ADCETRIS® (brentuximab vedotina)

Ficha Técnica de la Empresa (CCDS)

Información básica de seguridad de la empresa

Versión 7.1

Tabla de Contenido

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y FORMA FARMACÉUTICA 3
2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA 3
3 DATOS FARMACÉUTICOS 3
3.1 INCOMPATIBILIDADES 3
3.2 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE 3
3.3 INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN 4
3.4 IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR 4
4 DATOS CLÍNICOS 4
4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS 4
4.2 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN 4
4.2.4 Modificación de dosis y/o descontinuación de dosis 6
4.2.5 Instrucciones para la Reconstitución 8
5 INFORMACIÓN DE SEGURIDAD 10
5.1 CONTRAINDICACIONES 10
5.2 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO 10
5.3 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN 12
5.4 EMBARAZO Y LACTANCIA 12
5.5 EFECTOS INDESEABLES 13
5.5.1 Experiencia en Ensayos Clínicos 13
5.5.2 Experiencia Posmercado 16
5.6 INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO 16
5.7 SOBREDOSIS 16
6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 16
6.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS 16
6.1.1 Grupo farmacoterapéutico (código ATC) 16
6.1.2 Mecanismo de acción 17
6.1.3. Efectos farmacodinámicos 17
6.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS 17
6.2.1 Introducción general 17
6.2.2 Absorción y biodisponibilidad 17
6.2.3 Distribución 18
6.2.4 Biotransformación 18
6.2.5 Metabolismo 18
6.2.6 Eliminación 19
6.2.7 Farmacocinética en poblaciones especiales 19
7 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA 19
7.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad 19
8 ESTÚDIOS CLÍNICOS 20
9 REFERENCIAS 45

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y FORMA FARMACÉUTICA

Nombre del Medicamento

Adcetris 50 mg [3, 4] polvo para concentrado para solución para perfusión[1,2]

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Brentuximab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido por CD30 (inmunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante, producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que está covalentemente unido al agente antimicrotubular monometil auristatina E (MMAE).[7, 8]

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de brentuximab vedotina [9, 10]

Cada ml contiene 5 mg de brétuximab vedotina, después de la reconstitución.[11,10]

Polvo para concentrado para solución para perfusión.[11, 12]

Aglomerado o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino. [11, 13]

El frasco de 50 mg contiene un 10% de sobrellenado dando 55 mg de Adcetris por vial. El vial se reconstituye con 10,5 mL de agua para inyección, dando un volumen reconstituido total de 11 mL (incluidos los sólidos disueltos) produciendo 5 mg /mL de producto.[10]

Excipientes:

Ácido cítrico monohidratado
Citrato de sodio dihidrato
α, α-Trehalosa dihidrato
Polisorbato 80

El pH es de aproximadamente 6,6. [8, *11*]

3 DATOS FARMACÉUTICOS

3.1 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.[14]

3.2 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

Almacenar entre 2-8 ° C.[15, 16]

Conservar el envase en el estuche original.[17]

Frasco 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.[15, 18]

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.[15, 19]

3.3 INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y eliminación adecuados de anticancerosos. Se han publicado varias directrices sobre este tema.[20]

3.4 IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR

Takeda S.A.S.
Bogotá, Colombia

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo[25,26].

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico[27,28].

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin **CD30+** en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM)[22,23,24].

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) **CD30+** tras, al menos, un tratamiento sistémico.[29].

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico **CD30+** etapa IV previamente no tratado[21].

4.2 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

4.2.1. General

N/A

4.2.2. Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).).[30]

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA USO).[31,32]

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.[33, 34]

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS)[35]

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.[36,37]

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).[33,39]

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.[40,41]

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).[33,43]

LCCT
La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.[44,45]

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.[46]

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.[33]

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.[47]

Los pacientes con r / r LH o sLACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. [37] Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año). [48]

4.2.3 Método de administración

4.2.3.1 Ver la sección 4.2.2 Dosis y la sección 4.2.5 Instrucciones para la Reconstitución.

4.2.3.2

Dosificación en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal y Hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave. [49]

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es > 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) es > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de HL en el hígado. [50]

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).[51]

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 controlarse estrechamente para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).[52]

Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en Efectos Indeseables, Farmacocinética y Estudios Clínicos.

4.2.4 Modificación de dosis y/o descontinuación de dosis

Modificación de dosis y / o descontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el paciente continúe beneficiándose y tolere la terapia. [53, 54] Vea a continuación las recomendaciones de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, vea la Tabla 1 a continuación para recomendaciones apropiadas. [53, 54, 55, 56]

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE *])	Modificación de la dosis y del régimen (monoterapia)	Modificación de Dosis y Horario (terapia combinada)
Grado 1 (parestesia y / o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y el mismo horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 2 (interferir con la función pero no con las actividades de la vida diaria)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ grado 1 o línea base, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg / kg cada 3 semanas	Reduzca la dosis a 0.9 mg/kg cada 2 semanas
Grado 3 (interferencia con actividades diarias)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o al inicio, luego reinicie el tratamiento a una dosis reducida de 1.2 mg/kg cada 3 semanas	Mantener el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad sea ≤ Grado 2, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida a 0,9 mg/kg cada 2 semanas. Considere modificar la dosis de otros agentes neurotóxicos según la información de su producto.
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o motora Neuropatía que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Suspender el tratamiento Suspender el tratamiento

* Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver neuropatía: motor, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. (Ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Consulte la Tabla 2 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas. [53, 57]

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada
Nota: La profilaxis primaria con G-CSF se recomienda para todos los pacientes que reciben terapia combinada comenzando con la primera dosis.

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [abreviado descripción de CTCAE[a]])	**Modificación del horario de dosificación (monoterapia)**	**Modificación del horario de dosificación (terapia combinada)**
Grado 1 (<LLN - 1500/mm^3 <LLN - 1.5 x 10^9/L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm^3 <1.5 – 1.0 x 10^9/L)	Continuar com la misma dosis y horario	Continuar com la misma dosis y horario
Grado 3 (<1,000 - 500/mm^3 <1.0 - 0.5 x 10^9/L) o Grado 4 (<500/mm^3 <0.5 x 10^9/L)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario[b]. Considerar el apoyo de factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) en los ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 ó 4.	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario

LLN = límite inferior de la normalidad

[a] Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver Neutrófilos / granulocitos

[b] Los pacientes que desarrollan linfopenia de Grado 3 ó 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

4.2.5 Instrucciones para la Reconstitución

Precauciones generales:

Seguir la técnica aséptica apropiada durante el manejo de Adcetris®.[58, 59]

Las medidas de seguridad recomendadas para el manejo y preparación incluyen ropa protectora, guantes y cabinas de flujo laminar vertical .[60 (3)]

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.[60, 61]

Determinación de la dosis:[684] (Ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN)

Cálculo de dosis para preparar la solución de infusión para una dosis de monoterapia normal:

a) (1.8 mg/kg) X Peso del paciente en kg = dosis en mg
Nota: Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe utilizar 100 kg.

b) Para calcular la cantidad de ml:

(Dosis en mg) dividido por (5 mg / ml, que es la concentración final en un vial reconstituido) = dosis en ml

c) Dado que se puede retirar 10 ml de cada frasco, calcule el número de viales necesarios para preparar la solución de infusión:

(Dosis en ml) dividido por (10 ml / vial) = Número de frascos que se deben usar.

Cálculo de la dosis para preparar la solución de infusión para una dosis de terapia combinada o una dosis reducida:

a) (1.2 mg/kg) X Peso del paciente en kg = dosis en mg
Nota: Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe utilizar 100 kg.

b) Para calcular la cantidad de ml:

(Dosis en mg) dividido por (5 mg / ml, que es la concentración final, un vial reconstituido) = dosis en ml

c) Dado que se pueden extraer 10 ml de cada vial, calcule el número de viales necesarios para preparar la solución de infusión:

(Dosis en ml) dividido por (10 ml / vial) = Número de frascos que se deben usar.

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de 50 mg de un solo uso debe ser reconstituido con 10,5 ml de Agua para Inyección * solamente. 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 2-8 ° C (NO CONGELAR) durante no más de 24 horas. Adcetris® no contiene conservantes bacteriostáticos; Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el frasco. [58, 59, 60, 61, 62]

Preparación de la solución de infusión

No se conocen incompatibilidades entre Adcetris® y bolsas de cloruro de polivinilo, etileno-acetato de vinilo (EVA), poliolefina, polietileno (PE) o polipropileno (PP).[58,59,62]

La cantidad apropiada de Adcetris® reconstituido se retirará del (de los) vial (es) y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga 0,9% de cloruro sódico para inyección, para lograr una concentración final de 0,4-1,8 mg / ml de brentuximab vedotina. Adcetris® ya reconstituido también puede ser diluido en dextrosa al 5% en agua (D5W) o Solución de lactato de Ringer .[60,61]

Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris®. NO AGITAR. El exceso de agitación puede causar la formación de agregados. [60,61]

No añada otros medicamentos a la solución de Adcetris® preparada para perfusión o al equipo de infusión IV. La línea de infusión debe lavarse después de la administración con solución para preparaciones inyectables de cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5% en agua (D5W) o una solución de lactato de Ringer. [60,61]

Después de la dilución, perfundir la solución de Adcetris® inmediatamente a la velocidad de perfusión recomendada, o almacenar la solución a 2-8 ˚C (NO CONGELAR) y utilizar en 24 horas. [60,61]

El tiempo total de almacenamiento de la solución desde la reconstitución hasta la perfusión no debe exceder las 24 horas. [60]

* Agua estéril para inyección (sin conservantes)

5 INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

5.1 CONTRAINDICACIONES

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.[63]

5.2 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

La infección por virus JC (JCV) 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 desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo fatal. [64, 65]

Los nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para un caso sospechoso 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 JCV por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP. [64, 65]

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). [64, 65]

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 síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. Ej., 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. [66, 67]

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo los resultados fatales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.[68]

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir una gestión médica adecuada. 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. [69, 70]

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®.[69]

Neuropatía periférica

El tratamiento comercial 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 resolución o mejoría de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris® (ver MODIFICACIÓN DE DOSIS Y / O DESCONTINUACIÓN DE DOSIS). La neuropatía parecía estar mitigada por el aplazamiento en la dosis o la subsiguiente reducción o discontinuación de Adcetris® [71, 72, 73, 74, 75, 76]

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 tratamiento con Adcetris®. Los conteos sanguíneos completos deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes deben ser Vigilados de cerca por la fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, manéjese mediante modificación de la dosis o descontinuación. (Ver MODIFICACIÓN DE DOSIS Y / O DESCONTINUACIÓN DE DOSIS).[77,78]
En el tratamiento de primera línea de pacientes con HL avanzada, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que iniciaron la primera dosis. [79, 80]

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 monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.[81]

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®. Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el Adcetris® y administre la terapia médica apropiada.[81,82]

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas 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 nuevos o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.[83]

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. 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 monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un

retraso, cambio en la dosis o interrupción de Adcetris® (ver EFECTOS INDESEABLES).[84,85]

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (Ver EMBARAZO Y LACTANCIA) [86,87]

5.3 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 monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.[88]

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.[89,90]

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 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).[91]

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia. [92]

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbazina. [93]

5.4 EMBARAZO Y LACTANCIA

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 toman este medicamento y deben utilizar métodos eficaces para prevenir el embarazo del inicio del tratamiento con Adcetris® y deben continuar durante 6 meses después de la última dosis de Adcetris®. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando Adcetris®, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto [94, 95, 96]

Adcetris® fue estudiado para los efectos sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas hembras embarazadas.[97] El efecto adverso de nivel no observado de Adcetris® cuando se administra a ratas preñadas fue de 1 mg / kg / dosis.[94, 95,97]

No se sabe si el uso de Adcetris® afectará a los espermatozoides humanos. En estudios no clínicos, Adcetris®

resultó a toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la última administración de la dosis. [98] 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 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).[99]

Lactancia

No se sabe si Adcetris® o el MMAE se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes procedentes de Adcetris®, debe tomarse la decisión de suspender la lactancia o descontinuar el fármaco, teniendo en cuenta el efecto beneficioso del tratamiento con Adcetris® para la madre.[100]

5.5 EFECTOS INDESEABLES

5.5.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, LACG y LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.[101]

En el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue ≤1%.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) 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 combinados de fase 2 pivotal. [102]

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis. [103]

En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en ≥3% de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).[104]

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) en ambos grupos. [105]

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1 / 100 a <1/10); poco frecuentes (≥1 / 1.000 a <1/100).

Tabla 3. Reacciones adversas para Adcetris®[106,107]

Clasificación por órganos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuente	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuente	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuente	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuente	Neutropenia febril	
Clasificación por Grupos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuente		Disminución del apetito
Frecuente	Hiperglucemia [108]	Hiperglucemia
Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuente	Mareo	
Poco frecuente	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuente	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuente:		Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Poco frecuente:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuente	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuente	Alopecia	Prurito
Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuente	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Common	Dolor de espalda	
Trastornos generales y aletraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuente	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos

Exploraciones Complementarias		
Muy frecuente	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuente		Insomnio

* Representa la agrupación de términos preferidos

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales) [109]
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia [110,111]
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales) [112]

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.[113]

Descontinuaciones

Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en ≥ 2% de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. [114] Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica[115]. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.[116]

Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en ≥2% de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica.[117] Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica.[118] Tres pacientes (<1%) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia. [119]

Modificaciones de dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.[120]

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.[121]

Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente. [122]

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes. [123]

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos. [124, 125, 126, 127, 128, 129]

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®. [124, 125, 126, 127]

5.5.2 Experiencia Posmercado

Las reacciones adversas clínicamente significativas se enumeran aquí si no se informaron en la Sección 5.5.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

5.6 INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO

N/A

5.7 SOBREDOSIS

No se conocen antídotos para la sobredosificación de Adcetris®. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente en busca de reacciones adversas, especialmente neutropenia, y administrar tratamiento de soporte (Ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).[130]

5.8 OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

N/A

6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

6.1.1 Grupo farmacoterapéutico (código ATC)

Clase farmacológica: conjugado de fármacos anticuerpos dirigido contra CD30
Código ATC: L01XC12
Grupo farmacoterapéutico: anticuerpos monoclonales

6.1.2 Mecanismo de acción

Adcetris® es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30. Los datos no clínicos sugieren que la actividad biológica de Adcetris® resulta de un proceso de varias etapas. La unión del ADC a CD30 en la superficie de la célula inicia la internalización del complejo ADC-CD30, que luego se traslada al compartimiento lisosómico. Dentro de la célula, una única especie activa definida, MMAE, se libera mediante escisión proteolítica. La unión de MMAE a la tubulina interrumpe la red de microtúbulos dentro de la célula, induce la detención del ciclo celular y da como resultado la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30.[131]

No se han excluido contribuciones al mecanismo de acción por otras funciones asociadas a anticuerpos.[131]

6.1.3. Efectos farmacodinámicos

General

No se han identificado relaciones farmacodinámicas primarias.[132, 133]

Electrofisiología Cardíaca
Cuarenta y seis (46) pacientes con neoplasias malignas hematológicas que expresan CD30 fueron evaluables de los 52 pacientes que recibieron 1,8 mg / kg de Adcetris® cada 3 semanas como parte de un estudio de seguridad cardiaca multicéntrica de un solo brazo, en ensayo abierto. El objetivo primario fue evaluar el efecto del brentuximab vedotina en la repolarización ventricular cardiaca y el análisis primario predefinido fue el cambio en QTc desde la línea de base hasta múltiples puntos temporales en el ciclo 1.[133,134]

El intervalo de confianza superior (IC) del 90% fue 10 mseg en cada uno de los puntos de tiempo post-basal del ciclo 1. Estos datos indican la ausencia de prolongación del intervalo QT clínicamente relevante debido al brentuximab vedotina administrado a una dosis de 1,8 mg / kg en pacientes con tumores malignos que expresan CD30.[135]

6.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

6.2.1 Introducción general

La farmacocinética de Adcetris® se evaluó en estudios de fase 1 y en un análisis farmacocinético de población de datos de 314 pacientes.[136]

6.2.2 Absorción y biodisponibilidad

Monoterapia

La farmacocinética sérica de ADC después de una dosis intravenosa de Adcetris® fue similar a otros productos de anticuerpos. Las concentraciones máximas se observaron típicamente al final de la infusión o el punto de

tiempo de muestreo más cercano al final de la infusión. Se observó una disminución multiexponencial en las concentraciones séricas de ADC con una semivida terminal de aproximadamente 4 a 6 días. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. Después de la administración de dosis múltiple de Adcetris®, el estado estacionario de ADC se logró por 21 días, en consonancia con la estimación de la semivida terminal. Se observó una acumulación mínima de ADC con dosis múltiples cada 3 semanas.[137]

La eliminación de MMAE fue limitada por su tasa de liberación de ADC. El tiempo hasta la concentración máxima osciló entre aproximadamente 1 y 3 días después de cada infusión. Las exposiciones a MMAE disminuyeron después de múltiples dosis de Adcetris®, observándose aproximadamente 50% a 80% de la exposición de la primera dosis en dosis posteriores.[138]

Terapia de Combinación

La farmacocinética de Adcetris en combinación con AVD se evaluó en un estudio de fase única 3 en 661 pacientes. El análisis farmacocinético de la población indicó que la farmacocinética de Adcetris en combinación con AVD era consistente con la de la monoterapia.[139]

Después de dosis múltiples, infusión intravenosa de 1.2 mg/kg del Adcetris cada dos semanas, se observaron concentraciones séricas máximas de ADC cerca del final de la infusión y la eliminación mostró una disminución multiexponencial con una $t_{1/2z}$ de aproximadamente 4 a 5 días. Las concentraciones plasmáticas máximas de MMAE se observaron aproximadamente 2 días después del final de la infusión, y exhibieron un declive monoexponencial con $t_{1/2z}$ de aproximadamente 3 a 4 días.[140]

Después de dosis múltiples, infusión intravenosa de 1.2 mg/kg del Adcetris cada dos semanas, las concentraciones valle en estado estacionario de ADC y MMAE se alcanzaron en el Ciclo 3. Una vez que se alcanzó el estado estacionario, la PK de ADC no pareció cambiar con hora. La acumulación de ADC (evaluada por AUC14D entre el Ciclo 1 y el Ciclo 3) fue de 1,27 veces. La exposición de MMAE (según lo evaluado por AUC14D entre el Ciclo 1 y el Ciclo 3) pareció disminuir con el tiempo en aproximadamente un 50%.[141]

6.2.3 Distribución

In vitro, la unión de MMAE a proteínas plasmáticas séricas humanas varió de 68-82%. Es poco probable que el MMAE se desplace o sea desplazado por fármacos altamente ligados a proteínas. In vitro, MMAE fue un sustrato de P-gp y no fue un potente inhibidor de P-gp.[142]

En los seres humanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de aproximadamente 6-10 L para ADC. [143]

6.2.4 Biotransformación

Para la UE, Ver Metabolismo, sección 6.2.5

6.2.5 Metabolismo

Los datos in vivo en animales y seres humanos sugieren que sólo una pequeña fracción de MMAE liberado de Adcetris® se metaboliza. Datos in vitro indican que el metabolito que se produce es MMAE principalmente a través de la oxidación por CYP3A4 / 5. Los estudios in vitro usando microsomas hepáticos humanos indican que el MMAE inhibe CYP3A4/5 pero no otras isoformas. El MMAE no indujo ninguna enzima CYP450 importante en cultivos primarios de hepatocitos humanos. [144, 145]

6.2.6 Eliminación

Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1.8 mg / kg de Adcetris® (brentuximab vedotina). Aproximadamente el 24% del MMAE total administrado como parte del ADC durante una infusión de Adcetris® se recuperó en orina y heces durante un período de 1 semana. Del MMAE recuperado, aproximadamente el 72% se recuperó en las heces y la mayor parte del MMAE excretado permaneció inalterado. Una cantidad menor de MMAE (28%) se excretó en la orina y la mayoría se excretó sin cambios.[146]

6.2.7 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediátrico

Los estudios clínicos de Adcetris® no incluyeron un número suficiente de sujetos menores de 18 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos mayores. Seguridad y eficacia no han sido establecidas. [147, 148]

Geriátrico

La farmacocinética de la población de brentuximab vedotina como monoterapia se examinó a partir de varios estudios de monoterapia, incluidos datos de 380 pacientes hasta 87 años (34 pacientes ≥65- <75 y 17 pacientes ≥75 años de edad). Además, se examinaron la farmacocinética de la población de brentuximab vedotina en combinación con AVD, incluidos los datos de 661 pacientes hasta los 82 años de edad (42 pacientes ≥65- <75 y 17 pacientes ≥75 años de edad). La influencia de la edad en la farmacocinética se investigó en cada análisis y no fue una covariable significativa.[149, 150]

Insuficiencia renal

Un estudio evaluó la farmacocinética de Adcetris® y el MMAE después de la administración de 1,2 mg / kg de Adcetris® a 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 a MMAE aumentó aproximadamente 1,9 veces en pacientes con insuficiencia renal grave. [151]

Insuficiencia hepática

Un estudio evaluó la farmacocinética de Adcetris® y del MMAE después de la administración de 1,2 mg / kg de Adcetris® a 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 a MMAE aumentó aproximadamente 2,3 veces en pacientes con insuficiencia hepática. [152]

7 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

7.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogenicidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Adcetris® (brentuximab vedotina) o MMAE.[153]

Mutagenicidad

El MMAE fue negativo para mutagenicidad en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) y el ensayo de mutación directa de linfoma de ratón. El estudio in vivo del micronúcleo de médula ósea de rata reveló una formación micronuclear aneugénica en lugar de clastogénica. Estos resultados fueron consistentes con el efecto farmacológico de MMAE en el aparato mitótico (ruptura de la red de microtúbulos) en las células.[154, 155]

Deterioro de la fertilidad

No se han estudiado los efectos del Adcetris® en la fertilidad humana y masculina. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas indican la posibilidad de que brentuximab vedotina perjudique la función reproductiva masculina y la fertilidad. Se observó atrofia testicular y degeneración en un estudio de ratas de 4 semanas [156, 157, 158] cuando se administró brentuximab vedotina semanalmente a dosis intravenosas de 5 [159] o 10 mg / kg.[160] Estos cambios fueron parcialmente reversibles después de un período libre de tratamiento de 16 semanas .[156,157]

8 ESTÚDIOS CLÍNICOS

Enfermedad de Hodgkin

Estudio C25003

La eficacia y la seguridad del Adcetris se evaluaron en un ensayo aleatorizado, abierto, de 2 brazos, multicéntrico en 1334 pacientes con HL avanzada en primera línea en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]). Todos los pacientes tenían CD30 que expresaban HL. Sesenta y dos por ciento de los pacientes tenían afectación del sitio extraganglionar. De los 1334 pacientes, 664 pacientes fueron aleatorizados para el brazo Adcetris+ AVD y 670 pacientes fueron aleatorizados a los grupos ABVD (doxorrubicina [A], bleomicina [B], vinblastina [V] y dacarbazina [D]) y estratificados por el número de factores de riesgo y región del Proyecto de Factor de Pronóstico Internacional (IPFP). 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 Tabla 4 proporciona un resumen de las características basales del paciente y la enfermedad. [161]

Tabla 4: Resumen de las Características Basales del Paciente y de la Enfermedad en el estudio fase 3 de Primera Línea HL [162]

Características del Paciente	***Adcetris + AVD N =664***	***ABVD N=670***
Mediana de Edad (rango)	*35 años (18-82)*	*37 años (18-83)*
Pacientes ≥ 65 años n (%)	*60 (9)*	*62 (9)*
Género, n (%)	*378M (57)*	*398M (59)*
	286F (43)	*272F (41)*
Estado ECOG, n (%)		
0	*376 (57)*	*378 (57)*
1	*260 (39)*	*263 (39)*
2	*28 (4)*	*26 (4)*
Ausente	*0*	*2*
Características de la Enfermedad		
Tiempo medio desde el diagnóstico de HL hasta la primera dosis (rango)	*0.92 mo (0.1-21.4)*	*0.89 mo (0.0-81.4)*
Estadio de la Enfermedad en el diagnóstico inicial de HL, n (%)		

III	*237 (36)*	*246 (37)*
IV	*425 (64)*	*421 (63)*
No aplicable	*1 (<1)*	*1 (<1)*
Ausente	*0*	*2 (<1)*
Afectación Extraganglionar en el momento del diagnóstico, n (%)	*411 (62)*	*416 (62)*
Factores del riesgo IPFP[b], n (%)		
0-1	*141 (21)*	*141 (21)*
2-3	*354 (53)*	*351 (52)*
4-7	*169 (25)*	*178 (27)*
Afectación de la médula ósea en el momento del diagnóstico de ingreso al estudio, n (%)	*147 (22)*	*151 (23)*
Síntomas B[a] n (%)	*400 (60)*	*381 (57)*

[a]La estadificación por Ann Arbor

[b]IPFP = Proyecto de Factor de Pronóstico Internacional

El criterio de valoración primario en el Estudio C25003 fue PFS modificada (mPFS) según el IRF, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, muerte o evidencia de no CR después de la finalización de la terapia de primera línea por centro de revisión independiente (IRF) seguido por terapia anticancerosa posterior. El momento 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 CR, definida como la puntuación de Deauville ≥3. La mediana de mPFS por evaluación de IRF no era estimable para ningún brazo de tratamiento. Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la PFS modificada para Adcetris + AVD, con un valor p bilateral de 0.035 basado en una prueba de rango logarítmico estratificado. El índice de riesgo estratificado fue de 0.770 (IC del 95%, 0.603, 0.983), lo que indica una reducción del 23% en el riesgo de eventos de PFS modificados para Adcetris + AVD versus ABVD. La Tabla 5 proporciona los resultados de eficacia para la PFS modificada y supervivenciasupervivencia global (OS).[163]

Tabla 5: Resultados de Eficacia Avanzada de Primera Línea HL en Pacientes tratados con 1,2 mg/kg de Adcetris + AVD en los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días[164, 165]

	Adcetris + AVD N=664	**ABVD N=670**	**Cociente de Riesgo Estratificado**
	SupervivenciaSupervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Según el IRF[a]		
Número de eventos (%)	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% IC [0.60, 0.98]) Prueba estratificada de rango de registro p-valor=0.035
mPFS[a] Estimado a los 2 años (%)	82.1 (95% IC [78.8, 85.0])	77.2 (95% IC [73.7, 80.4])	
	Supervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Por Investigador		
Número de eventos (%)	*123 (19)*	*164 (24)*	*0.72* *(95% IC [0.57, 0.91])*
mPFS[a] Estimado a los 2 años (%)	*81* *(95% IC [77.6, 83.9])*	*74.4* *(95% IC [70.7, 77.7])*	
Número de Muertes (%)	***Supervivencia Global [b]***		
	28 (4)	*39 (6)*	*0.73* *(95% IC [0.45, 1.18])* *p-valor=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 OS provisional

Figura 1: Supervivencia Libre de Progresión Modificada según el IRF (Adcetris + AVD vs. ABVD)[166]

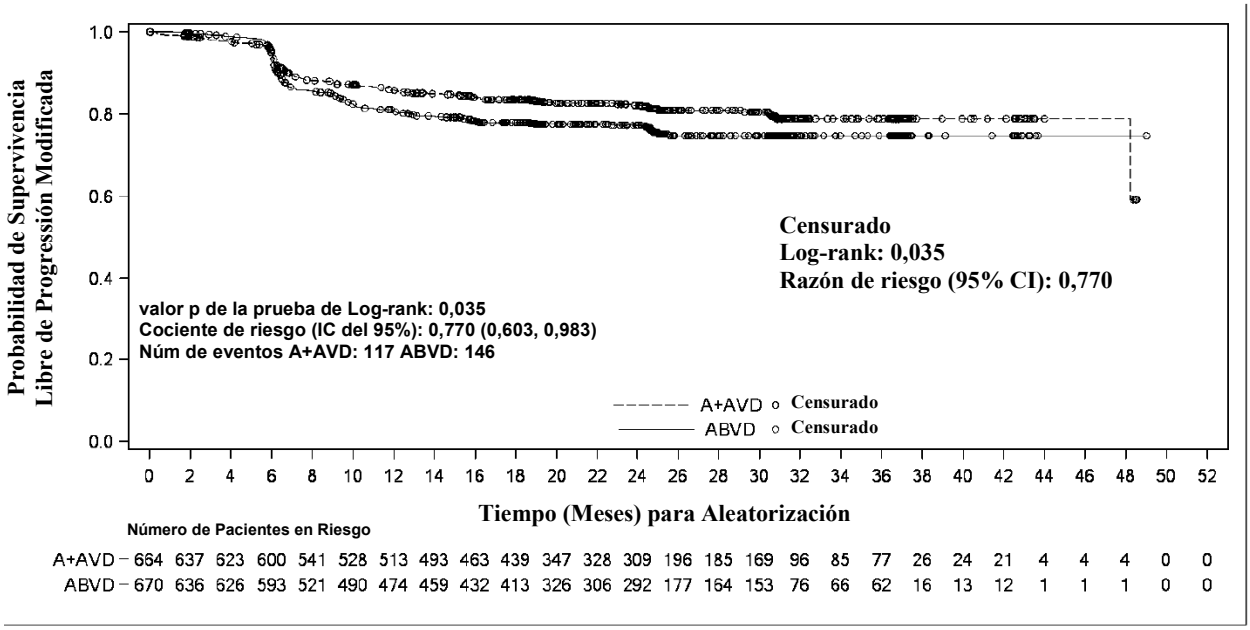
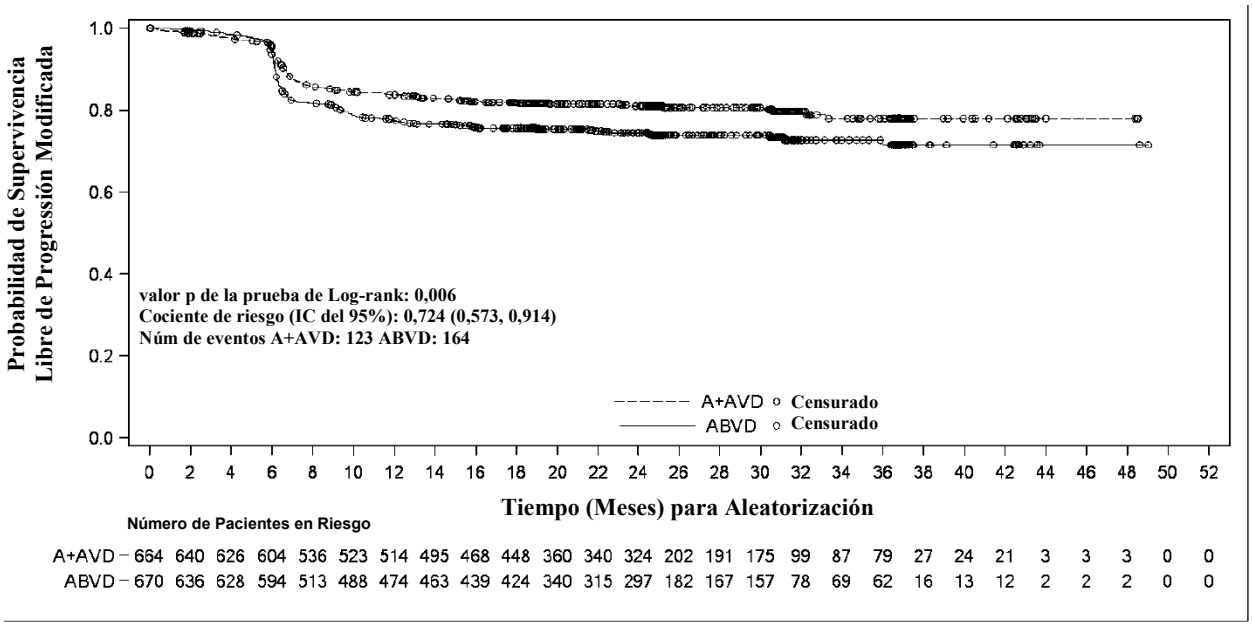


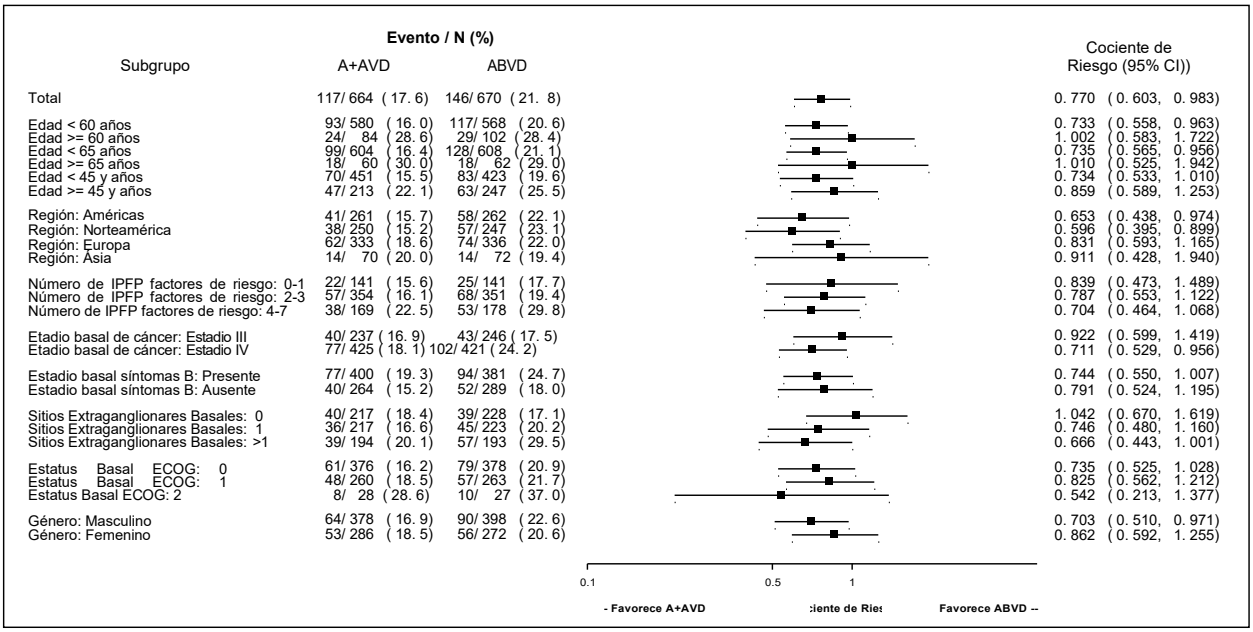
Figura 2: Supervivencia Libre de Progresión Modificada por Investigador (Adcetris + AVD vs. ABVD)[167]



Otros criterios de valoración secundarios de eficacia, incluida la tasa de CR y la ORR al final del régimen de aleatorización, la tasa de CR al final de la terapia de primera línea y la tasa de negatividad de PET al final del ciclo 2, duración de la respuesta (DOR), la duración de la remisión completa (DOCR), la supervivencia libre de enfermedad (PFS) y la supervivencia libre de eventos (EFS) tuvieron tendencia a favor de Adcetris + AVD.[168]

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados de PFS modificada según el IRF. Los análisis mostraron que la eficacia tendía a favorecer consistentemente a los pacientes que recibieron Adcetris + AVD en comparación con los pacientes que recibieron ABVD para la mayoría de los subgrupos, según se resume en la Figura 3.[169]

Figura 3: Diagrama de bosque del Cociente de Riesgo en Supervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Según el IRF para análisis de subgrupos



Aproximadamente menos de un tercio de los pacientes tratados con el Adcetris + AVD recibieron quimioterapia de rescate posterior (n=66) y dosis altas de quimioterapia y trasplante (n = 36) en comparación con los tratados con ABVD (n=99 y n=54, respectivamente).[170]

El Cuestionario de 30 preguntas sobre la calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC-QLQ-C30) no mostró una diferencia clínicamente significativa entre los dos brazos.[171]

<u>Análisis de Subgrupos Post-hoc</u>

Los subgrupos que incluyeron los pacientes con enfermedad en Estadio IV y sitios extraganglionares ≥ 1 presentaron un mayor beneficio clínico basado en lamPFS en comparación con la población general de ITT. Los resultados de los análisis post hoc en pacientes con enfermedad en estadio IV y afectación extraganglionar se muestran en la Tabla 6.[172]

Tabla 6: Resultados de Eficacia Avanzada de Primera Línea en Pacientes con HL con Enfermedad Estadio IV y afectación extraganglionar

	Adcetris + AVD	ABVD	Cociente de Riesgo (IC del 95%)[a]
Pacientes con Estadio IV FL HL			
Número de pacientes	*425*	*421*	
Número de eventos (%)	*77 (18)*	*102 (24)*	*0.712 (0.529, 0.956)*

Supervivencia Libre de Progresión Modificada Estimada (mPFS) a los 2 Años según el IRF (%)	*82.0 (77.8, 85.5)*	*75.3 (70.6, 79.3)*	
Supervivencia Total (OS)[b] Número de muertes (%)	*14 (3)*	*26 (6)*	*0.507 (0.265, 0.971)*
Pacientes con Sitios Extraganglionares ≥ 1			
Número de pacientes	*411*	*416*	
Número de eventos (%)	*75 (18)*	*102 (25)*	*0.699 (0.518, 0.943)*
Supervivencia Libre de Progresión Modificada Estimada (mPFS) a los 2 Años según el IRF (%)	*82.4 (78.2, 85.9)*	*74.9 (70.2, 79.0)*	
OS Número de muertes (%)	*12 (3)*	*27 (6)*	*0.431 (0.218, 0.852)*

[a] La relación de riesgo y el IC del 95% se basan en un modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox no estratificado con el tratamiento como la variable explicativa en el modelo
[b] Datos de un análisis de OS provisional

Estudio SGN35-005

La eficacia y seguridad de brentuximab vedotina se evaluaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 2 brazos en 329 pacientes con HL en riesgo de recaída o progresión después de TACM. Ver la Tabla 7 para las características del paciente. De los 329 pacientes, 165 pacientes fueron aleatorizados al brazo de tratamiento y 164 pacientes fueron aleatorizados al brazo de placebo. La población de seguridad en el brazo de Adcetris (N = 167) incluyó a dos pacientes adicionales que recibieron al menos una dosis de Adcetris pero no fueron aleatorizados al brazo de tratamiento. En el estudio, los pacientes debían recibir su primera dosis después de la recuperación de TACM (entre los días 30-45 después del TACM). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg / kg de Adcetris o placebo correspondiente por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante hasta 16 ciclos. La mediana del número de ciclos recibidos en ambos brazos fue de 15 ciclos.[173, 174, 175]
Los pacientes elegibles deben tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo:[176]

- HL que era refractaria al tratamiento de primera línea
- HL recidivante o progresiva que ocurrió <12 meses desde el final del tratamiento de primera línea
- Afectación extraganglionar en el momento de la recaída pre-TACM, incluida la extensión extraganglionar de masas nodales en órganos vitales adyacentes

Tabla 7: Resumen de las características basales del paciente y de la enfermedad en el estudio de Fase 3 de HL posterior al TACM [177, 178, 179, 180, 181]

Características de los pacientes	***Adcetris N =165***	***Placebo N=164***
Mediana de Edad (rango)	*33 años (18-71)*	*32 años (18-76)*
Género n (%)	*76M (46%)/89F (54%)*	*97M (59%)/67F (41%)*
EStado ECOG n (%)		
0	*87 (53%)*	*97 (59%)*
1	*77 (47%)*	*67 (41%)*
2	*1 (1%)*	*0*
Características de la Enfermedad		
Número medio de regímenes de quimioterapia anteriores (rango)	*2 (2-8)*	*2 (2-7)*
Tiempo medio desde el diagnóstico de HL hasta la primera dosis (rango)	*18.7 mo (6.1-204.0)*	*18.8 mo (7.4-180.8)*

Estadio de la enfermedad en el diagnóstico inicial de HL n (%)		
Estadio I	*1 (1%)*	*5 (3%)*
Estadio II	*73 (44%)*	*61 (37%)*
Estadio III	*48 (29%)*	*45 (27%)*
Estadio IV	*43 (26%)*	*51 (31%)*
Desconocido	*0*	*2 (1%)*
Estado del PET scan antes de TACM n (%)		
FDG-AVID	*64 (39%)*	*51 (31%)*
FDG-NEGATIVO	*56 (34%)*	*57 (35%)*
NO HECHO	*45 (27%)*	*56 (34%)*
Afectación extraganglionar en el momento de la recaída pre TACM n (%)	*54 (33%)*	*53 (32%)*
Síntomas B[a] n (%)	*47 (28%)*	*40 (24%)*
La mejor respuesta a la terapia de rescate pre-TACM[b] n (%)		
Respuesta Completa	*61 (37%)*	*62 (38%)*
Respuesta Parcial	*57 (35%)*	*56 (34%)*
Respuesta Estable	*47 (28%)*	*46 (28%)*
Estado de HL después del final de la quimioterapia estándar de primera línea [b]		
Refractario n (%)	*99 (60%)*	*97 (59%)*
Recaída ocurrió <12 meses n (%)	*53 (32%)*	*54 (33%)*
Recaída ocurrió ≥12 n (%)	*13 (8%)*	*13 (8%)*

[a] Para enfermedad refractaria, o en progresión o recaída después de la terapia de primera línea
[b] Factores de estratificación en la aleatorización

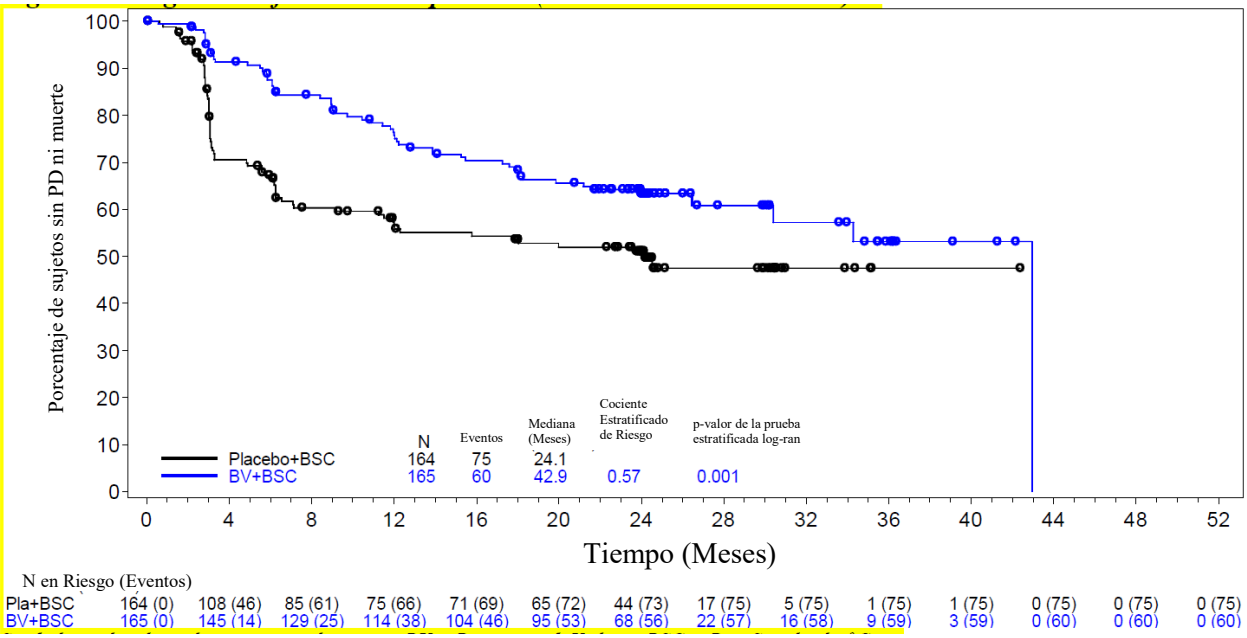
Tabla 8: Resultados de Eficacia en Pacientes con HL en Riesgo de Recaída o Progresión después de TACM tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris cada 3 semanas [182, 183]

	Adcetris N=165	**Placebo N=164**	**Cociente de riesgo estratificado**
Supervivencia Libre de Progresión (PFS)[a]	**Mediana según el IRF**		
	42.9 meses (95% IC [30,4, 42,9])	24.1 meses (95% IC [11,5, -])	0.57 (95% IC [0,40, 0,81]) Prueba estratificada de registro de rango P=0,001
	Mediana por investigador usando evaluaciones radiográficas, de biopsias y de linfoma clínico		
	No Alcanzado (95% IC [-, -])	15.8 meses (95% IC [8.5, -])	0.50 (95% IC [0.36, 0.70])[b]

a En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento para ambos brazos fue de 30 meses [rango, 0 a 50][184, 185]

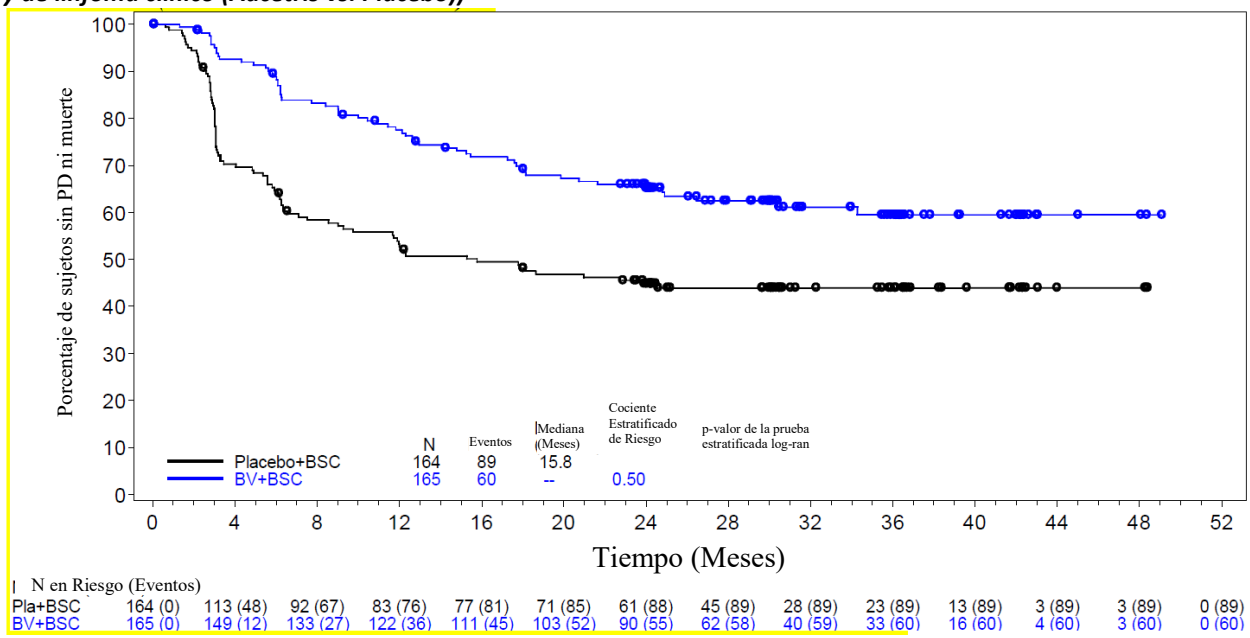
b La prueba estratificada de registro de rango no se realizó para PFS por investigador

Figura 4: Supervivencia Libre de Progresión según el IRF (Adcetris vs. Placebo)[186]



Los símbolos en la trama indican pacientes censurados. BV es Brentuximab vedotina. BSC es el mejor estándar de cuidado.

Figura 5: Supervivencia libre de progresión por investigador utilizando evaluaciones radiográficas, de biopsia y de linfoma clínico (Adcetris vs. Placebo))[187]



Los símbolos en la trama indican pacientes censurados. BV es Brentuximab vedotina. BSC es el mejor estándar de cuidado.

Los análisis de subgrupos preespecificados de PFS según el IRF se realizaron mediante la mejor respuesta de los pacientes al tratamiento de rescate pre TACM, estado de HL después del tratamiento de primera línea, edad,

sexo, peso basal, estado de funcionamiento del ECOG basal, número de tratamientos pre TACM, región geográfica, estado de PET pre-TACM, síntomas B, *estado después del fracaso de la terapia de primera línea y estado de enfermedad extraganglionar pre-TACM. Los análisis mostraron una tendencia constante hacia el beneficio para los pacientes que recibieron brentuximab vedotina en comparación con los pacientes que recibieron placebo, con la excepción de los pacientes ≥ 65 años de edad (n = 8).*[188]

En el momento del análisis primario de PFS, se realizó un análisis de OS provisional y no hubo una diferencia significativa en la OS entre los grupos de tratamiento y placebo. Cincuenta y tres pacientes murieron; 28/165 pacientes en el grupo de vedotin con brentuximab versus 25/164 en el grupo de placebo.[189]

La calidad de vida se evaluó utilizando el instrumento EQ-5D. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los brazos de tratamiento y placebo.[190, 191]

Análisis de Factores de Riesgo Post-hoc

Se realizaron análisis post hoc para evaluar el impacto del aumento del riesgo (número de factores de riesgo) en el beneficio clínico (Tabla 9). Los factores de riesgo representativos para estos análisis fueron:

- *HL que ocurrió <12 meses o HL que era refractaria a la terapia de primera línea*
- *La mejor respuesta de PR o SD a la terapia de rescate más reciente según lo determinado por CT y/o PET scan*
- *Enfermedad extraganglionar en la recaída previa al TACM*
- *Síntomas de B en la recaída previa al TACM*
- *Dos o más terapias de rescate anteriores.*

Los resultados de estos análisis post hoc sugieren un mayor beneficio clínico para los pacientes con dos o más factores de riesgo, pero no hay diferencia basada en ninguno de los factores de riesgo individuales. No se ha observado ningún beneficio en términos de PFS o OS en pacientes con un factor de riesgo de recaída o progresión.

Tabla 9: Resumen de PFS según el IRF y OS por número de factores de riesgo en el estudio de Fase 3 HL posterior al TACM

Supervivencia Libre de Progresión según el IRF						
	Número de Factores de Riesgo= 1		*Número de Factores de Riesgo≥ 2*		*Número de Factores de Riesgo ≥ 3*	
	Brentuximab vedotina N = 21	*Placebo N = 28*	*Brentuximab vedotina N = 144*	*Placebo N = 136*	*Brentuximab vedotina 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)*
Proporción 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])*	
Supervivencia General						
	Número de Factores de Riesgo = 1		*Número de Factores de Riesgo ≥ 2*		*Número de Factores de Riesgo ≥ 3*	
	Brentuximab vedotina N = 21	*Placebo N = 28*	*Brentuximab vedotina N = 144*	*Placebo N = 136*	*Brentuximab vedotina 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 faltante.
b. Indica los resultados del análisis no estratificado.
c.Eventos son muerte por cualquier causa.

En el momento del análisis actualizado (3 años de seguimiento) para pacientes con 2 o más factores de riesgo, la razón de riesgo para SLP por FRI era 0,49 (IC del 95% [0,34, 0,71]) y la razón de riesgo para la SSP por el investigador era 0,41 (IC del 95% [0,29, 0,58]) (véanse las Figuras 6 y 7).

Figura 6: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS según el IRF en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo

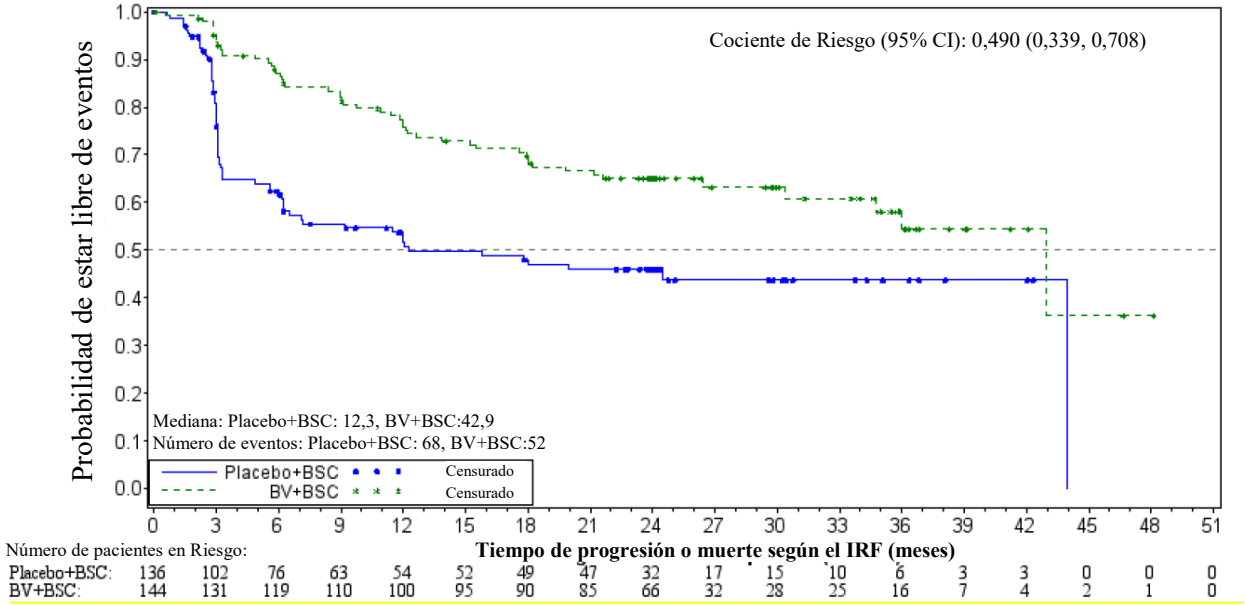
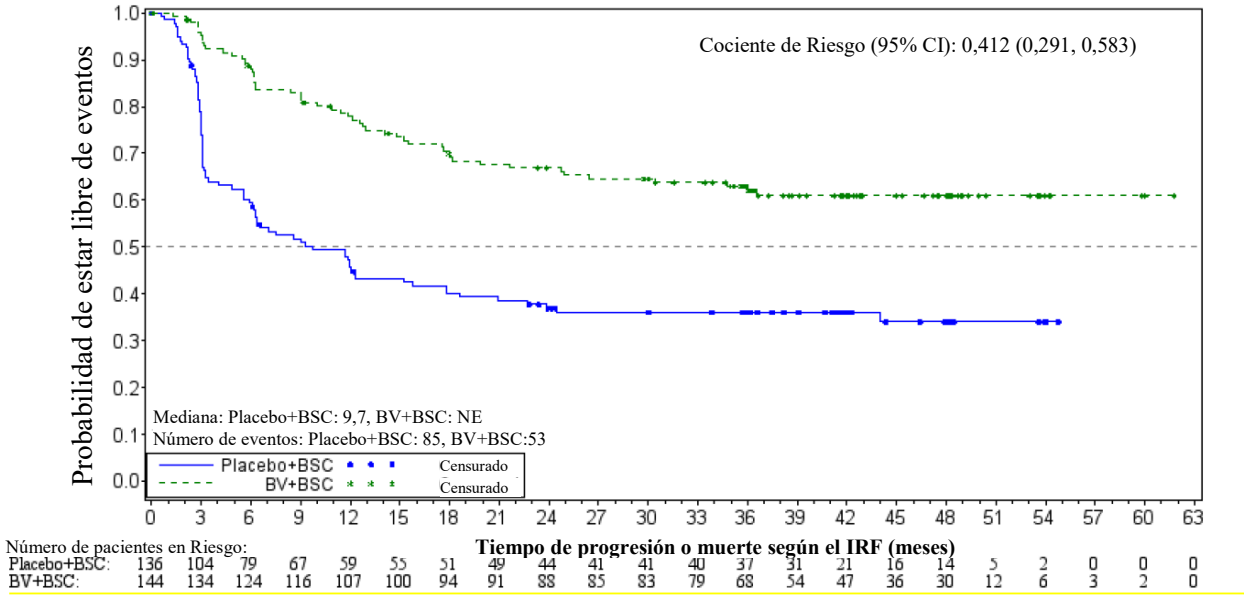


Figure 7: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS por investigador en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo



Estudio SG035-0003

La eficacia y seguridad de brentuximab vedotina como agente único se evaluaron en un estudio abierto, de brazo único, multicéntrico en 102 pacientes con HL recidivante o refractario.[192]

Tabla 10: Resumen de las características basales del paciente y de la enfermedad en el estudio de HL recidivante o refractario de Fase 2.

Características de los Pacientes	*N =102*
Mediana de Edad (rango)	*31 años (15-77)*
Género n (%)	*48M (47%)/ 54F (53%)*
Estado ECOG n (%)	
0	*42 (41%)*
1	*60 (59%)*
Anterior a TACM n (%)	*102 (100%)*
Número medio de regímenes de quimioterapia anteriores (rango)	*3.5 (1-13)*
Tiempo medio desde la TACM hasta la primera recaída posterior al trasplante (rango)	*6.7 mo (0-131)*
Características de la Enfermedad	
Refractaria primario a la terapia de primera línea n (%)	*72 (71%)*
Refractariaa la terapia más reciente n (%)	*43 (42%)*
Recidivante a la la terapia más reciente n (%)	*59 (58%)*

Todos los pacientes presentaron una enfermedad que expresaba CD30 confirmada histológicamente y presentaron al menos un trasplante autólogo de células madre. (TACM).[194, 195] Setenta y dos pacientes (71%) presetaron HL refractaria primaria, definida como la incapacidad de lograr una respuesta completa a, o progresado dentro de los 3 meses de completar la terapia de primera línea; 43 pacientes (42%) eran refractarios y 59 pacientes (58%) presentaron recaída después de su terapia anterior más reciente.[194] Los pacientes habían recibido una mediana de 3.5 quimioterapias sistémicas previas.[195] La mediana del tiempo transcurrido entre la TACM y la primera recaída después del trasplante fue de 6,7 meses.[195] Los pacientes recibieron hasta 16 ciclos de terapia; la mediana del número de ciclos recibidos fue de 9 (rango de 1 a 16).[196] El criterio de valoración primario, tasa de respuesta objetiva, fue del 74,5% .[197] Consulte la Tabla 11 a continuación para otros criterios de valoración preespecificados.

Tabla 11: Resultados de Eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris cada 3 semanas[197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205]

Mejor respuesta clínica [a] (N = 102[b])	**IRF N (%)**	**95 % CI**	***Investigador N (%)***	***95 % CI***
Tasa de respuesta objetiva (CR + PR)	76 (75)	64.9, 82.6	*73 (72)*	*61.8,80.1*
Respuesta Completa (CR)	34 (33)	24.3, 43.4	*34 (33)*	*24.3, 43.4*
Respuesta Parcial (PR)	42 (41)	N/A	*39 (38)*	*N/A*
Tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD)	98 (96)	90.3, 98.9	*101 (99)*	*94.7, 100*
Duración de la Respuesta [c]	**Mediana según el IRF**	**95 % CI**	***Mediana por Investigador***	***95 % CI***
Tasa de respuesta Objetiva (CR + PR)	6.7 meses	3.6, 14.8	*11.2 meses*	*7.7, 18.7*
Respuesta Completa (CR)	27.9 meses	10.8, NE[d]	*No alcanzado*	*20.5, NE*
Supervivencia Libre de Progresión (PFS)[e]	***Mediana según el IRF***	***95 % CI***	***Mediana per Investigador***	***95 % CI***
	5.6 meses	*5.0, 9.0*	*9.3 meses*	*7.1, 12.2*
Supervivencia Total (OS)[f]	***IC del 95%***			
Mediana	*40.5 meses*		*28.7, 61.9*	
Tasa de OS estimada a 5 años	*41%*		*31%, 51%*	

[a] Centro de revisión independiente (IRF) y evaluaciones del investigador según los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R., & Specht, L., Horning, S., …Diehl, V. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 25[196], 579-586. doi:10.1200/JCO.2006.09.2403). La respuesta al tratamiento se evaluó mediante TC helicoidal de tórax, cuello, abdomen y pelvis; Escaneos PET y datos clínicos. Las evaluaciones de respuesta se realizaron en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 con PET en los ciclos 4 y 7.[206]

[b] Los pacientes tenían edades comprendidas entre 15 y 77 años (mediana general, 31 años), el 53% eran mujeres y el 87% eran blancas. 34% de los pacientes tenían síntomas B al inicio del estudio.[193, 194]

[c] La duración de la respuesta se calcula a partir de la fecha de respuesta a la fecha de progresión. La mediana de tiempo del seguimiento desde la primera dosis para los pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva (OR) según el IRF fue de 9,0 meses.[198]

[d] No estimable

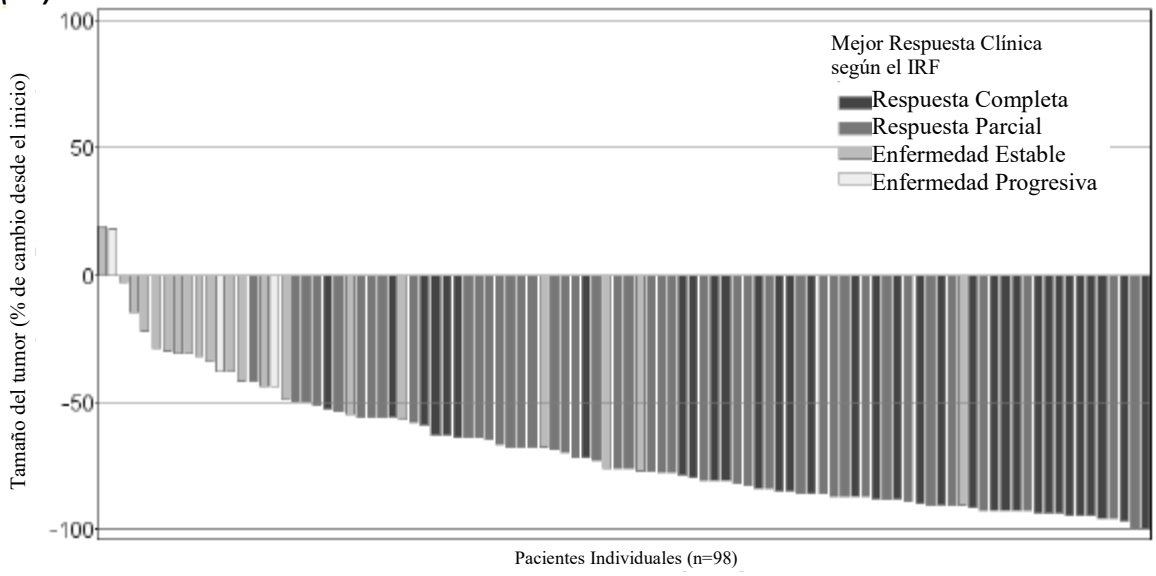
[e] La mediana del tiempo de seguimiento (tiempo transcurrido desde la primera enfermedad progresiva, la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 5,8 meses.[207]

[f] La mediana del tiempo de observación (tiempo hasta la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 35,1 meses (rango de 1,8 a 72,9+ meses).[208]

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la tasa de respuesta objetiva dentro de los subgrupos analizados entre los siguientes subgrupos analizados: sexo, peso de referencia (≤100 kg versus >100 kg), síntomas basales B, cantidad de tratamientos antes de TACM (≤2 versus >2), número de tratamientos después de TACM (0 versus ≥1), enfermedad refractaria primaria recidivante versus refractaria a la última terapia, y tiempo desde TACM hasta recaída posTACM (≤1 año versus >1 año).[209, 210]

La reducción tumoral se logró en el 94% de los pacientes.[211] Consulte la Figura 8 para obtener una gráfica de cascada de la reducción tumoral, ORR y CR.

Figura 8: Mejor Respuesta Clínica por Paciente por Determinación del Centro de Revisión Independiente (IRF)[212]



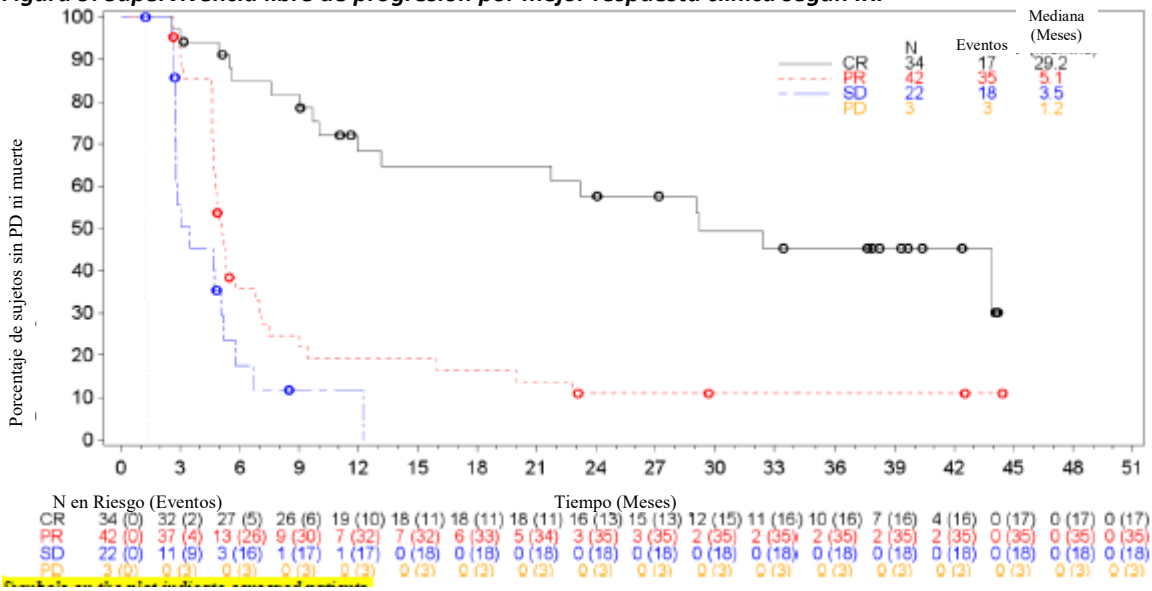
En la designación de CR según los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson et al., 2007), se permite una masa residual después del tratamiento de cualquier tamaño, siempre que sea PET negativo

Según IRF, la mediana detiempo hasta la primera respuesta fue de 1,3 meses, y la mediana de tiempo hasta la CR fue de 2,8 meses.[213] La mediana de la duración de la respuesta objetiva fue de 6,7 meses (IC del 95% [3,6, 14,8]) con un rango de 1,2+ a 26,1+ meses.[201] De los pacientes tratados, 8 pacientes que respondieron se sometieron a un trasplante de células madre alogénicas.[209]

De los 35 pacientes que tenían síntomas B al inicio del estudio, 27 pacientes (77%) experimentaron la resolución de todos los síntomas B en una mediana de tiempo desde el inicio del Adcetris de 0,7 meses.[213]

según IRF, la mediana de PFS para los pacientes tratados con Adcetris fue de 5,6 meses (IC del 95% [5,0, 9,0])[214] (la mediana del tiempo de seguimiento de la primera dosis para los pacientes que fueron censurados en la PFS fue de 5,8 meses).[215]
Los pacientes que alcanzaron una CR lograron una mediana de PFS de 29,2 meses, mientras que los que lograron una PR lograron una mediana de PFS de 5,1 meses y los que alcanzaron SD lograron una mediana de PFS de 3,5 meses.[216] Consulte la Figura 9 para la mediana de la PFS por mejor respuesta clínica.

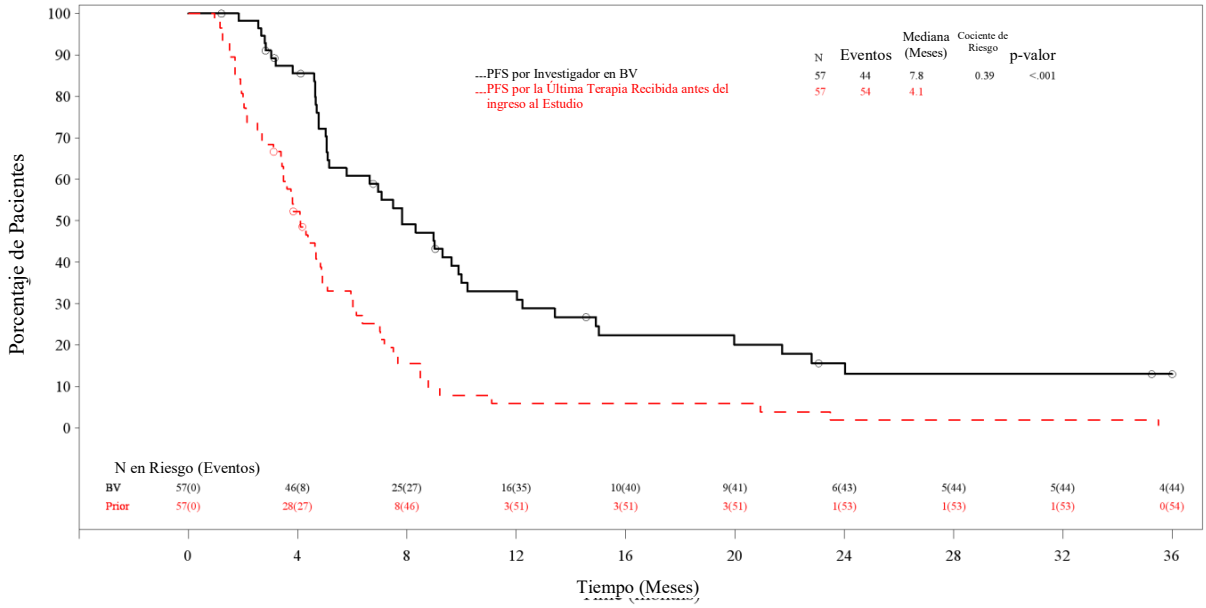
Figura 9: Supervivencia libre de progresión por mejor respuesta clínica según IRF[217]



Los símbolos en el gráfico indican pacientes censurados.

Los pacientes que recibieron Adcetris lograron una mejoría en la PFS versus su terapia más reciente después de la TACM (7,8 meses [5,2, 9,9] versus 4,1 meses [3,4, 4,9] según lo evaluado por el investigador).[218] Consulte la Figura 10 para ver un gráfico KM de PFS con Adcetris en comparación con PFS de la terapia posterior a la TACM más reciente.

Figura 10: Comparación de la PFS actual por investigador y la PFS lograda con la última terapia recibida antes del ingreso al estudio - subconjunto de pacientes que recibieron terapia sistémica después de la TACM y antes del Adcetris.[219]



Los símbolos en el gráfico indican pacientes censurados. BV es Brentuximab vedotina.

Además, los pacientes presentaron una mayor tasa de respuesta global y completa en comparación con su terapia más reciente después de la TACM. La mediana de supervivencia global fue de 40,5 meses.[220]

Un análisis exploratorio intrahospitalario mostró que aproximadamente el 64% de los pacientes con LH tratados con brentuximab vedotina como parte del estudio clínico SG035-0003 presentaron una mejora en el beneficio clínico medida por una supervivencia libre de progresión (PFS) más larga en comparación con su línea previa más reciente de terapia.[221]

Datos en pacientes con HL que no son Candidatos para el Trasplante de Células Madre (SCT)

Estudio C25007

Se realizó un estudio de fase única en un solo brazo en pacientes con HL recurrente o refractaria (n=60) que habían recibido al menos un régimen quimioterapéutico previo y que en el momento del inicio del tratamiento con brentuximab vedotina no se consideraron candidatos para SCT o quimioterapia multifarmacológica. La mediana del número de ciclos fue 7 (rango de 1 a 16 ciclos). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina cada 3 semanas. Según el IRF, la tasa de respuesta global (ORR) en la población ITT fue del 50% (IC 95%, 37, 63%). Se informó una mejor respuesta global de CR para 7 pacientes (12%); PR fue reportada para 23 pacientes (38%). Veintiocho pacientes (47%) pasaron a recibir SCT después de una mediana de 7 ciclos (rango 4 a 16 ciclos) de tratamiento con brentuximab vedotina. Los 32 pacientes (53%) que no recibieron SCT subsiguiente también recibieron brentuximab vedotina durante una mediana de 7 ciclos (rango de 1 a 16 ciclos). Once pacientes (18%) habían recibido un régimen quimioterapéutico previo. Según IRF, la tasa de respuesta global (ORR) en estos pacientes fue del 45% (IC 95%, 17, 77%). Se informó una mejor respuesta global de CR para 1 paciente (9%); PR fue reportada para 4 pacientes (36%).[222]

También se recogieron datos de pacientes (n=15) en estudios de aumento de dosis de fase 1 y de farmacología clínica, y de pacientes (n=26) en un Programa de Paciente Nominal (NPP), con HL recidivante o refractaria que no habían recibido un TACM, y que fueron tratados con 1.8 mg/kg de brentuximab vedotina cada 3 semanas.

Las características basales de los pacientes mostraron fracaso de múltiples regímenes de quimioterapia previos (mediana de 3 con un rango de 1 a 7) antes de la primera administración con brentuximab vedotina. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes presentaron enfermedad en estado avanzado (estadio III o IV) en el momento del diagnóstico inicial.

Los resultados de estos estudios de fase 1 y de la experiencia NPP mostraron que en pacientes con HL recurrente o refractaria sin TACM previo, se pueden lograr respuestas clínicamente significativas, como lo demuestra una tasa de respuesta objetiva evaluada por el investigador del 54% y una tasa de remisión completa del 22% después de una mediana de 5 ciclos de brentuximab vedotina.[223]

Estudio SGN35-006 (Estudio de Retratamiento)

La eficacia del retratamiento en pacientes que habían respondido previamente (CR o PR) al tratamiento con Adcetris se evaluó en un estudio de fase 2, abierto, multicéntrico.[224] Veinte pacientes con HL recidivante o refractaria recibieron una dosis inicial de 1.8 mg/kg y un paciente recibió una dosis inicial de 1.2 mg/kg de Adcetris administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.[225, 226] La mediana del número de ciclos fue 7 (rango 2 a 37 ciclos).[227] De los 20 pacientes evaluables con HL, 6 pacientes (30%) lograron una CR y 6 pacientes (30%) lograron una PR con retratamiento de Adcetris, para una ORR del 60%. La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,2 y 9,4 meses en los pacientes que alcanzaron OR (CR + PR) y CR, respectivamente.[228]

<u>Linfoma de Células Grandes Anaplásico Sistémico</u>

Estudio SG035-0004

La eficacia y la seguridad de brentuximab vedotina como agente único se evaluaron en un estudio abierto, de brazo único y multicéntrico en 58 pacientes con sLACG recidivante o refractario.[229]

Tabla 12: Resumen de las Características Basales del Paciente y de la Enfermedad en el Estudio de Fase 2 de sLACG Recidivante o Refractario

Características del Paciente	*N = 58*
Mediana de Edad (rango)	*52 años (14-76)*
Género n (%)	*33M (57%)/25F (43%)*
Estado ECOG [a] n (%)	
0	*19 (33%)*
1	*38 (66%)*
Anterior a TACM n (%)	*15 (26%)*
Número medio de regímenes de quimioterapia anteriores	*2 (1-6)*
Características de la Enfermedad	
Refractaria primaria a la terapia de primera línea n (%)	*36 (62%)*
Refractario a la terapia más reciente n (%)	*29 (50%)*
Recaída a la terapia más reciente n (%)	*29 (50%)*

[a] Un paciente presentó un estado ECOG basal de 2, que estaba prohibido por el protocolo y se captura como Criterios de Inclusión no Cumplidos

Todos los pacientes presentaron una enfermedad que expresaba CD30 confirmada histológicamente y habían recibido quimioterapia de primera línea con intención curativa.[231] Un total de 58 pacientes fueron tratados: 36 pacientes (62%) presentaron sLACG refractario primario, definido como un fracaso para lograr una respuesta completa, o progresado dentro de los 3 meses de completar la terapia de primera línea; 29 pacientes (50%) presentaron recaídas y 29 pacientes (50%) eran refractarios a la terapia anterior más reciente; 42 pacientes (72%) presentaron la enfermedad linfoma anaplásico quinasa (ALK) negativo.[231] Los pacientes habían recibido una mediana de 2 quimioterapias sistémicas previas.[232] Quince pacientes (26%) habían recibido un TACM previo .[232] La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de sLACG hasta la primera dosis con brentuximab vedotina fue de 16,8 meses.[231] Los pacientes recibieron hasta 16 ciclos de terapia; la mediana del número de ciclos recibidos fue 7 (rango, 1 a 16)).[233] El criterio de valoración primario, Tasa de Respuesta Objetiva, fue del 86.2%.[234] Consulte la Tabla 13 a continuación para otros criterios de valoración preespecificados.

Tabla 13: Resultados de Eficacia en pacientes con sLACG Recidivante o Refractario tratados con 1,8 mg/kg de Brentuximab vedotina cada 3 semanas[234, 235, 236, 237, 238, 239]

Mejor Respuesta Clínica [a] (N = 58[b])	**IRF N (%)**	**95 % CI**	***Investigador N (%)***	***95 % CI***
Tasa de Respuesta Objetiva (CR + PR)	50 (86)	74.6, 93.9	*50 (86)*	*74.6, 93.9*
Respuesta Completa (CR)	34(59)	44.9, 71.4	*38 (66)*	*51.9, 77.5*
Respuesta Parcial (PR)	16 (28)	N/A	*12 (21)*	*N/A*
Tasa de Control de la Enfermedad (CR+PR+SD)	52 (90)	78.8, 96.1	*54 (93)*	*83.3, 98.1*
Duración de la Respuesta [c,d]	**Mediana según el IRF**	**95 % CI**	***Mediana por Investigador***	***95 % CI***
Respuesta Objetiva (CR + PR)	13,2	5.7, - 26.3	*25.6 meses*	*11.8, NE*
Respuesta Completa (CR)	26,3	13.2, - NE[e]	*No alcanzado*	*20, NE*
Supervivencia Libre de Progresión (PFS)[f]	***Mediana según el IRF***	***95 % CI***	***Mediana por Investigador***	***95 % CI***
	14.6 meses	*6.9 – 20.6*	*20.0 meses*	*9.4 NE*
Supervivencia Total [g]	***95 % CI***			
Mediana	*No alcanzado*		*21.3, NE*	
Tasa de OS estimada a 5 años	*60%*		*47%, 73%*	

[a] Comité de revisión independiente y s evaluaciones de los investigadores según los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson et al., 2007) La respuesta al tratamiento se evaluó mediante TC helicoidal de tórax, cuello, abdomen y pelvis; PET scan y datos clínicos. Las evaluaciones de respuesta se realizaron en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 con PET en los ciclos 4 y 7.[240]

[b] Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 14 y los 76 años (mediana general, 52 años), el 57% eran hombres y el 83% eran blancos. El 36% de los pacientes estaban en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial y el 29% de los pacientes tenían síntomas B al inicio del estudio.[229, 230]

[c] La duración de la respuesta se calcula a partir de la fecha de respuesta a la fecha de progresión. La mediana del tiempo de seguimiento de la primera dosis para los pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva (OR) según IRF fue de 15,5 meses.[235]

[d] Con una duración media del tratamiento de 5,4 meses y un rango actual de 0,7 a 17,3 meses[232], 32 de 50 pacientes ue tuvieron una respuesta objetiva tuvieron progresión de la enfermedad o murieron y 18 de los 34 pacientes que tuvieron una CR tuvieron progresión de la enfermedad o han muerto.[235]

[e] No estimable

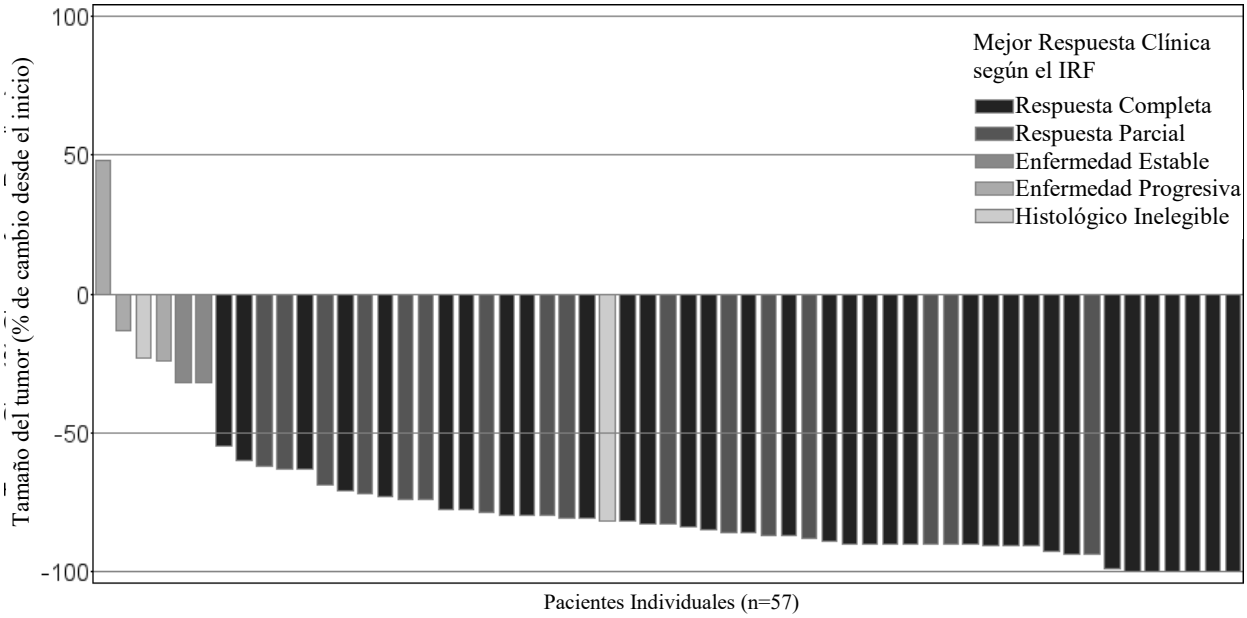
[f] La mediana del tiempo de seguimiento (tiempo hasta la enfermedad más temprana, la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 14.2 meses.[241]

[g] La mediana del tiempo de observación (tiempo hasta la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 71,4 meses.[242]

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la tasa de respuesta objetiva entre los siguientes subgrupos analizados: sexo, peso basal (≤ 100 kg versus> 100 kg), síntomas de referencia B, autotrasplante de células madre (TACM) previo y TACM después del tratamiento. La ORR para pacientes recidivantes fue más alta que los que eran refractarias (97% vs. 76%).[243]

La reducción tumoral se logró en el 97% de los pacientes.244 Consulte la Figura 11 para obtener un gráfico de cascada de la reducción tumoral, ORR y CR.

Figura 11: Mejor Respuesta Clínica por Paciente según laDeterminación del Centro de Revisión Independiente (IRF) [245]



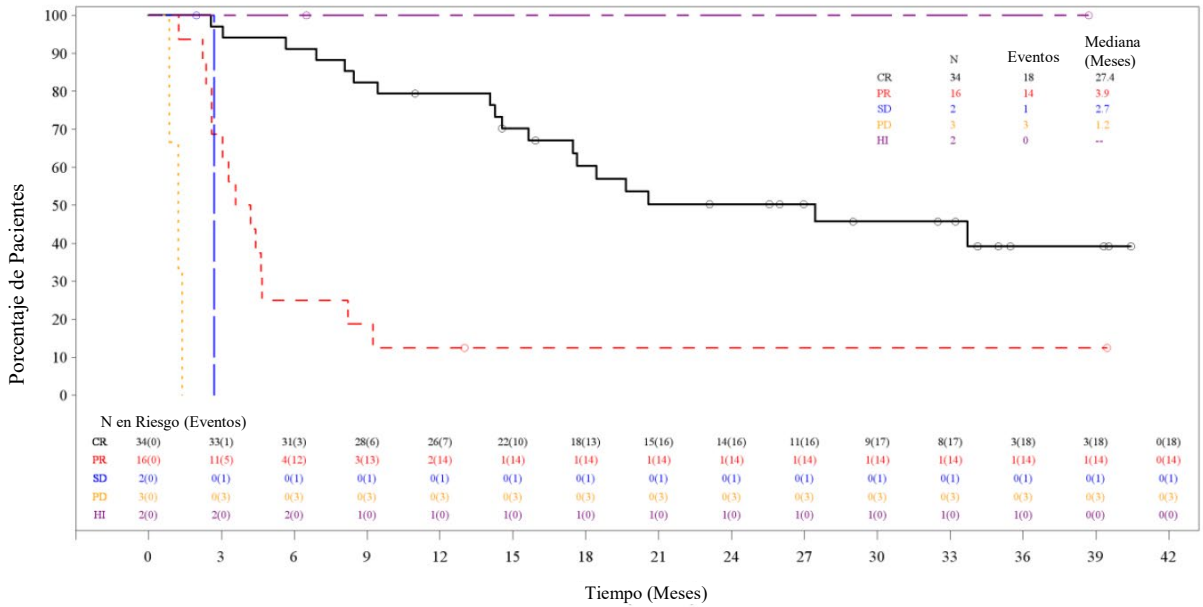
En la designación de CR según los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson et al., 2007), se permite una masa residual después del tratamiento de cualquier tamaño, siempre que sea PET negativo

Según el IRF, la mediana de tiempo hasta la primera respuesta objetiva fue de 1,4 meses (rango, 1,0 - 3,2 meses) y la mediana de tiempo hasta la CR fue de 2,7 meses (rango, 1,2 - 11,6 meses).[235] La mediana de la duración de la respuesta objetiva fue de 13.2 meses (IC 95% [5.7, NE]) con un rango de 0,1+ a 21,7+ meses[238] (la mediana del tiempo de seguimiento desde la primera dosis fue de 11,8 meses).[246] De los pacientes tratados, 9 pacientes que respondieron recibieron un trasplante de células madre (SCT) y 7 pacientes que respondieron se sometieron a un SCT autólogo.[247]

De los 17 pacientes que presentaron síntomas B al inicio del estudio, 14 pacientes (82%) presentaron la resolución de todos los síntomas B en una mediana de tiempo desde el inicio del Adcetris de 0,7 meses.[248]

Según el IRF, la mediana de PFS para los pacientes tratados con Adcetris fue de 14,6 meses[238] (la mediana de tiempo de seguimiento de la primera dosis fue de 14,2 meses).[249] Los pacientes que lograron una CR lograron una mediana de PFS de 27,4 meses, mientras que los que lograron una RP lograron una PFS de 3,9 meses.[250] Consulte la Figura 12 para la mediana de la PFS por mejor respuesta clínica.

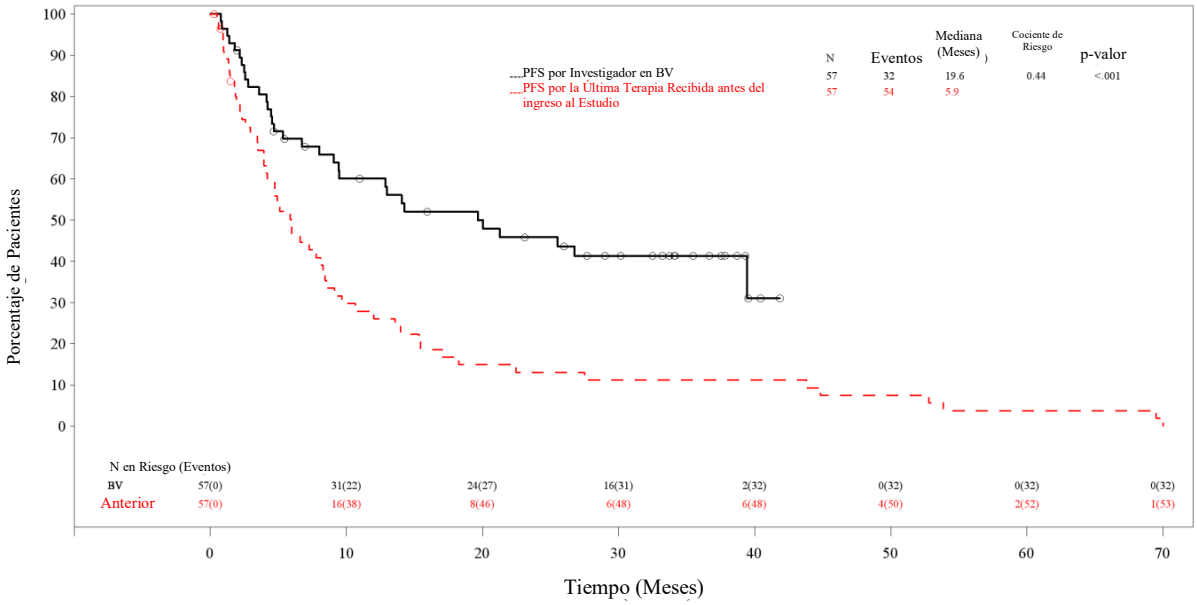
Figura 12: Supervivencia libre de progresión según la mejor respuesta clínica según el IRF[251]



Los símbolos en el gráfico indican pacientes censurados.

Los pacientes que recibieron Adcetris lograron una mejoría en la PFS versus la última terapia recibida antes del ingreso al estudio (19,6 meses [9,1, NE] versus 5.9 meses [3,9, 8,3] según lo evaluado por el investigador).[252] Consulte la Figura 13 para un gráfico KM de la PFS con Adcetris en comparación con PFS de la última terapia recibida antes del ingreso al estudio.

Figura 13: Comparación de la PFS actual por investigador y la PFS lograda con la última terapia recibida antes del ingreso al estudio[253]



Los símbolos en el gráfico indican pacientes censurados. BV es Brentuximab vedotina.

Además, los pacientes presentaron una mayor tasa general y CR en comparación con su terapia más reciente. No se alcanzó la mediana de supervivencia global. La supervivencia global estimada de 36 meses fue del 63% (IC del 95%[51, 76]).[254]

Un análisis exploratorio intrahospitalario mostró que aproximadamente el 69% de los pacientes con sLACG tratados con brentuximab vedotina como parte del estudio clínico SG035-0004 presentaron una mejora en el beneficio clínico medida por una mayor supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con su línea previa más reciente de terapia.[255]

Estudio SGN35-006 (Estudio de Retratamiento)
La eficacia del retratamiento en pacientes que habían respondido previamente (CR o PR) al tratamiento con Adcetris se evaluó en un estudio de fase 2, abierto, multicéntrico.[256] Siete pacientes con sLACG recidivante recibieron una dosis inicial de 1.8 mg / kg y un paciente recibió una dosis inicial de 1.2 mg / kg de Adcetris administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.[257, 258] La mediana del número de ciclos fue 8,5 (rango, 2 a 30 ciclos). De los 8 pacientes con sLACG, 3 fueron retirados dos veces para un total de 11 experiencias de retratamiento.[259] El retratamiento con Adcetris dio como resultado 6 CR (55%) y 4 RP (36%), para una ORR del 91%. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,8 y 12,3 meses en los pacientes que alcanzaron OR (CR + PR) y CR, respectivamente.[260]

<u>Linfoma cutáneo de células T</u>

Estudio C25001

La eficacia y seguridad de Adcetris como agente único se evaluó en un estudio pivotal de fase 3, abierto, aleatorizado y multicéntrico en 128 pacientes con LCCT que expresaba CD30 histológicamente confirmado. Los pacientes fueron estratificados por subtipo de enfermedad (micosis fungoide [MF] o linfoma primario de células grandes anaplásico cutáneo [pcLACG]) y aleatorizados 1:1 para recibir cualquiera de los Nombres Comerciales o a la elección del médico de metotrexato o bexaroteno. Los pacientes con pcLACG recibieron radioterapia previa o al menos 1 terapia sistémica previa y los pacientes con MF recibieron al menos 1 terapia sistémica previa.
Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos o a la elección del médico durante hasta 48 semanas. La mediana del número de ciclos fue de aproximadamente 12 ciclos en el brazo de Adcetris.[261] En el brazo de elección del médico, la mediana de duración del tratamiento (número de ciclos) para los pacientes que recibieron bexaroteno fue de aproximadamente 16 semanas (5,5 ciclos) y 11 semanas (3 ciclos) para los pacientes que recibieron metotrexato. La Tabla 14 proporciona un resumen de las características basales del paciente y la enfermedad.

Tabla 14: resumen de las características basales del paciente y la enfermedad en el estudio de Fase 3 de LCCT (población ITT)[262]	***Adcetris N =64***	***Elección del Médico (Metotrexato o Bexaroteno) N=64***
Características de los Pacientes		
Mediana de Edad (rango)	*62 años (22-83)*	*58.5 años(22-83)*
Pacientes ≥ 65 años n (%)	*28 pacientes (44)*	*24 pacientes (38)*
Género n (%)	*33M (52%)/31F (48%)*	*37M (58%)/27F (42%)*
Estado ECOG n (%)		
0	*43 (67)*	*46 (72)*
1	*18 (28)*	*16 (25)*
2	*3 (5)*	*2 (3)*
Características de la Enfermedad		
Mediana de Número de terapias anteriores (rango)	*4(0-13)*	*3.5(1-15)*
Mediana de Número de terapia dirigida a la piel (rango)	*1(0-6)*	*1(0-9)*
Mediana de Número de terapia sistémica (rango)	*2 (0-11)*	*2 (1-8)*

El criterio de valoración primario fue la tasa de respuesta objetiva que dura al menos 4 meses (ORR4) (duración desde la primera respuesta hasta la última respuesta ≥ 4 meses), según lo determinado por una revisión independiente de la Puntuación de Respuesta Global (GRS) que consiste en evaluaciones cutáneas (herramienta de evaluación ponderada por intensidad modificada [mSWAT]), evaluación radiográfica nodal y visceral, y detección de células circulantes de Sézary. La ORR4 fue significativamente mayor en el brazo de Adcetris en comparación con el brazo de elección del médico (56,3% vs 12,5%, p <0,0001). La Tabla 15 incluye los resultados para ORR4 y otros criterios de valoración secundarios.principales

Tabla 15: Resultados de eficacia en pacientes con LCCT tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris cada 3 semanas (Población ITT)[263]

	Adcetris N=64	Elección del Médico (Metotrexato o Bexaroteno) N=64
Tasa de Respuesta Objetiva 4 (ORR4) según el IRF		
N (%)	36 (56.3)	8 (12.5)
Diferencia Porcentual (IC del 95%)	43.8 (29.1, 58.4)	
valor p	<0.0001	
Respuesta Completa (CR) según el IRF		
N (%)	10 (15.6)	1 (1.6)
Diferencia Porcentual (IC del 95%)	14.1 (-4.0, 31.5)	
valor p Ajustado [a]	0.0046	
Supervivencia Libre de Progresión (PFS) según el IRF		
Mediana (meses)	16.7	3.5
Cociente de Riesgo	0.270	
IC del 95%	(0.17, 0.43)	
valor p Ajustado [a]	< 0.001	
Síntoma de Dominio Skindex-29[b]		
Reducción máxima media desde el punto basalen los síntomas de la enfermedad (puntos)	*-27.96*	*-8.62*
Diferencia en la reducción máxima (IC del 95%)	*-18.9 (-26.6, -11.2)*	
valor p Ajustado [a]	*< 0.0001*	

[a] Calculado a partir de un procedimiento de Holm ponderado
[b] Se incluyen los siguientes componentes: daños en la piel, quemaduras o picaduras en la piel, picor en la piel, agua, afecciones de la piel (bañarse, lavarse las manos), la piel está irritada, la piel es sensible y la piel sangra

Los análisis de subgrupos preespecificados de ORR4 según el IRF se realizaron mediante el subtipo de LCCT de los pacientes, la elección del tratamiento por parte de los médicos, el estado del ECOG inicial, la edad, el sexo y la región geográfica. Los análisis mostraron una tendencia consistente hacia el beneficio para los pacientes que recibieron Adcetris en comparación con los pacientes que recibieron la elección del médico. ORR4 fue del 56,3% en el brazo de Adcetris versus 10,2% y 20% para MF y pcLACG en el brazo de elección del médico, respectivamente.

Se evaluó la carga de síntomas cutáneos informados por el paciente utilizando el dominio de síntomas del cuestionario de calidad de vida Skindex-29. Se observó la reducción de la carga de síntomas desde el inicio en ambos grupos durante la duración del estudio, sin embargo, se observó una reducción significativa de la carga de síntomas basada en la reducción máxima media desde el inicio en el brazo de Adcetris en comparación con el brazo de elección del médico.
La diferencia entre los brazos de tratamiento para la reducción máxima desde el nivel basal (-18.9) superó todos los umbrales de Diferencia Mínima Estimada (MID), lo que demuestra una respuesta clínicamente significativa.[264]

No se observó ninguna diferencia significativa en la calidad de vida general evaluada por FACT-G o EQ-5D entre el Adcetris y el brazo de elección del médico durante el estudio.[265]

9 REFERENCIAS

#	References
1.	NIOSH Publication No. 2004-165: "Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings" http://www.cdc.gov
2.	NIH, Division of Occupational Health and Safety, Office of Research Services, "Recommendations for the Safe Use of Handling of Cytotoxic Drugs", Rev. 9-30-2005 http://dohs.ors.od.nih.gov
3.	Brentuximab Vedotin Material Safety Data Sheet - http://www.seagen.com
4.	2011SGN00134 – CIOMS Report as of 13Jan2012
5.	2011SGN00291 – CIOMS Report as of 13Jan2012
6.	2011SGN00366 – CIOMS Report as of 11Jan2012
7.	An Update on PML and case report (3)_Berger _for annotation (3).pdf

[1] [3.2.P.1 - 1.1]

[2] [3.2.P.2 - 2.4]

[3] [3.2.P.1 - 1.2]

[4] [3.2.P.2 - 2.2.7]

[5] [3.2.P.1 - 1.4]

[6] [3.2.P.7]

[7] [2.3]

[8] [3.2.S.1 - 1]

[9] [3.2.P.1 - 1.2]

[10] [3.2.P.2.2 - 2.7]

[11] [3.2.P.1 - 1.1]

[12] [3.2.P.2.2 - 4]

[13] [3.2.P.5 -1]

[14] Template text required per CMDh Annotated QRD Template for MR/DC Procedures, Revision 5, April 2010

[15] [3.2.P.2 - 6]

[16] [3.2.P.8 - 1.4]

[17] [3.2.P.7]

[18] [3.2.P.2 - 6.2]

[19] [3.2.P.2 - 6.3]

[20] See References 1 – 3 (Section 9)

[21] [CSR C25003 – 9.1-9.3]

[22] [CSR SGN35-005 – 9.1]

[23] [CSR SGN35-005 – 9.3]

[24] [CSR SGN35-005 – 13]

[25] [2.5 - 4.4.1]

[26] [BLA: 2.5 - 6.1; MAA: 2.5 - 6]

[27] [2.5 - 4.4.2]

[28] [BLA: 2.5 - 6.2; MAA: 2.5 - 6]

[29] LCCT Type II Variation Clinical Overview

[30] [CSR C25003 – 9.4.1.1]

[31] [CSR C25003 – 9.4.1.1]

[32] [2.7.4 ECHELON-1 Addendum – 3.1.6.3]

[33] [2.7.3 - 4.4]

[34] [2.7.3 - 2.1.1.1]

[35] [CSR SGN35-005 – 9.1]

[36] [2.7.3 - 4.4]

[37] [2.7.3 - 2.1.1.1]

[38] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 5.1 (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[39] [2.7.3 - 5]

[40] [2.7.3 - 4.4]

[41] [2.7.3 - 2.1.1.1]

[42] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 5.1 (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[43] [2.7.3 - 5]

[44] [2.7.3 - 4.4]

[45] [2.7.3 - 2.1.1.1]

[46] LCCT Type II Variation Clinical Overview

[47] Pharmacy Manual

[48] [2.7.3 - 3.1.5]

[49] [2.7.2 ECHELON-1 Addendum - 3.3.2]

[50] [2.7.2 ECHELON-1 Addendum - 3.3.2]

[51] Clinical Overview Addendum – Renal or Hepatic Impairment (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Renal or Hepatic Safety Report (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation Application/Integrated Summary of Safety (US))

[52] Clinical Overview Addendum – Renal or Hepatic Impairment (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Renal or Hepatic Safety Report (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-
35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation Application/Integrated Summary of Safety (US))

[53] [2.7.3 - 4.4]

[54] [2.7.3 - 5]

[55] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1]

[56] [C25003 CSR – 9.4.5.1]

[57] [C25003 CSR – 9.4.5.1]

[58] [3.2.P.2.6 - 2]

[59] [3.2.P.2.6 - 3]

[60] Pharmacy Manual

[61] [3.2.P.2.6]

[62] [3.2.P.1 - 1.1]

[63] SAE_CaseReports_SGN35_009_PulmonaryToxicity_20111201.pdf

[64] Brentuximab vedotin (SGN-35, ADCETRIS) Investigator's Brochure Edition 8 – Section 6.8

[65] See Section 9, References 4, 5, 6, 7

[66] ADCETRIS CCSI Justification 03MAR2015 pulm tox_hepatotox - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 4.0/Supporting Documentation

[67] ADCETRIS CCDS Version 5 Justification Document_21Sep15_signed - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 5.0/Supporting Documentation

[68] ADCETRIS CCSI Justification 09AUG2013 inf_febn_hyp_ane (Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 2.0/Supporting Documentation)

[69] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.4; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.4]

[70] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.4 Table 44; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.4 Table 45]

[71] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1]

[72] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Table 22; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Table 22]

[73] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Table 26; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Table 27]

[74] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Table 27; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Table 28]

[75] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Figure 2; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Figure 2]

[76] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 5.2.2 Table 5.b (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[77] [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.2; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.2]

[78] ADCETRIS CCSI Justification 09AUG2013 inf_febn_hyp_ane (Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 2.0/Supporting Documentation)

[79] [CSR C25003 – 9.4.1.1]

[80] [2.7.4 ECHELON-1 Addendum – 3.1.6.3]

[81] [2.7.4 - 2.1.5.1]

[82] ADCETRIS CCSI Justification 08JAN2013 TEN (Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 3.0/Supporting Documentation)

[83] ADCETRIS CCDS Version 5 Justification Document_21Sep15_signed - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 5.0/Supporting Documentation

[84] ADCETRIS CCSI Justification 03MAR2015 pulm tox_hepatotox - Location: MPI SharePoint

Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 4.0/Supporting Documentation

85 ADCETRIS CCDS Version 5 Justification Document_21Sep15_signed - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 5.0/Supporting Documentation

86 [2.7.4 - 5.4]

87 [BLA: 2.6.6 - 6.1; MAA: 2.6.6 – 6.2]

88 [BLA: 2.7.2 – 3.3.4; MAA: 2.7.2 – 3.4.4]

89 [BLA: 2.7.2 - 3.3.3; MAA: 2.7.2 - 3.4.3]

90 [2.7.4 - 5.3]

91 [BLA: 2.7.2 - 3.3.2; MAA: 2.7.2 - 3.4.2]

92 [2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1, 4.4]

93 [2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.2, 4.1]

94 [2.7.4 - 5.4]

95 [2.6.6 - 6]

96 Clinical Overview Addendum – Contraception (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Safety Rationale for Duration of Contraception (V 2.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation Application/Integrated Summary of Safety (US))

97 [BLA: 2.6.6 - 6.1; MAA: 2.6.6 - 6.2]

98 [2.6.6 - 3.1]

99 [BLA: 2.6.6 - 9.2; MAA: 2.6.6 - 9.1.2]

100 [2.7.4 - 5.4]

101 Table 18.1.1.10 Treatment Emergent Adverse Events by Selected MedDRA Preferred Terms

102 Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 5.2.2 Table 5.b (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

103 [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.2, 2.7.4 ECHELON-1 Addendum 3.1.8]

104 [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.7, 2.7.4 ECHELON-1 Addendum 3.1.8]

105 [2.5 ECHELON-1 Addendum – 5.5]

106Table 18.1.1.10 Treatment Emergent Adverse Events by Selected MedDRA Preferred Terms

107 [C25003 CSR – 5.7 and Source Table 15.3.1.2, 2.7.4 ECHELON-1 Addendum 3.1.9]

108 ADCETRIS CCSI Justification 09AUG2013 inf_febn_hyp_ane - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 2.0/Supporting Documentation

109 ADCETRIS CCSI Justification 09AUG2013 inf_febn_hyp_ane - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling Documents/Company Core Data Sheets/Version 2.0/Supporting Documentation

110 [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.4; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.4]

111 [CSR SGN35-005 - 12.3.1.6]

112 Clinical Overview Addendum – Hepatotoxicity (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Hepatotoxicity Safety Report (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation Application/Integrated Summary of Safety (US))

113 Clinical Overview Addendum – Pancreatitis (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Pancreatitis Safety Report (V 2.0) – Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation

Application/Integrated Summary of Safety (US)

[114] Table 18.1.1.4 Treatment Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by MedDRA Preferred Term

[115] Table 18.1.1.12 Summary of Peripheral Neuropathy (SMQ) Events

[116] Table 18.1.1.9 Summary of Neutropenia Events

[117] [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.8]

[118] [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.40]

[119] [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.8]

[120] Table 18.1.1.9 Summary of Neutropenia Events

[121] Table 18.1.1.12 Summary of Peripheral Neuropathy (SMQ) Events

[122] [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.51]

[123] [C25003 CSR – Source Table 15.3.1.39 (7/662 = 1%, 138/662 = 21%)]

[124] [2.7.4 - 4.2]

[125] [2.7.2 - 4.1]

[126] [2.7.3 HL - 3.3.4]

[127] [2.7.3 LACG - 3.3.3.6]

[128] [CSR SGN35-005 - 12.5.5]

[129] [CSR SGN35-005 - 12.5.5 Table 12-20]

[130] [2.7.4 - 5.5]

[131] [BLA: 2.6.2 - 1.2.1.3; MAA: 2.6.2 - 2.1.5]

[132] [BLA: 2.7.2 - 3.6.2; MAA: 2.7.2 - 3.7.2]

[133] [2.7.2 - 2.4.1]

[134] [BLA: 2.7.2 - 3.6.1; MAA: 2.7.2 - 3.7.1]

[135] [2.7.4 - 4.3.1]

[136] [BLA: 2.7.2 - 3.5; MAA: 2.7.2 – 3.6]

[137] [BLA: 2.7.2 - 3.1.1; MAA: 2.7.2 - 3.2.1]

[138] [BLA: 2.7.2 - 3.1.2; MAA: 2.7.2 - 3.2.2]

[139] [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1.1, 3.1]

[140] [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1.1, 4.1]

[141] [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1.1, 4.1]

[142] [2.7.2 - 1.2.3]

[143] [BLA: 2.7.2 - 3.2.1; MAA: 2.7.2 - 3.3.1]

[144] [2.7.2 - 1.2.2]

[145] [2.6.4 - 5]

[146] [BLA: 2.7.2 - 3.2.2; MAA: 2.7.2.3.3.2]

[147] [BLA: 2.7.2 - 3.5.2; MAA: 2.7.2 - 3.6.2]

[148] [2.7.4 - 5.1.1]

[149] Population PK Study Report [5.3.3.5]

[150] [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum –4.4]

[151] Clinical Overview Addendum – Renal or Hepatic Impairment (V 1.0) (Location: Galaxy

Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Renal or Hepatic Safety Report (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation Application/Integrated Summary of Safety (US))

[152] Clinical Overview Addendum – Renal or Hepatic Impairment (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview; 2013 Renal or Hepatic Safety Report (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Initial Marketing Authorisation Application/Integrated Summary of Safety (US))

[153] [2.6.6 - 5]

[154] [2.6.6 - 4.1]

[155] [BLA: 2.6.6 - 4.2; MAA: 2.6.6 - 4.3]

[156] [BLA: 2.6.6 - 3.1; MAA: 2.6.6 - 8.3.3] 4-Week (q1wkx4) Repeat-Dose Intravenous Kinetics of Testicular Toxicity Study of Brentuximab Vedotin in Sprague Dawley Rats with up to a 16-Week Recovery

[157] [BLA: 4.2.3.2 - 5.7, R-Toxicity-16; MAA: 4.2.3.7.3 - 5.7, R-Toxicity-16]

[158] [BLA: 2.6.6 - 3.1; MAA: 2.6.6 - 3.1.2]

[159] [4.2.3.2, 7646-118, Organ Weights]

[160] [BLA: 4.2.3.2 - 4.3.2, R-Toxicity-16; MAA: 4.2.3.7.3 - 4.3.2, R-Toxicity-16]

[161] [C25003 CSR – 9.1-9.3, 5.1]

[162] [C25003 CSR – 11.2]

[163] [C25003 CSR – 4.1.1]

[164] [C25003 CSR – 4.1.1]

[165] [C25003 CSR – 4.1.2]

[166] [C25003 CSR – 4.1.1]

[167] [C25003 CSR – 4.1.2]

[168] [C25003 CSR – 4.3.1-4.3.6]

[169] [C25003 CSR – 4.1.4]

[170] [C25003 CSR – 4.3.7]

[171] [C25003 CSR – 4.3.8]

[172] [C25003 CSR – 4.5]

[173] [CSR SGN35-005 – 9.1]

[174] [CSR SGN35-005 – 9.4.5]

[175] [CSR SGN35-005 - 12.1]

[176] [CSR SGN35-005 - 9.3.1]

[177] [CSR SGN35-005 - 11.2.1 Table 11-1]

[178] [CSR SGN35-005 - 11.2.2 Table 11-2]

[179] [CSR SGN35-005 - 11.2.3]

[180] [CSR SGN35-005 - 14 Table 14.1.6]

[181] [CSR SGN35-005 - 11.2.4 Table 11-4]

[182] [CSR SGN35-005 - 11.3.1.1 Table 11-5]

[183] [CSR SGN35-005 - 11.3.3.1 Table 11-11]

[184] [CSR SGN35-005 - 11.3.2.1]

[185] [MAA: 2.7.3 Addendum – 3.5] (Location: Location: Galaxy Cabinets/SGN-

35_AETHERA/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Summary of Clinical Efficacy)

186 [CSR SGN35-005 - 11.3.1.1 Figure 11-1]

187 [CSR SGN35-005 - 11.3.3.1 Figure 11-5]

188 [CSR SGN35-005 - 11.3.4.1]

189 [CSR SGN35-005 - 11.3.2.1]

190 CSR SGN35-005 - Addendum 1- 7 (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Efficacy and Safety/Controlled Studies/SGN-35-005/Final Report/Study Report Body Complete/SGN 35-005 Clinical Study Report Body)

191 [MAA: 5.3.5.1]

192 [2.7.3 HL - 2.1.1.1]

193 [CSR SG035-0003 - 11.2.1]

194 [CSR SG035-0003 - 11.2.2]

195 [CSR SG035-0003 - 11.2.3]

196 [CSR SG035-0003 - 12.1]

197 [CSR SG035-0003 - 11.4.1.1 Table 11-11]

198 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.1.1 Table 7-1]

199 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.2.3]

200 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.2.4]

201 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.2.2 Table 7-2]

202 Data on file – Table: Summary of Duration of Response per Investigator for Patients with Complete Response ITT Set – Source: Source: O:\Biostatistics\SGN-35\sg035- 0003\maa120d_2011\outputs\tlfs\pgms\t-rs-dur-inv.sas Output: t-rs-dur-cr-inv-itts.rtf (31OCT11:23:36) Data: adsl

203 Data on file – Table: Summary of Duration of Objective Response per Investigator ITT Set – Source: Source: O:\Biostatistics\SGN-35\sg035-0003\maa120d_2011\outputs\tlfs\pgms\t-rs-dur- inv.sas Output: t-rs-dur-orr-inv-itts.rtf (31OCT11:23:36) Data: adsl

204 Data on file – Table: Summary of Progression-Free Survival (PFS) per Investigator ITT Set –
Source: Source: O:\Biostatistics\SGN-35\sg035-0003\maa120d_2011\outputs\tlfs\pgms\t-pfs- inv.sas Output: t-pfs-inv-itts.rtf (31OCT11:23:14) Data: adsl

205 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview 206 [CSR SG035-0003 - 9.5.1.1]

207 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview 208 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview 209[CSR SG035-0003 - 11.4.4.4]

210 [CSR SG035-0003 - 11.4.4.3 Table 11-16]

211 [CSR Addendum 1 SG035-0003 – Table 9.1.3]

212 Data on file – Figure: Maximum SPD Percent Reduction from Baseline per IRF
ITT Set – Source: O:\Biostatistics\SGN-35\sg035-0003\maa120d_2011\outputs\tlfs\pgms\f-wf- spd.sas Output: f-wf-spd-irf-itts.rtf (31OCT11:17:43) Data: adeff

213 [CSR SG035-0003 - 11.4.4.2]

214 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-
35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

215 Data on file – Table: Follow-up Time for Patients Who were Censored on OS or PFS per IRF ITT Set - Source:

O:\Biostatistics\SGN-35\sg035-0003\maa120d_2011\outputs\tlfs\pgms\t-fu-pfs-irf.sas Output: t-fu-pfs-irf-itts.rtf (31OCT11:22:58) Data: adsl adeff

[216] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

[217] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

[218] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [219] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-
35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview) Updated the figure to replace "SGN-35" with "BV" (Brentuximab Veodtin).

[220] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [221] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

[222] CSR Table 15.3.1.37B

[223] [MAA: Module 1. Responses to Questions/EMEA/Clinical Response to Day 180 Second LoOI - Efficacy/Safety – Company Response to Agency Major Objection 1]

[224] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[225] [CSR SGN35-006 Part A – Listing 16.2.5.1] (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Efficacy and Safety/Uncontrolled studies/SGN35-006/Study Report
Appendix/Compliance Information)

[226] [CSR SGN35-006 Part A – Listing 16.2.4.2] (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Efficacy and Safety/Uncontrolled studies/SGN35-006/Study Report Appendix/Demographic Data)

[227] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 5.1 (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[228] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 4.1.1 Table 4.a (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[229] [2.7.3 LACG - 2.1.1.1]

[230] [CSR SG035-0004 - 11.2.1] 29-Nov-2011

[231] [CSR SG035-0004 - 11.2.2] 29-Nov-2011

[232] [CSR SG035-0004 - 11.2.3] 29-Nov-2011

[233] [CSR SG035-0004 - 12.1] 29-Nov-2011

[234] [CSR SG035-0004 - 11.4.1.1 Table 11-6] 29-Nov-2011

[235] [CSR SG035-0004 - 11.4.2.2] 29-Nov-2011

[236] [CSR SG035-0004 - 11.4.2.3] 29-Nov-2011

[237] [CSR SG035-0004 - 11.4.2.4 Table 11-10] 29-Nov-2011

[238] [CSR SG035-0004 - 11.4.4.1 Table 11-12] 29-Nov-2011

[239] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [240] [CSR SG035-0004 - 9.5.1.1] 29-Nov-2011

[241] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [242] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [243] [CSR SG035-

0004 - 11.4.4.4] 29-Nov-2011

[244] [CSR SG035-0004 - 11.4.1.1] 29-Nov-2011

[245] [CSR SG035-0004 – 11.4.1.1 Figure 11-3] 29-Nov-2011

[246] Data on file – Table: Follow-up Time for Patients ITT Set - Source: O:\Biostatistics\SGN- 35\sg035-0004\csr_final\outputs\tlfs\pgms\t-fu-irf.sas Output: t-fu-irf-itts.rtf (03OCT11:12:34) Data: deff, adsl, adrsir, adtumor

[247] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [248] [CSR SG035-0004 - 11.4.4.2] 29-Nov-2011

[249] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [250] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [251] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [252] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [253] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-
35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview) Updated the figure to replace "SGN-35" with "BV" (Brentuximab Veodtin).

[254] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

[255] Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-
35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview [256] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview) [257] [CSR SGN35-006 Part A – Listing 16.2.5.1] (Location: Galaxy Cabinets/SGN- 35/Clinical/Efficacy and Safety/Uncontrolled studies/SGN35-006/Study Report Appendix/Compliance Information)

[258] [CSR SGN35-006 Part A – Listing 16.2.4.2] (Location: Galaxy Cabinets/SGN-
35/Clinical/Efficacy and Safety/Uncontrolled studies/SGN35-006/Study Report Appendix/Demographic Data)

[259] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 5.1 (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[260] Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0) – Section 4.1.1 Table 4.a (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview)

[261] C25001 CSR Table 14.1.1.5

[262] C25001 CSR Table 14.1.1.2, Table 14.3.1.5, Table 14.1.1.3, Table 14.1.1.4

[263] C25001 CSR Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.4A, Table 14.3.1.5A, Table 14.3.1.8A

[264] C25001 CSR body

[265] C25001 CSR [11.8.1.2 and 11.8.1.3]

HOJA DE DATOS BÁSICOS DE LA EMPRESA HISTÓRICO DE REVISIÓN

Versión	Número de Rastreo	Categoría de Cambio	Describa el cambio (sin justificación del cambio) [Indique la sección y proporcione una declaración concisa de cambio]
1.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v1.0	N/A	Nuevo documento
2.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v2.0	N/A	Sección 1: Naturaleza y contenido del envase denotados como texto opcional. Sección 2: 'NOTA' proporcionar antecedentes sobre cantidades previas y posteriores a la reconstitución incluidas y descripción de las cantidades de excipientes incluidos. Sección 3: Información de estabilidad denotada como texto opcional (3.3). Sección 4: Se incluye una dosis de inicio más baja recomendada para pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática grave (4.2); Descripción de la neuropatía motora/sensorial de Grado 1 incluida en la Tabla 1 (4.2.4); Información sobre incompatibilidades indicadas como texto opcional y ampliadas (4.2.5); 'USP o equivalente' agregado para describir los diluyentes como texto opcional (4.2.5); volumen recomendado de diluyente eliminado (4.2.5). Sección 5: Subsección 'Infecciones serias y infecciones oportunistas añadida (5.2); Subsección de neutropenia actualizada para "Toxicidades Hematológicas" e incluye anemia, trombocitopenia, neutropenia febril y referencia cruzada a la modificación de la dosis (5.2); 'Inhibidor de P-gp' agregado para describir ketoconazol (5.3); la duración recomendada de anticoncepción femenina se actualizó a 6 meses (5.4), el título de la Tabla 2 se actualizó para aclarar las reacciones adversas informadas en los ensayos pivotales de fase 2 e incluir anemia, hiperglucemia y reacciones relacionadas con la infusión (5.5.1), infecciones serias e infecciones oportunistas y pancreatitis agudas añadidas a la subsección 'Reacciones Adversas Serias', información de anafilaxis modificada en la subsección Reacciones Relacionadas con la Infusión', subsección 'Hepatotoxicidad' añadida y neutropenia febril añadida a la subsección 'Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas' (5.5.1); declaración que aclara la ubicación de las reacciones adversas incluidas (5.5.2).

Declaración de confidencialidad
La información en este documento contiene secretos comerciales e información comercial que son privilegiados o confidenciales y no pueden divulgarse a menos que dicha divulgación sea requerida por la ley o los reglamentos aplicables. En cualquier caso, las personas a quienes se les divulga la información deben ser informadas de que la información es *privilegiada* o *confidencial* y no pueden ser reveladas por ellos. Estas restricciones a la divulgación se aplicarán igualmente a *toda* la información futura que se le proporcione, que se indica como *privilegiada* o *confidencial.*

			Sección 6: Las subsecciones "Insuficiencia renal" y "Insuficiencia hepática" se actualizaron para incluir los datos disponibles (6.2.7). *Note, que el formato menor y los cambios de consistencia en todo el documento no se detallaron anteriormente.*
3.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v3.0		Sección 2: 'NOTA' que proporciona antecedentes sobre las cantidades previas y posteriores a la reconstitución cambió a texto opcional. Sección 5: La necrólisis epidérmica tóxica (TEN) se agregó a la subsección existente "Síndrome de Stevens-Johnson" (SJS) en Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso (5.2). TEN añadido a la subsección "Reacciones Adversas Serias" dentro de Efectos Indeseables (5.5). Sección 8: Datos y figuras de PFS y OS actualizados (cuadros 5, 7 y figuras 2, 3, 5 y 6). Se realizaron análisis exploratorios intrahospitalarios para la FPS en comparación con la línea anterior más reciente de terapia. Número de pacientes que respondieron que recibieron un trasplante de células madre actualizado para la población sLACG. Datos de fase 1 y NPP para pacientes con HL recidivante y refractaria que no habían recibido un ASCT antes de recibir ADCETRIS agregado.
4.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v4.0		Sección 2: "Adcetris" reemplazado por "Adcetris" y descripción del agua como diluyente actualizado bajo texto opcional. Sección 4: Cambio de formato menor para fines de aclaración (4.2.5). Sección 5: Se han agregado subsecciones 'Toxicidad pulmonar' y 'Hepatotoxicidad' (5.2); El síndrome de Stevens-Johnson se agregó a la subsección "Reacciones Adversas Serias" (5.5.1). Sección 8: Se actualizaron las Figuras 3 y 8 para reemplazar "SGN-35" a "BV" en las subsecciones de "Linfoma de Hodgkin" y "Linfoma Sistémico de Células Grandes Anaplásico". Se han incorporado los siguientes cambios en base a los datos del Estudio de Fase 3 (SGN35-005):

Declaración de confidencialidad
La información en este documento contiene secretos comerciales e información comercial que son privilegiados o confidenciales y no pueden divulgarse a menos que dicha divulgación sea requerida por la ley o los reglamentos aplicables. En cualquier caso, las personas a quienes se les divulga la información deben ser informadas de que la información es *privilegiada* o *confidencial* y no pueden ser reveladas por ellos. Estas restricciones a la divulgación se aplicarán igualmente a *toda* la información futura que se le proporcione, que se indica como *privilegiada* o *confidencial.*

			Sección 4: Nueva declaración de indicación agregada (4.1); recomendación sobre el inicio y la duración del tratamiento en la población de estudio de fase 3 añadida (4.2). Sección 5: Resumen del perfil de seguridad actualizado (5.5.1); Neuropatía motora periférica incluida como reacción adversa más frecuente (5.5.1); El título de la tabla 2 se actualizó para incluir el ensayo clínico de fase 3 (SGN35-005) (5.5.1); El dolor abdominal y el peso disminuyeron agregados a la Tabla 2 (5.5.1); frecuencias de neuropatía motora periférica, estreñimiento, artralgia y escalofríos actualizados a muy frecuentes en la Tabla 2 (5.5.1); nota al pie debajo de la Tabla 2 actualizada (5.5.1); neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, cefalea y náuseas añadidas a la subsección "Reacciones Adversas Serias" (5.5.1); Las subsecciones 'reacciones a la infusión', 'Discontinuaciones', 'Modificaciones de la dosis', 'Inmunogenicidad' se actualizaron para incluir los datos del estudio de fase 3 en paralelo con los datos de los estudios de la fase 2 (5.5.1). Sección 8: La subsección 'lEnfermedad de Hodgkin' se dividió en 'Estudio SG035-0003' (estudio de fase 2) y 'Estudio SGN35-005' (estudio de fase 3); Resumen del estudio de fase 3 incluido en la subsección 'Estudio SGN35-005'; Tabla 6 que representa el resumen de las características basales del paciente y la enfermedad en el estudio de fase 3 y la Tabla 7 que representa los resultados de la eficacia del estudio de fase 3 incluidos en la subsección "Estudio SGN35-005"; Figura 4 representa PFS según el IRF (Adcetris vs. Placebo) y la Figura 5 representa la PFS por investigador (Adcetris vs. Placebo) incluido en la subsección 'Estudio SGN35-005'; información relacionada con análisis de grupos preespecificados, análisis interinos de Supervivencia general (SG) y Calidad de vida (CdV) agregados a la subsección 'Estudio SGN35-005'; números de tabla y figura actualizados en toda la subsección, según sea necesario.
5.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v5.0		Sección 4: Recomendación de dosificación para el retratamiento de pacientes con HL recidivante o refractario o sLACG agregado (4.2). Sección 5: Sub-sección de “Toxicidad Pulmonar” actualizada para incluir información adicional (5.2); Subsección “Neuropatía periférica” actualizada para reflejar los datos del estudio de retratamiento (5.2); Sub-sección 'Complicaciones Gastrointestinales' agregada (5.2); Subsección 'Hepatotoxicidad' actualizada para incluir información adicional (5.2); Se definieron los estudios pivotales de fase 2 y fase 3 (5.5.1); Resumen del perfil de seguridad actualizado con la información del estudio de retratamiento (5.5.1); Las reacciones adversas más frecuentes se actualizaron cuando se observó tos ≥20% solo en el estudio de fase 3 (SGN35-005) (5.5.1); las subsecciones Discontinuaciones

Declaración de confidencialidad

La información en este documento contiene secretos comerciales e información comercial que son privilegiados o confidenciales y no pueden divulgarse a menos que dicha divulgación sea requerida por la ley o los reglamentos aplicables. En cualquier caso, las personas a quienes se les divulga la información deben ser informadas de que la información es *privilegiada* o *confidencial* y no pueden ser reveladas por ellos. Estas restricciones a la divulgación se aplicarán igualmente a *toda* la información futura que se le proporcione, que se indica como *privilegiada* o *confidencial.*

			y modificaciones de dosis actualizadas para reflejar los datos actualizados de la fase 2 (5.5.1); Se agregó una nueva subsección 'Retratamiento' (5.5.1). Sección 8: Se agregó una nueva subsección 'Estudio SGN35-006 (Estudio de retratamiento)' a las secciones existentes de Enfermedad de Hodgkin y Linfoma Sistémico de Células Grandes Anaplásico; Resumen del estudio de retratamiento, resultados primarios de eficacia: Tasa de respuesta objetiva (ORR) que incluye la respuesta completa (CR) y la respuesta parcial (PR) y la duración de la respuesta agregada a las subsecciones del estudio SGN35-006 (Estudio de retratamiento) bajo Enfermedad de Hodgkin y secciones de y Linfoma Sistémico de Células Grandes Anaplásico.
6.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v6.0		Sección 4: Indicación y Posología agregadas para LCCT. Sección 5: Listado de Reacciones Adversas más frecuentes cambiadas de ≥20% a ≥10%. Tabla 2 (Reacciones Adversas) se actualizó para reflejar el cambio en las frecuencias. Los datos de seguridad combinados se incorporan en las Discontinuaciones y las Modificaciones de Dosis. Descripción de la sección Reacciones Adversas seleccionadas simplificada con una referencia a la Sección (5.2) Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso se eliminó el último párrafo de Inmunogenicidad. (5.5.1). Sección 6.0: Información geriátrica de PK añadida (6.2.7). Sección 8.0: (1) Resumen de datos en pacientes con HL que no son candidatos para trasplante de células madre (SCT) agregados a una nueva subsección 'C25007'; (2) análisis de subgrupos, información de OS y QoL hecha opcional dentro de la subsección 'Estudio SGN35-005'; (3) 5 años de información del sistema operativo agregado a la subsección 'Estudio SG035-0004'; (4) resumen del estudio de Fase 3 incluido en la nueva subsección 'Estudio C25001'; La Tabla 10 representa las características basales del paciente y la enfermedad y la Tabla 11 que representa los resultados de eficacia en pacientes con LCCT agregados en la subsección 'C25001'
7.0	ADCETRIS-CCDS-ENG-v7.0		Sección 4: Se agregaron recomendaciones de indicación (4.1) y posología (4.2) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL avanzada en combinación con quimioterapia. Ambas secciones también se reorganizaron por indicación (FL HL, HL en riesgo de recaída o progresión,

Declaración de confidencialidad
La información en este documento contiene secretos comerciales e información comercial que son privilegiados o confidenciales y no pueden divulgarse a menos que dicha divulgación sea requerida por la ley o los reglamentos aplicables. En cualquier caso, las personas a quienes se les divulga la información deben ser informadas de que la información es *privilegiada* o *confidencial* y no pueden ser reveladas por ellos. Estas restricciones a la divulgación se aplicarán igualmente a *toda* la información futura que se le proporcione, que se indica como *privilegiada* o *confidencial.*

			r/r HL, r/r sLACG y LCCT) y por monoterapia y terapia de combinación en algunos casos. Nueva subsección para pacientes "ancianos" también se agregó a Posología (4.2.5). Sección 5: 'Subsección de Neuropatía Periférica 'actualizada para aclaraciones menores (5.2). Subsección 'Toxicidad hematológica' actualizada para recomendar la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes con FL HL (5.2). Información general sobre los agentes de quimioterapia agregados a la sección de Interacciones (5.3). Sección 'Efectos Indeseables' actualizada para incluir datos de seguridad en FLHL (es decir, terapia de combinación) (5.5). Sección 6: Los datos PK del estudio FL de HL se agregaron en la subsección 'Terapia Combinada' (6.2.2). Subsección 'Ancianos' actualizada para reflejar los pacientes estudiados en la terapia combinada y la conclusión general (6.2.7). Sección 8: Se agregó una nueva subsección, "Estudio C25003" al Enfermedad de Hodgkin existente, que incluye una descripción del estudio, tabla de las características basales de la enfermedad, criterio de valoración primario (PFS modificado) en formato de texto, tabla y curva KM, resumen de variables secundarias, diagrama de bosque que muestra análisis de subgrupos preespecificados para mPFS, declaración resumida para QoL y un resumen de los análisis post hoc en pacientes con FLL avanzado con enfermedad en estadio IV y enfermedad extraganglionar. Sección también reorganizada por indicación.

Declaración de confidencialidad
La información en este documento contiene secretos comerciales e información comercial que son privilegiados o confidenciales y no pueden divulgarse a menos que dicha divulgación sea requerida por la ley o los reglamentos aplicables. En cualquier caso, las personas a quienes se les divulga la información deben ser informadas de que la información es *privilegiada* o *confidencial* y no pueden ser reveladas por ellos. Estas restricciones a la divulgación se aplicarán igualmente a *toda* la información futura que se le proporcione, que se indica como *privilegiada* o *confidencial.*