El número medio de ciclos fue, aproximadamente, de 12 ciclos en el brazo de brentuximab vedotin. En el brazo que el médico eligiera, la duración media del tratamiento (número de ciclos) de los pacientes que recibieron bexaroteno fue de, aproximadamente, 16 semanas (5,5 ciclos) y de 11 semanas (3 ciclos) para los pacientes que recibieron metotrexato. La siguiente Tabla 13 ofrece un resumen del paciente en la visita basal y las características de la enfermedad.

Tabla 13. Resumen del paciente en la visita basal y de las características de la enfermedad del estudio de CTCL de fase 3 (población IT)

Características del paciente	Brentuximab vedotin N = 64	Elección del médico (Metotrexato o Bexaroteno) N = 64
------------------------------	-------------------------------	--

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

Edad media (intervalo)	62 años (22-83)	58,5 años (22-83)
Pacientes con ≥ 65 de edad (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sexo n (%)	33 H (52%)/31 M (48%)	37 H (58%)/27 M (42%)
Estado funcional de ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Características de la enfermedad		
Número medio de terapias previas (intervalo)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Número medio de terapias dirigidas a la piel (intervalo)	1 (0-6)	1 (0-9)
Número medio de terapias sistémicas (intervalo)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n(%)	48 (75)	49 (77)
Temprana (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avanzada (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
LCPCG, n(%)	16 (25)	15 (23)
Solo piel	9 (56)	11 (73)
Enfermedad extracutánea	7 (44)	4 (27)

^a

Un paciente en cada brazo tuvo una representación de datos incompleta y ha quedado excluido de la tabla.

Las terapias dirigidas a la piel previas más frecuentes en la población IT fueron la radioterapia (64%), la fototerapia (48%) y los esteroides tópicos (17%). Las terapias sistémicas previas más frecuentes en la población IT fueron la quimioterapia (71%), la inmunoterapia (43%) y el bexaroteno (38%).

El objetivo primario del estudio es la tasa de respuesta objetiva de al menos 4 meses (TRO4) (duración desde la primera respuesta hasta la última respuesta ≥ 4 meses), tal y como lo determinó una revisión independiente de la calificación de respuesta global, compuesta por evaluaciones de la piel (herramienta de evaluación ponderada de gravedad modificada según la evaluación de cada investigador), evaluación radiográfica visceral o nodular y detección de células de Sézary en circulación (Olsen 2011). La siguiente Tabla 14 incluye los resultados de TRO4 y otras variables secundarias clave.

Tabla 14. Resultados de eficacia en pacientes con CTCL con tratamiento de 1,8 mg/kg de Brentuximab Vedotin cada 3 semanas (población IT)

Brentuximab vedotin (N=64)	Elección del médico (Metatrexato o bexaroteno) N=64
Tasa de respuesta objetiva de, al menos, 4 meses de duración (TRO4) por CRI	

N (%)	36 (56,3)		8 (12,5)
Diferencia porcentual (95% IC)		43,8 (29,1, 58,4)	
valor p		<0,001	
Respuesta completa (RC) por CRI			
N (%)	10 (15,6)		1 (1,6)
Diferencia porcentual (95% IC)		14,1 (-4,0, 31,5)	
Valor p ajustado ^a		0,0046	
Sobrevida libre de progresión (SLP) por CRI			
Media (meses)	16,7		3,5
Cociente de riesgo		0,270	
95% IC		(0,17, 0,43)	
Valor p ajustado ^a		<0,001	

^a Calculado de un procedimiento de Holm ponderado

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos preespecificados de TRO4 por CRI según el subtipo de CTCL de los pacientes, la elección del tratamiento del médico, el estado funcional de ECOG en la visita basal, la edad, el sexo y la región geográfica. Los análisis mostraron una tendencia consistente en cuanto a beneficios para los pacientes que recibieron brentuximab vedotin en comparación con los pacientes que recibieron otro fármaco elegido por el médico. La TRO4 fue del 50% y 75% en el brazo de brentuximab vedotin, frente al 10,2% y el 20% en el brazo con el fármaco elegido por el médico para MF y LCPCG, respectivamente.

No se apreciaron diferencias importantes en la calidad de vida (según la evaluación del cuestionario de cinco dimensiones EuroQol [EQ-5D] y la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer [FACT-G]) entre los brazos del tratamiento.

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Adcetris en dos estudios abiertos adicionales con 108 pacientes con CTCL CD30+ en recaída (incluyendo MF y LCPCG, así como con síndrome de Sézary, papulosis linfomatoide e histología CTCL mixta), con independencia del nivel de expresión de CD30. Los pacientes recibieron 1,8 mg/kg de Adcetris por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos. Los resultados de eficacia y seguridad de estos estudios fueron consistentes con los resultados del Estudio C25001. Las tasas de respuesta global para MF fueron 54-66%; pLACG, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; e histología CTCL mixta, 82-85%.

Linfoma de Células T Periférico

Estudio SGN35-014

La eficacia y la seguridad de Adcetris[®] se evaluaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, controlado de forma activa, multicéntrico de 452 pacientes con PTCL no tratado previamente en combinación con ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P] (CHP). De los 452 pacientes, 226 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con

Adcetris[®] (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

Adcetris® + CHP y 226 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con ciclofosfamida [C], doxorubicina [H], vincristina [O] y prednisona [P] (CHOP). La aleatorización se estratificó por LACGs ALK-positivo versus todos los demás subtipos y por el puntaje del Índice Internacional de Pronóstico (IPI). Los pacientes fueron tratados con Adcetris® administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 6 a 8 ciclos + CHP. El promedio del número de ciclos recibidos fue 6 (rango, 1 a 8 ciclos); el 70% de los pacientes recibió 6 ciclos de tratamiento y el 18% recibió 8 ciclos de tratamiento. La Tabla 15 proporciona un resumen de las características basales del paciente y la enfermedad.

Tabla 15. Resumen de las características basales de los pacientes y las enfermedades en el estudio de fase 3 de primera línea PTCL

Características de los pacientes	Adcetris® +CHP N=226	CHOP N=226
Edad media (rango)	58.0 (18-85)	58.0 (18-83)
Pacientes ≥ 65 años (%) Sexo	69 (31)	70 (31)
masculino, n (%)	133 (59)	151 (67)
Estado de ECOG, n (%)		
0	84 (37)	93 (41)
1 2	90 (40) 51 (23)	86 (38) 47 (21)
Características de la enfermedad		
Diagnóstico, según evaluación local, n (%)		
LACGs	162 (72)	154(68)
ALK-positivo	49 (22)	49 (22)
ALK-negativo	113 (50)	105 (46)
Linfoma periférico de células T (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)
Angioinmunoblástico Linfoma de células T (AITL)	30 (13)	24 (11)
Leucemia / linfoma de células T en adultos (ATLL)	4 (2)	3 (1)
Linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL)	1 (0)	2 (1)
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, meses (rango)	0.8 (0,19)	0.9 (0,10)
Etapa de la enfermedad en el diagnóstico inicial de PTCL, n (%)		
Estadío I	12 (5)	9 (4)

Estadío II	30 (13)	37 (16)
Estadío III	57 (25)	67 (30)
Estadío IV	127 (56)	113 (50)
Puntaje IPI		
0	8 (4)	16 (7)
1	45 (20)	32 (14)
2	74 (33)	78 (35)
3	66 (29)	66 (29)
4	29 (13)	25 (11)
5	4 (2)	9 (4)
Implicación extranodal en el momento del diagnóstico, n (%)		
≤ 1 sitio	142 (63)	146 (65)
>1 sitio	84 (37)	80 (35)
Compromiso basal de biopsia de linfoma de médula ósea, n (%)		
Si	30 (13)	34 (15)
No	196 (87)	192 (85)

El criterio de valoración primario en SGN35-014 fue SLP por IRF, definido como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de enfermedad progresiva, muerte por cualquier causa o recepción de quimioterapia anticancerígena posterior para tratar la enfermedad residual o progresiva, lo que ocurra primero. La recepción de radioterapia consolidada posterior al tratamiento, la quimioterapia posterior al tratamiento con el objetivo de movilizar células madre de sangre periférica o el trasplante autólogo o alogénico consolidado de células madre no se consideraron como progresión de la enfermedad o como haber comenzado una nueva terapia contra el cáncer.

Al establecer la significación estadística de SLP por IRF, los puntos finales secundarios clave, SLP por IRF para sujetos con LACGs confirmado centralmente, tasa de CR por IRF después de la finalización del tratamiento del estudio, OS y ORR por IRF después de la finalización del tratamiento del estudio, fueron probado por un procedimiento de prueba de secuencia fija.

Se cumplieron el punto final primario y los puntos finales secundarios clave protegidos con alfa, que se evaluaron jerárquicamente. La media de SLP por IRF fue de 48.2 meses en el brazo de Adcetris® + CHP versus 20.8 meses en el brazo de CHOP. La razón de riesgo estratificada fue de 0,71 (IC 95%: 0,54, 0,93, P = 0,011), lo que indica una reducción del 29% en el riesgo de eventos de SLP para Adcetris® + CHP versus CHOP (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de eficacia en pacientes con PTCL no tratado previamente con 1.8 mg / kg de Adcetris® en el día 1 de un ciclo de 3 semanas

Puntos finales primarios y secundarios clave	Adcetris® +CHP N=226	CHOP
SLP por IRF		
SLP mediana, meses (95% CI)	48.2 (35.2, NE)	20.8 (12.7, 47.6)
Relación de riesgo (95% CI) ^b	0.71 (0.54, 0.93)	
P-value ^c	0.0110	
SLP para pacientes con s LACGs		
N	163	151
Número de pacientes con un evento de SLP, n (%)	56 (34)	73 (48)
SLP mediana, meses (95% CI)	55.7 (48.2, NE)	54.2 (13.4, NE)
Relación de riesgos (95% CI) ^b	0.59 (0.42, 0.84)	
P-value ^c	0.0031	
OS^d		
Número de muertes	51 (23)	73 (32)
OS media, meses (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.2, NE)
Ratio de riesgo (95% CI) ^b	0,66 (0.46, 0.95)	
P-value ^c	0.0244	
CR Rate^e		
% (95% CI)	68% (61.2, 73.7)	56 % (49.0, 62.3)
P-value ^f	0.0066	
ORR^e		
% (95% CI)	83% (77.7, 87.8)	72% (65.8, 77.9)
P-value ^f	0.0032	

SLP por investigador ^f		
SLP mediana por investigador, meses (95% CI)	49.8 (41.5,NE)	23.8 (13.6,NE)
Relación de riesgo (95% CI) ^b	0,70 (0.53, 0.92)	
P-value ^c	0.0096	

CR = remisión completa; IRF = Centro de revisión independiente; NE: No es estimable; ORR = tasa de respuesta objetiva; SLP = sobrevida libre de progresión.

a Se evaluaron los puntos finales de eficacia a un nivel alfa de dos lados 0.05 en el siguiente orden: SLP en ITT, SLP en el subgrupo central LACGs, tasa de remisión completa, sobrevida global y tasa de respuesta objetiva en ITT.

b La razón de riesgo (A + CHP / CHOP) y los intervalos de confianza del 95% se basan en un modelo de regresión de riesgo proporcional estratificado de Cox con factores de estratificación (LACGs ALK-positivo versus todos los demás y puntaje del Índice de Pronóstico Internacional [IPI] al inicio del estudio). La razón de riesgo <1 favorece el brazo A + CHP. c El valor P se calcula utilizando una prueba estratificada de log-rank. d El seguimiento medio de la OS en el brazo Adcetris[®] + CHP fue de 41,9 meses; en el brazo CHOP fue 42,2 meses e Respuesta según los criterios del Grupo de trabajo internacional de 2007 al final del tratamiento. f El valor P se calcula utilizando una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel. g El valor P es solo para fines descriptivos.

De los 452 pacientes, 72 pacientes tenían PTCL-NOS; 29 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Adcetris[®] + CHP y 43 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con CHOP. La media de SLP por IRF fue de 21.2 meses en el brazo de Adcetris[®] + CHP versus 11.4 meses en el brazo de CHOP. La razón de riesgo estratificada fue de 0,75 (IC del 95%: 0,41 a 1,37).

El cuestionario de 30 ítems de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de la Calidad de Vida del Cáncer (EORTC-QLQ-C30) no mostró diferencias clínicamente significativas entre los dos brazos de tratamiento.

La utilización de recursos médicos (MRU) se evaluó a partir de los datos de atención médica recopilados del Ciclo 1 a través de un seguimiento a largo plazo. La tasa de visitas de hospitalización fue menor en los sujetos que recibieron A + CHP en comparación con los sujetos que recibieron CHOP, pero no hubo una diferencia significativa en el número medio de visitas de hospitalización entre los brazos.

Sobredosis

No se conocen antídotos para la sobredosificación de Adcetris[®]. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente con relación a las reacciones adversas, especialmente neutropenia y, se debe administrar un tratamiento de soporte (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Adcetris[®] (Brentuximab vedotin) 50 mg Concentrated Powder for Reconstitution in Solution
PhIL based_CCDS V8_FDA PTCL indication_Rare AR EU SmPC_PV response_Clean

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Particularidades Farmacéuticas

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Precauciones Especiales De Almacenamiento Y Transporte

Conservar en su envase original a temperatura entre +2°C - 8 °C. No congelar.

Para las condiciones de conservación luego de la reconstitución y la dilución del medicamento ver Sección Instrucciones para la Reconstitución.

Presentación

Adcetris® (Brentuximab vedotin) 50 mg Polvo Concentrado Para Reconstitución en Solución, se presenta en envases conteniendo un vial.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaboración y Acondicionamiento primario en:

BSP Pharmaceuticals S.p.A, Via Appia Km 65.561, Latina, Italia. Acondicionamiento secundario en:

Takeda Austria GmbH, St Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria.

Importado por:

Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.805

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.30 14:33:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.30 14:33:25 -03:00