



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y FORMA FARMACÉUTICA

Nombre del Medicamento

Adcetris®, 50 mg^{3, 4} polvo para concentrado de solución para infusión^{1, 2}

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Brentuximab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido a CD30 (inmunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante producido por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino) que está unido de manera covalentemente al agente antimicrotubular monometilauristatina E (MMAE).^{7, 8}

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de brentuximab vedotina^{9, 10}

Cada ml contiene 5 mg de brentuximab vedotina, después de la reconstitución.^{11, 10} Polvo para concentrado para solución para infusión.^{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 CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

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

Vial de producto de Adcetris® reconstituido:

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado por 24 horas a 2 – 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución del vial.^{15, 18}

Bolsa de infusión con producto de Adcetris® diluido:

La estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida se ha demostrado durante 24 horas a 2 - 8 °C cuando la dilución ocurre inmediatamente después de reconstituir el producto. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución del vial.^{15, 18}



3.3 INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

3.4 INFORMACIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Colombia S.A.S.
Bogotá, Colombia

4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

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

Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de células T (LPCT) con expresión de CD30+ previamente no tratado.²⁷

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 (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbacina [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).³¹

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte de un factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).^{31, 32}

Consulte la información del producto para los agentes de quimioterapia que se administran 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.^{34,35}



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

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).³⁶

LPCT sin tratamiento previo

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en 6 a 8 ciclos (ver Estudios Clínicos).^{37, 38}

Se recomienda profilaxis primaria con soporte de un factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comienzan con la primera dosis (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).³⁹

Ver la información del producto de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® para el tratamiento de pacientes con LPCT sin tratamiento previo.

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.^{40, 41, 42}

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).^{34, 43}

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.^{44, 45, 46}

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).^{34, 47}

LCCT

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.^{48, 49}

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.⁵⁰

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.⁵¹

Los pacientes con r / r LH o sLACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos.³⁵ Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).⁵²

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.⁵³

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 la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sea > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.⁵⁴



Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).⁵⁵

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).⁵⁶

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en FARMACOCINÉTICA y en ESTUDIOS CLÍNICOS.

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 Y/O DESCONTINUACIÓN DE LA DOSIS

Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia.^{57, 58}
Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.^{57, 58, 59, 60, 61}

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

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía motora, neuropatía sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación

Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de los reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria)	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a ≤ grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

* Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; 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 Ver la Tablas 3 y 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.^{57, 62, 63}

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE*])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ <LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen ^b . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad

^a Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos

^b Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAEa])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ , <LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ , <1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L) Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ , <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ , <0,5 x 10 ⁹ /L)	<u>Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen.</u> <u>Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.</u>

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad;



NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

^a Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

4.2.5 Instrucciones para la reconstitución

Precauciones generales:

Seguir la técnica aséptica apropiada durante el manejo de Adcetris®.^{64, 65}

Las medidas de seguridad recomendadas para el manejo y preparación incluyen ropa protectora, guantes y cabinas de bioseguridad con flujo laminar vertical.^{66 (3)}

Los viales de Adcetris® son envases de un solo uso. Cualquier vial parcialmente usado o soluciones para dosificación diluidas se deben desechar mediante procedimientos institucionales apropiados de eliminación de medicamentos.^{66, 67}

Determinación de la dosis⁶⁶ (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN)

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

a) $(1,8 \text{ mg/kg}) \times \text{peso del paciente en kg} = \text{dosis en mg}$

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

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

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

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

a) $(1,2 \text{ mg/kg}) \times \text{peso del paciente en kg} = \text{dosis en mg}$

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

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

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

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de 50 mg de un solo uso se debe reconstituir únicamente en 10,5 ml de Agua para Inyectables*. Dirigir el chorro hacia la pared del vial y no directamente en el aglomerado. Girar 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 se debe inspeccionar visualmente en busca de material particulado o decoloración. Si se observa alguna decoloración o material particulado, la solución reconstituida se debe desechar. 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; desechar cualquier porción sobrante en el vial que no se utilice.^{64, 65, 66, 67, 68}

Preparación de la solución de infusión



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

No se conocen incompatibilidades entre Adcetris® y las bolsas de cloruro de polivinilo, etileno-acetato de vinilo (EVA), poliolefina, polietileno (PE) o polipropileno (PP).^{64, 65, 68}

La cantidad apropiada de Adcetris® reconstituido se retirará del (delos) vial(es) y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio para inyección al 0,9%, para lograr una concentración final de 0,4 a 1,8 mg/ml de brentuximab vedotina. Adcetris® ya reconstituido también se puede diluir en dextrosa al 5 % en agua (D5W), o en solución de lactato de Ringer.^{66, 67}

Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris®. NO AGITAR. El exceso de agitación puede causar la formación de agregados.^{66, 67}

No agregar otros medicamentos al equipo de infusión IV o a la solución para infusión de Adcetris® preparada. 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.^{66, 67}

Después de la dilución, perfundir la solución de Adcetris® inmediatamente a la velocidad de infusión recomendada, o almacenar la solución a 2 - 8 °C (NO CONGELAR) y utilizarla dentro de un lapso de 24 horas.^{66, 67}

El tiempo total de almacenamiento de la solución desde la reconstitución hasta el momento de la infusión no debe exceder las 24 horas.⁶⁶

*Aguar *estéril* para inyectables (*sin conservantes*).

5 INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

5.1 CONTRAINDICACIONES

Uso combinado de bleomicina y Adcetris® debido a toxicidad pulmonar.⁶⁹

5.2 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Leuco encefalopatía multifocal progresiva

La infección por virus JC (JCV) que produce leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado PML 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 mortal.^{70, 71}

Los signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para cualquier caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética cerebral con realce de gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo en búsqueda de ADN de JCV mediante reacción en cadena de la polimerasa o biopsia cerebral en búsqueda de evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.^{70, 71}

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).^{70, 71}

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluida neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con desenlaces mortales, en pacientes que reciben 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 recibir el tratamiento adecuado. Considere retener la dosificación de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora de los síntomas.^{72, 73}

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis/choque séptico



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

(incluidos los desenlaces mortales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento en cuanto a la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.⁷⁴

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión 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 el manejo médico adecuado. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser pre-medicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofén), un antihistamínico y un corticosteroide.^{75, 76}

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, discontinuar inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Existen datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.⁷⁵

Neuropatía periférica

Adcetris® puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron 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 la discontinuación de su uso (consultar 'Sección de Modificación de la dosis'). El aplazamiento de la dosis o una reducción subsiguiente o discontinuación de Adcetris® parecieron mitigar la neuropatía.^{77, 78, 79, 80, 81, 82}

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 en el tratamiento con Adcetris®. Se deben monitorear los recuentos sanguíneos totales antes de la administración de cada dosis de Adcetris®. Se debe vigilar de cerca la aparición de fiebre en los pacientes. Si se desarrolla neutropenia Grado 3 o 4, manéjese según se requiera mediante modificación o discontinuación de la dosis (ver MODIFICACIÓN DE DOSIS Y / O DESCONTINUACIÓN DE DOSIS).^{83, 84}

En el tratamiento de pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo o LPCT sin tratamiento previo, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que inician la primera dosis.^{85, 86, 87}

Hiperglucemia

La hiperglucemia se ha notificado en los ensayos clínicos con Adcetris® y se presenta con una mayor frecuencia en pacientes con diabetes o un índice de masa corporal elevado. Si se desarrolla hiperglucemia, controlar la glucemia del paciente y administrar tratamiento antidiabético, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumores 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.⁸⁹

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 desenlaces mortales. Si ocurre SJS o TEN, discontinuar Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada.^{89, 90}

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluida la obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces mortales, en pacientes tratados con Adcetris®. Se reportaron algunos casos de perforaciones gastrointestinales en pacientes con



afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de síntomas gastrointestinales nuevos o de empeoramiento de los mismos, realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.⁹¹

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, incluidos desenlaces mortales. Las enfermedades hepáticas, comorbilidades y los medicamentos concomitantes preexistentes 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 discontinuación de Adcetris® (ver EFECTOS INDESEABLES).^{92, 93}

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver EMBARAZO Y LACTANCIA).^{94, 95}

5.3 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La coadministración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4 y P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP3A4 e inhibidores de P-gp de forma concomitante con Adcetris®, deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.⁹⁶

La coadministración de Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP 3A4, 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 inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.^{97, 98}

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 medicamentos que metabolizan las enzimas CYP3A4 (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).⁹⁹

Doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina fueron similares a las de la monoterapia.¹⁰⁰

La administración concomitante de Adcetris® no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbacina.¹⁰¹

Ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona

Las características farmacocinéticas séricas y plasmáticas de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona fueron similares a las de la monoterapia.¹⁰²

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 tratamiento con Adcetris®. Las mujeres en edad reproductiva deben ser advertidas de no quedar embarazadas mientras toman este medicamento y deben utilizar métodos eficaces para prevenir el embarazo desde el inicio del tratamiento con Adcetris®, y deben continuar durante 6 meses después de la última dosis de Adcetris®. Si la paciente queda embarazada mientras toma Adcetris®, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.^{103, 104, 105}

Se estudiaron los efectos de Adcetris® sobre el desarrollo embrionario en ratas hembras embarazadas.¹⁰⁶ El nivel sin efecto adverso observado de Adcetris® cuando se administra a ratas preñadas fue de 1 mg/kg/dosis.^{103, 104,}

No se sabe si el uso de Adcetris® afectará la espermatogénesis en seres humanos. En estudios no clínicos, Adcetris® resultó en toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la última administración de la dosis.¹⁰⁷ Por lo tanto, debido a este riesgo potencial, se debe aconsejar a los hombres 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).¹⁰⁸

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 procedentes de Adcetris® en lactantes, debe tomarse una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de Adcetris® para la madre.¹⁰⁹

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, sLACG y LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y neutropenia.¹¹⁰

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12 % de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves únicas al medicamento fue $\leq 1\%$.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados nuevamente con Adcetris® (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, que presentó 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 Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.¹¹¹

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® (doxorrubicina, vinblastina y dacarbicina [AVD]; o ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona [CHP]) para el tratamiento de pacientes con LH sin tratamiento previo, o LPCT sin tratamiento previo, respectivamente, consultar la información del producto.

En los estudios de Adcetris® como terapia de combinación en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y en 223 pacientes con LPCT sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia y disminución de peso.¹¹³

En los estudios de Adcetris® como terapia de combinación se presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (5 %), neutropenia (3 %), neumonía (2 %) y sepsis (2 %).¹¹⁵ Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).¹¹⁷

Las reacciones adversas de Adcetris® se enuncian según la Clase de Órganos y Sistemas y Término Preferente del MedDRA (ver Tabla 5). Dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas aparecen en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 5. Reacciones adversas de Adcetris®^{118, 120}

Clase de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones ^a , Infección de las vías respiratorias superiores	Infecciones ^a , Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuentes		Disminución del apetito
Frecuentes	Hiper glucemia	Hiper glucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora ^a , mareos
Frecuentes	Mareos	
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada, alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción ^a , prurito	Alopecia, sarpullido ^a
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, <u>mialgia</u> , dolor de espalda
Frecuentes	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión ^a	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la Infusión ^a , escalofríos
Poco frecuentes	Reacciones relacionadas con la extravasación ^c	
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

a Representa la agrupación de términos preferentes

b No se informó necrólisis epidérmica tóxica en el contexto de la terapia de combinación.

c Reacciones locales que inducen enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, ampollas o desprendimiento.



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 (incluidos desenlaces mortales)
- Toxicidad pulmonar (incluidos desenlaces mortales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluidos desenlaces mortales)¹²⁷
- Reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia^{128, 129}
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas, incluida neutropenia febril
- Hiperglucemia
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluidos desenlaces mortales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos desenlaces mortales)
- Hepatotoxicidad (incluidos desenlaces mortales)¹³⁰

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluidos desenlaces mortales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.¹³¹

Descontinuaciones

Monoterapia

Eventos adversos condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 24 % de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.¹³² Quince por ciento de los pacientes discontinuaron debido a neuropatía periférica.¹³³ Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia.¹³⁴

Terapia de Combinación

En los estudios de Adcetris® en terapia combinada, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de uno o varios medicamentos del estudio en el 10 % de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la administración de uno o más medicamentos del estudio en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial (5 %).¹³⁸

Modificaciones de la dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos de la dosis en 14 % de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.¹³⁹

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en 15 % de los pacientes.¹⁴⁰

Terapia de Combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 19 % y 7 % de los pacientes, respectivamente.¹⁴¹ El dos por ciento de los pacientes requirió una reducción en la dosis de uno o más medicamentos del estudio para neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.¹⁴³

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis de uno o más



medicamentos del estudio en 1 % de los pacientes.¹⁴⁴ La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 17 % de los pacientes.¹⁴⁶

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes se sometieron a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo de electro quimioluminiscencia 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 cuyos resultados de los análisis arrojaron resultados positivos o negativos de forma transitoria.^{147, 148, 149, 150, 151, 152}

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®.^{147, 148, 149, 150}

5.5.2 Experiencia posterior a la comercialización

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 al paciente de cerca en busca de reacciones adversas, especialmente neutropenia, y se debe administrar tratamiento de soporte (ver ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).¹⁵³

5.8 OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

N/A

6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

6.1.1 Grupo farmacoterapéutico (código ATC) para productos internacionales, y Clase Farmacológica para el producto en EE. UU.

Clase farmacológica: conjugado de fármaco y anticuerpo 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 agente antineoplásico que origina la muerte celular apoptótica selectivamente 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 sola especie activa definida, MMAE, se libera mediante escisión proteolítica. La unión de



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

MMAE a 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 CD30.¹⁵⁴

No se han excluido contribuciones al mecanismo de acción por otras funciones asociadas al anticuerpo.¹⁵⁴

6.1.3. Efectos farmacodinámicos

Generales

No se han identificado relaciones farmacodinámicas primarias.^{155, 156}

Electrofisiología Cardíaca

De los 52 pacientes que recibieron 1,8 mg/kg de Adcetris® cada 3 semanas como parte de un estudio abierto de un solo brazo, multicéntrico de seguridad cardíaca en fase 1, cuarenta y seis (46) pacientes con neoplasias malignas hematológicas que expresan CD30 fueron evaluables. El objetivo primario fue evaluar el efecto de brentuximab vedotina en la repolarización ventricular cardíaca y el análisis predefinido primario fue el cambio en QTc desde el inicio hasta múltiples puntos temporales en el ciclo 1.^{156, 157}

El intervalo de confianza (IC) superior del 90 % fue <10 mseg en cada uno de los puntos temporales posteriores al inicio del ciclo 1. Estos datos indican la ausencia de una prolongación de QT clínicamente relevante debida a brentuximab vedotina administrado a una dosis de 1,8 mg/kg en pacientes con neoplasias malignas que expresan CD30.¹⁵⁸

6.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

6.2.1 Introducción general

La farmacocinética de Adcetris® se evaluó en estudios de fase 1 y en un análisis de farmacocinética poblacional de datos de 314 pacientes.¹⁵⁹

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 en el punto temporal de muestreo más cercano al final de la infusión. Se observó una disminución multi exponencial 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 múltiples dosis de Adcetris®, ADC en fase estable se logró antes de los 21 días, en consonancia con la estimación de la semivida terminal. Se observó una acumulación mínima (o no acumulación en absoluto) de ADC con dosis múltiples en cada régimen de 3 semanas.¹⁶⁰

La eliminación de MMAE fue limitada por su velocidad de liberación a partir del 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.¹⁶¹

Terapia de Combinación

La farmacocinética de Adcetris® en combinación con AVD se evaluó en un único estudio de fase 3 en 661 pacientes (C25003). El análisis de farmacocinética poblacional indicó que la farmacocinética de Adcetris® en combinación con AVD era consistente con la de la monoterapia.¹⁶²

Después de dosis múltiples, infusión intravenosa de 1,2 mg/kg de Adcetris® cada dos semanas, se observaron concentraciones séricas máximas de ADC cerca del final de la infusión y la eliminación mostró una disminución multi exponencial, con una t_{1/2z} de aproximadamente 4 a 5 días. Las concentraciones plasmáticas máximas de



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

MMAE se observaron aproximadamente 2 días después del final de la infusión, y exhibieron un declive mono exponencial con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 3 a 4 días.¹⁶³

Después de dosis múltiples, infusión intravenosa de 1,2 mg/kg de Adcetris® cada dos semanas, las concentraciones mínimas en fase estable de ADC y MMAE se alcanzaron antes del Ciclo 3. Una vez que se alcanzó la fase estable, la PK de ADC no pareció cambiar con el tiempo. La acumulación de ADC (según la evaluación mediante el AUC14D entre el Ciclo 1 y el Ciclo 3) fue de 1,27 veces. La exposición de MMAE (según la evaluación mediante el AUC14D entre el Ciclo 1 y el Ciclo 3) pareció disminuir con el tiempo en aproximadamente un 50 %.¹⁶⁴

La farmacocinética de Adcetris® en combinación con CHP se evaluó en un único estudio de fase 3 en 223 pacientes (SGN35-014). Después de una infusión IV de dosis múltiples con 1,8 mg/kg de Adcetris® cada 3 semanas, la farmacocinética de ADC y MMAE fue similar a la de la monoterapia.¹⁶⁵

6.2.3 Distribución

In vitro, la unión de MMAE a proteínas plasmáticas séricas humanas varió de 68 a 82 %. Es poco probable que MMAE desplace o sea desplazado por fármacos altamente unidos a proteínas. In vitro, MMAE fue sustrato de P-gp y no un inhibidor fuerte de P-gp.¹⁶⁶

En seres humanos, el volumen medio de distribución en fase estable fue de aproximadamente 6 a 10 L para ADC.¹⁶⁷

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. Los datos in vitro indican que el metabolito de MMAE que se produce es principalmente a través de la oxidación por CYP3A4/5. Los estudios in vitro en los cuales se emplean microsomas hepáticos humanos indican que MMAE inhibe CYP3A4/5 pero no otras isoformas. MMAE no indujo ninguna enzima importante de CYP450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.^{168, 169}

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 % de 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 inalterado.¹⁷⁰

6.2.7 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pedriátrico

La farmacocinética de ADC y MMAE después de una dosis intravenosa de ADCETRIS® se evaluó en un estudio de fase 1/2 en 36 pacientes pediátricos (edad de 7 a 17 años) con LH o sLACG recidivante o refractario (consultar 'Estudios clínicos' [<Número de sección>]). Después de la infusión de dosis múltiples IV de 1,4 mg/kg o 1,8 mg/kg administrados cada 3 semanas, las propiedades farmacocinéticas de ADC y MMAE fueron consistente con las observadas en adultos. Con una dosificación normalizada según el peso corporal, la exposición a ADC y MMAE en adolescentes (de 12 a 17 años) parecía ser comparable con la exposición en adultos, sin embargo, se observó una tendencia para exposiciones más bajas en niños (edad de 7 a 11 años) con pesos corporales menores. Las medianas de las exposiciones a ADC y MMAE en adolescentes fueron aproximadamente un 3 % inferiores y un 13 % superiores, respectivamente, mientras que las medianas de las exposiciones a ADC y MMAE en niños fueron

de aproximadamente 14 % y 53 % menores, respectivamente, al compararlas con las de pacientes adultos.¹⁷³

Adultos mayores

La farmacocinética poblacional de brentuximab vedotina como monoterapia se examinó a partir de varios estudios de monoterapia, incluidos datos de 380 pacientes de hasta 87 años (34 pacientes ≥ 65 - <75, y 17 pacientes ≥ 75 años de edad). Además, se examinó la farmacocinética poblacional de brentuximab vedotina en combinación con AVD, incluidos los datos de 661 pacientes de hasta 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.^{174, 175}

Insuficiencia renal

Un estudio evaluó la farmacocinética de Adcetris® y de 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.¹⁷⁶

Insuficiencia hepática

Un estudio evaluó la farmacocinética de Adcetris® y de 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.¹⁷⁷

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.¹⁷⁸

Mutagenicidad

La mutagenicidad de MMAE fue negativa en un ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) y en el ensayo de mutación directa de linfoma de ratón. El estudio *in vivo* de micronúcleos 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.^{179, 180}

Deterioro de la fertilidad

No se han estudiado los efectos de Adcetris® en la fertilidad humana femenina y masculina. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad por dosis repetidas en ratas indican el potencial de brentuximab vedotina para deteriorar la función reproductiva masculina y la fertilidad. Se observó atrofia y degeneración testicular en un estudio de 4 semanas en ratas^{181, 182, 183} cuando se administró brentuximab vedotina semanalmente en dosis intravenosas de 5¹⁸⁴ o 10 mg/kg.¹⁸⁵ Estos cambios fueron parcialmente reversibles después de un período sin tratamiento de 16 semanas.^{181, 182}

8 ESTUDIOS CLÍNICOS

8.1 Linfoma de Hodgkin

8.1.1 Estudio C25003

La eficacia y la seguridad de Adcetris® se evaluaron en un ensayo aleatorizado, abierto, de 2 brazos, multicéntrico



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

en 1334 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbacina [D] [AVD]). Todos los pacientes tenían LH que expresaba CD30. Sesenta y dos por ciento de los pacientes tenían afectación en sitio extraganglionar. De los 1334 pacientes, 664 pacientes se aleatorizaron al brazo con Adcetris® + AVD y 670 pacientes se aleatorizaron al brazo con ABVD (doxorrubicina [A], bleomicina [B], vinblastina [V] y dacarbacina [D]) y se estratificaron según la región y el número de factores de riesgo del Proyecto Internacional de Factores Pronósticos (IPFP). Los pacientes se trataron con 1,2 mg/kg de Adcetris® administrado como 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 6 proporciona un resumen de las características iniciales del paciente y de la enfermedad.¹⁸⁶

Tabla 6: Resumen de las Características iniciales del Paciente y de la Enfermedad en el estudio de fase 3 en pacientes con LH Avanzado sin tratamiento previo¹⁸⁷

Características del Paciente	Adcetris® + AVD N = 664	ABVD N = 670
<i>Mediana de Edad (rango)</i>	<i>35 años (18-82)</i>	<i>37 años (18-83)</i>
<i>Pacientes ≥ 65 años n (%)</i>	<i>60 (9)</i>	<i>62 (9)</i>
<i>Género, n (%)</i>	<i>378M (57)</i>	<i>398M (59)</i>
	<i>286F (43)</i>	<i>272F (41)</i>
<i>Estado ECOG, n (%)</i>		
<i>0</i>	<i>376 (57)</i>	<i>378 (57)</i>
<i>1</i>	<i>260 (39)</i>	<i>263 (39)</i>
<i>2</i>	<i>28 (4)</i>	<i>26 (4)</i>
<i>Ausente</i>	<i>0</i>	<i>2</i>

Características de la Enfermedad

Tiempo medio desde el diagnóstico de LH hasta la primera dosis *0,92 mes (0,1-21,4)* *0,89 mes (0,0-81,4)*
(rango)

Estadio de la Enfermedad^a en el diagnóstico inicial de LH, n (%)

III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
No aplica	1 (<1)	1 (<1)
Ausente	0	2 (<1)
Afectación Extraganglionar en el momento del diagnóstico, n (%)	411 (62)	416 (62)
Factores de riesgo de 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 o de ingreso al estudio, n (%)	14 / (22)	151 (23)
Síntomas B ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^aSegún esta difcación Ann Arbor

^bIPFP = Proyecto Internacional de Factores Pronósticos

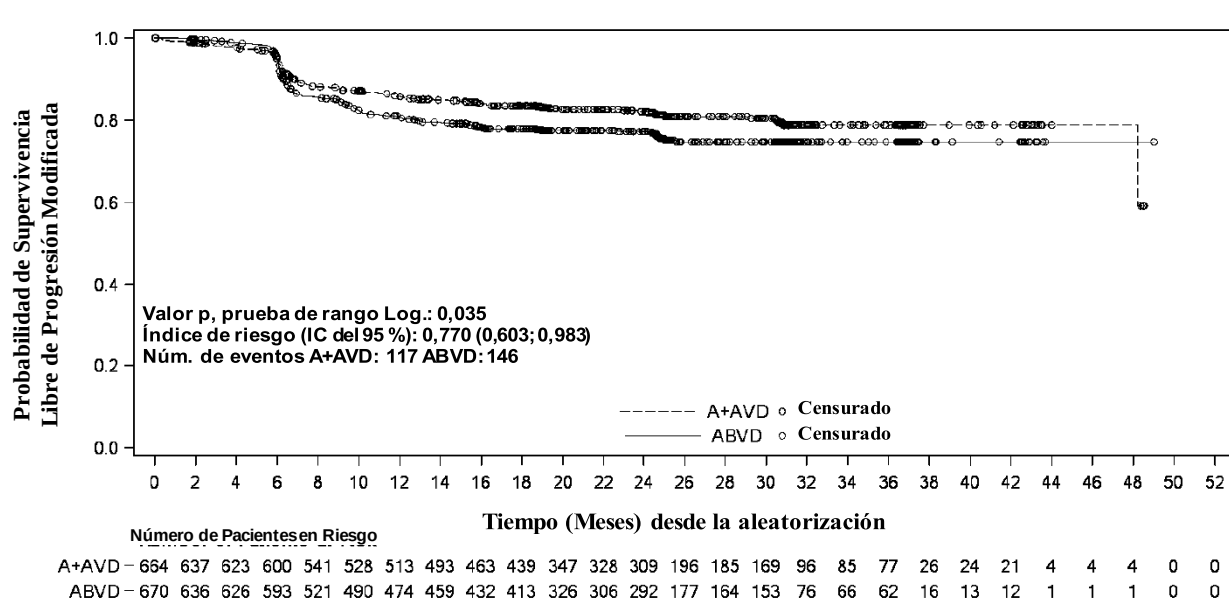
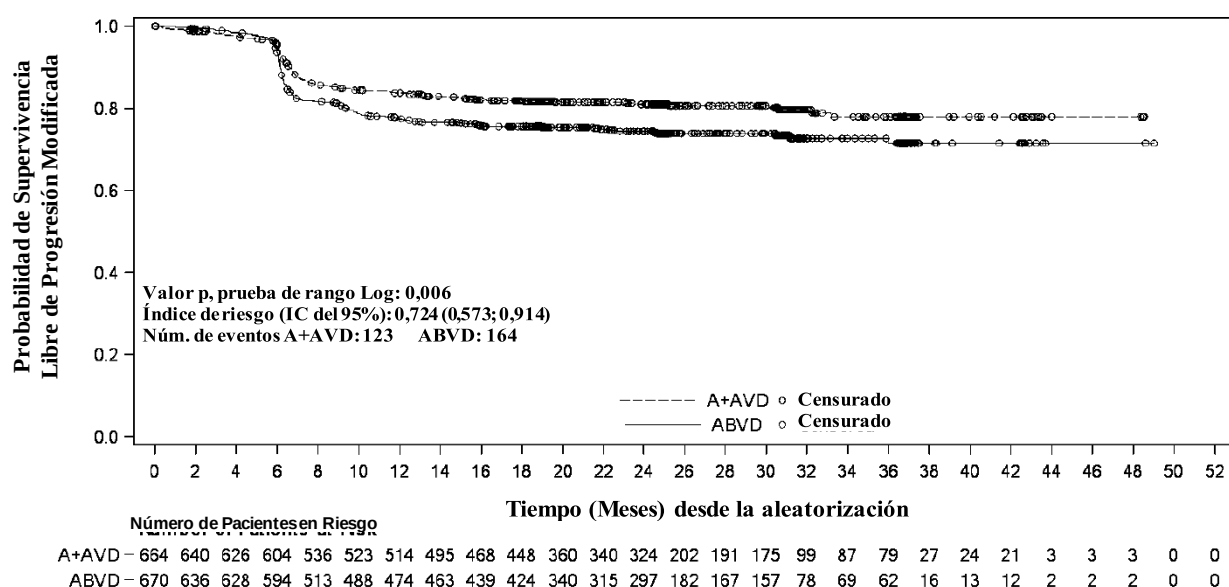
El criterio de valoración primario en el Estudio C25003 fue PFS modificada según IRF, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, muerte o evidencia de no CR después de la finalización de la terapia de primera línea según un centro de revisión independiente (IRF), seguido por terapia anticancerosa posterior. El momento del evento modificado fue la fecha del primer análisis de PET posterior a la finalización de la terapia de primera línea que demuestra la ausencia de CR, definida como puntuación de Deauville ≥ 3 . La mediana de mPFS según evaluación de IRF no era estimable para ninguno de los brazos de tratamiento. Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la PFS modificada para Adcetris® + AVD, con un valor p bilateral de 0,035 en base a 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 % del riesgo de eventos de PFS modificados para Adcetris® + AVD versus ABVD. La Tabla 7 proporciona los resultados de eficacia para la PFS modificada y la supervivencia global (OS).¹⁸⁸

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con LH Avanzado sin tratamiento previo que recibieron 1,2 mg/kg de Adcetris® + AVD los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días^{189, 190}

	Adcetris® + AVD N=664	ABVD N=670	Índice de Riesgo Estratificado
Supervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Según el IRF^a			
Número de eventos (%) mPFS ^a estimado a los 2 años (%)	117 (18) 82,1 (IC 95 % [78,8; 85,0])	146 (22) 77,2 (IC 95 % [73,7; 80,4])	0,77 (IC 95% [0,60; 0,98]) Prueba de rango logarítmico estratificada Valor p =0,035
Supervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Según el Investigador			
Número de eventos (%) mPFS ^a estimado a los 2 años (%)	123 (19) 81 (IC 95% [77,6; 83,9])	164 (24) 74,4 (IC 95% [70,7; 77,7])	0,72 (IC 95% [0,57; 0,91])
Supervivencia Global^b			
Número de Muertes (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC 95% [0,45; 1,18]) Valor p=0,199

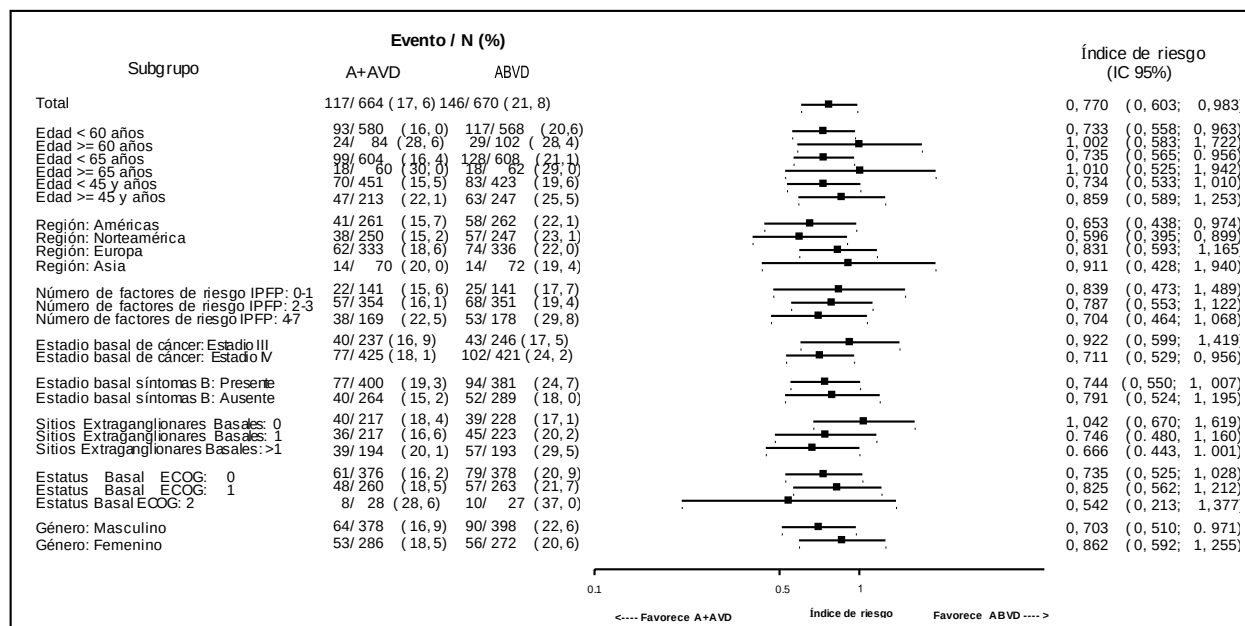
^a En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento para ambos brazos fue de 24,6 meses

^b Datos de un análisis de OS provisional

Figura 1: Supervivencia Libre de Progresión Modificada según IRF (Adcetris® + AVD vs. ABVD)¹⁹¹

Figura 2: Supervivencia Libre de Progresión Modificada según Investigador (Adcetris® + AVD vs. ABVD)¹⁹²


Otros criterios de valoración secundarios de eficacia, incluida la tasa de CR y la ORR al final del régimen de aleatorización, tasa de CR al final de la terapia de primera línea y tasa de negatividad en los análisis PET al final del ciclo 2, duración de la respuesta (DOR), duración de la remisión completa (DOCR), supervivencia libre de enfermedad (DFS) y supervivencia libre de eventos (EFS) tuvieron tendencia a favor de Adcetris® + AVD.¹⁹³ Se realizaron análisis de subgrupos previamente especificados 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 3.¹⁹⁴

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



Aproximadamente menos de un tercio de los pacientes tratados con Adcetris® + AVD recibieron quimioterapia de rescate posterior (n=66), y quimioterapia en dosis altas y trasplante (n = 36) en comparación con los tratados con ABVD (n=99 y n=54, respectivamente).¹⁹⁵

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.¹⁹⁶

Análisis de Subgrupos Post-hoc

Los subgrupos que incluyeron pacientes con enfermedad estadio IV y ≥ 1 sitio(s) extraganglionar(es) presentaron un mayor beneficio clínico según la mPFS en comparación con la población ITT general. Los resultados de los análisis post hoc en pacientes con enfermedad en estadio IV y afectación extraganglionar se muestran en la Tabla 8.¹⁹⁷

Tabla 8: Resultados de Eficacia en Pacientes con LH Avanzado sin tratamiento previo con Enfermedad Estadio IV y afectación extraganglionar

	Adcetris® + AVD	ABVD	Índice de Riesgo (IC del 95 %) ^a
Pacientes con LH en estadio IV con tratamiento de primera línea			
Número de pacientes	425	421	
Número de eventos (%)	77 (18)	102 (24)	0,712 (0,529; 0,956)
Supervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Estimada a 2 Años según el IRF (%)	82,0 (77,8; 85,5)	75,3 (70,6; 79,3)	
Supervivencia Global (OS) ^b	14 (3)	26 (6)	0,507 (0,265; 0,971)
Número de muertes (%)			
Pacientes con ≥ 1 Sitio Extraganglionar			
Número de pacientes	411	416	
Número de eventos (%)	75 (18)	102 (25)	0,699 (0,518; 0,943)
Supervivencia Libre de Progresión Modificada (mPFS) Estimada a 2 Años según el IRF (%)	82,4 (78,2; 85,9)	74,9 (70,2; 79,0)	

OS	12 (3)	27 (6)	0,431 (0,218; 0,852)
Número de muertes (%)			

^aEl índice 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.

^bDatos de un análisis provisional de OS

8.1.2 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 LH en riesgo de recaída o progresión después del TACM. Ver la Tabla 9 para conocer las características de los pacientes. De los 329 pacientes, 165 pacientes se aleatorizaron al brazo de tratamiento y 164 pacientes se aleatorizaron al brazo de placebo. La población de seguridad en el brazo con Adcetris® (N = 167) incluyó a dos pacientes adicionales que recibieron al menos una dosis de Adcetris®, pero no recibieron aleatorización al brazo de tratamiento. En el estudio, los pacientes debían recibir su primera dosis después de la recuperación del TACM (entre los días 30 y 45 después del TACM). Los pacientes recibieron tratamiento con 1,8 mg/kg de Adcetris® o placebo equivalente por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta por 16 ciclos. La mediana del número de ciclos recibidos en ambos brazos fue de 15 ciclos.^{198, 199, 200}

Los pacientes elegibles debían tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo:²⁰¹

- LH que era refractario al tratamiento de primera línea
- LH recidivante o progresivo que ocurrió < 12 meses desde el final del tratamiento de primera línea
- Afectación extraganglionar en el momento de la recaída antes del TACM, incluida la extensión extraganglionar de masas nodulares en órganos adyacentes vitales.

Tabla 9: Resumen de las características iniciales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de LH posterior al TACM en Fase 3^{202, 203, 204, 205, 206}

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		
Mediana del número de regímenes de quimioterapia anteriores (rango)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediana del tiempo desde el diagnóstico de LH hasta la primera dosis (rango)	18,7 mes (6,1-204,0)	18,8 mes (7,4-180,8)
Estadio de la enfermedad diagnóstico inicial de LH n (%)	en el	
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 análisis PET antes del TACM n (%)		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

FDG-NEGATIVO	56 (34 %)	57 (35 %)
NO REALIZADO	45 (27 %)	56 (34 %)
Afectación extraganglionar en el momento de la recaída antes del rescate (%)	TACM n 54 (33 %)	53 (32 %)
Síntomas B ^a n (%)	47 (28 %)	40 (24 %)
Mejor respuesta a la terapia de antes del rescate TACM ^b n (%)		
Respuesta Completa	61 (37 %)	62 (38 %)
Respuesta Parcial	57 (35 %)	56 (34 %)
Respuesta Estable	47 (28 %)	46 (28 %)
Estado del LH después del final de la quimioterapia de primera línea estándar		
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 al momento de la progresión o recaída después de la terapia de primera línea

^b Factores de estratificación en la aleatorización



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

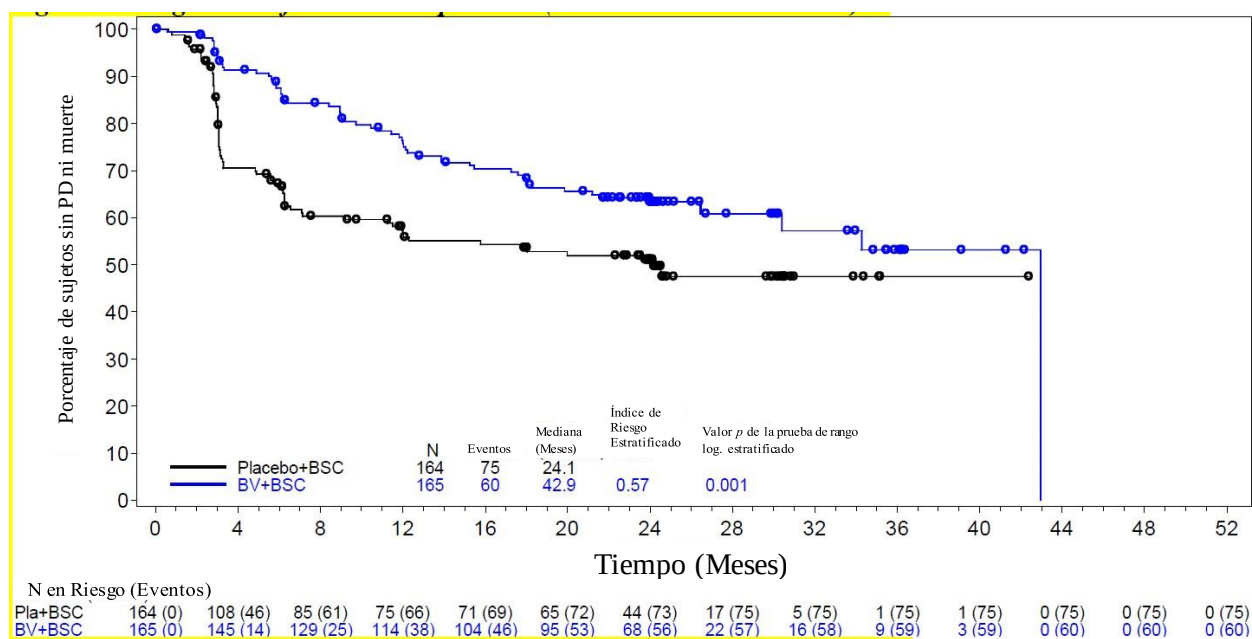
Tabla 10: Resultados de Eficacia en Pacientes con LH en Riesgo de Recaída o Progresión después de TACM tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris® cada 3 semanas ^{207, 208}

	Adcetris® N=165	Placebo N=164	Índice de Riesgo estratificado
	Mediana según IRF		
			0,57
			(IC 95 % [0,40; 0,81])
	42,9 meses	24,1 meses	
Supervivencia Libre de Progresión (PFS) ^a	(IC 95 % [30,4; 42,9])	(IC 95 % [11,5; -])	Prueba de rango log estratificado P=0,001
	Mediana según el investigador usando evaluaciones radiográficas, de biopsias y de linfoma clínico		
	No Alcanzado	15,8 meses	0,50
	(IC 95 % [-; -])	(IC 95 % [8,5; -])	(IC 95 % [0,36; 0,70]) ^b

^aEn el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento para ambos brazos fue de 30 meses [rango, 0 a 50] ^{209, 210}

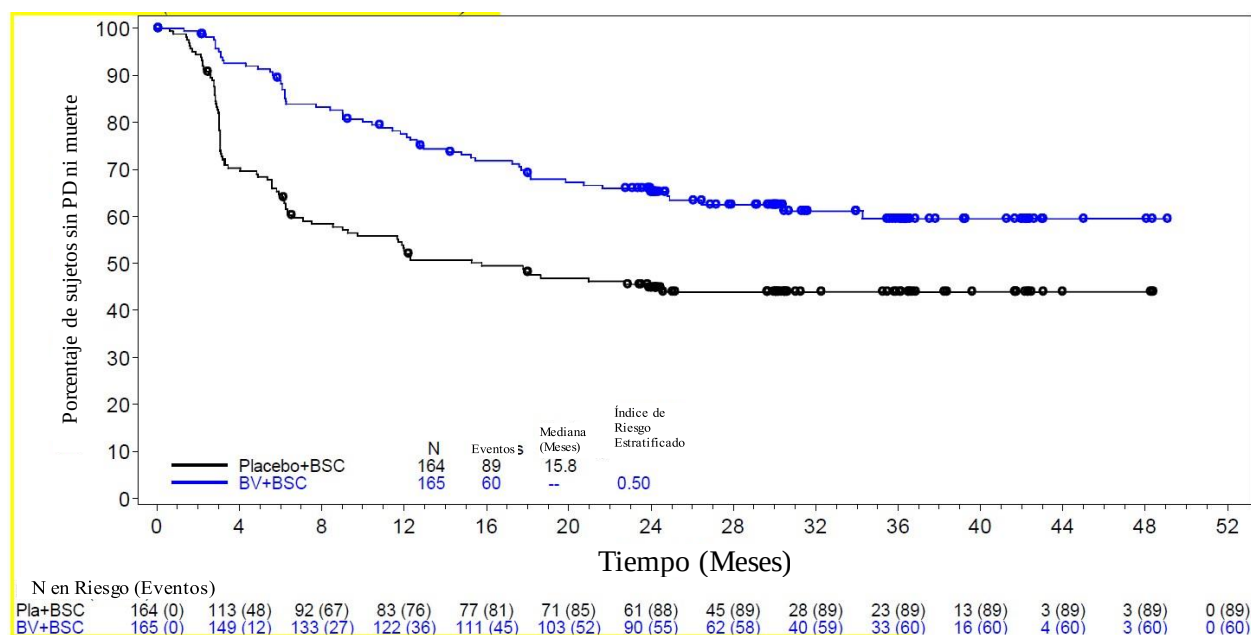
^b La prueba de rango logarítmico estratificado no se realizó para PFS según el investigador

Figura 4: Supervivencia Libre de Progresión según el IRF (Adcetris® vs. Placebo)²¹¹



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

Figura 5: Supervivencia libre de progresión según el investigador utilizando evaluaciones radiográficas, de biopsia y del linfoma clínico (Adcetris® vs. Placebo)²¹²



Los análisis de subgrupos previamente especificados de PFS según el IRF se realizaron mediante la mejor respuesta de los pacientes al tratamiento de rescate antes del TACM, estado del LH después del tratamiento de primera línea, edad, sexo, peso inicial, estado inicial de desempeño según el ECOG, número de tratamientos antes del TACM, región geográfica, estado de PET previo al TACM, estado de los síntomas B después del fracaso de la terapia de primera línea y estado de la enfermedad extraganglionar antes del 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 ($n = 8$).²¹³

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 brazos de tratamiento y placebo. Cincuenta y tres pacientes murieron; 28/165 pacientes en el brazo de brentuximab vedotina versus 25/164 en el grupo de placebo.²¹⁴

La calidad de vida se evaluó utilizando la herramienta EQ-5D. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los brazos de tratamiento y placebo.^{215, 216}

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 11). Los factores de riesgo representativos para estos análisis fueron:

- LH que ocurrió <12 meses o LH que era refractaria a la terapia de primera línea
- Mejor respuesta de PR o SD a la terapia de rescate más reciente según lo determinado por análisis de TC y/o PET
- 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, aunque no existe diferencia con base en alguno de los factores de riesgo individuales. No se ha observado ningún beneficio en términos de PFS u OS en los pacientes con un factor de riesgo de recaída o progresión.

Tabla 11: Resumen de PFS según el IRF y OS por número de factores de riesgo en el estudio de LH posterior al TACM en Fase 3

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 (4)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Índice 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 Global						
	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)
Índice 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 ausencia en más de una visita de evaluación.

^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, el índice de riesgo para PFS según el IRF era 0,49 (IC del 95 % [0,34; 0,71]) y el índice de riesgo para PFS según 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

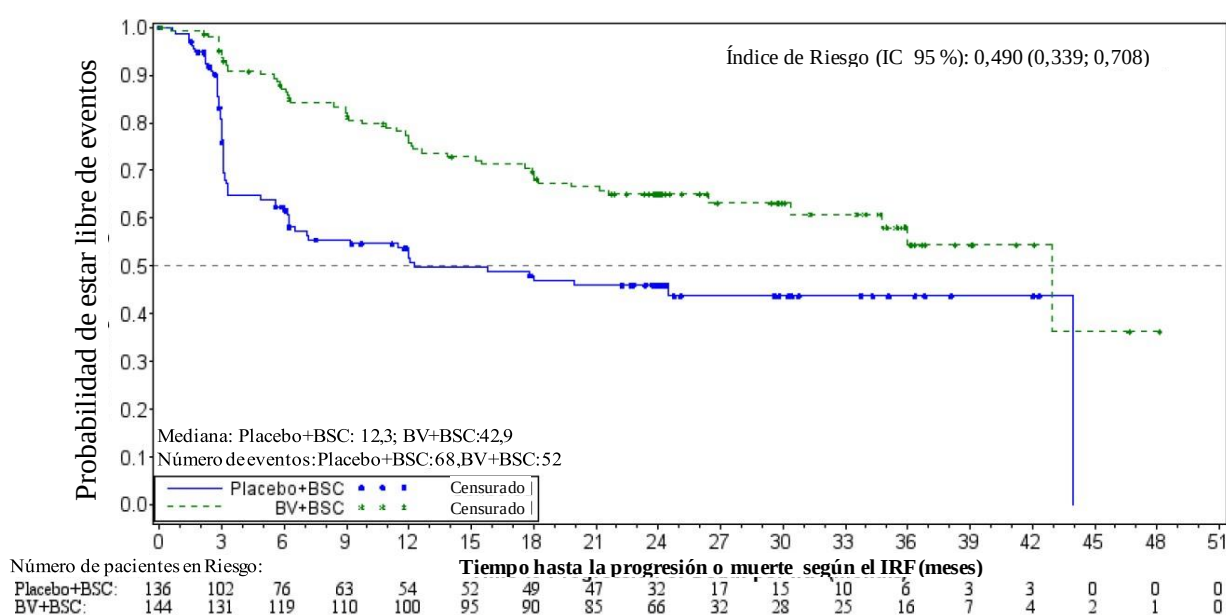
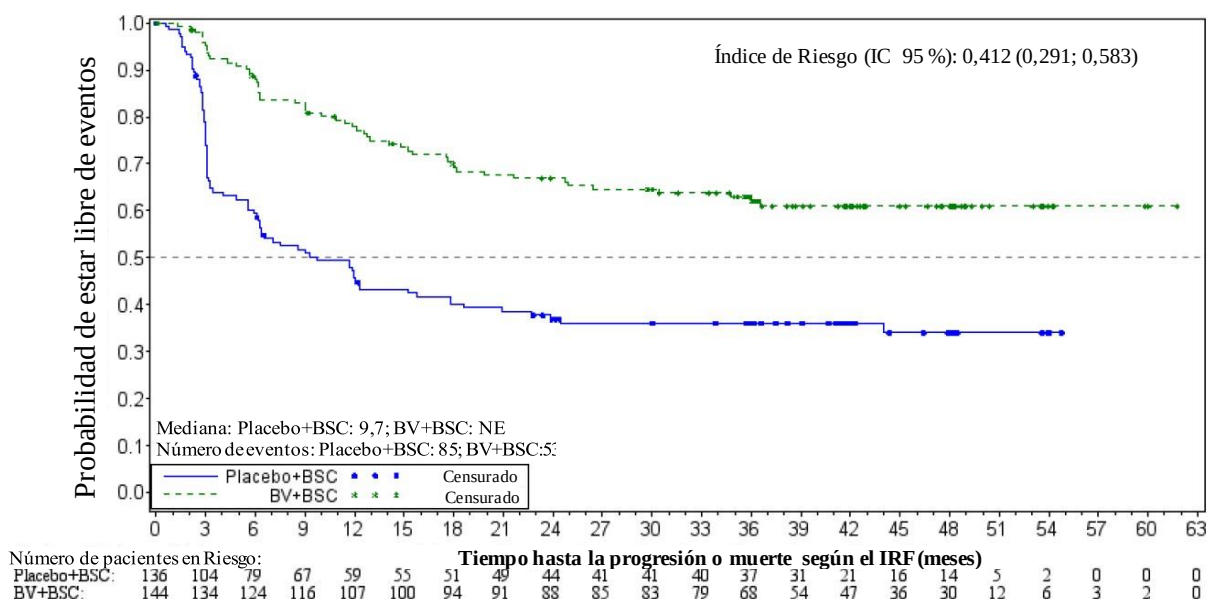


Figure 7: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS según el investigador en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo



8.1.3 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 LH recidivante o refractario.²¹⁷

Tabla 12: Resumen de las características basales del paciente y de la enfermedad en el estudio de LH recidivante o refractario de Fase 2^{218, 219}

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%)
TACM Previo n (%)	102 (100%)
Mediana del número de regímenes de quimioterapia anteriores (rango)	3,5 (1-13)
Mediana del Tiempo desde el TACM hasta la primera recaída posterior al trasplante (rango)	6,7 mes (0-131)
Características de la Enfermedad	
Primaria, refractaria a la terapia de primera línea n (%)	72 (71%)
Refractaria a la terapia más reciente n (%)	43 (42%)
Recidivante a 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).^{219, 220} Setenta y dos pacientes (71%) presentaron LH refractario primario, definido como incapacidad de lograr una respuesta completa a, o progresar 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.²¹⁹ Los pacientes habían recibido una mediana de 3,5 quimioterapias sistémicas previas.²²⁰ La mediana del tiempo transcurrido entre el TACM y la primera recaída después del trasplante fue de 6,7 meses.²²⁰ Los pacientes recibieron hasta 16 ciclos de terapia; la mediana del número de ciclos recibidos fue de 9 (rango de 1 a 16).²²¹ El criterio de valoración primario tasa de respuesta objetiva fue del 74,5%.²²² Consulte la Tabla 13 a continuación para conocer otros criterios de valoración previamente especificados.

Tabla 13: Resultados de Eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris® cada 3 semanas ^{222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230}

Mejor respuesta clínica ^a (N = 102 ^b)	IRF N (%)	IC 95 %	Investigador N (%)	IC 95 %
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	IC 95 %	Mediana según el Investigador	IC 95 %
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	IC 95 %	Mediana según el Investigador	IC 95 %
	5,6 meses	5,0; 9,0	9,3 meses	7,1; 12,2
Supervivencia Global (OS) ^f	IC del 95%			
Mediana	40,5 meses			
Tasa de OS estimada a 5 años	41 %			

^a Evaluaciones según el Centro de revisión independiente (IRF) y el investigador de acuerdo con los Criterios de Respuesta para Linfoma Maligno Revisados (Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R., y Specht, L., Horning, S., ...Diehl, V. (2007). *Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology*, 25²²¹, 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 7.²³¹

^b Los pacientes tenían edades comprendidas entre 15 y 77 años (mediana general, 31 años), el 53 % eran mujeres y el 47 % eran blancas. Al inicio del estudio, 34% de las pacientes tenían síntomas B.^{218, 219}

^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 desde la primera dosis para los pacientes que alcanzaron respuesta objetiva (OR) según el IRF fue de 9,0 meses.²²³

^d No estimable

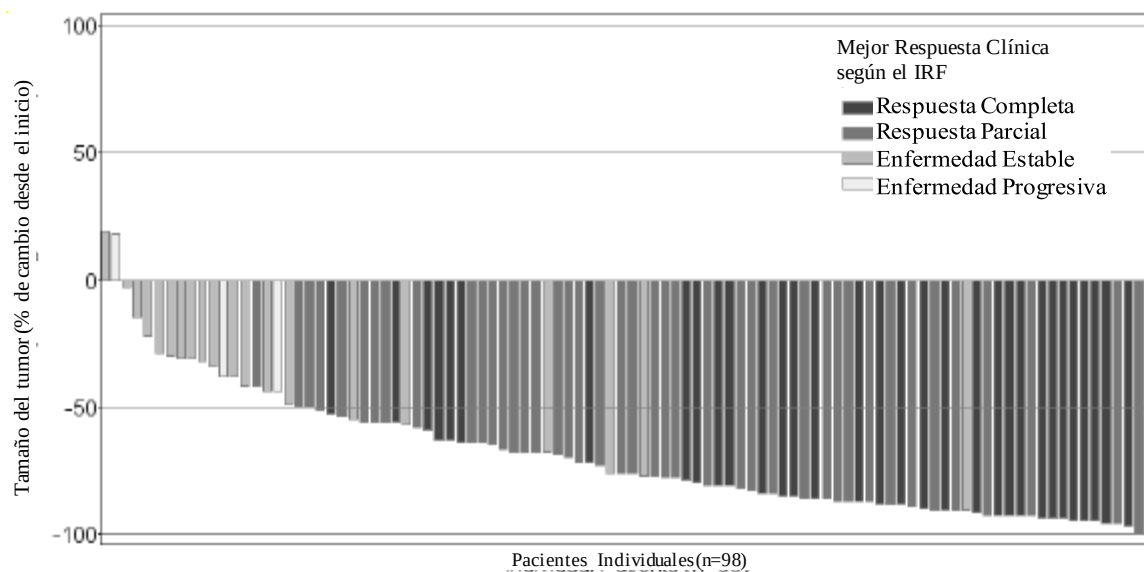
^e La mediana del tiempo de seguimiento (tiempo transcurrido hasta la enfermedad progresiva, muerte o último contacto, lo que ocurra primero) desde la primera dosis fue de 5,8 meses.²³²

^f La mediana del tiempo de observación (tiempo transcurrido hasta la muerte o último contacto) desde la primera dosis fue de 35,1 meses (rango de 1,8 a 72,9+ meses).²³³

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 B basales, cantidad de tratamientos antes de TACM (≤ 2 versus > 2), número de tratamientos después del TACM (0 versus ≥ 1), enfermedad recidivante versus refractaria a la última terapia, refractaria primaria y tiempo desde el TACM hasta la recaída posterior al TACM (≤ 1 año versus > 1 año).^{234, 235}

La reducción tumoral en el 94 % de los pacientes.²³⁶ Ver la Figura 8 para obtener una gráfica de cascada de la reducción tumoral, ORR y CR.

Figura 8: Mejor Respuesta Clínica por Paciente según la Determinación del Centro de Revisión Independiente (IRF)²³⁷



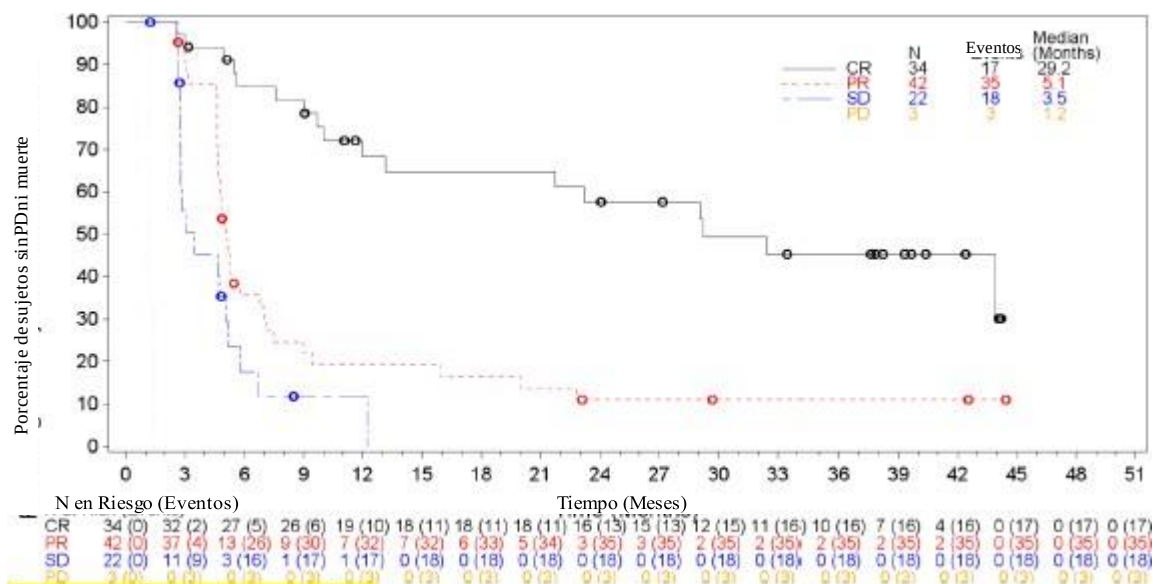
En la designación de CR según los Criterios de Respuesta para Linfoma Maligno Revisados (Cheson et al., 2007), se permite una masa residual después del tratamiento de cualquier tamaño, siempre que sea negativa en un análisis PET.

Según IRF, la mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,3 meses, y la mediana de tiempo hasta la CR fue de 2,8 meses.²³⁸ 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.²²⁶ De los pacientes tratados, 8 pacientes que respondieron se sometieron a un trasplante de células madre alogénicas.²³⁴

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 de Adcetris® de 0,7 meses.²³⁸

Según IRF, la mediana de PFS para los pacientes tratados con Adcetris® fue de 5,6 meses (IC del 95% [5,0; 9,0])²³⁹ (la mediana del tiempo de seguimiento desde la primera dosis para los pacientes que se censuraron respecto a la PFS fue de 5,8 meses).²⁴⁰ Los pacientes que alcanzaron una CR lograron una mediana de PFS de 29,2 meses, mientras que los que lograron una PR tuvieron una mediana de PFS de 5,1 meses; las pacientes que alcanzaron SD lograron una mediana de PFS de 3,5 meses.²⁴¹ Consulte la Figura 9 para conocer la mediana de la PFS según la mejor respuesta clínica.

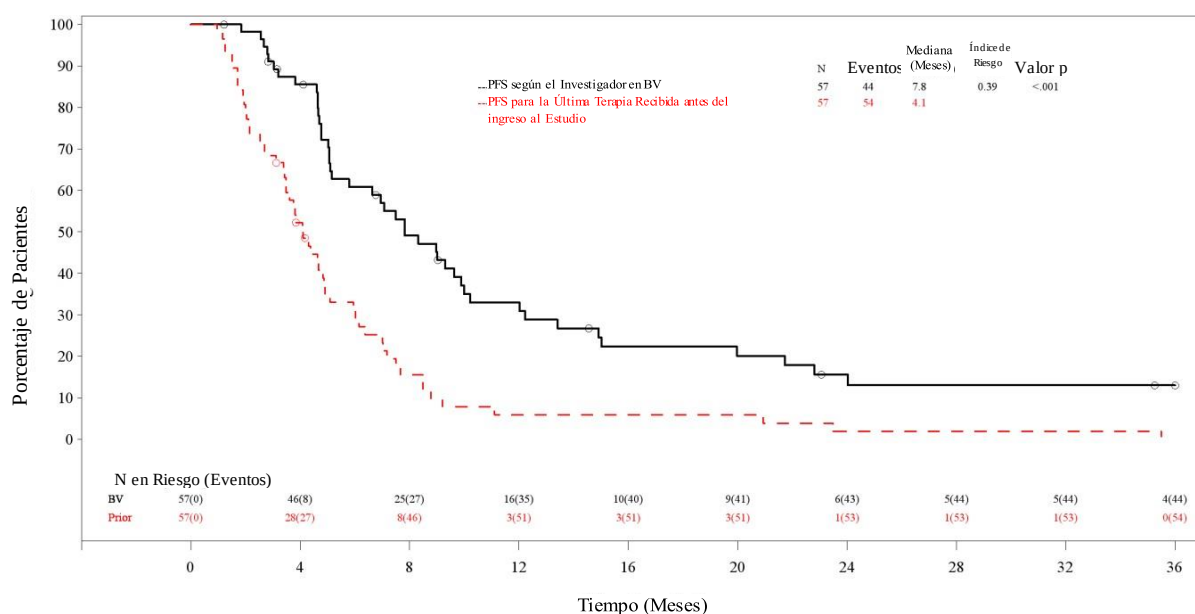
Figura 9: Supervivencia libre de progresión de acuerdo a la mejor respuesta clínica según IRF²⁴²



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 del TACM (7,8 meses [5,2; 9,9] versus 4,1 meses [3,4; 4,9] según lo evaluado por el investigador).²⁴³ Consulte la Figura 10 para ver el gráfico KM de PFS con Adcetris® en comparación con PFS a partir de la terapia más reciente posterior a la TACM.

Figura 10: Comparación de la PFS actual según el investigador y la PFS lograda con la última terapia recibida antes del ingreso al estudio – subconjunto de pacientes que recibieron terapia sistémica después del TACM y antes de Adcetris®.²⁴⁴



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.²⁴⁵

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



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

clínico, según lo medido mediante una supervivencia libre de progresión (PFS) más larga en comparación consu
línea de terapia previa más reciente.²⁴⁶

8.1.4 Estudio C25007

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

Se realizó un estudio de un solo brazo en fase 4 con pacientes con LH recurrente o refractario (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 multi farmacológica. La mediana del número de ciclos fue 7 (rango de 1 a 16 ciclos). Los pacientes recibieron tratamiento 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 %); se informó PR 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 %); se informó PR para 4 pacientes (36 %).²⁴⁷

También se recogieron datos de pacientes (n=15) en estudios de aumento escalonado de la dosis y farmacología clínica en fase 1, y de pacientes (n=26) en un Programa de Paciente Nominal (NPP), con LH recidivante o refractario, que no habían recibido un TACM y que recibieron tratamiento 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 de brentuximab vedotina. El cincuenta y nueve por ciento (59 %) de los pacientes presentaban 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 LH recurrente o refractario 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.²⁴⁸

8.1.5 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 abierto multicéntrico de fase 2.²⁴⁹ Veinte pacientes con LH recidivante o refractario 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.^{250, 251} La mediana del número de ciclos fue 7 (rango 2 a 37 ciclos).²⁵² De los 20 pacientes evaluables con LH, 6 pacientes (30 %) lograron CR y 6 pacientes (30 %) lograron PR con el retratamiento con 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.²⁵³

8.2 Linfoma de Células T Periféricas

8.2.1 Estudio SGN35-014

La eficacia y la seguridad de Adcetris® se evaluaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, controlado con tratamiento activo, multicéntrico de 452 pacientes con LPCT sin tratamiento previo en combinación con ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H] y prednisona [P] (CHP). De los 452 pacientes, 226 se asignaron al azar al tratamiento con Adcetris® + CHP, y 226 pacientes se aleatorizaron al tratamiento con CHOP (ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H], vincristina [O] y prednisona [P]). La aleatorización se estratificó según sLACG positivo para ALK versus todos los demás subtipos y por el puntaje del Índice Pronóstico Internacional (IPI). Los pacientes recibieron tratamiento con Adcetris® administrado como

infusión intravenosa durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días por 6 a 8 ciclos + CHP. La mediana del número de ciclos recibidos fue 6 (rango, 1 a 8 ciclos); el 70 % de los pacientes recibió 6 ciclos de tratamiento y el 18 % recibió 8 ciclos de tratamiento. La Tabla 14 proporciona un resumen de las características iniciales del paciente y de la enfermedad.²⁵⁴

Tabla 14: Resumen de las Características Basales del Paciente y de la Enfermedad en el Estudio de LPCT de primera línea en Fase 3²⁵⁵

Características del Paciente	Adcetris® + CHP N = 58	CHOP N=226
Mediana de Edad (rango)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)
Pacientes ≥ 65 años (%)	69 (31)	70 (31)
Género masculino, n (%)	133 (59)	151 (67)
Estado ECOG, n (%)		
0	84 (37)	93 (41)
1	90 (40)	86 (38)
2	51 (23)	47 (21)
Características de la Enfermedad		
Diagnóstico, según evaluación local, n (%)		
sLACG	162 (72)	154 (68)
ALK Positivo	49 (22)	49 (22)
ALK Negativo	113 (50)	105 (46)
Linfoma de Linfocitos T periféricos (LPCT-NOS)	29 (13)	43 (19)
Linfoma Angioinmunoblástico de Linfocitos T (AITL)	30 (13)	24 (11)
Linfoma/Leucemia de Linfocitos T en Adultos (ATLL)	4 (2)	3 (1)
Linfoma de Linfocitos T Asociado con Enteropatía (EATL)	1 (0)	2 (1)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, meses (rango)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico inicial de LPCT, n (%)		
Estadio I	12 (5)	9 (4)
Estadio II	30 (3)	37 (16)
Estadio III	57 (25)	67 (30)
Estadio IV	127 (56)	113 (50)
Puntaje IPI		
0	8 (4)	16 (7)
1	45 (20)	32 (14)
2	74 (33)	78 (35)
3	66 (29)	66 (29)
4	29 (13)	25 (11)
5	4 (2)	9 (4)
Afectación extraganglionar al momento del diagnóstico, n (%)		
≤ 1 sitio	142 (63)	146 (65)
> 1 sitio	84 (37)	80 (35)
Afectación del linfoma-biopsia de médula ósea inicial, n (%)		
Sí	30 (13)	34 (15)
No	196 (87)	192 (85)

El criterio de valoración primario en SGN35-014 fue PFS según IRF, definido como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de enfermedad progresiva, muerte por cualquier causa o recepción de quimioterapia anticancerígena posterior para tratar la enfermedad residual o progresiva, lo que ocurra primero. La recepción de radioterapia consolidada posterior al tratamiento, de quimioterapia posterior al tratamiento con el objetivo de movilizar células madre de sangre periférica o el trasplante de células madre alogénicas o autólogo consolidado, no se consideraron como progresión de la enfermedad o como haber comenzado una nueva terapia antineoplásica.²⁵⁶

Al establecer la significación estadística de PFS según IRF, los criterios de valoración secundarios clave, PFS según IRF para sujetos con sLACG confirmado centralmente, tasa de CR según IRF después de la finalización del tratamiento del estudio, OS y ORR según IRF después de la finalización del tratamiento del estudio, se evaluaron mediante un procedimiento de análisis de secuencia fija.²⁵⁷



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

Se cumplieron el criterio de valoración primario y los criterios de valoración secundarios clave protegidos con alfa, que se evaluaron de forma jerárquica. La mediana de PFS según IRF fue de 48,2 meses en el brazo de Adcetris® + CHP versus 20,8 meses en el brazo con CHOP. El índice de riesgo estratificado fue de 0,71 (IC 95 %: 0,54; 0,93; P = 0,011), lo que indica una reducción del 29 % en el riesgo de eventos de PFS para Adcetris® + CHP versus CHOP (Tabla 15).²⁵⁸

Tabla 15: Resultados de Eficacia en pacientes con LPCT sin tratamiento previo con 1,8 mg/kg de Adcetris® el día 1 de un ciclo de 3 semanas²⁵⁹

Criterios de valoración primarios y secundarios clave ^a	ADCETRIS + CHP N=226	CHO P
PFS según IRF		
Mediana de PFS, meses (IC 95 %)	48,2 (35,2; NE)	20,8 (12,7; 47,6)
Índice de riesgo (IC 95 %) ^b	0,71 (0,54; 0,93)	
Valor P ^c	0,0110	
PFS para pacientes con sLACG		
N	163	151
Número de pacientes con evento de PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana de PFS, meses (IC 95 %)	55,7 (48,2; NE)	54,2 (13,4; NE)
Índice de riesgo (IC 95 %)	0,59 (0,42; 0,84)	
Valor P ^c	0,0031	
OS^d		
Número de muertes	51 (23)	73 (32)
Mediana de OS, meses (IC 95 %)	NE (NE, NE)	NE (54,2; NE)
Índice de riesgo (IC 95 %)	0,66 (0,46; 0,95)	
Valor P ^c	0,0244	
Tasa de CR^e		
% (IC 95 %)	68 % (61,2; 73,7)	56 % (49,0; 62,3)
Valor P ^f	0,0066	
ORR^e		
% (IC 95 %)	83 % (77,7; 87,8)	72 % (65,8; 77,9)
Valor P ^f	0,0032	
PFS según el investigador ^g		
Mediana de PFS según el Investigador, meses (IC 95 %)	49,8 (41,5; NE)	23,8 (13,6; NE)
Índice de riesgo (IC 95 %) ^b	0,70 (0,53; 0,92)	
Valor P ^c	0,0096	

CR=Remisión completa; IRF=Centro de revisión independiente; NE=No estimable; ORR=Tasa de respuesta objetiva;

PFS=Supervivencia libre de progresión

a Los criterios de valoración de eficacia se evaluaron en un nivel alfa bilateral de 0,05 en el siguiente orden: PFS en ITT, PFS

b El índice de riesgo (A + CHP/CHOP) y los intervalos de confianza del 95 % se basan en un modelo de regresión de riesgo puntaje del Índice Pronóstico Internacional [IPI] al inicio del estudio). El índice de riesgo <1 favorece al brazo A + CHP.

c El valor P se calcula utilizando una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

d La mediana de seguimiento de OS en el brazo de ADCETRIS + CHP fue de 41,9 meses; en el brazo de CHOP fue de 42,2

e Respuesta según los criterios de 2007 del Grupo internacional de trabajo al final del tratamiento.

f El valor P se calcula utilizando una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel

g El valor P es solo para fines descriptivos.

Figura 12: Gráficoode Kaplan–Meier de PFS según el IRF (ECHELON-2, SGN35-014)²⁶⁰

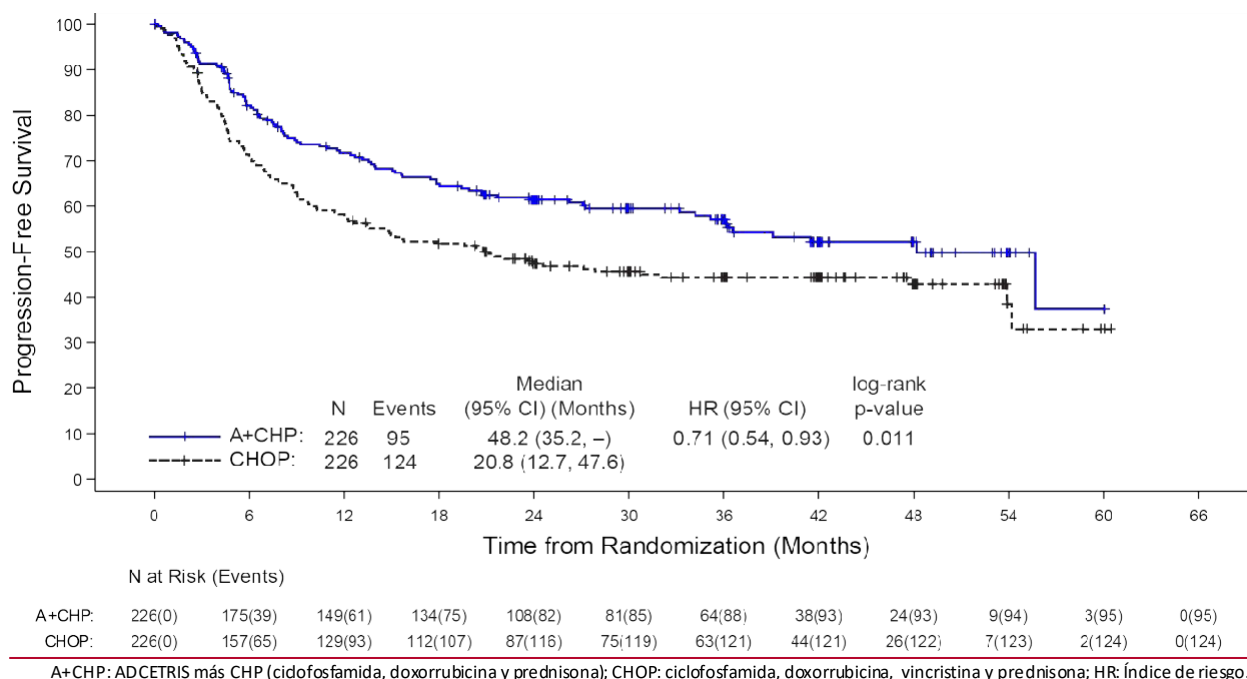
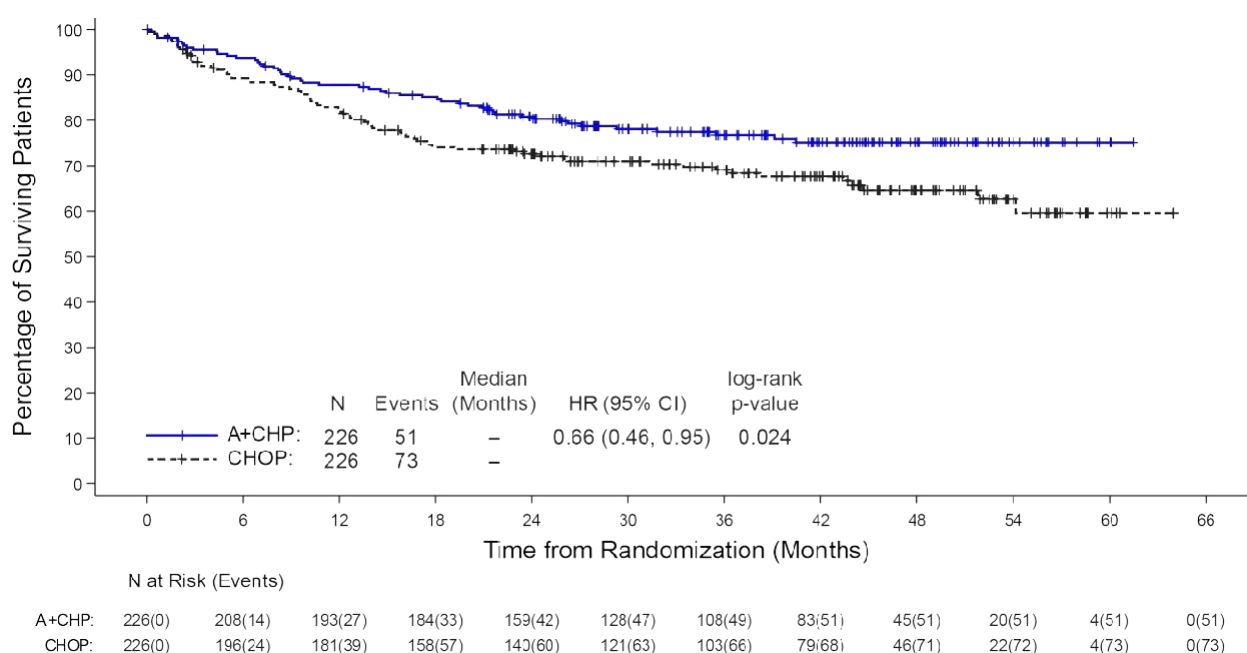


Figura 13: Supervivencia Global (ECHELON-2, SGN35-014)²⁶¹



No se alcanzó la mediana de supervivencia global en ninguno de los brazos de tratamiento

A+CHP: ADCETRIS más CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona); CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; IC: intervalo de confianza; HR: índice de riesgos.

De los 452 pacientes, 72 pacientes tenían LPCT-NOS; 29 se aleatorizaron al tratamiento con Adcetris® + CHP y 43 pacientes se aleatorizaron al tratamiento con CHOP. La mediana de PFS según IRF fue de 21,2 meses en el brazo de Adcetris® + CHP versus 11.4 meses en el brazo CHOP. El índice de riesgo estratificado fue de 0,75 (IC 95 %: 0,41; 1,37).²⁶²

El Cuestionario de 30 preguntas sobre la Calidad de Vida en Cáncer de la Organización Europea para la

Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC-QLQ-C30) no mostró diferencias clínicamente significativas entre los dos brazos de tratamiento.²⁶³

La utilización de recursos médicos (MRU) se evaluó a partir de los datos de atención médica recopilados desde el Ciclo 1 hasta el seguimiento a largo plazo. La tasa de visitas de hospitalización fue menor en los sujetos que recibieron A + CHP en comparación a los sujetos que recibieron CHOP, pero no hubo diferencias significativas en la mediana del número de visitas de hospitalización entre los brazos.²⁶⁴

8.2.2 Estudio SG035-004

La eficacia y seguridad de brentuximab vedotina como agente único se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico y de brazo único en 58 pacientes con sLACG recidivante o refractario.²⁶⁵

Tabla 16: Resumen de las características basales del paciente y de la enfermedad en el Estudio de sLACG recidivante o refractario en Fase 2 ^{266, 267}

Características de los pacientes	N=58
Mediana de edad (rango)	52 años (14 – 76)
Sexo n (%)	33M (57 %) / 25F (43 %)
Estado ECOG ^a n (%)	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Prior TACM n (%)	15 (26 %)
Número medio de regímenes de quimioterapia anteriores	2 (1 – 6)
Características de la enfermedad	
Primaria, refractaria a la terapia de primera línea n (%)	36 (62 %)
Refractaria a la terapia más reciente n (%)	29 (50 %)
Recidivante respecto a la terapia más reciente n (%)	29 (50 %)

^a Un paciente tenía un estado ECOG basal de 2, que era prohibido por el protocolo y se registra como un criterio de inclusión que no se cumple

Todos los pacientes presentaron una enfermedad que expresaba CD30 confirmada histológicamente y habían recibido quimioterapia de primera línea con intención curativa.²⁶⁷ Un total de 58 pacientes recibieron tratamiento: 36 pacientes (62 %) presentaron sLACG refractario primario, definido como fracaso para lograr una respuesta completa, o que progresa 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 enfermedad negativa para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).²⁶⁷ Los pacientes habían recibido una mediana de 2 quimioterapias sistémicas previas.²⁶⁸ Quince pacientes (26 %) habían recibido un TACM previo.²⁶⁸ La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de sLACG hasta la primera dosis de brentuximab vedotina fue de 16,8 meses.²⁶⁷ Los pacientes recibieron hasta 16 ciclos de terapia; la mediana del número de ciclos recibidos fue 7 (rango: 1 a 16).²⁶⁹ El criterio de valoración primario, Tasa de Respuesta Objetiva, fue del 86,2 %.²⁷⁰. Ver la Tabla 17 a continuación para conocer otros criterios de valoración previamente especificados.

Tabla 17: Resultados de eficacia en pacientes con sLACG recidivante o refractario tratados con 1,8 mg/kg de Brentuximab Vedotina cada 3 semanas ^{270, 271, 272, 273, 274, 275}

Mejor respuesta clínica ^a (N = 58 ^b)	IRF N (%)	IC 95 %	Investigador N (%)	IC 95 %
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 IRF	IC 95 %	Mediana según el investigador	IC 95 %
Respuesta objetiva (CR + PR)	13,2	5,7; - 26,3	25,6 meses	11,8; NE



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

Respuesta completa (CR)	26,3	13,2; - NE ^e	No se logra	20; NE
Supervivencia libre de progresión(PFS)^f	Mediana	IC 95 %	Mediana	IC 95 %
	según IRF		según el	investigador
	14,6 meses	6,9 – 20,6	20,0 meses	9,4 NE
Supervivencia Global^g	IC 95 %			
Mediana	No se logra		21,3; NE	
Tasa de OS estimada a 5 años	60 %		47 %, 73 %	

^a Evaluaciones del Centro de revisión independiente y del investigador según los Criterios de respuesta del linfoma maligno revisados (Cheson et al., 2007) La respuesta al tratamiento se evaluó mediante una TC helicoidal en 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 7.²⁷⁶

^b Los pacientes tenían edades comprendidas entre 14 y 76 años (mediana general, 52 años), el 57 % eran hombres y el 83 % eran blancos. Al momento del diagnóstico inicial, 36 % de los pacientes estaban en estadio IV y 29 % de los pacientes tenían síntomas B al inicio del estudio.^{265, 266}

^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 desde la primera dosis para los pacientes que alcanzaron respuesta objetiva (OR) según el IRF fue de 15,5 meses.²⁷¹

^d Con una mediana de duración del tratamiento de 5,4 meses y un rango actual de 0,7 a 17,3 meses ²⁶⁸, 32 de 50 pacientes que tuvieron una respuesta objetiva tuvieron progresión de la enfermedad o murieron, y 18 de 34 pacientes con CR tuvieron progresión de la enfermedad o han muerto.²⁷¹

^e No estimable

^f La mediana del tiempo de seguimiento (tiempo transcurrido hasta la enfermedad progresiva, muerte o último contacto, lo que ocurra primero) desde la primera dosis fue de 14,2 meses.²⁷⁷

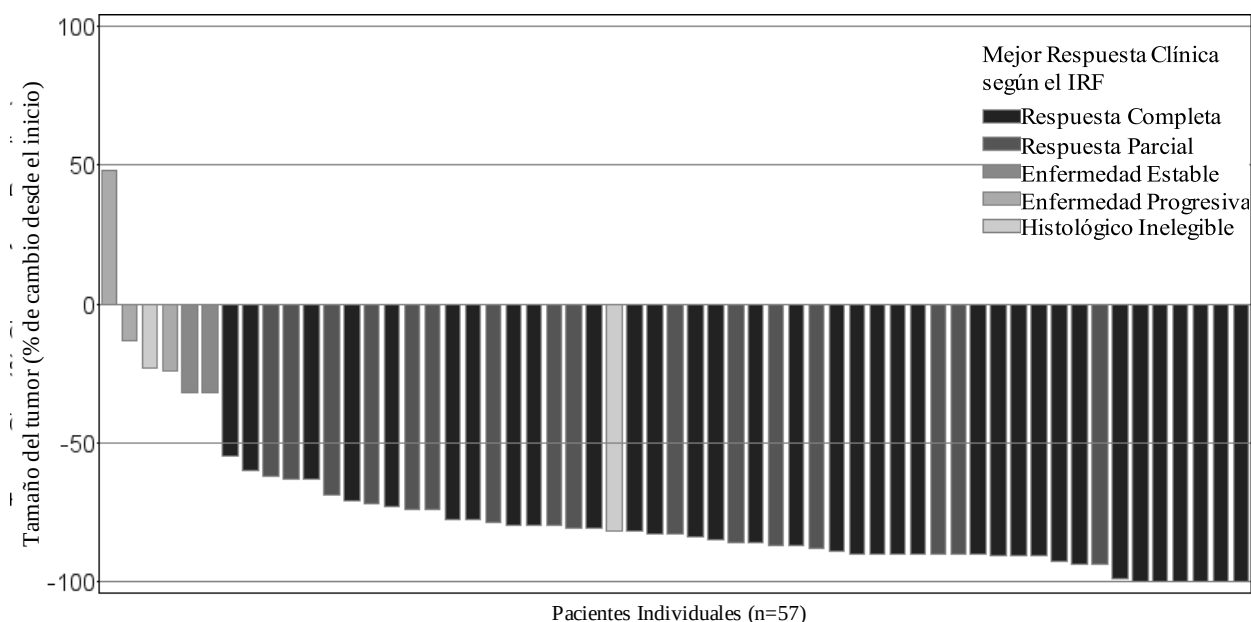
^g La mediana del tiempo de observación (tiempo transcurrido hasta la muerte o último contacto) desde la primera dosis fue de 71,4 meses.²⁷⁸

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la tasa de respuesta objetiva entre los siguientes subgrupos analizados: sexo, peso de referencia (≤ 100 kg versus > 100 kg), síntomas B basales, trasplantes de células madre autólogas (TACM) previos, y TACM posterior al tratamiento. La ORR para los pacientes con recaídas fue superior que la de aquellos que fueron refractarios (97 % vs. 76 %).²⁷⁹

La reducción del tumor se logró en el 97 % de los pacientes.²⁸⁰ Ver la Figura 13 para ver un gráfico de cascada de la reducción tumoral, ORR y CR.

Figura 13: Mejor Respuesta Clínica por Pacientes según la determinación del Centro de Revisión Independiente (IRF)

281



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

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).²⁷¹ La mediana de duración de la respuesta objetiva fue de 13,2 meses (IC 95 % [5,7; NE]), con un rango de 0,1+ a 21,7+ meses²⁴⁷ (la mediana del tiempo de seguimiento desde la primera dosis fue de 11,8 meses).²⁸² De los pacientes tratados, 9 pacientes que respondieron recibieron trasplante de células madre alogénicas (SCT) y 7 pacientes que respondieron se sometieron a un SCT autólogo.²⁸³

De los 17 pacientes que presentaron síntomas B al inicio del estudio, 14 pacientes (82 %) presentaron resolución de todos los síntomas B en una mediana de tiempo desde el inicio de Adcetris® de 0,7 meses.²⁸⁴

Según el IRF, la mediana de PFS para los pacientes tratados con Adcetris® fue de 14,6 meses²⁷⁴ (la mediana de tiempo de seguimiento desde la primera dosis fue de 14,2 meses).²⁸⁵ Los pacientes que alcanzaron CR lograron una mediana de PFS de 27,4 meses, mientras que los que alcanzaron PR lograron una PFS de 3,9 meses.²⁸⁶ Ver la Figura 14 para conocerla mediana de PFS según la mejor respuesta clínica.

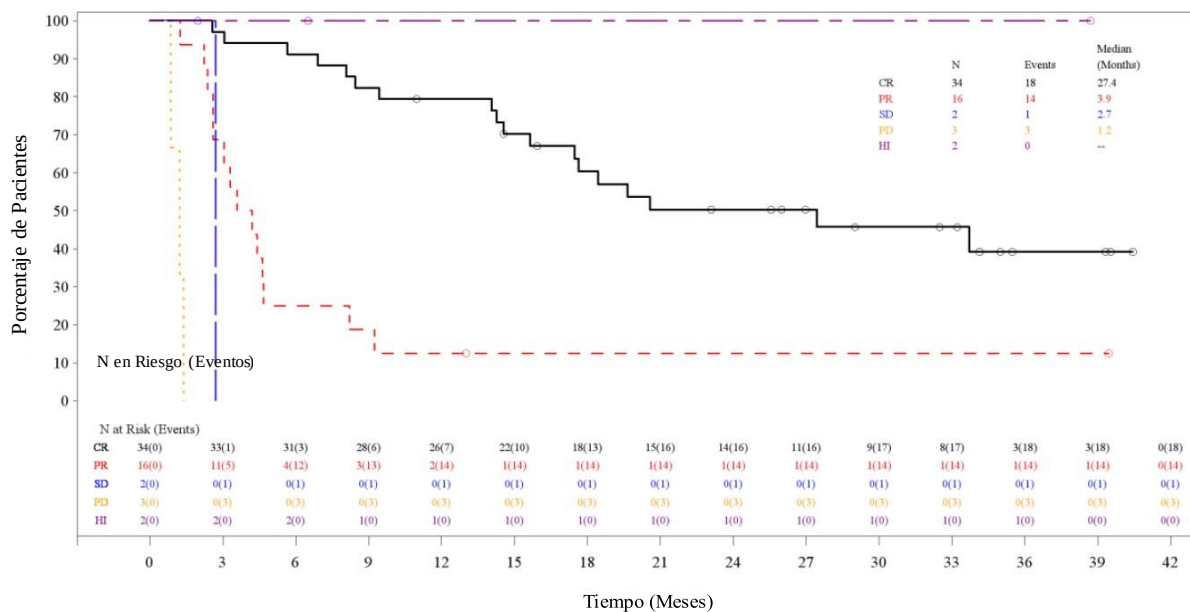


Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

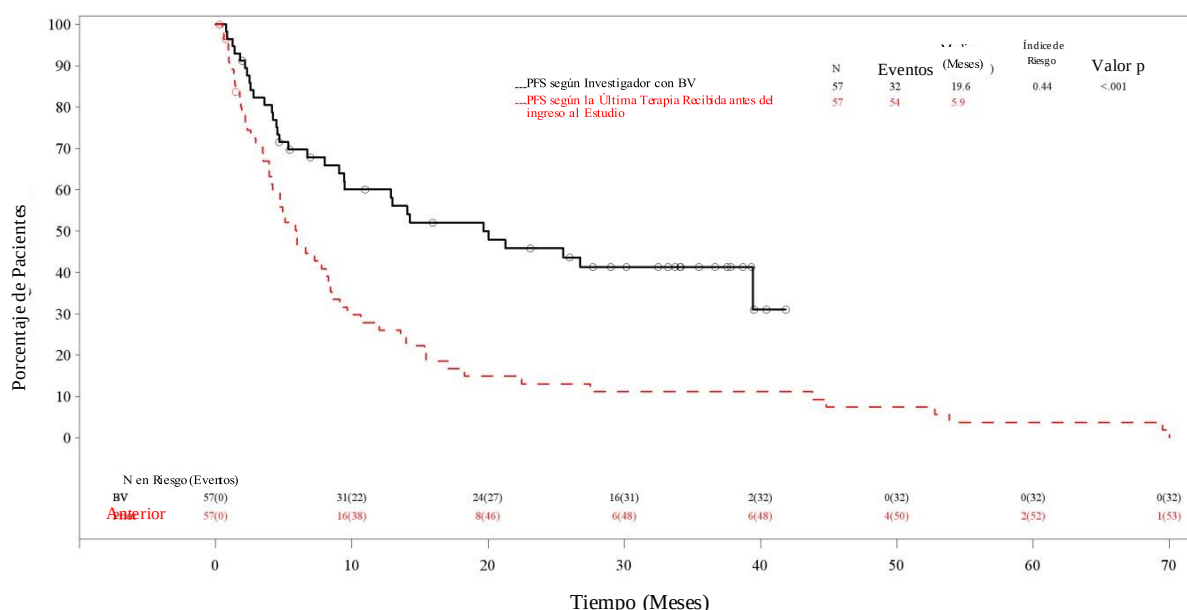
Figura 14: Supervivencia libre de progresión según la mejor respuesta clínica según el IRF²⁸



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).²⁸⁸ Ver la Figura 15 donde se encuentra el gráfico KM de la PFS con Adcetris® en comparación con PFS a partir de la última terapia recibida antes del ingreso al estudio.

Figura 15: Comparación de la PFS actual según el investigador y la PFS lograda con la última terapia recibida antes del ingreso al estudio²⁸⁹



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

Además, los pacientes presentaron una tasa general y de CR mayor en comparación con su terapia más reciente. No se alcanzó la mediana de supervivencia global. La supervivencia global estimada a 36 meses fue del 63 % (IC 95 % [51; 76]).²⁹⁰

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 según la medición de una supervivencia libre de progresión (PFS) más larga, en comparación con su línea de terapia anterior más reciente.²⁹¹

8.2.3 Estudio SGN35-006 (Estudio de Retratamiento)

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 abierto multicéntrico de fase 2.²⁹² 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.^{293, 294} 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.²⁹⁵ 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.²⁹⁶

8.3 Linfoma cutáneo de células T

8.3.1 Estudio C25001

La eficacia y seguridad de Adcetris® como agente único se evaluó en un estudio esencial aleatorizado, abierto, multicéntrico en fase 3 en 128 pacientes con LCCT que expresa CD30 histológicamente confirmado. Los pacientes fueron estratificados por subtipo de enfermedad (micosis fungoide [MF] o linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes [pcALCL]) y aleatorizados 1:1 para recibir Adcetris® o la elección del médico de metotrexato o bexaroteno. Los pacientes con pcALCL recibieron radioterapia previa o al menos 1 terapia sistémica previa, y los pacientes con MF recibieron al menos 1 terapia sistémica previa. Los pacientes recibieron tratamiento con 1,8 mg/kg de Adcetris® por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos o con la elección del médico hasta por 48 semanas. La mediana del número de ciclos fue de aproximadamente 12 ciclos en el brazo con Adcetris®.²⁹⁷ 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 18 proporciona un resumen de las características basales del paciente y la enfermedad.

Tabla 18: Resumen de las características basales del paciente y la enfermedad en el estudio de LCCT en Fase 3 (población ITT)²⁹⁸

	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)
Sexo 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 del Número de terapias dirigidas a la piel (rango)	1(0-6)	1(0-9)
Mediana del Número de terapias sistémicas (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 del Puntaje de Respuesta Global (GRS), que consiste en evaluaciones cutáneas (evaluación mediante la herramienta de evaluación ponderada de gravedad modificada [mSWAT]), evaluación radiográfica ganglionar y visceral, y detección de células de Sézar y circulantes. 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 19 incluye los resultados de ORR4 y otros criterios de valoración secundarios clave.

Tabla 19: Resultados de eficacia en pacientes con LCCT tratados con 1,8 mg/kg de Adcetris® cada 3 semanas (Población ITT)³⁰⁰

	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
Índice de Riesgo		0,270
IC del 95 %		(0,17; 0,43)
Valor p ajustado ^a		<0,001
Dominio de síntomas Skindex-29^b		
Reducción máxima media desde el inicio en 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 del procedimiento de Holm ponderado

^b Se incluyen los siguientes componentes: dolor cutáneo, la afección cutánea arde o pica, prurito cutáneo, el agua afecta las afecciones cutáneas (bañarse, lavarse las manos), la piel está irritada, la piel es sensible y la afección cutánea sangra.

Los análisis de subgrupos de ORR4 según el IRF previamente especificados se realizaron mediante el subtipo de LCCT de los pacientes, la elección de 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. La ORR4 fue del 56,3 % en el brazo de Adcetris® versus 10,2 % y 20 % para MF y pcALCL en el brazo de elección del médico, respectivamente.

Se evaluó la carga de síntomas cutáneos informados por el paciente mediante 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 todo el estudio; sin embargo, se observó una reducción de la carga de síntomas más significativa con base en la reducción máxima media desde el inicio en el brazo con 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 importante (MID) estimada, lo que demuestra una respuesta clínicamente significativa.³⁰¹

No se observó ninguna diferencia significativa en la calidad de vida general según la evaluación mediante FACT-G o EQ-5D entre el brazo con Adcetris® y el brazo de elección del médico durante el estudio.³⁰²

8.4 Datos pediátricos

8.4.1 Estudio C25002

La seguridad, farmacocinética y actividad antitumoral de brentuximab vedotina se evaluaron en 36 pacientes pediátricos (edad 7-17 años) con LH y sLACG recidivante o refractario (r/r) (niños de 7-11 años, n=12; adolescentes de 12-17 años, n=24) en un estudio abierto, de agente único, multicéntrico, con aumento escalonado de la dosis en fase 1/2 (C25002). Tres pacientes con LH recidivante o refractario recibieron tratamiento con 1,4 mg/kg y 9 pacientes (7 con LH recidivante o refractario y con 2 sLACG) tratados con 1,8 mg/kg.³⁰³ No se alcanzó la MTD. Se determinó que el RP2D era 1,8 mg/kg. Dieciséis pacientes con LH r/r y 17 pacientes con sLACG r/r (10 en la primera recaída) recibieron tratamiento con 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina. Entre 32 pacientes evaluables, la mejor tasa de respuesta global según el Centro de revisión independiente fue del 47 % (7/15) en pacientes con LH r/r, 53 % (9/17) en pacientes con sLACGr/r y 60 % (6/10) en pacientes con sLACG en la primera recaída. Ocho pacientes con LH y 9 pacientes con sLACG recibieron trasplante de células madre después del tratamiento con brentuximab vedotina. No se informaron problemas de seguridad nuevos en este estudio.³⁰⁴



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

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 [CSR SGN35-14 – 9.1-9.3]

²⁸ [2.5 - 4.4.2]

²⁹ [BLA: 2.5 - 6.2; MAA: 2.5 - 6]

³⁰ LCCT Type II Variation Clinical Overview

³¹ [CSR C25003 – 9.4.1.1]

³² [CSR C25003 – 9.4.1.1]

³³ [2.7.4 ECHELON-1 Addendum – 3.1.6.3]

³⁴ [2.7.3 - 4.4]

³⁵ [2.7.3 - 2.1.1.1]

³⁶ [CSR SGN35-005 – 9.1]

³⁷ [CSR SGN35-14 – 9.4.1-9.4.5]

³⁸ [2.7.2 - 2.2]

³⁹ [CSR SGN35-14 – 12.3.1.6]

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 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)

⁴⁷ [2.7.3 - 5]

⁴⁸ [2.7.3 – 4.4]

⁴⁹ [2.7.3 – 2.1.1.1]

⁵⁰ LCCT Type II Variation Clinical Overview

⁵¹ Pharmacy Manual

⁵² [2.7.3 – 3.1.5]

⁵³ [2.7.2 ECHELON-1 Addendum - 3.3.2]

⁵⁴ [2.7.2 ECHELON-1 Addendum - 3.3.2]

⁵⁵ [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))

⁵⁶ 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))

⁵⁷ [2.7.3 - 4.4]

⁵⁸ [2.7.3 – 5]

⁵⁹ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1]

⁶⁰ [C250003 CSR – 9.4.5.1]

⁶¹ [CSR SGN35-14 – 9.4.5.1]

⁶² [C250003 CSR – 9.4.5.1]

⁶³ [CSR SGN35-14 – 12.3.1.6]

⁶⁴ [3.2.P.2.6 - 2]

⁶⁵ [3.2.P.2.6 – 3]

⁶⁶ Pharmacy Manual

⁶⁷ [3.2.P.2.6]

⁶⁸ [3.2.P.1 – 1.1]

⁶⁹ SAE_CaseReports_SGN35_009_PulmonaryToxicity_20111201.pdf

⁷⁰ Brentuximab vedotin (SGN-35, ADCETRIS) Investigator's Brochure Edition 8 – Section 6.8

⁷¹ See Section 9, References 4, 5, 6, 7

⁷² ADCETRIS CCSI Justification 03MAR2015 pulm tox_hepatotox - Location: MPI SharePoint Site/Labeling and



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling
Documents/Company Core Data Sheets/Version

4.0/Supporting Documentation

⁷³ 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

⁷⁴ 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

⁷⁵ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.4; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.4]

⁷⁶ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.4 Table 44; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.4 Table 45]

⁷⁷ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1]

⁷⁸ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Table 22; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Table 22]

⁷⁹ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Table 26; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Table 27]

⁸⁰ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Table 27; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Table 28]

⁸¹ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.1 Figure 2; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.1 Figure 2]

⁸² 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)

⁸³ [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.2; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.2]

⁸⁴ 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)

⁸⁵ [CSR C25003 – 9.4.1.1]

⁸⁶ [2.7.4 ECHELON-1 Addendum – 3.1.6.3]

⁸⁷ [CSR SGN35-14 – 12.3.1.6]

⁸⁸ ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data

⁸⁹ [2.7.4 – 2.1.5.1]

⁹⁰ 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)

⁹¹ 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

⁹² 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

⁹³ 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

94 [2.7.4 - 5.4]

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

96 [BLA: 2.7.2 - 3.3.4; MAA: 2.7.2 - 3.4.4]

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

98 [2.7.4 - 5.3]

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

100 [2.7.2 ECHELON-1 Addendum - 2.4.1, 4.4]

101 [2.7.2 ECHELON-1 Addendum - 2.4.2, 4.1]

102 [2.7.2 - 3.1]

103 [2.7.4 - 5.4]

104 [2.6.6 - 6]

105 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)

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

107 [2.6.6 - 3.1]

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

109 [2.7.4 - 5.4]

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

111 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 Terms

113 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019,
Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source
Tables 99.3.2.2.5, 99.3.2.3.2, 99.3.2.3.4

115 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019,
Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source
Tables 99.3.2.4.1 and 99.3.2.4.1

117 ISS Tables 13.2.2 and 13.2.3

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

~~119 [C25003 CSR - Source Table 15.3.1.8]~~

120 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019,
Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source
Table 99.3.2.2.5

121 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table
99.3.2.3.1

122 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table
99.3.2.3.2

123 ADCETRIS CCSI Justification 09AUG2013

inf_febr_hyp_ane - Location: MPI SharePoint Site/Labeling

and Promotion/ADCETRIS (SGN-35)/Labeling

Documents/Company Core Data Sheets/Version

2.0/Supporting Documentation

124 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table
99.3.2.3.4

- 125 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table 99.3.2.3.3
- 126 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table 99.3.2.3.5
- 127 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
- 128 [BLA: 2.7.4 - 2.1.7.4; MAA: 2.7.4 - 2.1.9.4]
- 129 [CSR SGN35-005 - 12.3.1.6]
- 130 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))
- 131 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))
- 132 Table 18.1.1.4 Treatment Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by MedDRA Preferred Term
- 133 Table 18.1.1.12 Summary of Peripheral Neuropathy (SMQ) Events
- 134 Table 18.1.1.9 Summary of Neutropenia Events
- 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 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table 99.3.2.4.2a and 99.3.2.4.3a
- 139 Table 18.1.1.9 Summary of Neutropenia Events
- 140 Table 18.1.1.12 Summary of Peripheral Neuropathy (SMQ) Events
- 141 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Tables 99.3.2.4.2b and 99.3.2.4.3b
- 142 ~~[2.7.2 - 1.2.3]~~
- 143 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Tables 99.3.2.4.2c and 99.3.2.4.3c
- 144 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table 99.3.2.4.3b
- 145 ~~[2.6.4 - 5]~~
- 146 ADCETRIS CCSI Justification Document, May 2019, Hyperglycemia and Combination Therapy Safety Data, Source Table 99.3.2.4.3c
- 147 [2.7.4 - 4.2]
- 148 [2.7.4 - 4.1]

- 149 [2.7.3 HL – 3.3.4]
- 150 [2.7.3 ALCL-3.3.3.6]
- 151 [CSR SGN35-005 – 12.5.5]
- 152 [CSR SGN35-005 – 12.5.5 Table 12 – 20]
- 153 [2.7.4 - 5.5]
- 154 [BLA: 2.6.2 – 1.2.1.3; MAA: 2.6.2 - 2.1.5]
- 155 [BLA: 2.7.2 - 3.6.2; MAA: 2.7.2 - 3.7.2]
- 156 [2.7.4 – 2.4.1]
- 157 [BLA: 2.7.2 - 3.6.1; MAA: 2.7.2 - 3.7.1]
- 158 [2.7.4 – 4.3.1]
- 159 [BLA: 2.7.2 - 3.5; MAA: 2.7.2 - 3.6]
- 160 [BLA: 2.7.2 – 3.1.1; MAA: 2.7.2 – 3.2.1]
- 161 [BLA: 2.7.2 – 3.1.2; MAA: 2.7.2 – 3.2.2]
- 162 [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1.1, 3.1]
- 163 [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1.1, 4.1]
- 164 [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 2.4.1.1, 4.1]
- 165 [2.7.4 - 4.0]
- 166 [2.7.2 – 1.2.3]
- 167 [BLA: 2.7.2 – 3.2.1; MAA: 2.7.2 – 3.3.1]
- 168 [2.7.2 - 1.2.2]
- 169 [2.6.4 - 5]
- 170 [BLA: 2.7.2 – 3.2.2; MAA: 2.7.2.3.3.2]
- ~~171 [BLA: 2.7.2 - 3.5; MAA: 2.7.2 - 3.6]~~
- ~~172 [2.7.4 - 5.1.1]~~
- 173 [CSR C25002 – 11.4.2]
- 174 Population PK Study Report [5.3.3.5]
- 175 [C25003 CSR – 11.4.10, 2.7.2 ECHELON-1 Addendum – 4.4]
- 176 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))
- 177 [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))
- 178 [2.6.6 – 5]
- 179 [2.6.6 – 4.1]
- 180 [BLA: 2.6.6 - 4.2; MAA: 2.6.6 – 4.3]
- 181 [BLA: 2.6.6 - 3.1; MAA: 2.6.6 - 8.3.3] 4-Week (q1wks4) Repeat-Dose Intravenous Kinetics of Testicular Toxicity Study

of Brentuximab Vedotin in Sprague Dawley Rats with up to a
16-Week Recovery
182 [BLA: 4.2.3.2 - 5.7, R-Toxicity-16; MAA: 4.2.3.7.3 - 5.7, R-Toxicity-16]
183 [BLA: 2.6.6 – 3.1; MAA: 2.6.6 - 3.1.2]
184 [4.2.3.2, 7646-118, Organ Weights]
185 [BLA: 4.2.3.2 - 4.3.2, R-Toxicity-16; MAA: 4.2.3.7.3 - 4.3.2, R-Toxicity-16]
186 [C25003 CSR – 9.1-9.3, 5.1]
187 [C25003 CSR – 11.2].
188 [C25003 CSR – 4.1.1]
189 [C25003 CSR – 4.1.1]
190 [C25003 CSR – 4.1.2]
191 [C25003 CSR – 4.1.1]
192 [C25003 CSR – 4.1.2]
193 [C25003 CSR – 4.3.1-4.3.6]
194 [C25003 CSR – 4.1.4]
195 [C25003 CSR – 4.3.7]
196 [C25003 CSR – 4.3.8]
197 [C25003 CSR – 4.5]
198 [CSR SGN35-005 – 9.1]
199 [CSR SGN35-005 – 9.4.5]
200 [CSR SGN35-005 - 12.1]
201 [CSR SGN35-005 - 9.3.1]
202 [CSR SGN35-005 - 11.2.1 Table 11-1]
203 [CSR SGN35-005 - 11.2.2 Table 11-2]
204 [CSR SGN35-005 - 11.2.3]
205 [CSR SGN35-005 - 14 Table 14.1.6]
206 [CSR SGN35-005 - 11.2.4 Table 11-4]
207 [CSR SGN35-005 - 11.3.1.1 Table 11-5]
208 [CSR SGN35-005 - 11.3.3.1 Table 11-11]
209 [CSR SGN35-005 - 11.3.2.1]
210 [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)
211 [CSR SGN35-005 - 11.3.1.1 Figure 11-1]
212 [CSR SGN35-005 - 11.3.3.1 Figure 11-5]
213 [CSR SGN35-005 - 11.3.4.1]
214 [CSR SGN35-005 - 11.3.2.1]
215 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)
216 [MAA: 5.3.5.1]
217 [2.7.3 HL - 2.1.1.1]
218 [CSR SG035-0003 - 11.2.1]
219 [CSR SG035-0003 - 11.2.2]
220 [CSR SG035-0003 - 11.2.3]
221 [CSR SG035-0003 - 12.1]
222 [CSR SG035-0003 - 11.4.1.1 Table 11-11]
223 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.1.1 Table 7-1]



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

- 224 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.2.3]
- 225 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.2.4]
- 226 [CSR Addendum 1 SG035-0003 - 7.2.2.2 Table 7-2]
- 227 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
- 228 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
- 229 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
- 230 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 231 [CSR SG035-0003 – 9.5.1.1]
- 232 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 233 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 234 [CSR SG035-0003 - 11.4.4.4]
- 235 [CSR SG035-0003 - 11.4.4.3 Table 11-16]
- 236 [CSR Addendum 1 SG035-0003 – Table 9.1.3]
- 237 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\t-f-wf-spd.sas Output: f-wf-spd-irf-itts.rtf (31OCT11:17:43) Data: adeff
- 238 [CSR SG035-0003 - 11.4.4.2]
- 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 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
- 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 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location:

Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

244 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 Vedotin).

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

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

247 CSR Table 15.3.1.37B

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

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

250 [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)

251 [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)

252 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) 35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview) Updated the figure to replace “SGN-35” with “BV” (Brentuximab Vedotin).

253 Clinical Overview Addendum – Retreatment (V1.0) - Section 4.1.1 Table 4.a (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU – Variation type II/Clinical Overview

254 [CSR SGN35-14 – 9.1.10.1 Table 14.1.1.5.9.4.1.9.4.5.12.1 Table 14.3.1.1]

255 [CSR SGN35-14 – 11.2]

256 [CSR SGN35-14 - 9.2]

257 [CSR SGN35-14 - 9.7.1.7]

258 [CSR SGN35-14 – 11.4.1-11.4.2]

259 [CSR SGN35-14 – 11.4.1-11.4.2]

260 [CSR SGN35-14 - 11.4.1.1 Figure 11-1]

261 [CSR SGN35-14 - 11.4.2.3 - Figure 11-15]

262 [CSR SGN35-14 - 11.4.1.2. F-2 Source Table 98.2.5.2]

263 [CSR SGN35-14 - 11.4.4.3]

264 [CSR SGN35-14 - 11.4.4.2]

265 [2.7.3 ALCL – 2.1.1.1]

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



Información para prescribir

Brentuximab

Versión: CCDS 8.1

- 267 [CSR SG035-0004 - 11.2.2] 29-Nov-2011
- 268 [CSR SG035-0004 - 11.2.3] 29-Nov-2011
- 269 [CSR SG035-0004 - 12.1] 29-Nov-2011
- 270 [CSR SG035-0004 - 11.4.1.1 Table 11-6] 29-Nov-2011
- 271 [CSR SG035-0004 - 11.4.2.2] 29-Nov-2011
- 272 [CSR SG035-0004 - 11.4.2.3] 29-Nov-2011
- 273 [CSR SG035-0004 - 11.4.2.4 Table 11-10] 29-Nov-2011
- 274 [CSR SG035-0004 - 11.4.4.1 Table 11-12] 29-Nov-2011
- 275 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 276 [CSR SG035-0004 - 9.5.1.1] 29-Nov-2011
- 277 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 278 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 279 [CSR SG035-0004 - 11.4.4.4] 29-Nov-2011
- 280 [CSR SG035-0004 - 11.4.1.1] 29-Nov-2011
- 281 [CSR SG035-0004 – 11.4.1.1 Figure 11-3] 29-Nov-2011
- 282 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-itfs.rtf (03OCT11:12:34) Data: deff, adsl, adrsir, adtmor
- 283 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 284 [CSR SG035-0004 - 11.4.4.2] 29-Nov-2011
- 285 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 286 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 287 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 288 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35//Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 289 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 Vedotin).
- 290 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional Information/EU - Variation type II/Clinical Overview
- 291 Clinical Overview Addendum – Efficacy (V 1.0) (Location: Galaxy Cabinets/SGN-35/Clinical/Summaries and Regional

Information/EU - Variation type II/Clinical Overview

292 Clinical Overview Addendum – Retreatment (V 1.0)

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

293 [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)

294 [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)

295 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)

296 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)

297 C25001 CSR Table 14.1.1.5

298 C25001 CSR Table 14.1.1.2, Table 14.3.1.5, Table 14.1.1.3, Table 14.1.1.4

~~299 C25001 CSR Table 14.1.1.2, Table 14.3.1.5, Table 14.1.1.3, Table 14.1.1.4~~

300 C25001 CSR Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.4A, Table 14.3.1.5A, Table 14.3.1.8A

301 C25001 CSR body

302 C25001 CSR [11.8.1.2 and 11.8.1.3]

~~303 [CSR C25002 11.1 11.2]~~

~~304 [CSR C25002 11.4.1]~~