



COMUNICADO DE PRENSA

Cambridge, Massachusetts y Osaka

18 de Octubre, el año 2016

Takeda presenta su constante compromiso con la patología durante el Décimo Simposio Internacional del Linfoma de Hodgkin

Las presentaciones destacan una serie de actualizaciones científicas sobre Brentuximab vedotin, incluyendo las primeras muestras de un estudio

Cambridge (UK), Massachussets (EEUU) y Osaka (Japón), 18 de octubre del 2016. Takeda Cia. Ltda. (TSE: 4502) presentó datos sobre la molécula *Brentuximab vedotin* durante el Décimo Simposio Internacional sobre Linfoma de Hodgkin (ISHL, por sus siglas en inglés), el cual se realizó del 22 al 25 de octubre de 2016, en Colonia (Alemania). En el evento, Takeda, que es patrocinador oficial de la reunión, presentó cuatro estudios clínicos.

"Los datos que se presentaron en el ISHL de este año son prueba del excelente progreso que hemos hecho al promover el programa clínico de *Brentuximab vedotin*", dijo Dirk Huebner, Director Médico Ejecutivo de la Unidad de Oncología de Takeda Pharmaceutical Company. "A través de nuestro sólido programa de investigación clínica en curso, hemos seguido viendo beneficios de *Brentuximab vedotina*, sobre todo en pacientes con linfoma de Hodgkin u otros cánceres CD30-positivos, que suelen enfrentarse a un mal pronóstico. Seguimos comprometidos con traer esta importante terapia para todos los pacientes que podrían beneficiarse de ella".

Las presentaciones destacaron los adelantos científicos de *Brentuximab vedotin* en pacientes con linfoma de Hodgkin. En particular, una de las conferencias destacó los datos del estudio fase 4 en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario, que no son elegibles para el trasplante de células madre o quimioterapia multiagente. Era la primera vez que se daban a conocer los hallazgos de esta investigación.

Además, tres presentaciones destacaron pruebas del mundo real de *Brentuximab vedotin*. Entre las investigaciones aceptadas para el Congreso se destacan las siguientes:

- Estudio de primera mano de *Brentuximab vedotin* en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario (RRHL) que no son elegibles para el trasplante de células madre (SCT) o quimioterapia multiagente.
- La eficacia real de *Brentuximab vedotin* (BV) frente a otros tratamientos, en pacientes con recaída o refractario en el linfoma de Hodgkin (RRHL) posttrasplante autólogo de células madre (TACP).
- *Brentuximab vedotin* (BV) en pacientes que no son elegibles para un trasplante autólogo de células madre (TACM) con recaída o refractario linfoma de Hodgkin (rrHL): un estudio retrospectivo de Reino Unido y Alemania.
- Los factores de riesgo (FR) de recaída en pacientes con recaída o refractario linfoma de Hodgkin (rrHL) después de un trasplante autólogo de células madre (ASCT): un análisis real en Alemania y el Reino Unido (UK).

Para más información, el programa del ISHL esta disponible aquí: <https://www.hodgkinsymposium.org/program/schedule>.

Acerca del linfoma de Hodgkin

El linfoma es un término general para un grupo de cánceres que se originan en el sistema linfático. Hay dos categorías principales de linfoma: linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. El linfoma de Hodgkin se distingue de otros tipos de linfoma por la presencia de un tipo característico de células, conocida como la célula de Reed-Sternberg(CD30).

Acerca de ADCETRIS®

ADCETRIS® (*Brentuximab vedotin*) es un fármaco compuesto por tres elementos: un anticuerpo monoclonal anti-CD30, un fármaco quimioterápico llamado monometilauristatina E y un “*linker*” que los mantiene unidos hasta que llegan a la célula tumoral. La misión del anticuerpo es reconocer la proteína CD30 en la superficie de las células tumorales para “seleccionarlas” y actuar exclusivamente sobre ellas. El complejo de los tres elementos se introduce en la célula tumoral y, una vez dentro en ella, se libera el fármaco quimioterápico que provoca la destrucción de la misma.

Para mayor información:
Departamento Médico de Takeda Cia Ltda
Dr.Edwin Bucheli, Directora Médica: Edwin.bucheli@takeda.com



ADCETRIS® obtuvo una autorización de comercialización condicional por la Comisión Europea en octubre de 2012 para dos indicaciones: (1) para el tratamiento de pacientes adultos con recaída o refractario linfoma de Hodgkin CD30-positivas, después de un trasplante autólogo de células madre (ASCT), o después de, al menos, dos terapias cuando ASCT o quimioterapia multiagente no es una opción de tratamiento, y (2) el tratamiento de pacientes adultos con linfoma en recaída o refractario sistémico anaplásico de células grandes (sALCL). En enero de 2016, la Comisión Europea aprobó una modificación de tipo II para incluir datos sobre el nuevo tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin o sALCL que previamente respondieron a ADCETRIS® y que después recayeron.

En junio de 2016, la Comisión Europea amplió la aprobación condicional actual de ADCETRIS® y aprobó ADCETRIS® para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30-positivas en mayor riesgo de recaída o progresión tras TACM. ADCETRIS® ha recibido la autorización de comercialización por las autoridades reguladoras en 65 países. Ver información importante de seguridad a continuación.

ADCETRIS® está siendo evaluado ampliamente en más de 45 ensayos clínicos en curso, incluyendo el ensayo de fase 3, ALCANZA, en el linfoma cutáneo de células T CD30-positivo (LTC) y dos estudios de fase 3 adicionales, uno en el linfoma de Hodgkin clásico en primera línea (ECHELON-1) y otro en primera línea linfomas CD30-positivo de células T maduras (ECHELON-2); así como ensayos en muchos otros tipos de tumores malignos CD30-positivo.

Seattle Genetics y Takeda están desarrollando conjuntamente ADCETRIS®. Bajo los términos del acuerdo de colaboración, Seattle Genetics tiene los derechos de comercialización de Estados Unidos y Canadá y Takeda tiene los derechos para comercializar ADCETRIS® en el resto del mundo. Seattle Genetics y Takeda están financiando los costos de desarrollo conjunto para ADCETRIS® en una proporción de 50:50, excepto en Japón, donde Takeda es el único responsable de los costes de desarrollo.

Acerca de Takeda Cia. Ltda

Takeda Cia. Ltda es una compañía global de investigación y desarrollo farmacéutico, comprometida a llevar una mejor salud y un futuro mejor a los pacientes, convirtiendo la ciencia en medicamentos que cambian la vida. Takeda centra sus esfuerzos de Investigación y Desarrollo en oncología, gastroenterología y terapias del sistema nervioso central, además de vacunas. Takeda lleva a cabo sus actividades de investigación tanto a nivel interno como con los socios para permanecer en la vanguardia de la innovación.

Nuevos productos innovadores, especialmente en oncología y gastroenterología, así como nuestra presencia en los mercados emergentes alimentan el crecimiento de Takeda. Más de 30.000 empleados

Para mayor información:
Departamento Médico de Takeda Cia Ltda
Dr. Edwin Bucheli, Directora Médica: Edwin.bucheli@takeda.com



de Takeda se han comprometido a mejorar la calidad de vida de los pacientes, trabajando con nuestros socios en la atención de salud en más de 70 países. Para obtener más información, visite <http://www.takeda.com/news>.

Más información sobre Takeda está disponible a través de su página web corporativa, www.takeda.com e información adicional sobre Takeda Oncología, la marca de la unidad de negocio de oncología mundial de Takeda Pharmaceutical Company Limited, está disponible a través de su página web, www.takedaoncology.com.

Adcetris (Brentuximab vedotin) global de la información de seguridad importante

Ingrediente activo: Brentuximab vedotin

Por favor, consulte el Resumen de Características del Producto (RCP) antes de prescribir

INDICACIONES

ADCETRIS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con recaída o refractaria CD30 + linfoma de Hodgkin (HL):

1. después de un trasplante autólogo de células madre (ASCT) o
2. después de al menos dos tratamientos previos al TACM o quimioterapia multiagente no es una opción de tratamiento.

ADCETRIS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CD30 + HL en mayor riesgo de recaída o progresión siguiente ASCT.

ADCETRIS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma en recaída o refractario sistémica anaplásico de células grandes (sALCL).

INFORMACION DE SEGURIDAD IMPORTANTE

CONTRAINDICACIONES

ADCETRIS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a *Brentuximab vedotin* y sus excipientes. Además, el uso combinado de ADCETRIS® con bleomicina está contraindicado, ya que causa la toxicidad pulmonar.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): la reactivación del virus John Cunningham

Para mayor información:
Departamento Médico de Takeda Cia Ltda
Dr. Edwin Bucheli, Directora Médica: Edwin.bucheli@takeda.com



(JCV), resultando en la LMP y la muerte, puede ocurrir en pacientes tratados con ADCETRIS®. PML ha sido reportado en pacientes que recibieron ADCETRIS® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia previos

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para síntomas neurológicos cognitivos nuevos o viejos que empeoran, o signos de comportamiento que pueden ser indicativos de LMP. La evaluación sugerida de PML incluye la consulta de neurología, la resonancia magnética con gadolinio del cerebro, y el análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN, JCV por reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral con evidencia de JCV. La dosificación de ADCETRIS® debe darse manteniendo durante todo el tratamiento la sospecha de LMP y debe interrumpirse de forma permanente si se confirma el diagnóstico de LMP.

Pancreatitis: Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con ADCETRIS®. Se han notificado casos mortales. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados si presentan un dolor abdominal nuevo o uno que empeore, y que puedan ser indicativos de pancreatitis aguda. La evaluación del paciente puede incluir un examen físico, evaluación de laboratorio para la amilasa y lipasa séricas de suero, e imágenes abdominales, tales como ultrasonido y otras medidas de diagnóstico adecuadas. ADCETRIS® se debe mantener durante todo caso sospechoso de la pancreatitis aguda. ADCETRIS® debe interrumpirse si se confirma el diagnóstico de la pancreatitis aguda.

La toxicidad pulmonar: Los casos de toxicidad pulmonar, algunos con resultados fatales, han sido reportados en pacientes que reciben ADCETRIS®. Aunque no se ha establecido una relación causal con ADCETRIS®, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar. Nuevos o peores síntomas pulmonares deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente.

Infecciones graves e infecciones oportunistas: infecciones graves como la neumonía, bacteriemia estafilocócica, sepsis / shock séptico (incluyendo desenlace mortal), y el herpes zoster, e infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la Candidiasis oral se han reportado en pacientes tratados con ADCETRIS®. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento, para la aparición de posibles infecciones graves y oportunistas.

Reacciones relacionadas con la infusión (TIR): TIR inmediata y retardada, así como la anafilaxia, se han producido con ADCETRIS®. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante y después de una infusión. Si se produce la anafilaxis, la administración de ADCETRIS® deberá interrumpirse de forma inmediata y permanente y la terapia médica apropiada debe ser administrada. Si se produce una TIR, la perfusión debe interrumpirse y se

Para mayor información:
Departamento Médico de Takeda Cia Ltda
Dr. Edwin Bucheli, Directora Médica: Edwin.bucheli@takeda.com



debe dar el manejo médico adecuado. La infusión puede ser reiniciada a una velocidad menor después de la resolución de los síntomas. Los pacientes que han experimentado una TIR antes deben ser medicados previamente para las infusiones posteriores. TIR son más frecuentes y más graves en pacientes con anticuerpos a ADCETRIS®.

Síndrome de lisis tumoral (TLS): TLS se han reportado con ADCETRIS®. Los pacientes con tumores de proliferación rápida y alta carga tumoral están en riesgo de TLS. Estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados y gestionados de acuerdo con las mejores prácticas médicas

La neuropatía periférica (PN): Tratamiento con ADCETRIS® puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. ADCETRIS® inducida PN es típicamente acumulativo y reversible en la mayoría de los casos. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de la PN, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, una sensación de ardor, dolor neuropático, o debilidad. Los pacientes que experimentan PN nueva o que ya tengan y se empeore, pueden requerir un retraso y una reducción de la dosis o la interrupción del ADCETRIS®.

Toxicidades hematológicas: Grado 3 o Grado 4 anemia, trombocitopenia, y prolongados (igual o mayor de una semana) de grado 3 o neutropenia de grado 4 pueden ocurrir con ADCETRIS®. Hemogramas completos deben ser controlados antes de la administración de cada dosis.

La neutropenia febril: La neutropenia febril ha sido reportada. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por fiebre y manejarse de acuerdo con las mejores prácticas médicas si se desarrolla neutropenia febril.

Síndrome de Stevens-Johnson (SJS): SJS y necrólisis epidérmica tóxica (NET) han sido reportados con ADCETRIS®. Se han notificado casos mortales. Si se produce SJS o TEN, el tratamiento con ADCETRIS® debe interrumpirse y el tratamiento médico adecuado debe administrarse.

Complicaciones Gastrointestinales (GI): Se han reportado complicaciones gastrointestinales, algunas con resultados fatales, incluyendo la obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, la erosión, úlcera, perforación y hemorragia. Nuevos o peores síntomas gastrointestinales deben ser evaluados y tratados adecuadamente con prontitud.

Para mayor información:
Departamento Médico de Takeda Cia Ltda
Dr.Edwin Bucheli, Directora Médica: Edwin.bucheli@takeda.com



Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y del aspartato aminotransferasa (AST). Los casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales, también se han producido. La función hepática debe ser probada antes de iniciar el tratamiento y debe ser controlada rutinariamente en pacientes que reciben ADCETRIS®. Los pacientes que experimentaron hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, modificación de la dosis o la interrupción del ADCETRIS®.

La hiperglucemia: La hiperglucemia ha sido reportado durante los ensayos en pacientes con un índice de masa elevada corporal (IMC) con o sin antecedentes de diabetes mellitus. Sin embargo, cualquier paciente que experimenta un evento de la hiperglucemia debe tener sus niveles de glucosa en suero de estrecha vigilancia. El tratamiento anti-diabético debe ser administrada según el caso.

Insuficiencia hepática y renal: Existe una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Los datos disponibles indican que el aclaramiento MMAE podría verse afectada por la insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, y por bajas concentraciones de albúmina sérica. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave es de 1,2 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas.

Contenido de sodio en excipientes: Este medicamento contiene un máximo de 2,1 mmol (ó 47 mg) de sodio por dosis. Esto debe tenerse en cuenta para pacientes con dietas pobres en sodio.

INTERACCIONES

Los pacientes que están recibiendo una fuerte CYP3A4 y P-gp inhibidor, concomitantemente con Adcetris pueden tener un mayor riesgo de neutropenia y deben ser estrechamente monitorizados. Co-administración de Adcetris con un inductor de CYP3A4 no alteró la exposición plasmática de ADCETRIS® pero pareció reducir las concentraciones plasmáticas de metabolitos MMAE que podrían ser ensayados. No se espera que ADCETRIS® modifique la exposición a los fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4.

EMBARAZO: Las mujeres en edad fértil deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS® y hasta 6 meses después del tratamiento. No existen datos sobre el uso de ADCETRIS® en mujeres embarazadas, aunque los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. ADCETRIS® no debe utilizarse durante el embarazo a

Para mayor información:
Departamento Médico de Takeda Cia Ltda
Dr. Edwin Bucheli, Directora Médica: Edwin.bucheli@takeda.com



menos que el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Si una mujer embarazada tiene que ser tratada, debe estar claramente advertido sobre el riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA (lactancia materna): No existen datos sobre si ADCETRIS® o sus metabolitos se excretan en la leche humana, por lo tanto, un riesgo para el recién nacido / lactante no se puede excluir. Con el riesgo potencial, debe tomarse una decisión acerca de si interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse del tratamiento con ADCETRIS®.

FERTILIDAD: En estudios no clínicos, el tratamiento ADCETRIS® ha dado lugar a toxicidad testicular, y puede alterar la fertilidad masculina. Los hombres tratados con este medicamento se les aconseja no tener un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves fueron: neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, dolor de cabeza, neutropenia, trombocitopenia, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, fiebre, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, hiperglicemia, polineuropatía desmielinizante, síndrome de lisis tumoral, y Stevens-Johnson síndrome.

En los estudios clínicos de ADCETRIS®, las reacciones adversas definidas como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$) fueron: infección, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, PN (sensorial y motora), tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, la alopecia, prurito, artralgia, mialgia, fatiga, escalofríos, fiebre, reacciones y peso relacionadas con la infusión disminuyeron. Las reacciones adversas definidas como frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$) fueron: sepsis / shock séptico, herpes zoster, neumonía, herpes simple, anemia, trombocitopenia, hiperglucemia, mareos, polineuropatía desmielinizante, ALT / AST aumentó, erupción cutánea y dolor de espalda.

###