



ADCETRIS[®]

(brentuximabe vedotina)

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

50 mg

ADCETRIS®

brentuximabe vedotina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para concentrado para solução de infusão em frasco de uso único contendo 50 mg de brentuximabe vedotina.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco contém 50 mg de brentuximabe vedotina.

Excipientes: trealose di-hidratada, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado e polissorbato 80.

1. INDICAÇÕES

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ avançado (estádio III e IV) não tratados previamente em combinação com doxorubicina, vimblastina e dacarbazina.

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ (estádio IIB com fatores de risco, estágio III ou estágio IV), não tratados previamente, em combinação com etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina e dexametasona (BrECADD).

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário:

- após transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou
- após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento.

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) não tratados previamente, ou outros linfomas de células T periféricas (LCTP) CD30+, em combinação com ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (CHP).

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário.

ADCETRIS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário ou micose fungoide que expressam CD30+ que receberam terapia sistêmica prévia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Linfoma de Hodgkin****Estudo C25003^[1]**

A eficácia e a segurança do ADCETRIS foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, de 2 braços, em 1334 pacientes com LH avançado não tratados previamente em combinação com quimioterapia (doxorubicina [A], vimblastina [V] e dacarbazina [D] [AVD]) – estudo clínico ECHELON-1. Todos os pacientes apresentavam LH expressando CD30. Sessenta e dois por cento (62%) dos pacientes tiveram envolvimento extranodal. Dos 1334 pacientes, 664 pacientes foram randomizados para o braço ADCETRIS + AVD (A+AVD) e 670 pacientes foram randomizados para o braço ABVD (doxorubicina [A], bleomicina [B], vimblastina [V] e dacarbazina [D]) e estratificados pelo número de fatores de risco do Projeto Internacional de Fatores Prognósticos (IPS - *International Prognostic Score*) e região. Os pacientes foram tratados com 1,2 mg/kg de ADCETRIS administrado como uma infusão intravenosa durante 30 minutos nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias + AVD. A mediana do número de ciclos recebidos foi 6 (variação de 1 a 6 ciclos).

O desfecho primário no Estudo C25003 foi sobrevida livre de progressão modificada (SLPm) por CRI (comitê de revisão independente), definida como tempo desde a randomização até a progressão da doença, morte ou evidência de não RC (resposta completa) após a conclusão da terapia de primeira linha por CRI seguida por terapia anticâncer subsequente. O tempo do evento modificado foi a data do primeiro PET scan após a conclusão da terapia de primeira linha, demonstrando a ausência de RC, definida como score de Deauville de ≥ 3 . A mediana de SLPm pela avaliação

do CRI não foi estimada para nenhum dos grupos de tratamento. Os resultados mostraram uma melhora estatisticamente significativa na SLP modificada para ADCETRIS + AVD, com um valor p bilateral de 0,035 com base num teste de log-rank estratificado. A taxa de risco (HR, *hazard ratio*) estratificada foi de 0,770 (IC 95% - 0,603; 0,983), indicando uma redução de 23% no risco de eventos de SLP modificada para ADCETRIS + AVD versus ABVD. A Tabela 1 fornece os resultados de eficácia para SLP modificada e sobrevida global (SG).

Tabela 1: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin avançado não tratados previamente com 1,2 mg/kg de ADCETRIS + AVD nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias

	ADCETRIS + AVD N=664	ABVD N=670	Taxa de risco (<i>hazard ratio</i>) estratificada
	Sobrevida Livre de Progressão modificada (SLPm) por CRI ^a		
Número de eventos (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC 95% [0,60; 0,98]) valor p testado com log-rank estratificado=0,035
SLPm estimada em 2 anos (%)	82,1 (IC 95% [78,8; 85,0])	77,2 (IC 95% [73,7; 80,4])	
	Sobrevida Livre de Progressão modificada (SLPm) pelo investigador		
Número de eventos (%)	123 (19)	164 (24)	0,72 (IC 95% [0,57; 0,91])
SLPm estimada em 2 anos (%)	81 (IC 95% [77,6; 83,9])	74,4 (IC 95% [70,7; 77,7])	
	Sobrevida Global ^b		
Número de mortes (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC 95% [0,45; 1,18]) valor p = 0.199

^a No momento da análise, o tempo mediano de acompanhamento de ambos os braços foi de 24,6 meses.

^b Data da primeira análise interina pré-especificada de SG.

Figura 1: Sobrevida Livre de Progressão modificada por CRI (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)

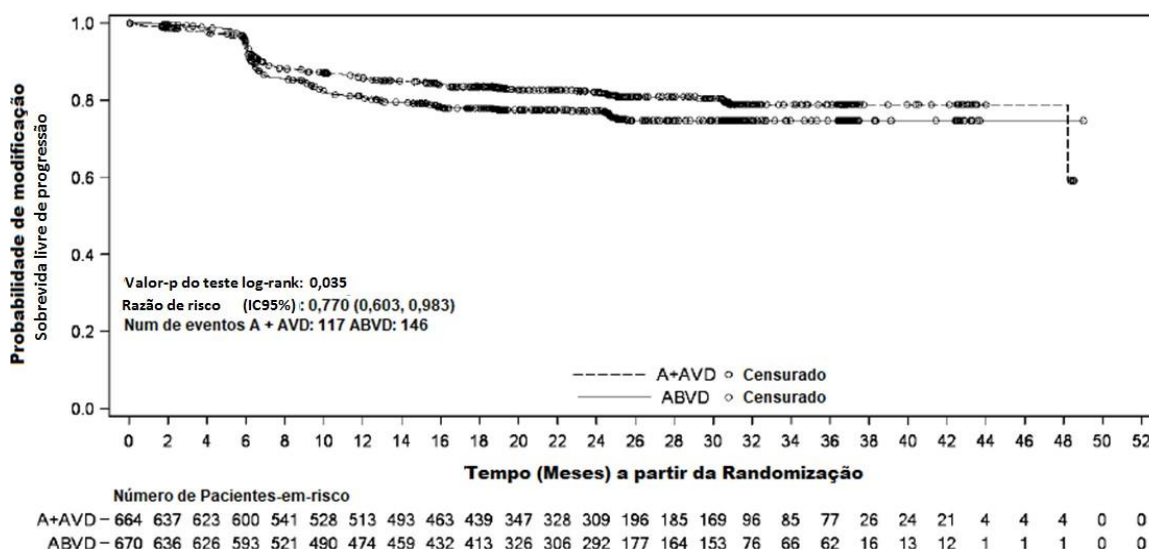
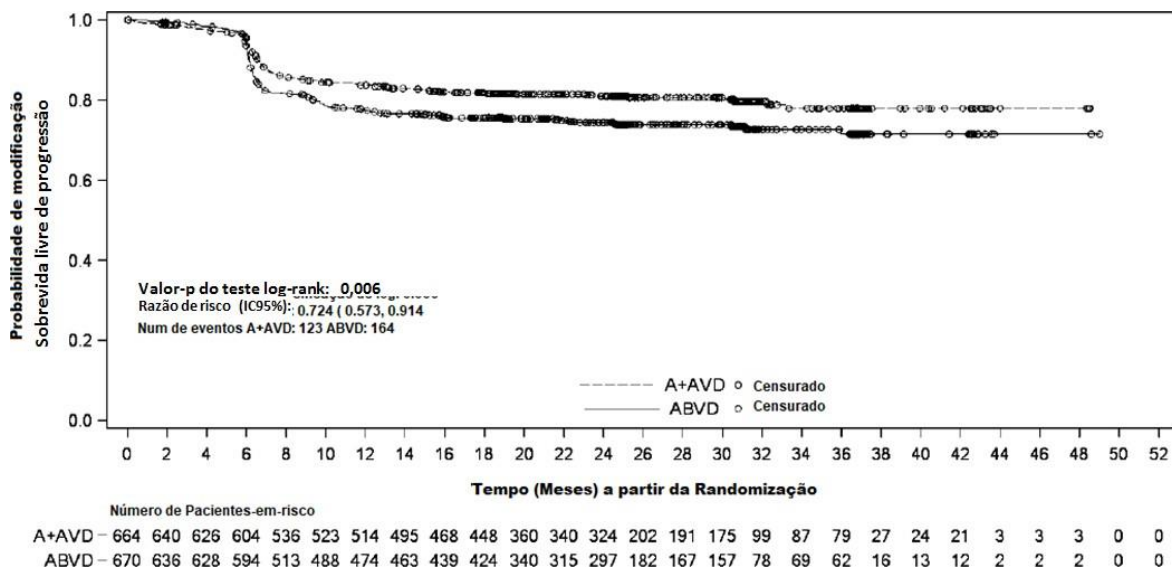


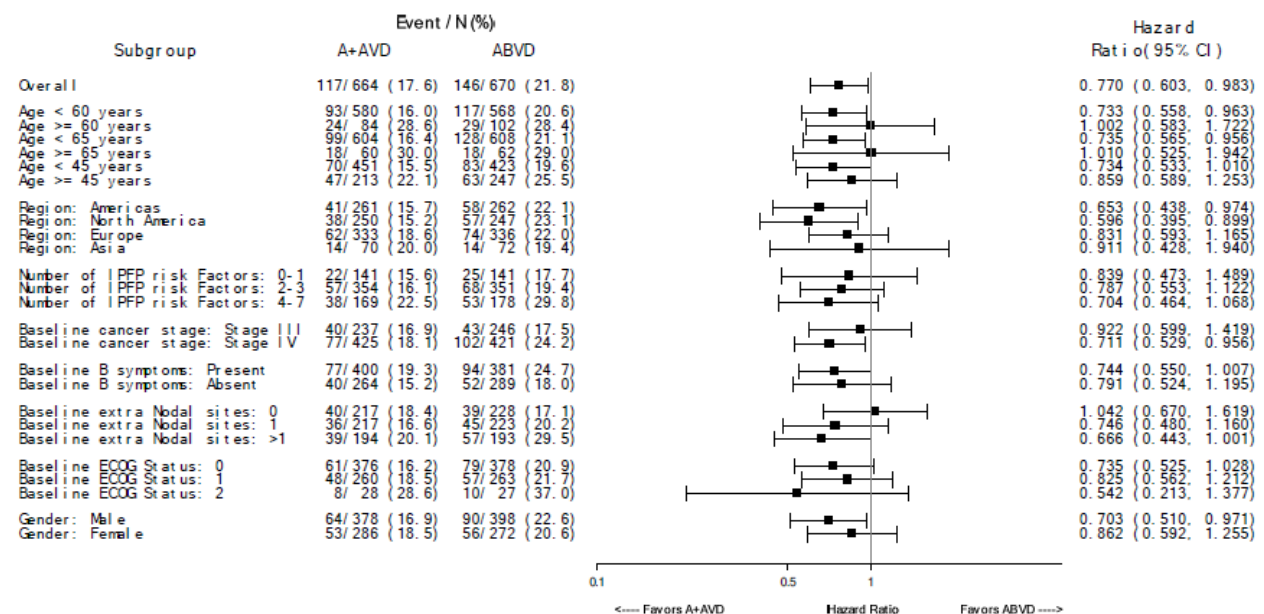
Figura 2: Sobrevida Livre de Progressão modificada pelo investigador (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Outros desfechos secundários de eficácia, incluindo taxa de RC e TRO (taxa de resposta objetiva) no final do regime da randomização, taxa de RC no final da terapia de primeira linha e a taxa de negatividade do PET no final do ciclo 2, duração da resposta (DOR), duração da remissão completa (DOCR), sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida livre de eventos (SLE), todos tenderam a favor de ADCETRIS + AVD.

Análises de subgrupos pré-especificadas de SLP modificada por CRI foram realizadas. As análises mostraram que a eficácia tendeu consistentemente a favor dos pacientes que receberam ADCETRIS + AVD em comparação com os pacientes que receberam ABVD para a maioria dos subgrupos, conforme resumido na Figura 3.

Figura 3: Gráfico (Forest Plot) da Razão de Risco na Sobrevida Livre de Progressão modificada (SLPm) por CRI para Análises de Subgrupo



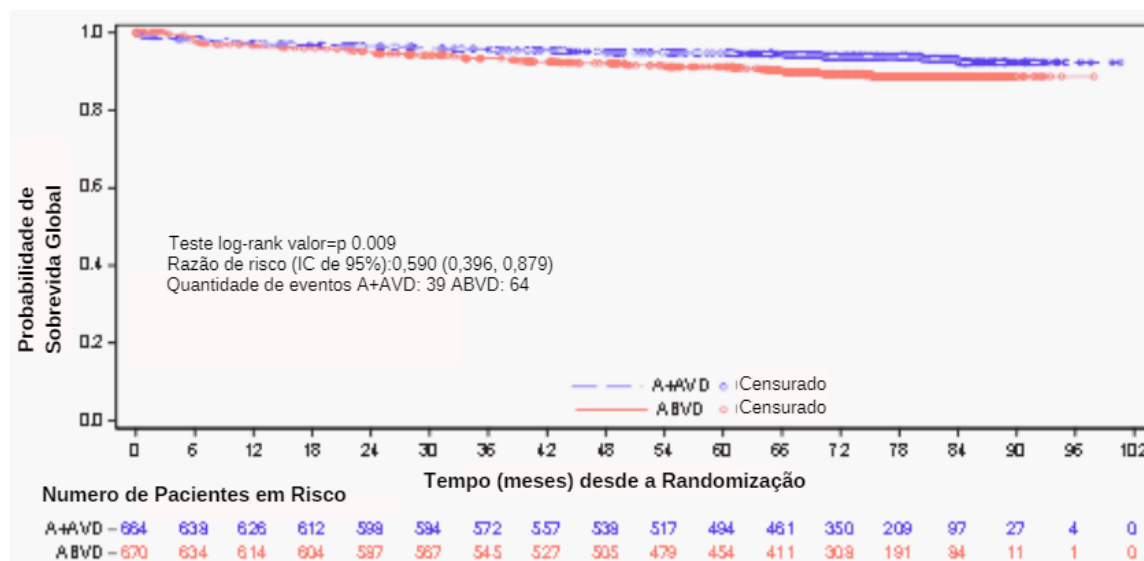
Aproximadamente um terço a menos de pacientes tratados com ADCETRIS + AVD receberam quimioterapia de resgate

subsequente (n = 66), e dose elevada de quimioterapia e transplante (n = 36) em comparação com aqueles tratados com ABVD (n = 99 e n = 54, respectivamente).

O questionário da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento da Qualidade de Vida do Câncer de 30 Itens (EORTC-QLQ-C30) não mostrou diferença clinicamente significativa entre os dois braços.

Em complemento, informa-se que desde a data de corte de 01 de junho de 2021, aproximadamente 5 anos após a inclusão do último paciente, os resultados na população por intenção de tratar (ITT) mostraram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (SG) no braço ADCETRIS + AVD em comparação com pacientes tratados com ABVD (HR = 0,59, IC 95% [0,396; 0,879]), veja figura 4.

Figura 4: Sobrevida global (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (ITT, acompanhamento mediano de 6 anos)



Na população em estágio III, os resultados da sobrevida global indicaram uma redução de 14% no risco de morte no braço A+AVD em comparação com os doentes no braço ABVD (HR = 0,86, IC 95% [0,452; 1,648]); na população em estágio IV, houve uma redução de 52% no risco de morte (HR = 0,48, IC 95% [0,286; 0,799]). Uma análise de subgrupo da sobrevida global não demonstrou qualquer diferença clinicamente significativa entre os dois braços de tratamento para pacientes sem locais extranodais (n = 445) (HR = 1,18, IC 95% [0,641; 2,187]).

Análises de subgrupos

Os subgrupos incluindo pacientes com doença no estágio IV e envolvimento extranodal em ≥ 1 locais experimentaram um benefício clínico maior com base na SLPm em comparação com a população geral de ITT. Os resultados das análises em pacientes com doença no estágio IV e envolvimento extranodal são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin avançado não tratados previamente com doença em estágio IV e envolvimento extranodal

	ADCETRIS + AVD	ABVD	Taxa de risco (hazard ratio) (IC 95%) ^a
Pacientes com LH não tratados previamente com doença em estágio IV			
Número de pacientes	425	421	
Número de eventos (%)	77 (18)	102 (24)	0,712 (0,529; 0,956)
SLPm estimada em 2 anos pelo CRI (%)	82,0 (77,8; 85,5)	75,3 (70,6; 79,3)	

Sobrevida Global (SG) ^b Número de mortes (%)	14 (3)	26 (6)	0,507 (0,265; 0,971)
Pacientes com locais extranodais ≥ 1			
Número de pacientes	411	416	
Número de eventos (%)	75 (18)	102 (25)	0,699 (0,518; 0,943)
SLPm estimada em 2 anos pelo CRI (%)	82,4 (78,2; 85,9)	74,9 (70,2; 79,0)	
Sobrevida Global (SG) ^b Número de mortes (%)	12 (3)	27 (6)	0,431 (0,218; 0,852)

^a A taxa de risco e o IC 95% são baseados em um modelo de regressão de risco proporcional não estratificado de Cox, com o tratamento como a variável explicativa no modelo.

^b Data da primeira análise interina pré-especificada de SG.

Eficácia a longo prazo

Uma segunda análise interina pré-especificada de SG em 103 mortes (39 mortes para ADCETRIS + AVD, 64 mortes para ABVD), mostrou melhora estatisticamente significativa na SG na população ITT para ADCETRIS + AVD, com um valor p bilateral de 0,009 com base em um teste de log-rank estratificado. A razão de risco estratificada foi 0,59 (IC 95% [0,396; 0,879]), indicando uma redução de 41% no risco de morte para pacientes tratados com ADCETRIS + AVD. A mediana da SG não foi alcançada para pacientes em nenhum dos braços de tratamento. Os resultados de sobrevida geral na população em estágio III indicaram uma redução de 14% no risco de morte para pacientes tratados com ADCETRIS + AVD em comparação com pacientes tratados com ABVD (HR = 0,86, IC 95% [0,452; 1,648]). Os resultados de sobrevida global na população em estágio IV indicaram uma redução de 52% no risco de morte em pacientes tratados com ADCETRIS + AVD em comparação com pacientes tratados com ABVD (HR = 0,48, IC 95% [0,286; 0,799]).

Figura 5: Curva Kaplan-Meier de sobrevida global (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (população ITT)

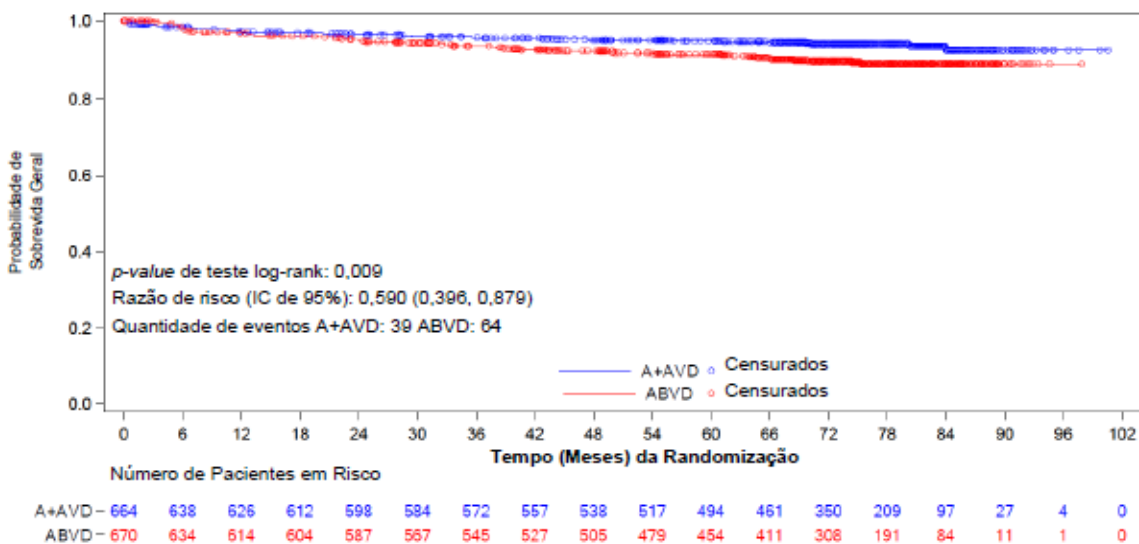


Figura 6: Curva Kaplan-Meier de sobrevida global (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (população estágio III)

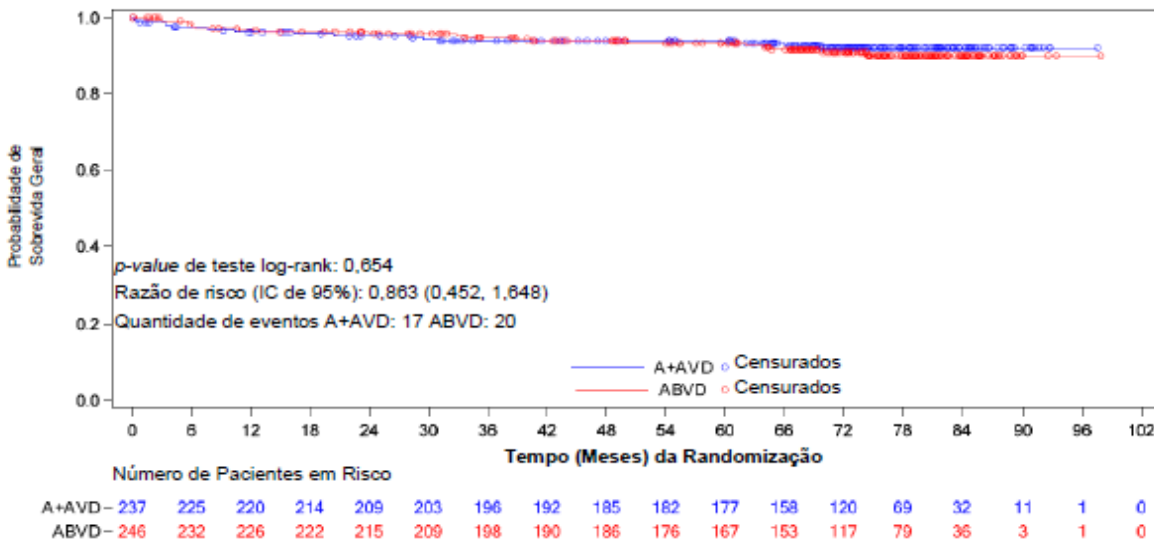
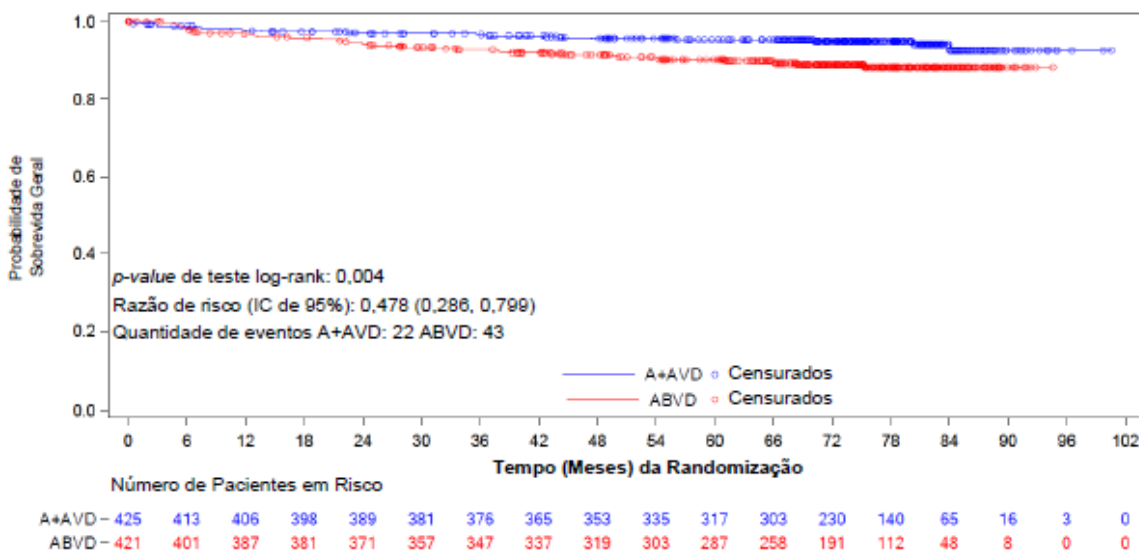


Figura 7: Curva Kaplan-Meier de sobrevida global (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (população estágio IV)



A SLP avaliada pelo investigador foi um desfecho exploratório do estudo. A SLP foi definida como o tempo desde a randomização até a primeira documentação pelo investigador de FD (farmacodinâmica) ou morte por qualquer causa, o que ocorreu primeiro. Em uma mediana de acompanhamento de 73,2 meses, a SLP avaliada pelo investigador na população ITT indicou uma redução de 32% no risco de um evento de SLP em pacientes tratados com ADCETRIS + AVD comparado com pacientes tratados com ABVD (HR = 0,68, IC 95% [0,532-0,863]). A SLP avaliada pelo investigador em pacientes com doença em estágio III indicou uma redução de 40% no risco de um evento de SLP em pacientes tratados com ADCETRIS + AVD em comparação com pacientes tratados com ABVD (HR = 0,60, IC 95% [0,391-0,93]). A SLP avaliada pelo investigador em pacientes com doença em estágio IV indicou uma redução de 28% no risco de um evento de SLP em pacientes tratados com ADCETRIS + AVD em comparação com pacientes tratados com ABVD (HR = 0,72, 95% IC [0,534-0,959]).

Estudo HD21^[2]

A segurança e eficácia do brentuximabe vedotina (Br) foram avaliadas em um estudo aberto, prospectivo, multicêntrico de fase III em 1.500 pacientes com LH estágio IIB com grande massa mediastinal e/ou lesões extranodais, estágio III ou IV, não tratado anteriormente, em combinação com quimioterapia (etoposídeo [E], ciclofosfamida [C], doxorubicina [A], dacarbazina [D], dexametasona [D] [BrECADD]).

Dos 1.500 pacientes, 751 pacientes foram randomizados para o braço BrECADD e 749 pacientes foram randomizados para o braço eBEACOPP (bleomicina escalonada [B], etoposídeo [E], doxorubicina [A], ciclofosfamida [C], vincristina [O], procarbazona [P] e prednisona [P]) e estratificado por região de inscrição, idade, sexo e Projeto Internacional de Fatores Prognósticos (IPS - *International Prognostic Score*). Pacientes no braço BrECADD foram tratados no dia 1 de cada ciclo de 21 dias com 1,8 mg/kg de brentuximabe vedotina administrado por infusão intravenosa durante 30 minutos. Os pacientes também receberam quimioterapia, incluindo ciclofosfamida 1.250 mg/m², doxorubicina 40 mg/m², etoposídeo ou fosfato de etoposídeo 150 mg/m², dacarbazina 250 mg/m² e dexametasona 40 mg.

Todos os pacientes tratados receberam profilaxia primária com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF). Após 2 ciclos do tratamento, o reestadiamento por PET foi realizado com pacientes PET- recebendo um total de 4 ciclos e pacientes PET+ recebendo um total de 6 ciclos de terapia. O número mediano de ciclos recebidos em ambos os braços foi 4 (intervalo de 1 a 6 ciclos).

A Tabela 3 fornece um resumo das características basais do paciente e da doença. Não houve diferenças relevantes nas características do paciente e da doença entre os dois braços.

Tabela 3: Resumo das características basais do paciente e da doença no estudo de fase 3 de LH não tratado anteriormente

Características do paciente	BrECADD n = 751	eBEACOPP n = 749
Idade mediana (intervalo)	31 anos (18-60)	31 anos (18-60)
Pacientes < 45 anos, n (%)	590 (79)	584 (78)
Pacientes de 45 a 60 anos, n (%)	161 (21)	165 (22)
Gênero, n (%)	419M (56)	419M (56)
	332F (44)	330F (44)
Status ECOG, n (%)		
0	514 (68)	521 (70)
1	223 (30)	205 (27)
2	11 (1)	18 (2)
Ausente	3 (<1)	5 (<1)
Características da doença		
Mediana do tempo desde o diagnóstico de LH até a randomização (intervalo)	0,6 meses (0-12)	0,6 meses (0-10)
Estágio da doença ^a no diagnóstico inicial de LH, n (%)		
II	118 (16)	117 (16)
III	298 (40)	293 (39)
IV	332 (44)	334 (45)
Ausente	3 (<1)	5 (<1)
Grupos IPS ^b , n (%)		
0-2	394 (52)	403 (54)
3-7	357 (48)	346 (46)
Sintomas B ^a , n(%)	517 (69)	501 (67)

^a Pelo estadiamento de Ann Arbor

^b Projeto Internacional de Fatores Prognósticos (IPS - *International Prognostic Score*)

Os desfechos co-primários no Estudo HD21 foram Morbidade Relacionada ao Tratamento [TRMB] e sobrevida livre de progressão (SLP) [por investigador com confirmação central]. O primeiro objetivo co-primário do estudo foi demonstrar a redução da toxicidade do BrECADD em comparação com o eBEACOPP, medida pelo TRMB. Se a toxicidade reduzida fosse demonstrada pelo teste de superioridade, o segundo objetivo co-primário era demonstrar ainda mais a eficácia não inferior do BrECADD em comparação com o eBEACOPP em termos de SLP.

O desfecho TRMB foi definido como qualquer toxicidade orgânica de Grau 3 ou Grau 4 dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) ou toxicidade hematológica de Grau 4 durante a quimioterapia primária, incluindo o período de até 30 dias após a última dose de quimioterapia.

No momento da análise primária, a superioridade foi alcançada para TRMB com BrECADD, com uma redução absoluta do risco de -16,7 pontos percentuais e uma redução estatisticamente significativa no risco relativo.

O desfecho co-primário de SLP, independentemente de visitas perdidas e da iniciação de nova terapia antineoplásica, alcançou não inferioridade com uma redução estatisticamente significativa no risco no grupo de tratamento BrECADD em comparação com eBEACOPP (HR (*hazard ratio*) não estratificado = 0,62 [IC 95% ajustado para multiplicidade, 0,369, 1,040]) (corte de dados - 31 de dezembro de 2022).

A incidência de TRMB mostrou-se reduzida no braço BrECADD (42%) em comparação com eBEACOPP (58,7%). Isto ocorreu em grande parte à redução das toxicidades hematológicas de Grau 4 (31,2% no BrECADD e 52,1% no eBEACOPP).

Os dados de TRMB por braço de tratamento são apresentados na Tabela 4. Os resultados de eficácia da análise atualizada de SLP e sobrevida global (SG) são apresentados na Tabela 5 (corte de dados - 31 de outubro de 2023).

Tabela 4: Morbidade Relacionada ao Tratamento (TRMB) por braço de tratamento (População de Segurança)

	BrECADD N = 747	eBEACOPP N=741
Número de pacientes com TRMB	314 (42)	435 (59)
Toxicidade hematológica aguda Grau 4	233 (31)	386 (52)
Anemia	3 (<1)	3 (<1)
Trombocitopenia	227 (30)	383 (52)
Infecção	13 (2)	10 (1)
Toxicidade Aguda de Órgãos; Grau 3 e Grau 4	139 (19)	129 (17)
Distúrbios Cardíacos	18 (2)	10 (1)
Distúrbios gastrointestinais (excluindo vômitos, náuseas, mucosite)	58 (8)	32 (4)
Distúrbios hepatobiliares	37 (5)	22 (3)
Distúrbios do sistema nervoso	20 (3)	40 (5)
Neuropatia sensorial periférica	9 (1)	17 (2)
Neuropatia motora periférica	2 (<1)	1 (<1)
Distúrbio do sistema nervoso diferente de neuropatia	11 (2)	24 (3)
Distúrbios renais ou urinários	7 (<1)	10 (1)
Distúrbios respiratórios, torácicos ou mediastinais	25 (3)	35 (5)
% Diferença (BrECADD/eBEACOPP)	-16,7	
Exato 95% IC	-21,7, -11,5	

Tabela 5: Resultados de eficácia para pacientes com LH previamente não tratados, tratados com 1,8 mg/kg de BrECADD em um ciclo de 21 dias (análise atualizada de SLP ^a, corte de dados - 31 de outubro de 2023)

	População ITT (intenção de tratar)	
	BrECADD n = 751	eBEACOPP n = 749
Número de eventos de SLP (%)	44 (5,9)	65 (8,7)
Razão de Risco (<i>Hazard Ratio</i>) de SLP (IC 95%)	0,664 (0,453, 0,973)	
SLP ^{b,c} Estimado (IC 95%)		
Em 3 anos	95,2 (93,4, 96,6)	92,4 (90,2, 94,1)

Em 5 anos	92,8 (90,0, 94,9)	90,2 (87,5, 92,3)
Sobrevida Global ^d Número de Óbitos (%)	12 (1,6)	13 (1,7)
Razão de Risco (Hazard Ratio) de SG (IC 95%)	0,919 (0,419, 2,015)	
Taxa de SG Estimada (IC 95%)		
Em 3 anos	98,9 (97,8, 99,4)	98,9 (97,8, 99,4)
Em 5 anos	98,1 (96,5, 98,9)	97,9 (96,4, 98,8)

^a A análise de SLP não considerou eventos intercorrentes, ou seja, visitas perdidas e início de nova terapia anticâncer.

^b O método de Kaplan-Meier é usado para estimar as taxas de SLP por investigador com confirmação central.

^c No momento da análise, o tempo mediano de acompanhamento de SLP para ITT foi de 50,8 meses.

^d Dados provenientes de análise descritiva.

A duração da RC (resposta completa) mostrou um benefício clinicamente significativo no grupo BrECADD em comparação com o grupo eBEACOPP na população ITT, enquanto outros desfechos secundários de eficácia, incluindo TRO (taxa de resposta objetiva) e taxa de RC ao final da quimioterapia, apresentaram benefícios comparáveis em ambos os braços.

Estudo SG035-0003^[3]

A eficácia e a segurança do brentuximabe vedotina como agente único foram avaliadas em um estudo, aberto, de braço único, multicêntrico em 102 pacientes com LH recidivado ou refratário.

Todos os pacientes tinham doença expressando CD30 confirmada histologicamente e tinham pelo menos um transplante autólogo de células-tronco (TACT) anterior. Setenta e dois pacientes (71%) tinham LH primário refratário, definido como falha em atingir uma resposta completa à terapia de primeira linha ou que progrediu dentro de 3 meses depois de completar este tratamento; 43 pacientes (42%) eram refratários e 59 pacientes (58%) tiveram recidiva depois de sua terapia prévia mais recente. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 3,5 quimioterapias sistêmicas anteriores. A mediana do tempo do TACT para a primeira recidiva pós-transplante foi de 6,7 meses. Os pacientes receberam até 16 ciclos de tratamento; a mediana do número de ciclos recebidos foi igual a 9 (variando de 1 a 16). O desfecho primário, Taxa de Resposta Objetiva, foi de 74,5%. Ver a Tabela 6 abaixo para outros desfechos pré-especificados.

Tabela 6: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas

Melhor Resposta Clínica^a (N=102^b)	CRI N (%)	IC 95%	Investigador N (%)	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC+RP)	76 (75)	64,9; 82,6	73 (72)	61,8; 80,1
Resposta completa (RC)	34 (33)	24,3; 43,4	34 (33)	24,3; 43,4
Resposta parcial (RP)	42 (41)	N/A	39 (38)	N/A
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE)	98 (96)	90,3; 98,9	101 (99)	94,7; 100
Duração da Resposta^c	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo investigador	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	6,7 meses	3,6; 14,8	11,2 meses	7,7; 18,7
Resposta completa (RC)	27,9 meses	10,8; NE ^d	Não atingida	20,5; NE
Sobrevida livre de progressão (SLP)^e	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo Investigador	IC 95%
	5,6 meses	5,0; 9,0	9,3 meses	7,1; 12,2
Sobrevida global (SG)^f			IC 95%	
Mediana	40,5 meses		28,7; 61,9	
Taxa de SG estimada em 5 anos	41%		31%; 51%	

^a Comitê de revisão independente (CRI) e avaliação do investigador pelos Critérios Revisados de Resposta para Linfoma Maligno (Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R. & Specht, L., Horning, S., Diehl, V (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 25, 579-586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403). A resposta ao tratamento foi avaliada por TC helicoidal do tórax, pescoço, abdômen e pelve; PET e dados clínicos. As avaliações da resposta foram realizadas nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16 com PET nos ciclos 4 e 7.

^b A idade dos pacientes variou de 15 a 77 anos (mediana geral, 31 anos), 53% eram do sexo feminino e 87% eram brancos; 34% dos pacientes tinham sintomas B no momento basal.

^c A duração da resposta é calculada da data de resposta até a data da progressão. A mediana do tempo de seguimento desde a primeira dose foi de 9,0 meses para os pacientes que alcançaram uma resposta objetiva de acordo com o CRI.

^d Não estimado

^e A mediana do tempo de seguimento (tempo para progressão da doença que ocorreu mais cedo, óbito ou último contato) desde a primeira dose foi de 5,8 meses.

^f A mediana do tempo de observação (tempo para óbito ou último contato) desde a primeira dose foi de 35,1 meses (intervalo 1,8 a 72,9 meses).

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na taxa de resposta global para os subgrupos analisados, entre os seguintes subgrupos: gênero, peso inicial (≤ 100 kg *versus* > 100 kg), sintomas B no momento inicial, número de tratamentos anteriores ao TACT (≤ 2 *versus* > 2), número de tratamentos pós-TACT (0 *versus* ≥ 1), recidivado *versus* refratário para o último tratamento, doença refratária primária e tempo do TACT para a recidiva pós-TACT (≤ 1 ano *versus* > 1 ano). A redução do tumor ocorreu em 94% dos pacientes.

De acordo com o CRI, a mediana do tempo para a primeira resposta foi de 1,3 mês e a mediana do tempo para RC foi de 2,8 meses. A mediana da duração da resposta global foi de 6,7 meses (IC 95% [3,6; 14,8]) com variação de 1,2+ a 26,1+ meses. Dos pacientes tratados, 8 pacientes que responderam foram submetidos a um transplante alogênico de células-tronco.

Vinte e sete (77%) dos 35 pacientes que tinham sintomas B no momento inicial experimentaram resolução de todos os sintomas B em uma mediana de tempo de 0,7 mês a partir do início de ADCETRIS.

Estudo SGN35-005^[4]

A eficácia e segurança de brentuximabe vedotina foram avaliadas em um estudo multicêntrico, de dois braços, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, em 329 pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT (AETHERA). Dos 329 pacientes, 165 pacientes foram randomizados para o braço de tratamento e 164 pacientes foram randomizados para o braço de placebo. A população de segurança no braço de ADCETRIS (N = 167) incluiu dois pacientes adicionais que receberam pelo menos uma dose de ADCETRIS mas que não foram randomizados para o braço de tratamento. No estudo, os pacientes deveriam receber a primeira dose após a recuperação do TACT (entre os dias 30-45 após TACT). Os pacientes foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS ou placebo correspondente por via intravenosa, durante 30 minutos a cada 3 semanas por até 16 ciclos. O número médio de ciclos recebidos em ambos os braços foi de 15 ciclos.

Os pacientes elegíveis precisavam ter, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco:

- LH que foi refratário ao tratamento de primeira linha;
- Recidiva ou progressão de LH que ocorreu em menos de 12 meses após o fim do tratamento de primeira linha;
- Envolvimento extranodal no momento da recidiva pré-TACT, incluindo extensão extranodal de massas nodais em órgãos vitais adjacentes.

Tabela 7: Resultados de eficácia em pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas

	ADCETRIS N=165	Placebo N=164	Razão de risco estratificada
	Mediana pelo CRI		
Sobrevida livre de progressão (SLP)^a	42,9 meses (IC 95% [30,4; 42,9])	24,1 meses (IC 95% [11,5; -])	0,57 (IC 95% [0,40; 0,81]) Teste de log-rank estratificado p=0,001
	Mediana pelo Investigador utilizando avaliações radiográficas, biópsia e clínicas do linfoma		
	Não atingida (IC 95% [-, -])	15,8 meses (IC 95% [8,5; -])	0,50 (IC 95% [0,36; 0,70]) ^b

^aNo momento da análise, o tempo médio de acompanhamento de ambos os braços foi de 30 meses [variação, 0 a 50]

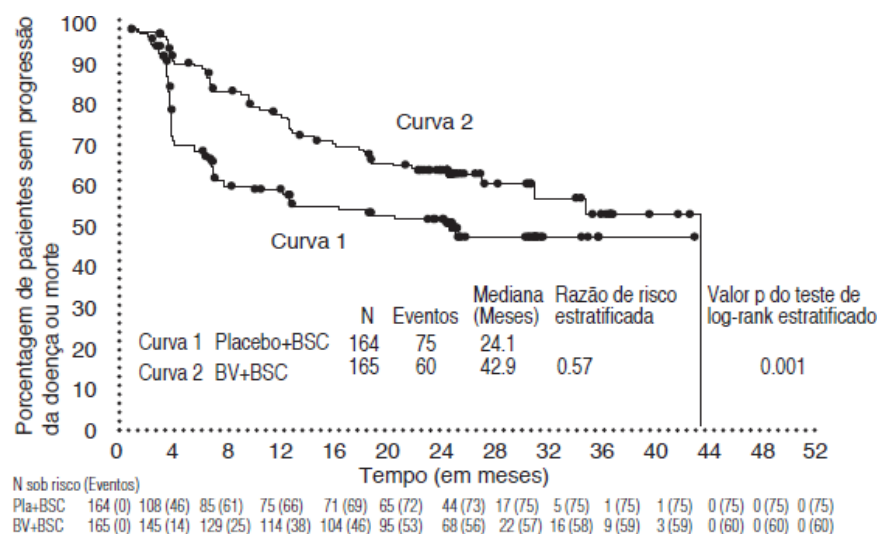
^bTeste de log-rank estratificado não foi realizada para SLP por Investigador

Análises de subgrupo pré-especificado da SLP por CRI foram realizadas por melhor resposta dos pacientes a terapia de resgate pré-TACT, estado do LH após a terapia de primeira linha, idade, sexo, peso inicial, estado do desempenho de ECOG inicial, número de tratamentos pré-TACT, região geográfica, estado do PET pré-TACT, estado do sintoma B após falha da terapia de primeira linha e estado da doença extranodal pré-TACT. As análises mostraram uma tendência consistente para benefício para os pacientes que receberam brentuximabe vedotina em comparação com pacientes que receberam placebo, com exceção dos pacientes ≥ 65 anos de idade (N = 8).

No momento da análise primária da SLP, uma análise interina da SG foi realizada e não houve diferença significativa na SG entre os braços tratamento e placebo. Cinquenta e três pacientes tinham morrido; 28/165 pacientes no braço brentuximabe vedotina contra 25/164 pacientes no braço do placebo.

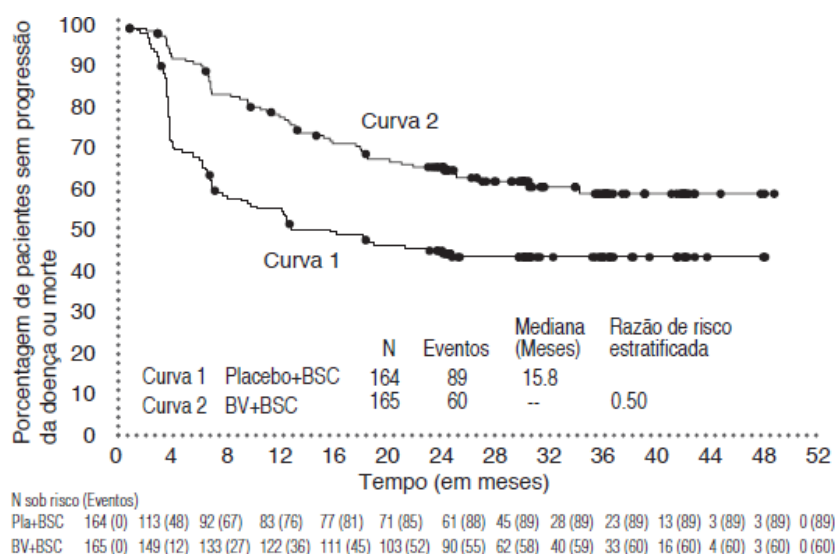
A qualidade de vida foi avaliada pelo instrumento EQ-5D. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os braços do tratamento e do placebo.

Figura 8: Sobrevida livre de progressão por CRI (ADCETRIS vs. placebo)



Os símbolos no gráfico indicam pacientes censurados. BV significa brentuximabe vedotina. BSC significa melhor padrão de tratamento.

Figura 9: Sobrevida livre de progressão pelo investigador utilizando avaliações radiográficas, biópsia e clínicas de linfoma (ADCETRIS vs. placebo)



Os símbolos no gráfico indicam pacientes censurados. BV significa brentuximabe vedotina. BSC significa melhor padrão de tratamento.

Análise Post-Hoc dos Fatores de Risco

Foram realizadas análises *post-hoc* para avaliar o impacto do risco aumentado (número de fatores de risco) no benefício clínico (Tabela 8). Os fatores de risco representativos para essas análises foram:

- LH que ocorreu <12 meses ou LH que foi refratário à terapia de primeira linha;
- Melhor resposta de RP ou DE para a terapia de resgate mais recente, conforme determinado pelo TC (tomografia

computadorizada) e/ou PET scan;

- Doença extranodal na recidiva pré-TACT;
- Sintomas B na recidiva pré-TACT;
- Duas ou mais terapias de resgate anteriores.

Os resultados da análise *post-hoc* sugerem aumento do benefício clínico para pacientes com dois ou mais fatores de risco, não havendo, porém, diferença com base em qualquer um dos fatores de risco individuais. Nenhum benefício em termos de SLP ou SG foi observado em pacientes com um fator de risco para a recaída ou progressão.

Tabela 8: Resumo da SLP por CRI e SG por número de fatores de risco no estudo Fase 3 de LH pós-TACT

Sobrevida Livre de Progressão por CRI						
	Número de fatores de risco = 1		Número de fatores de risco ≥ 2		Número de fatores de risco ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	Placebo N = 28	ADCETRIS N = 144	Placebo N = 136	ADCETRIS N = 82	Placebo N = 84
Número de pacientes com progressão da doença ou morte ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Razão de risco estratificada	1,65 (IC 95% [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (IC 95% [0,34; 0,71])		0,43 (IC 95% [0,27; 0,68])	
	Número de fatores de risco = 1		Número de fatores de risco ≥ 2		Número de fatores de risco ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	Placebo N = 28	ADCETRIS N = 144	Placebo N = 136	ADCETRIS N = 82	Placebo N = 84
Número de mortes ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Razão de risco estratificada	7,94 (IC 95% [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (IC 95% [0,53; 1,67])		0,92 (IC 95% [0,45; 1,88])	

a. Morte sem qualquer progressão prévia ou mais do que uma visita de avaliação perdida.

b. Indica os resultados da análise não-estratificada.

c. Os eventos são morte por qualquer causa.

No momento da análise atualizada (3 anos de acompanhamento) para pacientes com 2 ou mais fatores de risco, a razão de risco para SLP por CRI foi de 0,49 (IC 95% [0,34; 0,71]) e a razão de risco para SLP por investigador foi de 0,41 (IC 95% [0,29; 0,58]).

Estudo SNG35-006 (Estudo de Retratamento)^[5]

A eficácia do retratamento em pacientes que já haviam respondido (RC ou RP) previamente ao tratamento com brentuximabe vedotina foi avaliada em um estudo fase 2, aberto, multicêntrico. A dose inicial recomendada para o retratamento de pacientes com LH recidivado ou refratário que já haviam respondido previamente ao tratamento com brentuximabe vedotina foi 1,8 mg/kg administrada por infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas. Alternativamente, o tratamento pode ser iniciado com a última dose tolerada. Vinte pacientes receberam dose inicial de 1,8 mg/kg e um paciente recebeu uma dose inicial de 1,2 mg/kg de brentuximabe vedotina. O número mediano de ciclos foi 7 (variação de 2 a 37 ciclos). Dos 20 pacientes com LH avaliados, 6 pacientes (30%) alcançaram uma RC e 6 pacientes (30%) alcançaram uma RP com o retratamento com brentuximabe vedotina, para uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 60%. A duração mediana da resposta foi 9,2 e 9,4 meses em pacientes que alcançaram RO – resposta objetiva – (RC + RP) e RC respectivamente.

Linfoma de Células T Periféricas (LCTP)

Estudo SG035-014^[6]

A eficácia e segurança do ADCETRIS foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, “double-dummy”, ativo-controlado, multicêntrico de 452 pacientes com LCTP não tratados previamente em combinação com ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] e prednisona [P] (CHP). Dos 452 pacientes, 226 foram randomizados para tratamento com ADCETRIS + CHP (A+CHP) e 226 pacientes foram randomizados para tratamento com CHOP

(ciclofosfamida [C], doxorubicina [H], vincristina [O] e prednisona [P]). A randomização foi estratificada por linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) positivo para ALK *versus* todos os outros subtipos e pela pontuação do Índice Prognóstico Internacional (IPI). Os pacientes foram tratados com ADCETRIS administrado como uma infusão intravenosa durante 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 6 a 8 ciclos + CHP. A mediana do número de ciclos recebidos foi de 6 (variação de 1 a 8 ciclos); 70% dos pacientes receberam 6 ciclos de tratamento e 18% receberam 8 ciclos de tratamento. A Tabela 9 fornece um resumo das características iniciais do paciente e da doença.

Tabela 9: Resumo das características de base do paciente e da doença no estudo de fase 3 de LCTP

Características dos pacientes	ADCETRIS + CHP N=226	CHOP N=226
Idade mediana (faixa)	58 anos (18-85)	58 anos (18-83)
Pacientes ≥ 65 anos (%)	69 pacientes (31)	70 pacientes (31)
Sexo masculino, n (%)	133 (59)	151 (67)
Status ECOG, n (%)		
0	84 (37)	93 (41)
1	90 (40)	86 (38)
2	51 (23)	47 (21)
Características da Doença		
Diagnóstico, por avaliação local, n (%)		
LAGCs	162 (72)	154 (68)
ALK positivo	49 (22)	49 (22)
ALK negativo	113 (50)	105 (46)
Linfoma de células T periféricas não especificado de outra forma (LCTP-NOS)	29 (13)	43 (19)
Linfoma de células T angioimunoblásticas (AITL)	30 (13)	24 (11)
Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL)	4 (2)	3 (1)
Linfoma de células T associado à enteropatia (EATL)	1 (0)	2 (1)
Tempo mediano do diagnóstico até a primeira dose, meses (faixa)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)
Estádio de doença no diagnóstico inicial de LCTP, n (%)		
Estádio I	12 (5)	9 (4)
Estádio II	30 (13)	37 (16)
Estádio III	57 (25)	67 (30)
Estádio IV	127 (56)	113 (50)
Pontuação 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)
Envolvimento extranodal no momento do diagnóstico, n (%)		
≤ 1 local	142 (63)	146 (65)
>1 local	84 (37)	80 (35)
Envolvimento basal da biópsia- linfoma da medula óssea, n (%)		
Sim	30 (13)	34 (15)
Não	196 (87)	192 (85)

O desfecho primário no estudo clínico Echelon-2 (SGN35-014) foi a sobrevida livre de progressão (SLP) por CRI (comitê de revisão independente), definida como o tempo desde a data de randomização até a data da primeira documentação de doença progressiva, morte por qualquer causa ou recebimento de quimioterapia antineoplásica subsequente para tratar doença residual ou progressiva, o que ocorrer primeiro. O recebimento de radioterapia consolidada pós-tratamento, quimioterapia pós-tratamento com a finalidade de mobilizar células-tronco periféricas do sangue ou transplante autólogo ou alogênico consolidado de células-tronco não foram considerados como progressão da doença ou como tendo iniciado nova terapia antineoplásica.

Ao estabelecer a significância estatística da SLP por CRI, os principais desfechos secundários foram testados por um procedimento de teste de sequência fixa: SLP por CRI para indivíduos com LAGCs confirmado centralmente, taxa de resposta completa (RC) por CRI após a conclusão do tratamento do estudo, sobrevida global (SG) e taxa de resposta objetiva (TRO) por CRI após a conclusão do tratamento do estudo.

O desfecho primário e os desfechos secundários principais protegidos por alfa, que foram avaliados hierarquicamente, foram atingidos. A mediana da SLP por CRI foi de 48,2 meses no braço de ADCETRIS + CHP *versus* 20,8 meses no braço CHOP. A razão de risco (*hazard ratio*) estratificada foi de 0,71 (IC 95%: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), indicando uma redução de 29% no risco de eventos de SLP para ADCETRIS + CHP *versus* CHOP (Tabela 10).

Tabela 10: Resultados de eficácia em pacientes com Linfoma de células T periféricas (LCTP) não tratados previamente com 1,8 mg/kg de ADCETRIS no dia 1 de um ciclo de 3 semanas

<u>Desfechos primário e secundários</u> ^a	<u>ADCETRIS + CHP</u> N=226	<u>CHOP</u> N=226
SLP por CRI		
Mediana SLP, meses (IC 95%)	48,2 (35,2; NE)	20,8 (12,7; 47,6)
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,71 (0,54; 0,93)	
Valor-p ^c	0,0110	
SLP para pacientes com LAGCs		
N	163	151
Número de pacientes com evento SLP, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	55,7 (48,2; NE)	54,2 (13,4; NE)
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
Valor-p ^c	0,0031	
SG^d		
Número de óbitos	51 (23)	73 (32)
Mediana SG, meses (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (54,2; NE)
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,66 (0,46; 0,95)	
Valor-p ^c	0.0244	
Taxa de RC^e		
% (IC 95%)	68% (61,2; 73,7)	56% (49,0; 62,3)
Valor-p ^f	0.0066	
TRO^e		
% (IC 95%)	83% (77,7; 87,8)	72% (65,8; 77,9)
Valor-P ^f	0,0032	
SLP por investigador		
Mediana SLP, meses (IC 95%)	49,8 (41,5; NE)	23,8 (13,6; NE)
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,70 (0,53; 0,92)	
Valor-p ^c	0,0096	

RC = resposta completa; CRI: comitê de revisão independente; NE = não estimado; TRO = taxa de resposta objetiva; SLP = sobrevida livre de progressão

^a Os desfechos de eficácia foram testados em um nível alfa bilateral 0,05 na seguinte ordem: SLP em ITT, SLP no subgrupo central de LAGCs, taxa de remissão completa, sobrevida global e taxa de resposta objetiva em ITT.

^b Razão de risco (A+CHP/CHOP) e intervalos de confiança de 95% são baseados em um modelo de regressão de risco proporcional estratificado de Cox's com fatores de estratificação (LAGCs ALK positivo *versus* todos os outros e pontuação do Índice Prognóstico Internacional (IPI) na linha de base). Razão de risco <1 favorece o braço A + CHP.

^c O valor-p é calculado usando um teste de log-rank estratificado.

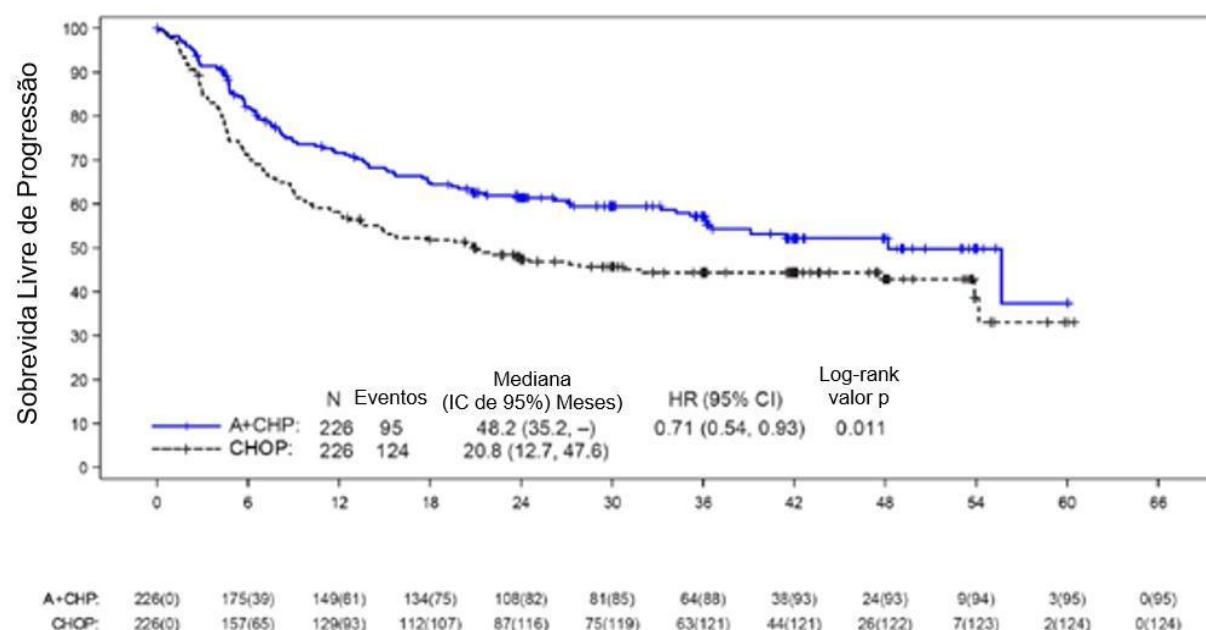
^d O acompanhamento da mediana de SG no braço de ADCETRIS + CHP foi de 41,9 meses; no braço CHOP foi de 42,2 meses.

^e Resposta para os Critérios do Grupo de Trabalho Internacional de 2007 no final do tratamento.

^f O valor-p é calculado usando um teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel.

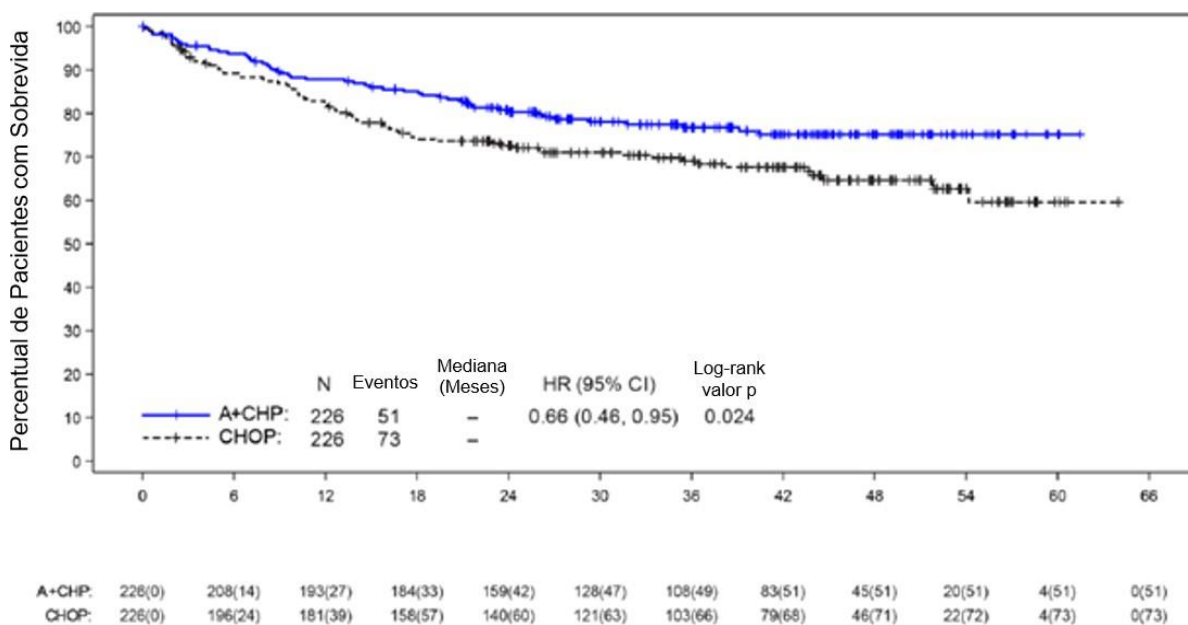
^g O valor-p é apenas para fins descritivos.

Figura 10: Curva Kaplan-Meier da Sobrevida livre de progressão por CRI (Estudo Echelon-2, SGN35-014)



A+CHP: ADCETRIS + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona); CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; HR: *hazard ratio* (razão de risco).

Figura 11: Sobrevida Global (Estudo Echelon-2, SGN35-014)



A mediana de sobrevida global não foi alcançada em nenhum braço de tratamento.

A+CHP: ADCETRIS + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona); CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; HR: *hazard ratio* (razão de risco).

Dos 452 pacientes, 72 pacientes tiveram LCPT-NOS; 29 foram randomizados para tratamento com ADCETRIS + CHP e 43 pacientes foram randomizados para tratamento com CHOP. A mediana da SLP por CRI foi de 21,2 meses no braço ADCETRIS + CHP versus 11,4 meses no braço CHOP. A razão de risco estratificada foi de 0,75 (IC 95%: 0,41; 1,37).

Dos 452 pacientes, 54 pacientes tiveram linfoma de células T angioimunoblástico (AITL); 30 foram randomizados para tratamento com ADCETRIS + CHP e 24 pacientes foram randomizados para tratamento com CHOP. O AITL teve um *hazard ratio* estimado para SLP de 1,40 (IC: 0,64 - 3,07), favorecendo o tratamento com CHOP. Entretanto, o limitado número de indivíduos com outros subtipos de LCTP, que não o LAGCs, dificulta a interpretação dos resultados.

O Questionário de 30 itens da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer de Qualidade de Vida (EORTC-QLQ-C30) não mostrou diferença clinicamente significativa entre os dois braços de tratamento.

A utilização de recursos médicos (MRU) foi avaliada a partir de dados de cuidados de saúde recolhidos a partir do ciclo 1 até um acompanhamento a longo prazo. A taxa de visita de hospitalização foi menor em indivíduos que receberam A + CHP em comparação com indivíduos que receberam CHOP, mas não houve diferença significativa no número médio de visitas de internação entre os braços.

Linfoma Anaplásico de Grandes Células Sistêmico Estudo SG035-0004^[7]

A eficácia e a segurança do brentuximabe vedotina como agente único foram avaliadas em um estudo multicêntrico, de braço único, aberto, em 58 pacientes com LAGCs recidivado ou refratário.

Todos os pacientes tinham doença expressando CD30 confirmada histologicamente e haviam recebido quimioterapia de primeira linha com intenção curativa. Um total de 58 pacientes foi tratado: 36 pacientes (62%) tinham LAGCs refratário primário, definido como uma falha para alcançar uma resposta completa para a terapia de primeira linha ou progressão dentro de 3 meses após completar este tratamento; 29 pacientes (50%) eram recidivados e 29 pacientes (50%) eram refratários para a terapia anterior mais recente; 42 pacientes (72%) tinham doença negativa para quinase do linfoma anaplásico (ALK). Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 quimioterapias sistêmicas prévias. Quinze pacientes (26%) haviam recebido um TACT anterior. A mediana do tempo do diagnóstico inicial de LAGCs até a primeira dose de brentuximabe vedotina foi de 16,8 meses. Os pacientes receberam até 16 ciclos de terapia; a mediana do número de ciclos recebidos foi igual a 7 (variação de 1 a 16). O desfecho primário, Taxa de Resposta Global, foi de 86,2%. Ver a Tabela 11 abaixo para outros desfechos pré-especificados.

Tabela 11: Resultados de eficácia em pacientes com LAGCs recidivado ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de brentuximabe vedotina a cada 3 semanas

Melhor Resposta Clínica^a (N=58^b)	CRI N (%)	IC 95%	Investigador N (%)	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC+RP)	50 (86)	74,6; 93,9	50 (86)	74,6; 93,9
Resposta completa (RC)	34 (59)	44,9; 71,4	38 (66)	51,9; 77,5
Resposta parcial (RP)	16 (28)	N/A	12 (21)	N/A
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE)	52 (90)	78,8; 96,1	54 (93)	83,3; 98,1
Duração da Resposta^{c,d}	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo investigador	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	13,2	5,7- 26,3 ^e	25,6 meses	11,8; NE
Resposta completa (RC)	26,3	13,2 - NE ^e	Não atingida	20; NE
Sobrevida livre de progressão (SLP)^f	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo investigador	IC 95%
	14,6 meses	6,9 - 20,6	20,0 meses	9,4 NE
Sobrevida global^g			IC 95%	
Mediana	Não atingida		21,3; NE	
Taxa de SG estimada em 5 anos	60%		47%, 73%	

^a Comitê de revisão independente (CRI) e avaliação do investigador pelos Critérios Revisados de Resposta para Linfoma Maligno (Cheson, et al. 2007). A resposta ao tratamento foi avaliada por TC helicoidal do tórax, pescoço, abdômen e pelve, PET e dados clínicos. As avaliações da resposta foram realizadas nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16, com PET nos ciclos 4 e 7.

^b A idade dos pacientes variou de 14 a 76 anos (mediana geral, 52 anos), 57% eram do sexo masculino e 83% eram brancos; 36% dos pacientes eram estágio IV ao diagnóstico inicial e 29% tinham sintomas B no momento inicial.

^c A duração da resposta é calculada da data de resposta até a data da progressão. A mediana do tempo de seguimento desde a primeira dose foi de 15,5 meses para os pacientes que alcançaram uma resposta objetiva de acordo com o CRI.

^d Em uma mediana de duração do tratamento de 5,4 meses e um intervalo atual de 0,7 a 17,3 meses, 32 de 50 pacientes que tiveram

uma resposta objetiva haviam apresentado progressão da doença ou haviam morrido e 18 de 34 pacientes que tiveram uma RC haviam apresentado progressão da doença ou morrido.

^e Não estimado

^f A mediana do tempo de seguimento (tempo para progressão da doença que ocorreu mais cedo, óbito ou último contato) desde a primeira dose foi de 14,2 meses.

^g A mediana de tempo de observação (tempo para óbito ou último contato) a partir da primeira dose foi de 71,4 meses.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na taxa de resposta objetiva entre os seguintes subgrupos analisados: gênero, peso basal (≤ 100 kg *versus* > 100 kg), sintomas B no momento inicial, transplante autólogo de células tronco (TACT) prévio e TACT pós-tratamento. A taxa de resposta global para pacientes recidivados foi maior do que para aqueles que eram refratários (97% *versus* 76%). A redução do tumor ocorreu em 97% dos pacientes.

De acordo com o CRI, a mediana do tempo para a primeira resposta global foi de 1,4 meses (variação de 1,0-3,2 meses) e a mediana do tempo para resposta completa foi de 2,7 meses (variação de 1,2-11,6 meses). A mediana da duração da resposta global foi de 13,2 meses (IC 95% [5,7; NE]) com variação de 0,1+ a 21,7+ meses (a mediana do tempo de seguimento a partir da primeira dose foi de 11,8 meses). Dos pacientes tratados, 9 pacientes que responderam foram submetidos a um transplante alogênico de células-tronco e sete pacientes que responderam receberam um TACT.

Quatorze (82%) dos 17 pacientes que tinham sintomas B no momento inicial experimentaram resolução de todos os sintomas B em uma mediana de tempo de 0,7 meses após o início de ADCETRIS.

Estudo C25006^[8]

A eficácia e a segurança de ADCETRIS também foram avaliadas em um estudo multicêntrico aberto de fase 4 de braço único em 50 pacientes com LAGCs recidivado ou refratário. A taxa de resposta objetiva (TRO) por avaliação do CRI (comitê de revisão independente) foi de 64% (32 de 50 pacientes no conjunto ITT). A mediana de duração de resposta (DOR) por IRF não foi atingida (IC 95% 19,71 meses; NE). A taxa de RC (resposta completa) foi de 30% (15 de 50 pacientes no conjunto ITT) e a redução do tumor (de qualquer grau) foi alcançada em 93% dos pacientes avaliáveis. As avaliações de resposta foram geralmente consistentes entre o IRF e o investigador. A mediana duração da remissão completa (DOCR) por IRF não foi atingida (IC 95% 10,61 meses; NE). As avaliações de resposta foram geralmente consistentes entre o IRF e o investigador. Dos pacientes tratados, 13 pacientes passaram a receber um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Os dados agrupados dos estudos C25006 e SG035-0004 (N=108) mostram uma TRO por IRF de 76% (82 de 108 pacientes no conjunto ITT). A DOR mediana por IRF foi de 17,0 meses (95% CI 12,62; 32,46). RC foi de 45% (49 de 108 pacientes no conjunto ITT) e a redução do tumor (de qualquer grau) foi alcançada em 96% dos pacientes avaliáveis. A DOCR mediana por IRF foi de 26,3 meses (95% CI 16,16; NE). As avaliações de resposta por IRF e investigador foram geralmente consistentes.

Estudo SGN35-006 (Estudo de retratamento)^[5]

A eficácia do retratamento em pacientes que já haviam respondido (RC ou RP) ao tratamento com brentuximabe vedotina foi avaliada em um estudo fase 2, aberto, multicêntrico. A dose inicial recomendada para o retratamento de pacientes com LAGCs recidivado que responderam anteriormente ao tratamento com brentuximabe vedotina foi de 1,8 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Alternativamente, o tratamento pode ser iniciado com a última dose tolerada. Sete pacientes receberam uma dose inicial de 1,8 mg/kg e um paciente recebeu uma dose inicial de 1,2 mg/kg de brentuximabe vedotina. O número mediano de ciclos foi de 8,5 (intervalo de 2 a 30 ciclos). Dos 8 pacientes com LAGCs, 3 foram retratados duas vezes para um total de 11 experiências de retratamento. Retratamentos com brentuximabe vedotina resultaram em 6 RCs (55%) e 4 RPs (36%), para uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 91%. A duração mediana da resposta foi de 8,8 e 12,3 meses em pacientes que atingiram RO (RC + RP) e RC, respectivamente.

Linfoma cutâneo de células T

Estudo C25001 (ALCANZA)^[9]

A eficácia e a segurança de brentuximabe vedotina como agente isolado foram avaliadas em um estudo pivotal de fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico em 128 pacientes com linfoma cutâneo de célula T (LCCT) expressando CD30 histologicamente confirmado. Os pacientes foram estratificados por subtipo de doença (micose fungoide (MF) ou linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário (LAGCcp)) e randomizado 1:1 para receber brentuximabe

vedotina ou o medicamento de escolha do médico, metotrexato ou bexaroteno. Os pacientes com LAGCcp receberam radioterapia anterior ou pelo menos 1 terapia sistêmica prévia e pacientes com MF receberam pelo menos 1 terapia sistêmica prévia. Os pacientes foram tratados com 1,8 mg/kg de brentuximabe vedotina por via intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas por até 16 ciclos ou medicamento de escolha do médico por até 48 semanas. A mediana do número de ciclos foi de aproximadamente 12 ciclos no braço de brentuximabe vedotina. No braço do medicamento de escolha do médico, a duração mediana do tratamento (número de ciclos) para pacientes que receberam bexaroteno foi de aproximadamente 16 semanas (5,5 ciclos) e 11 semanas (3 ciclos) para pacientes que recebem metotrexato. A Tabela 12 fornece um resumo das características de base do paciente e da doença.

Tabela 12: Resumo das características de base do paciente e da doença no estudo de fase 3 LCCT (população ITT)

	brentuximabe vedotina N=64	Medicação de escolha do médico (metotrexato ou bexaroteno) N=64
Características dos pacientes		
Idade mediana (faixa)	62 anos (22-83)	58,5 anos (22-83)
Pacientes ≥ 65 anos, n (%)	28 pacientes (44)	24 pacientes (38)
Gênero, n (%)	33H (52%)/31M (48%)	37H (58%)/27M (42%)
Status ECOG, n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Características da Doença		
Número mediano de terapias prévias (faixa)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Número mediano de terapia para pele (faixa)	1 (0-6)	1 (0-9)
Número mediano de terapia sistêmica (faixa)	2 (0-11)	2 (1-8)

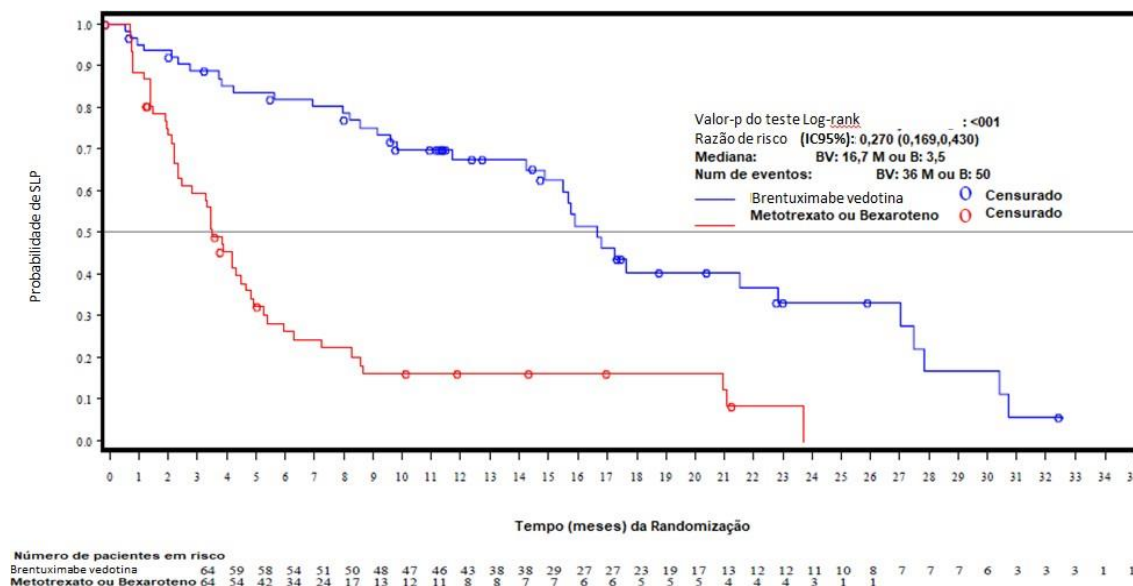
O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva com duração de pelo menos 4 meses (TRO4) (duração da primeira resposta à última resposta ≥ 4 meses), conforme determinado por um comitê de revisão independente do Índice de Resposta Global (GRS) consistindo em avaliações da pele (análise pela ferramenta de avaliação ponderada pela gravidade modificada (mSWAT)), avaliação radiográfica nodal e visceral e detecção de células Sézary circulantes. A TRO4 foi significativamente maior no braço brentuximabe vedotina em comparação com o braço medicação de escolha do médico (56,3% vs. 12,5%, $p < 0,0001$). A Tabela 13 inclui os resultados para TRO4 e outros desfechos secundários chave.

Tabela 13: Resultados de eficácia em pacientes com LCCT tratados com 1,8 mg/kg de brentuximabe vedotina a cada 3 semanas (População ITT)

	brentuximabe vedotina N=64	Medicação de escolha do médico (metotrexato ou bexaroteno) N=64
Taxa de Resposta Objetiva (TRO4) por CRI		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Diferença percentual (IC 95%)	43,8 (29,1; 58,4)	
Valor-p	<0,0001	
Resposta Completa (RC) por CRI		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Diferença percentual (IC 95%)	14.1 (-4,0; 31,5)	
Valor-p ajustado ^a	0,0046	
Sobrevida livre de Progressão (SLP) por CRI		
Mediana (meses)	16,7	3,5
Razão de Risco	0,270	
IC 95%	(0,17; 0,43)	
Valor-p ajustado ^a	< 0,001	

^a Calculado a partir de um procedimento ponderado de Holm's

Figura 12: Curva Kaplan-Meier da Sobrevida livre de progressão por CRI (população ITT) – Estudo C25001 (ALCANZA)



Fonte: Figura 14.3.2.4A - Relatório de Estudo Clínico C25001. B = bexaroteno, BV = brentuximabe vedotina, M = metotrexato.

- [1] Estudo C25003. A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma
- [2] Estudo HD21. Treatment Optimization Trial in the First-Line Treatment of Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma.
- [3] Estudo SGN35-003. A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma
- [4] Estudo SGN35-005. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT)
- [5] Estudo SGN35-006. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study
- [6] Estudo SGN035-014. ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHELON-2)
- [7] Estudo SG035-0004. A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
- [8] Estudo C25006. Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
- [9] Estudo C25001 (ALCANZA). A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Participants With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA Study) (ALCANZA)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS FARMACODINÂMICA

Mecanismo de ação

O brentuximabe vedotina é um anticorpo droga-conjugado (ADC) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 [imunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês] que está ligado covalentemente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE).

ADCETRIS libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais expressando CD30, resultando em morte celular por apoptose. Dados não clínicos sugerem que a atividade biológica de ADCETRIS resulta de um processo de etapas múltiplas. A ligação do ADC ao CD30 na superfície celular inicia a internalização do complexo ADC-CD30, que, então, se movimenta para o compartimento lisossomal. Dentro da célula, uma única parte ativa definida, MMAE, é liberada através da clivagem proteolítica. A ligação do MMAE à tubulina rompe a rede de microtúbulos dentro da célula, induz a suspensão do ciclo celular e resulta na morte, por apoptose, da célula tumoral

que expressa CD30.

As contribuições para o mecanismo de ação por outras funções associadas ao anticorpo não foram excluídas.

Efeitos farmacodinâmicos

Geral

Não foram identificadas relações farmacodinâmicas primárias.

Eletrofisiologia cardíaca

Quarenta e seis (46) pacientes com doenças hematológicas malignas expressando CD30 foram avaliados entre os 52 pacientes que receberam 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas como parte de um estudo de fase 1, de braço único, aberto, multicêntrico, de segurança cardíaca. O objetivo primário foi avaliar o efeito do brentuximabe vedotina na repolarização ventricular cardíaca e a análise primária pré-definida foi a variação no QTc do momento basal para pontos de tempo múltiplos no Ciclo 1.

O limite superior do intervalo de confiança 90% (IC) foi < 10 ms em cada ponto de tempo pós-basal do Ciclo 1. Estes dados indicam a ausência de prolongamento QT clinicamente relevante devido ao brentuximabe vedotina administrado na dose de 1,8 mg/kg em pacientes com doenças malignas expressando CD30.

FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética de ADCETRIS foi avaliada em estudos de fase 1 e em uma análise da farmacocinética da população dos dados de 314 pacientes.

Absorção e biodisponibilidade

- Monoterapia

A farmacocinética sérica do ADC depois de uma dose intravenosa de ADCETRIS foi similar a de outros produtos de anticorpos. As concentrações máximas foram observadas, tipicamente, ao final da infusão ou no tempo de coleta mais próximo do final da infusão. Um declínio multi-exponencial foi observado nas concentrações séricas do ADC, com meia-vida terminal de aproximadamente 4 a 6 dias. As exposições foram aproximadamente proporcionais à dose. Depois da administração de doses múltiplas de ADCETRIS, o estado de equilíbrio do ADC foi alcançado em 21 dias, consistente com a meia-vida terminal estimada. Acúmulo mínimo ou ausência de acúmulo de ADC foi observado com doses múltiplas em todos os esquemas de 3 semanas.

A eliminação do MMAE foi limitada por sua taxa de liberação do ADC. O tempo para a concentração máxima variou de aproximadamente 1 a 3 dias depois de cada infusão. As exposições do MMAE diminuíram depois de doses múltiplas de ADCETRIS, com aproximadamente 50% a 80% da exposição da primeira dose sendo observados em doses subsequentes.

- Terapia combinada

A farmacocinética do ADCETRIS em combinação com AVD foi avaliada em um estudo único de fase 3 em 661 pacientes (C25003). A análise farmacocinética da população indicou que a farmacocinética do ADCETRIS em combinação com a AVD era consistente com a da monoterapia.

Após múltiplas doses, infusão IV de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a cada duas semanas, foram observadas concentrações séricas máximas de ADC perto do final da infusão e a eliminação exibiu um declínio multi-exponencial com $t_{1/2z}$ de aproximadamente 4 a 5 dias. As concentrações máximas no plasma de MMAE foram observadas aproximadamente 2 dias após o final da infusão, e exibiram um declínio mono-exponencial com $t_{1/2z}$ de aproximadamente 3 a 4 dias.

Após múltiplas doses, infusão IV de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a cada duas semanas, as concentrações mínimas no estado estacionário de ADC e MMAE foram alcançadas pelo Ciclo 3. Quando o estado estacionário foi alcançado, a farmacocinética do ADC não pareceu mudar com o tempo. A acumulação de ADC (conforme avaliada pela AUC14D entre o Ciclo 1 e o Ciclo 3) foi de 1,27 vezes. A exposição do MMAE (avaliada pela AUC14D entre o Ciclo 1 e o Ciclo 3) pareceu diminuir com o tempo em aproximadamente 50%.

A farmacocinética do ADCETRIS em combinação com CHP foi avaliada num estudo de fase 3 em 223 pacientes (SGN35-014). Após a infusão intravenosa em doses múltiplas de 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas, a farmacocinética do ADC e do MMAE foi semelhante à da monoterapia.

A farmacocinética do ADCETRIS não foi estudada no regime BrECADD.

Distribuição

In vitro, a ligação do MMAE às proteínas do plasma humano variou de 68% a 82%. Provavelmente, o MMAE não desloca ou é deslocada por drogas altamente ligadas às proteínas. *In vitro*, o MMAE foi um substrato de P-gp e não foi

um inibidor potente da P-gp. Em seres humanos, o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de aproximadamente 6 L a 10 L para o CAD.

Metabolismo

Os dados *in vivo* em animais e seres humanos sugerem que apenas uma fração pequena do MMAE liberada de ADCETRIS é metabolizada. Dados *in vitro* indicam que o metabolismo do MMAE que ocorre é, principalmente, via oxidação pela CYP3A4/5. Os estudos *in vitro* usando microsomas de fígado humano indicam que o MMAE inibe a CYP3A4/5, mas não outras isoformas. O MMAE não induziu qualquer das enzimas principais do CYP450 em culturas primárias de hepatócitos humanos.

Eliminação

Um estudo de excreção foi conduzido em pacientes que receberam uma dose de 1,8 mg/kg de ADCETRIS (brentuximabe vedotina). Aproximadamente 24% do MMAE total, administrado como parte do CAD durante uma infusão de ADCETRIS, foi recuperado na urina e nas fezes durante o período de uma semana. Do MMAE recuperado, aproximadamente 72% foi recuperado nas fezes e a maior parte da MMAE excretada estava inalterada. Uma quantidade menor do MMAE (28%) foi excretada na urina e a maior parte foi excretada inalterada.

Uso em Pediatria

Os estudos clínicos de ADCETRIS não incluíram números suficientes de pacientes com idade inferior a 18 anos para determinar se eles respondem diferentemente de indivíduos mais velhos. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Uso em Idosos

A farmacocinética populacional de brentuximabe vedotina como monoterapia foi examinada em vários estudos, incluindo dados de 380 pacientes com até 87 anos (34 pacientes ≥ 65 -<75 anos e 17 pacientes ≥ 75 anos). Adicionalmente, a farmacocinética populacional de brentuximabe vedotina em combinação com AVD foi examinada, incluindo dados de 661 pacientes acima de 82 anos de idade (42 pacientes ≥ 65 -<75 anos e 17 pacientes ≥ 75 anos). A influência da idade na farmacocinética foi investigada em cada análise e não foi uma covariável significativa.

Insuficiência renal

Um estudo avaliou a farmacocinética do ADCETRIS e do MMAE após administração de 1,2 mg/kg do medicamento em pacientes com insuficiência renal leve (N=4), moderada (N=3) e grave (N=3). Comparado aos pacientes com função renal normal, a exposição de MMAE aumentou aproximadamente 1,9 vezes em pacientes com comprometimento renal grave.

Insuficiência hepática

Um estudo avaliou a farmacocinética do ADCETRIS e do MMAE após administração de 1,2 mg/kg do medicamento em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; N=1), moderada (Child-Pugh B; N=5) e grave (Child-Pugh C; N=1). Comparado aos pacientes com função hepática normal, a exposição de MMAE aumentou aproximadamente 2,3 vezes em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer dos componentes do medicamento.

Este medicamento é contraindicado para o uso combinado com bleomicina devido à toxicidade pulmonar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Reativação pelo vírus John Cunningham (VJC) resultando em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e morte podem ocorrer em pacientes tratados com brentuximabe vedotina. LEMP foi relatada em pacientes que receberam este tratamento depois de receber múltiplos esquemas quimioterápicos prévios. A LEMP é uma doença desmielinizante rara do sistema nervoso central que resulta da reativação de VJC latente e é frequentemente fatal.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à piora ou ao aparecimento de sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais que possam ser sugestivos de LEMP. A administração de brentuximabe vedotina deve ser suspensa quando houver qualquer caso com suspeita de LEMP. A avaliação sugerida da LEMP inclui consulta neurológica, exame de ressonância magnética do cérebro com contraste por gadolínio, e análise do líquido

cerebroespinhal para o DNA do VJC, por reação de cadeia da polimerase, ou biopsia do cérebro para evidência de VJC. O PCR negativo para o vírus JC não exclui a LEMP. Acompanhamento mais detalhado e avaliações adicionais devem ser garantidos caso nenhuma alternativa de diagnóstico possa ser estabelecida. A administração de ADCETRIS deve ser descontinuada de forma permanente se o diagnóstico de LEMP for confirmado.

O médico deve estar atento aos sintomas sugestivos de LEMP que o paciente possa não notar (por exemplo, sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos).

Toxicidade Pulmonar

Foram relatados casos de toxicidade pulmonar, incluindo pneumonia, doença intersticial pulmonar, e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), alguns com resultados fatais, em pacientes que receberam brentuximabe vedotina. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal com o uso de brentuximabe vedotina, seu risco não pode ser descartado. Se o paciente apresentar novos ou piora de sintomas pulmonares (ex.: tosse, dispneia), deve-se realizar uma avaliação diagnóstica imediata e os pacientes devem receber o tratamento adequado. Considerar suspender a dosagem do brentuximabe vedotina durante a avaliação e até melhora sintomática.

Pancreatite

Pancreatite aguda foi observada em pacientes que foram tratados com brentuximabe vedotina. Resultados fatais foram reportados. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados em casos de início ou piora da dor abdominal, o que pode ser sugestivo de pancreatite aguda. A avaliação dos pacientes pode incluir o exame físico, avaliação laboratorial para amilase e lipase sérica, e de imagem abdominal, tais como ultrassom e outras medidas de diagnóstico adequadas. O brentuximabe vedotina deve ser suspenso no caso de suspeita de pancreatite aguda. O brentuximabe vedotina deve ser descontinuado se um diagnóstico de pancreatite aguda for confirmado.

Infecções graves e infecções oportunistas

Infecções graves e oportunistas, como a pneumonia, bacteremia estafilocócica, sepse/choque séptico (incluindo resultados fatais), herpes zoster, e infecções oportunistas, como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e a candidíase oral tem sido relatados em pacientes tratados com brentuximabe vedotina. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento quanto ao surgimento de possíveis infecções bacterianas, fúngica ou virais graves e oportunistas.

Reações relacionadas à infusão

Foram relatadas, imediatamente ou posteriormente, reações relacionadas à infusão, assim como anafilaxia.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e após a infusão. Se ocorrer anafilaxia, a administração de brentuximabe vedotina deve ser imediatamente e permanentemente interrompida e o tratamento médico apropriado deve ser administrado.

Se houver uma reação relacionada à infusão, esta deve ser interrompida e um tratamento médico adequado deve ser instituído. A infusão pode ser reiniciada, a uma velocidade menor, após controle dos sintomas. Os pacientes que tiveram uma reação à infusão anteriormente devem ser pré-medicados para as infusões subsequentes. A pré-medicação pode incluir paracetamol, um anti-histamínico e um corticosteroide.

Reações relacionadas à infusão são mais frequentes e mais graves em pacientes com anticorpos para brentuximabe vedotina (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) tem sido relatada com brentuximabe vedotina. Pacientes com tumor de proliferação rápida e elevada carga tumoral estão em risco para a síndrome de lise tumoral. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados de acordo com a melhor prática médica. O tratamento da SLT pode incluir hidratação intensa, monitoramento da função renal, correção dos distúrbios eletrolíticos, terapia anti-hiperuricêmico e tratamento de suporte.

Neuropatia Periférica

O tratamento com brentuximabe vedotina pode causar neuropatia periférica, tanto sensorial como motora. A neuropatia periférica induzida por ADCETRIS é tipicamente resultado da exposição cumulativa a esse medicamento e, em muitos casos, é reversível. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes ou apresentaram melhora ou resolução dos sintomas. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas de neuropatia tais como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, desconforto, sensação de queimação, dor neuropática ou fraqueza. Os pacientes que apresentarem o aparecimento ou a

piora da neuropatia periférica podem necessitar de atraso e redução da dose de brentuximabe vedotina ou a descontinuação do tratamento (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Neuropatia pareceu ser mitigada pelo atraso da dose e subsequente redução ou descontinuação de ADCETRIS.

Toxicidades hematológicas

Anemia em Grau 3 ou Grau 4, trombocitopenia, e neutropenia prolongada (≥ 1 semana) de Grau 3 ou Grau 4 podem ocorrer com brentuximabe vedotina. Hemogramas completos devem ser monitorados antes da administração de cada dose deste tratamento. Se houver o desenvolvimento de neutropenia de Grau 3 ou Grau 4, consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. No tratamento de pacientes com LH avançado não tratados previamente ou com LAGCs não tratados previamente ou outros tipos de LCTP CD30+, a profilaxia primária com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) é recomendada para todos os pacientes começando com a primeira dose. No tratamento de pacientes com LH avançado não tratado anteriormente em combinação, como no regime BrECADD, a profilaxia primária com G-CSF deve ser administrada a partir do dia 5 de cada ciclo para todos os pacientes.

Neutropenia febril

Neutropenia febril (febre de origem desconhecida, sem infecção clinicamente ou microbiologicamente documentada, com uma contagem absoluta de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$, febre $\geq 38,5^\circ C$; ref CTCAE v3) tem sido relatada com o tratamento com brentuximabe vedotina. Hemogramas completos devem ser monitorados antes da administração de cada dose do tratamento. Se houver o desenvolvimento de neutropenia febril, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à febre, e tratados de acordo com a melhor prática médica.

Em terapia combinada com AVD, CHP ou no regime BrECADD, a idade avançada foi um fator de risco para neutropenia febril. Quando o brentuximabe vedotina é administrado em combinação com quimioterapia AVD ou CHP, recomenda-se profilaxia primária com G-CSF para todos os pacientes, independentemente da idade, começando com a primeira dose.

Quando ADCETRIS é administrado em combinação como parte do regime BrECADD, a profilaxia primária com G-CSF deve ser administrada a partir do dia 5 de cada ciclo para todos os pacientes adultos, independentemente da idade.

Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas com brentuximabe vedotina. Foram relatados desfechos fatais. Se ocorrer síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, descontinuar o tratamento com brentuximabe vedotina e administrar terapia médica apropriada.

Complicações gastrointestinais

Complicações gastrointestinais (GI), incluindo obstrução intestinal, íleo, enterocolite, colite neutropênica, erosão, úlcera, perfuração e hemorragia, alguns com resultados fatais, foram relatados em pacientes tratados com brentuximabe vedotina. Alguns casos de perfurações GI foram relatados em pacientes com envolvimento GI de linfoma subjacente. Em caso de novos ou piora de sintomas GI, realizar uma avaliação diagnóstica imediata e tratar de forma adequada.

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade em forma de elevações de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram relatadas com brentuximabe vedotina. Casos graves de hepatotoxicidade, incluindo resultados fatais, também ocorreram. Doença hepática pré-existente, comorbidades e medicações concomitantes também podem aumentar o risco. A função hepática deve ser testada antes de iniciar o tratamento e monitorada regularmente nos pacientes recebendo brentuximabe vedotina. Os pacientes que apresentarem hepatotoxicidade podem requerer um atraso, alteração da dose ou a descontinuação do brentuximabe vedotina.

Hiperglicemia

Hiperglicemia foi relatada nos estudos clínicos feitos em pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, com ou sem histórico de diabetes mellitus. No entanto, qualquer paciente que apresentar um episódio de hiperglicemia deve ter a glicemia cuidadosamente monitorada. Tratamento com um antidiabético deve ser administrado quando necessário.

Insuficiência renal e hepática

A experiência em pacientes com insuficiência renal e hepática é limitada. Os dados disponíveis indicam que a depuração de MMAE pode ser afetada pela insuficiência renal grave, insuficiência hepática e por baixas concentrações de albumina sérica (ver tópico FARMACOCINÉTICA).

Pacientes idosos

O perfil de segurança em pacientes idosos foi consistente com o de pacientes adultos.

População pediátrica

A segurança e eficácia para crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. Em estudos não clínicos, a depleção do timo foi observada.

Uso Durante a Gravidez e a Amamentação

Categoria D de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico no caso de suspeita de gravidez.

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados com ADCETRIS em mulheres grávidas. ADCETRIS pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas; portanto, mulheres que estão grávidas não devem iniciar o tratamento com ADCETRIS. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a não engravidar enquanto estiverem tomando este medicamento e devem usar dois métodos efetivos para evitar a gravidez a partir do início do tratamento com ADCETRIS e por 6 meses depois da última dose de ADCETRIS. Se a paciente engravidar enquanto estiver tomando ADCETRIS, ela deve ser informada do potencial risco para o feto.

Os efeitos de ADCETRIS sobre o desenvolvimento embrio-fetal foram estudados em ratas grávidas. O potencial do ADCETRIS de não se observar efeito adverso quando administrado em ratas grávidas foi 1 mg/kg/dose.

Não se sabe se o uso de ADCETRIS afetará a espermatogênese humana. Em estudos não clínicos, ADCETRIS resultou em toxicidade testicular que foi parcialmente resolvida 16 semanas depois da administração da última dose. Portanto, devido a este risco potencial, os homens devem ser aconselhados a não engravidar suas parceiras durante o tratamento com ADCETRIS. Homens em tratamento com esse medicamento devem ser orientados a congelar e armazenar seu esperma antes de iniciar o tratamento. Um método apropriado de contracepção de barreira deve ser usado durante o tratamento com ADCETRIS e durante ao menos 6 meses após a última dose de ADCETRIS.

Lactação (Amamentação)

Não se sabe se ADCETRIS ou MMAE são excretados no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do potencial para reações adversas graves de ADCETRIS em lactentes, deve-se tomar a decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o fármaco, levando em conta a importância de ADCETRIS para a mãe.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O tratamento pode ter uma moderada influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas (ex.: tontura). Se o paciente não se sentir bem durante o tratamento então ele não deve dirigir ou operar máquinas.

TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com ADCETRIS (brentuximabe vedotina) ou MMAE.

Mutagenicidade

O MMAE foi negativo para mutagenicidade no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) e no ensaio de mutação em linfoma de camundongo. O estudo de micronúcleo em medula óssea de rato *in vivo* revelou formação micronuclear aneugênica ao invés de clastogênica. Estes resultados foram consistentes com o efeito farmacológico do MMAE no aparato mitótico (rompimento da rede de microtúbulos) nas células.

Comprometimento da fertilidade

Os efeitos de ADCETRIS na fertilidade humana masculina e feminina não foram estudados. No entanto, os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos indicam o potencial de brentuximabe vedotina para prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade masculinas. Atrofia e degeneração dos testículos foram observadas em um estudo de 4 semanas em ratos quando o brentuximabe vedotina foi administrado semanalmente em doses intravenosas de 5 mg/kg ou 10 mg/kg. Estas alterações foram parcialmente reversíveis depois de um período de 16 semanas sem tratamento.

Embora não observados com o uso de ADCETRIS, foram observados efeitos ovarianos em estudos de toxicidade de dose repetida de outros conjugados anticorpo-droga (ADC) contendo antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE). Uma diminuição leve a moderada ou ausência de folículos ovarianos secundários e terciários foi observada em fêmeas jovens de macacos *cynomolgus* em doses semanais de ≥ 3 mg/kg por 4 semanas. Esses efeitos mostraram evidência de recuperação 6 semanas após o término da dosagem e nenhuma alteração foi observada em folículos primordiais.

Brentuximabe vedotina causou morte embrio-fetal em ratas grávidas.

Em estudos não clínicos, foram observadas depleção linfóide e redução no peso do timo, que são consistentes com a perturbação farmacológica dos microtúbulos causada pelo MMAE derivado do brentuximabe vedotina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores, Indutores e Substratos da CYP3A4

A coadministração de ADCETRIS com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A4 e um inibidor da gpP, não alterou a exposição ao ADCETRIS; no entanto, um aumento moderado da exposição a MMAE foi observado. Os pacientes que estão recebendo inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gpP concomitantemente com ADCETRIS devem ser monitorados de perto para eventos adversos.

A coadministração de ADCETRIS com rifampicina, um indutor potente da CYP3A4, não alterou a exposição ao ADCETRIS; no entanto, uma redução moderada da exposição a MMAE foi observada. Não é esperado que a coadministração de ADCETRIS com indutores da CYP3A4 tenha impacto na segurança ou eficácia.

A coadministração de midazolam, um substrato da CYP3A4, com ADCETRIS não alterou o metabolismo do midazolam; portanto, não é esperado que ADCETRIS altere a exposição aos fármacos que são metabolizados pelas enzimas CYP3A4 (ver tópico FARMACOCINÉTICA).

Doxorrubicina [A], Vimblastina [V] e Dacarbazina [D]

As características farmacocinéticas no soro e plasma de ADC e MMAE, respectivamente, após a administração de ADCETRIS em combinação com doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina foram semelhantes às da monoterapia. A coadministração de ADCETRIS não afetou a exposição plasmática da doxorrubicina, vimblastina ou dacarbazina.

Bleomicina [B]

Não houve estudos formais de interação medicamentosa com brentuximabe vedotina e bleomicina (B). Em um estudo de Fase I de segurança e definição de dose (SGN35-009), foi observada toxicidade pulmonar inaceitável (incluindo 2 eventos fatais) em 11 dos 25 pacientes (44%) tratados com brentuximabe vedotina associada a ABVD. Nenhuma toxicidade pulmonar ou eventos fatais foram relatados com brentuximabe vedotina + AVD. Portanto, a administração concomitante de ADCETRIS com bleomicina é contraindicada (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Ciclofosfamida [C], Doxorrubicina [H] e Prednisona [P]

As características farmacocinéticas no soro e plasma de ADC e MMAE, respectivamente, após a administração de ADCETRIS em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona foram semelhantes às da monoterapia.

Etoposídeo [E], Ciclofosfamida [C], Doxorrubicina [A], Dacarbazina [D] e Dexametasona [D] (regime BrECADD)

A farmacocinética do ADC e do MMAE não foi caracterizada no contexto do BrECADD. Não se espera que as exposições ao ADCETRIS e à quimioterapia concomitante sejam afetadas no regime BrECADD.

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar.

ADCETRIS (brentuximabe vedotina) tem validade de 48 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a diluição, administrar a solução de ADCETRIS imediatamente por infusão ou armazenar a solução entre 2°C e 8°C e usá-la dentro de 24 horas após a reconstituição. **NÃO CONGELAR.**

ADCETRIS é fornecido na forma de pasta ou pó liofilizado, branco a quase branco, sem conservantes. Após a reconstituição, a solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor e livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose

- Tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ avançado não tratados previamente

A+AVD

A dose recomendada em combinação com quimioterapia (doxorubicina [A], vimblastina [V] e dacarbazina [D] [AVD]) é de 1,2 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias por 6 ciclos (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A profilaxia primária com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) é recomendada para todos os pacientes que começam com a primeira dose (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Consulte as bulas dos medicamentos quimioterápicos administrados em combinação com ADCETRIS para tratamento de pacientes adultos com LH CD30+ avançado não tratados previamente para mais informações destes medicamentos.

BrECADD

A dose recomendada em combinação com quimioterapia (etoposídeo [E], ciclofosfamida [C], doxorubicina [A], dacarbazina [D], dexametasona [D] [BrECADD]) é de 1,8 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas em até 6 ciclos (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A profilaxia primária com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) deve ser iniciada a partir do dia 5 de cada ciclo, a todos os pacientes adultos que recebem BrECADD (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O pré-tratamento com dexametasona por 4 dias antes do primeiro ciclo de quimioterapia é recomendado para pacientes > 40 anos de idade ou a critério médico.

Uma profilaxia antibiótica deve ser administrada 3x/semana durante toda a duração da quimioterapia.

Consulte a Tabela 19 para recomendações de dosagem para agentes quimioterápicos administrados em combinação com ADCETRIS para pacientes com LH não tratados anteriormente.

- Tratamento de pacientes adultos com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT

A dose recomendada é 1,8 mg/kg administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Para pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT, o tratamento de ADCETRIS deve começar após a recuperação do TACT com base na avaliação médica. Estes pacientes devem receber até 16 ciclos (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

- Tratamento de pacientes adultos com LH CD30+ recidivado ou refratário

- Tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário

A dose recomendada é 1,8 mg/kg administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Pacientes com LH recidivado ou refratário ou com LAGCs que apresentem uma doença estável ou melhora, devem receber um mínimo de 8 doses e até um máximo 16 ciclos (aproximadamente 1 ano) por curso de tratamento (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

- Tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) não tratados previamente, ou outros linfomas de células T periféricas (LCTP) CD30+

A dose recomendada em combinação com quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] e prednisona [P] [CHP]) é de 1,8 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas por 6 a 8 ciclos (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A profilaxia primária com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) é recomendada para todos os pacientes que começam com a primeira dose (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Consulte as bulas dos medicamentos quimioterápicos administrados em combinação com ADCETRIS para tratamento de pacientes adultos com LCTP CD30+ não tratados previamente para mais informações destes medicamentos.

- Tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário ou micose fungoide que expressam CD30+

A dose recomendada é 1,8 mg/kg administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Pacientes com LCCT devem receber até 16 ciclos.

Se o peso do paciente for maior que 100 kg, o cálculo da dose deve usar 100 kg. Não administrar em bolus intravenoso. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Populações especiais

Insuficiência hepática e renal

- Monoterapia

A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave é 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Os pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos (ver tópico FARMACOCINÉTICA).

A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática é 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos (ver tópico FARMACOCINÉTICA).

- Terapia Combinada

Os pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos. Não há experiência em estudos clínicos utilizando ADCETRIS em combinação com terapia combinada em pacientes com insuficiência renal grave, quando a creatinina sérica é $\geq 2,0$ mg/dL e/ou a depuração de creatinina ou depuração da creatinina calculada é ≤ 40 mL/minuto. A utilização de ADCETRIS em combinação com quimioterapia deve ser evitada em pacientes com comprometimento renal grave.

Os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática leve recebendo ADCETRIS em combinação com AVD é de 0,9 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 2 semanas. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática leve recebendo ADCETRIS em combinação com CHP é de 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Não existe experiência em estudos clínicos utilizando ADCETRIS em combinação com terapia combinada em pacientes com insuficiência hepática, em que a bilirrubina total é $> 1,5$ vezes o limite superior da normalidade (LSN) (a menos que seja devido à síndrome de Gilbert) ou aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferases (ALT) são > 3 vezes o LSN ou > 5 vezes o LSN se a sua elevação puder ser razoavelmente atribuída à presença de LH no fígado. A utilização de ADCETRIS em combinação com terapia combinada deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave.

Idosos

As recomendações de dosagem para pacientes com 65 anos ou mais são as mesmas que para adultos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens 9. REAÇÕES ADVERSAS, 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA e no tópico FARMACOCINÉTICA.

A segurança e a eficácia de ADCETRIS como parte do regime BrECADD em pacientes com 60 anos ou mais não foram estabelecidas.

Ajuste da Dose

- Modificação da Dose e/ou Descontinuação da Dose

O tratamento deve ser mantido enquanto oferecer benefício ao paciente e este tolerar o tratamento. Veja abaixo as recomendações para neuropatia periférica e neutropenia.

- Neuropatia periférica

Se ocorrer neuropatia periférica sensorial ou motora ou sua piora durante o tratamento, veja a Tabela 14, Tabela 15 e Tabela 18 abaixo para as recomendações posológicas apropriadas para monoterapia e terapia combinada, respectivamente.

Tabela 14: Recomendações Posológicas para Neuropatia Periférica Sensorial ou Motora Nova ou Agravada para Monoterapia

Gravidade da neuropatia periférica sensorial ou motora (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE*])	Modificação da dose e do esquema (monoterapia)
Grau 1 (parestesia e/ou perda de reflexos, sem perda de função)	Continuar com a mesma dose e esquema
Grau 2 (interferindo com a função, mas não com as atividades diárias)	Suspender a dose até a toxicidade retornar para Grau ≤ 1 ou nível inicial; então reiniciar o tratamento com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Grau 3 (interferindo com as atividades diárias)	Suspender a dose até a toxicidade retornar para Grau ≤ 1 ou nível inicial; então reiniciar o tratamento com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Grau 4 (neuropatia sensorial que é incapacitante ou neuropatia motora que oferece risco de vida ou leva à paralisia)	Descontinuar o tratamento.

* Graduação baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do NCI v3.0; ver neuropatia: motora, neuropatia: sensorial e dor neuropática.

Tabela 15: Recomendações Posológicas para Neuropatia Periférica Sensorial ou Motora Nova ou Agravada para Terapia Combinada

Gravidade da neuropatia periférica sensorial ou motora (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE])	Modificação da dose e do esquema (terapia combinada A + AVD)^a	Modificação da dose e do esquema (terapia combinada A + CHP)^a	Modificação da dose e do esquema (terapia combinada BrECADD)^b
Grau 1 (parestesia e/ou perda de reflexos, sem perda de função)	Continuar com a mesma dose e esquema.	Continuar com a mesma dose e esquema.	Continuar com a mesma dose e esquema.
Grau 2 (interferindo com a função, mas não com as atividades diárias)	Reduzir a dose para 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg a cada 2 semanas.	Neuropatia sensorial: Continuar o tratamento com a mesma concentração de dose Neuropatia motora: Reduzir a dose para 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.	Suspender o tratamento com ADCETRIS até que os sintomas tenham diminuído para ≤ grau 1 ou estado inicial e, em seguida, reiniciar o tratamento com ADCETRIS em uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Grau 3 (interferindo com as atividades diárias)	Suspender o tratamento com ADCETRIS até que a toxicidade seja ≤ Grau 2, em seguida, reiniciar o tratamento em dose reduzida para 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg a cada 2 semanas. Considerar modificar a dose de outros agentes neurotóxicos de acordo com a bula do produto	Neuropatia sensorial: Reduzir a dose para 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas. Neuropatia motora: Descontinuar o tratamento.	
Grau 4 (neuropatia sensorial que é incapacitante ou neuropatia motora que oferece risco de vida ou leva à paralisia)	Descontinuar o tratamento.	Descontinuar o tratamento.	Descontinuar o tratamento.

^a Graduação baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do NCI v4.03; ver neuropatia: motora, neuropatia: sensorial e dor neuropática.

^b Graduação baseada no NCI CTCAE (Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI)) v4.0.

- Neutropenia

Se houver desenvolvimento de neutropenia durante o tratamento, ela deve ser controlada por atrasos na dose ou ajuste da dose nos ciclos subsequentes (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Ver a Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18 abaixo para recomendações posológicas apropriadas para monoterapia e terapia combinada, respectivamente. Consulte as Tabelas 15, 18 e 19 para recomendações da terapia combinada BrECADD.

Tabela 16: Recomendações Posológicas para Neutropenia Nova ou Agravada para Monoterapia

Grau de severidade da neutropenia (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE ^a])	Modificação do esquema de administração (monoterapia)
Grau 1 (<LIN - 1500/mm ³ <LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L) ou Grau 2 (<1500 - 1000/mm ³ < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L)	Continuar com a mesma dose e esquema
Grau 3 (<1000 – 500/mm ³ <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L) ou Grau 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Suspender a dose até a toxicidade retornar para Grau ≤ 2 ou nível inicial; então, reiniciar o tratamento com a mesma dose e esquema ^b . Considerar o suporte com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF ou GM-CSF) em ciclos subsequentes para pacientes que desenvolvem neutropenia de Grau 3 ou 4.

LIN = limite inferior do normal

^a Graduação baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI) v3.0; ver neutrófilos/granulócitos.

^b Os pacientes que desenvolvem linfopenia de grau 3 ou 4 podem continuar com o tratamento do estudo sem interrupção.

Tabela 17: Recomendações Posológicas para Neutropenia Nova ou Agravada para Terapia Combinada (A+AVD, A+CHP)

Grau de severidade da neutropenia (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE ^a])	Modificação da dose e do esquema (terapia combinada)
Grau 1 (<LIN - 1500/mm ³ <LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L)	A profilaxia primária com G-CSF é recomendada para todos os pacientes recebendo terapia combinada, começando com a primeira dose. Continuar com a mesma dose e esquema.
Grau 2 (<1500 – 1000/mm ³ <1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L)	
Grau 3 (<1000 – 500/mm ³ <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L)	
Grau 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	

LIN = limite inferior do normal

^a Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI), classificação baseada no NCI CTCAE v4.03.

Tabela 18: Recomendações de Dosagem para Toxicidades Hematológicas durante a Terapia Combinada BrECADD

Grau de severidade (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE ^a])	Modificação da dose e do esquema
Leucócitos ≥ 2.500/mm ³ ≥ 2,5 x 10 ⁹ /L OU Neutrófilos ≥ 1.500/mm ³ ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L E Trombócitos ≥ 80.000/mm ³ ≥ 80 x 10 ⁹ /L	Continuar com a mesma dose e esquema.
Leucócitos < 2.000 – 1.000/mm ³ < 2,0 – 1,0 x 10 ⁹ /L OU Neutrófilos < 1.000 – 500/mm ³ < 1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L E Trombócitos < 50.000 – 25.000/mm ³ < 50,0 – 25,0 x 10 ⁹ /L	Suspender o tratamento até que a toxicidade retorne aos valores basais; se os eventos não melhorarem até o dia 28 do ciclo, pode ser considerada uma redução da dose de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Leucócitos < 1.000/mm ³ < 1,0 x 10 ⁹ /L OU Neutrófilos < 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L E	Suspender o tratamento até que a toxicidade retorne aos valores basais e depois retomar o tratamento com ADCETRIS com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.

Trombócitos < 25.000/mm ³ < 25,0 x 10 ⁹ /L	
---	--

^a Graduação baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI) v4.0; veja Neutrófilos/granulócitos; LLN = limite inferior do normal.

Em pacientes recebendo o regime BrECADD, se ocorrer um ou mais eventos em um determinado ciclo, a dose deve ser reduzida para o nível abaixo e continuar nos ciclos seguintes.

Se ocorrerem eventos em dois ciclos sucessivos, a dose deve ser reduzida ao nível basal (ver tabela 19). Os eventos incluem leucopenia por mais de 4 dias, trombocitopenia em um ou mais dias, infecção de grau 4 CTCAE, outras toxicidades de grau CTCAE e atraso no tratamento de mais de 2 semanas devido à recuperação inadequada dos valores sanguíneos.

Tabela 19: Dose inicial e níveis de redução de dose para regime de tratamento BrECADD

Nível da dose	ciclofosfamida [C]	doxorubicina [A]	etoposídeo [E]	dacarbazina [D]	dexametasona [D]
4 (dose inicial)	1250 mg/m ²	40 mg/m ²	150 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
3	1100 mg/m ²	40 mg/m ²	125 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
2	950 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
1	800 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
Basal (dose mais baixa)	650 mg/m ²	35 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg

Instruções para a reconstituição

- Precauções gerais

Seguir técnicas de assepsia apropriadas durante o manuseio de ADCETRIS.

As medidas de segurança recomendadas para o manuseio e a preparação incluem roupas de proteção, luvas e cabines de segurança de fluxo de ar laminar. Os frascos de ADCETRIS são recipientes de uso único. Qualquer frasco parcialmente usado ou soluções diluídas devem ser descartados usando procedimentos institucionais apropriados de descarte de drogas.

- Instruções para a reconstituição

Cada frasco-ampola de uso único de 50 mg deve ser reconstituído com 10,5 mL de água para injetáveis apenas até uma concentração final de 5 mg/mL. Cada frasco contém um excesso de 10%, dando 55 mg de ADCETRIS por frasco e um volume total reconstituído de 11 mL. Direcionar o jato para a parede do frasco-ampola e não diretamente sobre a pasta. Girar suavemente o frasco-ampola para auxiliar a dissolução. **NÃO AGITAR.** A solução reconstituída no frasco-ampola é incolor, límpida a ligeiramente opalescente, com pH final de 6,6. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para a presença de qualquer material particulado ou descoloração. A solução deve ser descartada se for observada descoloração ou material particulado. Se não for usada imediatamente, a solução reconstituída pode ser armazenada a 2-8°C (NÃO CONGELAR) por até 24 horas. ADCETRIS não contém conservantes bacteriostáticos. Descartar qualquer porção não utilizada que restar no frasco-ampola. Cada mL contém 5 mg de brentuximabe vedotina, após a reconstituição.

- Preparação da Solução para Infusão

Não há incompatibilidades entre ADCETRIS e bolsas de cloreto de polivinila, etileno acetato de vinila (EVA), poliolefina, polietileno (PE) ou polipropileno (PP).

A quantidade apropriada de ADCETRIS reconstituído será extraída do(s) frasco(s)-ampola e adicionada em uma bolsa de infusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 0,9% a fim de obter uma concentração final de 0,4-1,8 mg/mL de brentuximabe vedotina. O volume recomendado do diluente é 150 mL. ADCETRIS já reconstituído também pode ser diluído em glicose 5% ou solução de Ringer Lactato.

Gentilmente, inverter a bolsa para misturar a solução contendo ADCETRIS. **NÃO AGITAR.** O excesso de agitação pode provocar a formação de agregados.

Não adicionar outros medicamentos à solução para infusão preparada ou no equipo para infusão intravenosa. A linha de infusão deve ser lavada com cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou solução de Ringer Lactato depois da administração.

Após a diluição, recomenda-se administrar imediatamente a solução de ADCETRIS por infusão intravenosa, na taxa de infusão recomendada. Alternativamente, a solução pode ser armazenada a 2-8°C (NÃO CONGELAR) e usada em até 24 horas. O tempo total de armazenamento da solução desde a reconstituição até a infusão não deve exceder 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de ADCETRIS é baseado em dados disponíveis de estudos clínicos, do Programa de Acesso Nominal ao Paciente (NPP – *Named Patient Program*) e experiência pós-comercialização até o momento. As frequências das reações adversas descritas abaixo e na Tabela 20 foram determinadas com base em dados obtidos de estudos clínicos.

Monoterapia

No conjunto de dados agrupados de ADCETRIS como monoterapia em LH, LAGCs e LCCT (linfoma cutâneo de célula T) (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, CR25006 e C25007) as reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) foram: infecções, neuropatia sensorial periférica, náusea, fadiga, diarreia, febre, neutropenia, infecção do trato respiratório superior, artralgia, rash, tosse, vômito, prurido, neuropatia motora periférica, reações relacionadas à infusão, constipação, dispneia, mialgia, diminuição de peso, e dor abdominal.

Reações adversas graves ao medicamento ocorreram em 12% dos pacientes. A frequência de reações adversas ao medicamento únicas e graves foi $\leq 1\%$.

Os eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento em 24% dos pacientes que receberam brentuximabe vedotina.

Os dados de segurança em pacientes retratados com ADCETRIS (SGN35-006) foram consistentes com os observados nos estudos combinados de fase 2 pivotais, com exceção da neuropatia motora periférica, que teve uma maior incidência (28% vs. 9% nos estudos de fase 2 pivotais) e foi principalmente Grau 2. Pacientes também tiveram uma maior incidência de artralgia, anemia Grau 3 e dor nas costas em comparação aos pacientes observados nos estudos pivotais combinados de fase 2.

Os dados de segurança em pacientes com LH recidivado ou refratário que não tinham recebido um transplante autólogo de célula-tronco, e foram tratados com a dose recomendada de 1,8 mg/kg a cada três semanas em um estudo de braço único de fase IV (n=60), no escalonamento de dose da fase 1 e estudos de farmacologia clínica (N=15 pacientes) e no NPP (N=26 pacientes), foram consistentes com o perfil de segurança dos estudos clínicos pivotais.

Terapia combinada (AVD/CHP)

Para obter informações de segurança dos medicamentos administrados em combinação com ADCETRIS (doxorubicina, vimblastina e dacarbazina [AVD]; ou ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona [CHP]; consulte as bulas dos respectivos produtos.

Nos estudos de ADCETRIS como terapia combinada em 662 pacientes com LH avançado não tratados previamente (C25003) e 223 pacientes com LCTP CD30+ (SGN35-014), as reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) foram: infecções, neutropenia, neuropatia sensorial periférica, náusea, constipação, vômito, diarreia, fadiga, febre, alopecia, anemia, diminuição de peso, estomatite, neutropenia febril, dor abdominal, diminuição do apetite, insônia, dor óssea, rash, tosse, dispneia, artralgia, mialgia, dor nas costas, neuropatia motora periférica, infecções do trato respiratório superior e tontura.

Em pacientes que receberam terapia combinada com ADCETRIS, reações adversas graves ocorreram em 34% dos pacientes. As reações adversas graves ocorridas em $\geq 3\%$ dos pacientes incluíram neutropenia febril (15%), febre (5%) e neutropenia (3%).

Os eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento em 10% dos pacientes. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram neuropatia sensorial periférica e neuropatia periférica.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas para ADCETRIS estão listadas pelo Termo Preferido e Classe de Sistema Orgânico do MedDRA (Tabela 20). Dentro de cada Classe de Sistema Orgânico, as reações adversas estão listadas sob categorias de frequência de: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 20: Reações adversas para ADCETRIS

Classe de sistema orgânico	Reações adversas (monoterapia)	Reações adversas (terapia combinada)
Infecções e infestações		
Muito comum	Infecções ^a , infecção do trato respiratório superior	Infecções ^a , infecção do trato respiratório superior
Comum	Herpes zoster, pneumonia, herpes simples e candidíase oral	Pneumonia, candidíase oral, sepse/choque séptico, herpes zoster
Incomum	Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bacteremia estafilocócica, infecção ou reativação por citomegalovírus, sepse/choque séptico	Herpes simples, pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Desconhecida	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Muito comum	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Comum	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Incomum	Neutropenia febril	
Distúrbios do sistema imunológico		
Incomum	Reação anafilática	Reação transfusional anafilática
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Muito comum		Diminuição do apetite
Comum	Hiperglicemia	Hiperglicemia
Incomum	Síndrome de lise tumoral	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios psiquiátricos		
Muito comum		Insônia
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum	Neuropatia sensorial periférica, Neuropatia motora periférica	Neuropatia sensorial periférica ^a , neuropatia motora periférica ^a , tontura
Comum	Tontura	
Incomum	Polineuropatia desmielinizante	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Muito comum	Tosse, dispneia	Tosse, dispneia
Distúrbios gastrointestinais		
Muito comum	Náusea, diarreia, vômito, constipação, dor abdominal	Náusea, constipação, vômito, diarreia, dor abdominal e estomatite.
Incomum	Pancreatite aguda	Pancreatite aguda
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	Aumento de alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase (ALT/AST)	Aumento de alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase (ALT/AST)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Muito comum	Rash ^a , prurido	Alopecia, rash ^a
Comum	Alopecia	Prurido
Incomum	Síndrome de Stevens-Johnson e	Síndrome de Stevens-Johnson ^b

	necrólise epidérmica tóxica	
Desconhecida	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)	
Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo		
Muito comum	Artralgia, mialgia	Dor óssea, artralgia, mialgia, dor nas costas
Comum	Dor nas costas	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Muito comum	Fadiga, febre, reações relacionadas à infusão ^a	Fadiga, febre
Comum	Calafrios	Reações relacionadas à infusão ^a , calafrios
Desconhecida	Extravasamento no local da infusão ^c	
Investigações		
Muito comum	Diminuição de peso	Diminuição de peso

^a. Representa o agrupamento de termos preferenciais.

^b. Necrólise epidérmica tóxica não foi relatada na terapia combinada.

^c. Extravasamento pode resultar em vermelhidão da pele, dor, inchaço, formação de bolhas, esfoliação ou celulite no ou ao redor do local da infusão.

Terapia combinada (BrECADD)

Para obter informações de segurança sobre medicamentos administrados em combinação com ADCETRIS (etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, dexametasona [BrECADD]), consulte as bulas dos respectivos produtos.

No estudo HD21, 747 pacientes receberam BrECADD e 741 pacientes receberam eBEACOPP (bleomicina escalonada [B], etoposídeo [E], doxorubicina [A], ciclofosfamida [C], vincristina [O], procarbazina [P] e prednisona [P]). O perfil de segurança do ADCETRIS em pacientes que receberam BrECADD permaneceu consistente com outra terapia combinada (AVD/CHP).

Ocorreram reações adversas graves em 39,4% dos pacientes que receberam tratamento com BrECADD e 36,4% nos pacientes que receberam eBEACOPP. As reações adversas graves mais comuns em pacientes que receberam BrECADD (> 3%) foram neutropenia febril (19,3%), febre (3,9%) e neutropenia (3,2%).

Ocorreram reações adversas cardíacas graves em 2,7% dos pacientes que receberam tratamento com BrECADD e 1,1% dos pacientes que receberam eBEACOPP. A reação adversa cardíaca grave mais comum em pacientes que receberam BrECADD (> 0,5%) foi taquicardia (0,9%).

Eventos adversos graves levaram à descontinuação do tratamento em 2% dos pacientes em ambos os braços BrECADD e eBEACOPP. Os eventos adversos graves mais comuns que levaram à descontinuação no braço BrECADD foram neutropenia febril (0,3%) e insuficiência cardíaca (0,3%).

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia e neutropenia febril

- Monoterapia

Em estudos clínicos, neutropenia levou a atrasos na administração da dose em 13%. A neutropenia de Grau 3 foi relatada em 13% e a neutropenia de Grau 4 foi relatada em 5% dos pacientes. Um paciente necessitou de redução de dose e um paciente descontinuou o tratamento devido a neutropenia.

Neutropenia grave e prolongada (≥ 1 semana) pode ocorrer com este tratamento, o que pode aumentar o risco de os pacientes desenvolverem infecções graves. Neutropenia febril foi reportada em < 1% dos pacientes (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Na população de fase 2 (SG035-0003 e SG035-0004), a duração média da neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 foi limitada (1 semana); 2% dos pacientes tiveram neutropenia de Grau 4 que durou ≥ 7 dias. Menos da metade dos pacientes da população em fase 2 pivotal com neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 tiveram infecções temporalmente associadas, e a maioria das infecções temporalmente associadas foram de Grau 1 ou Grau 2.

- Terapia Combinada

Nos estudos clínicos de ADCETRIS como terapia combinada C25003 (ADCETRIS + AVD) e SGN35-014 (ADCETRIS + CHP), a neutropenia levou a atrasos na dose em 19% dos pacientes. Neutropenia Grau 3 foi relatada em

17% e neutropenia Grau 4 foi relatada em 41% dos pacientes. Dois por cento (2%) dos pacientes necessitaram de redução da dose e < 1% descontinuou um dos medicamentos do estudo devido à neutropenia.

Foi notificada neutropenia febril em 20% dos pacientes que não receberam profilaxia primária com G-CSF (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A frequência de neutropenia febril foi de 13% em pacientes que receberam profilaxia primária com G-CSF.

Parece haver uma tendência entre o aumento de quartis de exposições médias de tempo de MMAE e a incidência de neutropenia de Grau 4 e neutropenia febril.

No estudo clínico HD21 (BrECADD) de ADCETRIS como terapia combinada, a neutropenia levou a atrasos no tratamento em 0,5% dos pacientes. Foi notificada neutropenia de grau 3 em 0,5% e neutropenia de grau 4 em 9% dos pacientes. Foi necessária uma redução da dose em 1,1% dos pacientes e não houve interrupção do tratamento devido a neutropenia grave. Todos os pacientes receberam profilaxia primária com G-CSF (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A frequência de neutropenia febril foi de 26,5% em pacientes que receberam BrECADD.

Infecções graves e infecções oportunistas

- Monoterapia

Em estudos clínicos, infecções graves e infecções oportunistas ocorreram em 10% dos pacientes, sepse ou choque séptico ocorreram em <1% dos pacientes. As infecções oportunistas mais comumente relatadas foram herpes zoster e herpes simples.

- Terapia Combinada

Nos estudos clínicos de ADCETRIS como terapia combinada C25003 (ADCETRIS + AVD) e SGN35-014 (ADCETRIS + CHP), ocorreram infecções graves, incluindo infecções oportunistas, em 15% dos pacientes; sepse, sepse neutropênica, choque séptico ou bacteremia ocorreram em 4% dos pacientes. As infecções oportunistas mais comumente relatadas foram infecções virais por herpes.

Nos estudos clínicos (HD21 [BrECADD]) de ADCETRIS como terapia combinada, ocorreram infecções e infestações graves em 14,3% dos pacientes. Os eventos mais comumente relatados foram infecção (2%), pneumonia (1,7%) e infecção neutropênica (1,2%).

Neuropatia periférica

- Monoterapia

Nos estudos clínicos, ocorreu neuropatia emergente do tratamento em 57% da população, neuropatia motora periférica ocorreu em 13% dos pacientes. A neuropatia periférica levou à descontinuação do tratamento em 15%, a redução de dose em 15% e a atrasos de dose em 16% dos pacientes. Para os pacientes que apresentaram neuropatia periférica, o tempo mediano de início da neuropatia periférica foi de 12 semanas. A duração mediana do tratamento para pacientes que descontinuaram devido à neuropatia periférica foi de 11 ciclos.

Entre os pacientes que apresentaram neuropatia periférica na população de estudos fase 2 pivotais (SG035-0003 e SG035-0004) e estudos de monoterapia fase 3 randomizados (SGN35-005 e C25001), a mediana de tempo de acompanhamento a partir do final do tratamento até a última avaliação variou de 48,9 semanas a 98 semanas. No momento da última avaliação, a maioria dos pacientes (82-85%) que apresentaram neuropatia periférica obteve resolução ou melhora de seus sintomas de neuropatia periférica. O tempo mediano a partir do início até a resolução ou melhora, para todos os eventos, variou de 16 a 23,4 semanas.

Em pacientes com LH recidivado ou refratário ou LAGCs que foram retratados com ADCETRIS (SGN35-006), a maioria dos pacientes (80%) também apresentou melhora ou resolução de seus sintomas de neuropatia periférica no momento da última avaliação.

- Terapia Combinada

No estudo clínico do ADCETRIS como terapia combinada com AVD, a neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 67% da população; neuropatia motora periférica ocorreu em 11% dos pacientes. A neuropatia periférica levou à descontinuação do tratamento em 7%, reduções da dose em 21% e atrasos na dose em 1% dos pacientes. Para pacientes que experimentaram neuropatia periférica, o tempo médio de início da neuropatia periférica foi de 8 semanas. Os pacientes que interromperam devido a neuropatia periférica receberam uma mediana de 8 doses de ADCETRIS + AVD (A + AVD) antes da interrupção de um ou mais agentes.

Entre os pacientes que apresentaram neuropatia periférica, o tempo médio de acompanhamento do final do tratamento até a última avaliação foi de aproximadamente 286 semanas. No momento da última avaliação, a maioria dos pacientes (86%) que apresentavam neuropatia periférica apresentava resolução ou melhora dos sintomas de neuropatia periférica. A mediana do tempo desde o início até a resolução ou melhora dos eventos de neuropatia periférica foi de 17 semanas.

(variou de 0 semanas a 283 semanas).

No estudo clínico do ADCETRIS como terapia combinada com CHP, a neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 52% da população; neuropatia motora periférica ocorreu em 9% dos pacientes. A neuropatia periférica levou à descontinuação do tratamento em 1%, reduções da dose em 7% e atrasos na dose em <1% dos pacientes. Para pacientes que apresentaram neuropatia periférica, o tempo médio de início da neuropatia periférica foi de 9,1 semanas. Os pacientes que interromperam devido a neuropatia periférica receberam uma mediana de 5 doses de ADCETRIS + CHP (A + CHP) antes da interrupção de um ou mais agentes.

Entre os pacientes que apresentaram neuropatia periférica, o tempo médio de acompanhamento do final do tratamento até a última avaliação foi de aproximadamente 177 semanas. No momento da última avaliação, 64% dos pacientes que desenvolveram neuropatia periférica apresentaram resolução ou melhora dos sintomas de neuropatia periférica. A mediana do tempo desde o início até a resolução ou melhora dos eventos de neuropatia periférica foi de 19 semanas (variou de 0 semanas a 205 semanas).

No estudo clínico (HD21 [BrECADD]) de ADCETRIS como terapia combinada, a neuropatia sensorial periférica emergente do tratamento ocorreu em 38,8% da população; neuropatia motora periférica ocorreu em 3,6% dos pacientes. A neuropatia sensorial periférica como evento adverso grave não levou à descontinuação em nenhum paciente, levou à redução da dose em 4,7% e ao atraso do tratamento em 1,5% dos pacientes. A neuropatia motora periférica como evento adverso grave não levou à descontinuação em nenhum paciente, levou à redução da dose em 0,7% e ao atraso do tratamento em 0,1% dos pacientes.

Reações relacionadas à infusão

- Monoterapia

RRIs (reações relacionadas à infusão), como dor de cabeça, rash, dor nas costas, vômitos, calafrios, náuseas, dispneia, prurido e tosse foram relatados em 12% dos pacientes. Reações anafiláticas foram relatadas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os sintomas de reações anafiláticas podem incluir, mas não estão limitados a urticária, angioedema, hipotensão e broncospasmo.

- Terapia Combinada

Nos estudos clínicos C25003 (ADCETRIS + AVD) e SGN35-014 (ADCETRIS + CHP), RRIs, tais como dor de cabeça, rash, dor nas costas, vômitos, calafrios, náusea, dispneia, prurido, tosse, dor no local da infusão e febre foram relatados em 8% dos pacientes. Foram notificadas reações anafiláticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os sintomas de uma reação anafilática podem incluir, mas não estão limitados a urticária, angioedema, hipotensão e broncospasmo.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, pacientes foram periodicamente testados para anticorpos de brentuximabe vedotina, usando um imunoensaio eletroquimioluminescente sensível. Houve uma maior incidência de reações relacionadas à infusão observadas em pacientes com anticorpos persistentemente positivos para brentuximabe vedotina em relação a pacientes que apresentaram teste transitoriamente positivo ou negativo.

A presença de anticorpos para brentuximabe vedotina não se correlaciona com uma diminuição clinicamente significativa nos níveis séricos de brentuximabe vedotina e não resulta em uma diminuição da eficácia do brentuximabe vedotina. Enquanto a presença de anticorpos para brentuximabe vedotina não necessariamente prevê o desenvolvimento de uma Reação Relacionada à Infusão (RRI), houve uma maior incidência de RRIs em pacientes com anticorpos positivos persistentemente antiterapêuticos (ATA) persistentemente positiva em relação a pacientes com ATA transitoriamente positiva ou ATA nunca positiva.

Houve uma tendência de aumento da depuração do brentuximabe vedotina em pacientes pediátricos confirmados como positivos para ATAs. Nenhum paciente com idade < 12 anos (0 de 11) e 2 pacientes com idade ≥ 12 anos (2 de 23) tornou-se persistentemente ATA positivo.

Pacientes idosos

- Monoterapia

O perfil de segurança em pacientes idosos foi consistente com o de pacientes adultos. No entanto, os pacientes idosos podem ser mais suscetíveis a eventos como pneumonia, neutropenia e neutropenia febril.

- Terapia Combinada

Em pacientes idosos dos estudos clínicos C25003 (ADCETRIS + AVD) e SGN35-014 (ADCETRIS + CHP) (≥ 60 anos de idade; n = 186 [21%]), a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os braços de tratamento. Eventos adversos mais graves e modificações de dose (incluindo atrasos na dose, reduções e descontinuações) foram relatados nos pacientes idosos em comparação com a população geral do estudo. A idade avançada foi um fator de risco para neutropenia febril em pacientes de ambos os braços. Os pacientes idosos que receberam profilaxia primária com G-CSF tiveram menor incidência de neutropenia e neutropenia febril do que aqueles que não receberam profilaxia primária com G-CSF.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose de ADCETRIS. No caso de superdose, o paciente deve ser monitorado de perto para reações adversas, particularmente neutropenia, e tratamento de suporte deve ser administrado (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0269

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A

Latina (LT) – Itália

ou

Fareva Pau 2

Idron – França

Embalado (emb. secundária) por:

Takeda Austria GmbH

Linz – Áustria

Vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ADC_0524_0925_VPS_A

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/09/2025.

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens da Bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações Relacionadas
30/01/2015	0085500/15-6	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2015	0085500/15-6	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
02/04/2015	0290149/15-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2015	0225403/15-4	10279- PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
02/04/2015	0290149/15-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	0290149/15-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
30/04/2015	0379360/15-5	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0379360/15-5	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
30/11/2015	1039926/15-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	30/11/2015	1039926/15-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	30/11/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. REAÇÕES ADVERSAS		
03/02/2016	1228191/16-3	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2016	1228191/16-3	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2016	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
16/09/2016	2292493/16-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	2292493/16-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
18/01/2017	0092158/17-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0388316/15-7	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	19/12/2016	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
05/04/2018	0265815/18-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2017	1793876/17-7	10408 PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do Prazo de Validade do Produto Terminado	05/03/2018	7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
04/10/2018	0964462/18-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	30/06/2017	1351493/17-8	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de	10/09/2018	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Nova Indicação Terapêutica no País		FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
03/04/2019	0302409/19-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2019	0302409/19-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2019	DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
06/08/2019	1935994/19-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2018	0487415/18-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08/07/2019	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
21/01/2020	0203871/20-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2019	2291251/19-7	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	06/01/2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
12/03/2020	0754982/20-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO –	12/03/2020	0754982/20-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO –	12/03/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
20/04/2021	1514461/21-5	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	1514461/21-5	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
10/02/2022	0507944/22-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2022	0507944/22-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2022	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
29/06/2022	4359520/22-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2022	4359520/22-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
01/09/2022	4637312/22-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2022	4637312/22-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2022	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
15/12/2022	5055207/22-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação	15/12/2022	5055207/22-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação	15/12/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS

		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
09/01/2024	0026051/24-9	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2022	4757971/22-4	11969 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77c. Ampliação de Uso	11/12/2023	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
25/09/2024	1318145/24-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2024	1318145/24-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
02/10/2025	1318354/25-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2024	1191104/24-2	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	22/09/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
XX/10/2025	Gerado no momento da submissão	10456-PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação	29/08/2024	1191104/24-2	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão	22/09/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS

		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			ou modificação de indicação terapêutica				
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--