

EVOBRIG®

brigatinibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 30 mg de brigatinibe – Embalagem com 28 comprimidos
Comprimidos revestidos contendo 90 mg de brigatinibe – Embalagem com 28 comprimidos
Comprimidos revestidos contendo 180 mg de brigatinibe – Embalagem com 28 comprimidos
Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos – 7 comprimidos revestidos de 90 mg + 21 comprimidos revestidos de 180 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 30 mg, 90 mg ou 180 mg de brigatinibe.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal hidrofóbica, estearato de magnésio, talco, macrogol, álcool polivinílico, dióxido de titânio.

1. INDICAÇÕES

EVOBRIG (brigatinibe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).

EVOBRIG (brigatinibe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinibe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

▪ ALTA 1L (Estudo 301) - CPNPC avançado ALK-positivo sem terapia prévia direcionada para ALK¹

A segurança e a eficácia de EVOBRIG foram avaliadas em um estudo randomizado (1: 1), aberto, multicêntrico (ALTA 1L) em 275 pacientes adultos com CPNPC avançado positivo para ALK que não haviam recebido previamente uma terapia direcionada para ALK. Os critérios de elegibilidade permitiram a inserção de pacientes com um rearranjo ALK documentado e uma escala de performance ECOG de 0-2. Os pacientes foram autorizados a ter até um regime prévio de quimioterapia no cenário de um câncer localmente avançado ou metastático. Pacientes neurologicamente estáveis com metástases tratadas ou não tratadas do sistema nervoso central (SNC), incluindo metástases leptomeníngicas, foram elegíveis. Pacientes com histórico de doença intersticial pulmonar, pneumonite relacionada a medicamentos ou pneumonite por radiação foram excluídos. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1 para receber dose inicial de 90mg uma vez ao dia por 7 dias e após 180 mg uma vez ao dia (n=137) ou crizotinibe 250 mg duas vezes ao dia (n=138). A randomização foi estratificada por metástases cerebrais (presente, ausente) e uso prévio de quimioterapia para doença localmente avançada ou metastática (sim, não).

O principal desfecho foi a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1), conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente Cego (CRI). Desfechos adicionais avaliados pelo CRI incluem taxa de resposta objetiva confirmada (TRO), duração da resposta (DR), tempo para resposta, taxa de controle da doença (TCD), TRO intracraniana, SLP intracraniana e DR intracraniana. Os resultados avaliados pelo investigador incluem SLP e Sobrevida Global.

Os dados demográficos iniciais e as características da doença no estudo ALTA 1L (Tabela 1) foram idade mediana de 59 anos (intervalo 27 a 89; 32% 65 anos ou mais), 59% branco e 39% asiático, 55% feminino, 39% Status ECOG PS 0 e 56 % Status ECOG PS 1, 58% nunca fumaram, 93% Estádio IV da doença, 96% histologia de adenocarcinoma, 30% de metástase no SNC na linha de base, 14% de radioterapia prévia no cérebro, e 27% quimioterapia prévia. Locais de metástases extratorácicas incluem cérebro (30% dos pacientes), osso (31% dos pacientes) e fígado (20% dos pacientes).

Na análise primária realizada em um período médio de acompanhamento de 11 meses (intervalo: 0 - 20) no braço do brigatinibe, o estudo ALTA 1L alcançou seu desfecho primário, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa na SLP pelo CRI. Uma análise de eficácia especificada por protocolo, realizada com uma duração média de acompanhamento de 24,9 meses (intervalo: 0 - 34,1) no braço de brigatinibe, serviu de base para os resultados deste estudo (Tabela 2 e Figura 1).

Tabela 1: Dados Demográficos e Características da Doença de Pacientes Positivos para ALK tratados com Brigatinibe e Crizotinibe no estudo ALTA 1L

Característica	Brigatinibe (n=137)	Crizotinibe (n=138)	Total (N=275)
Sexo, n (%)			
Masculino	68 (49,6)	57 (41,3)	125 (45,5)
Feminino	69 (50,4)	81 (58,7)	150 (54,5)
Idade (anos)			
Mediana (faixa)	58 (27-86)	60 (29-89)	59 (27-89)
Etnia, n (%)			
Branca	76 (55,5)	86 (62,3)	162 (58,9)
Asiática	59 (43,1)	49 (35,5)	108 (39,3)
Outra	2 (1,5)	3 (2,2)	5 (1,8)
Escala de performance ECOG, n (%)			
0	58 (42,3)	60 (43,5)	118 (42,9)
1	73 (53,3)	72 (52,2)	145 (52,7)
2	6 (4,4)	6 (4,3)	12 (4,4)
Histórico de Tabagismo, n (%)			
Não	84 (61,3)	75 (54,3)	159 (57,8)
Sim	53 (38,7)	63 (45,7)	116 (42,2)
Histologia, n (%)			
Adenocarcinoma	126 (92,0)	137 (99,3)	263 (95,6)
Escamoso	4 (2,9)	0	4 (1,5)
Células grandes	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Adenoescamoso	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (1,5)
Outros	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Metástases cerebrais no período basal*, n (%)			
Presente	40 (29,2)	41 (29,7)	81 (29,5)
Pacientes com radioterapia prévia ao cérebro, n (%)			
Sim	18 (13,1)	19 (13,8)	37 (13,5)
Quimioterapia prévia em ambiente localmente avançado ou metastático, n (%)			

Sim	36 (26,3)	37 (26,8)	73 (26,5)
-----	-----------	-----------	-----------

* Conforme avaliado pelo investigador

Tabela 2: Resultados de Eficácia no estudo ALTA 1L (População ITT)

Parâmetros de Eficácia	Brigatinibe N=137	Crizotinibe N=138
Duração mediana de acompanhamento (meses)	24,9 (intervalo: 0 – 34,1)	15,2 (intervalo: 0,1 – 36)
SLP (CRI)		
Número de pacientes com eventos, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Doença progressiva, n (%)	56 (40,9%) ^a	82 (59,4%) ^b
Morte, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediana (em meses) (IC 95%)	24 (18,5, NE)	11 (9,2; 12,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,49 (0,35; 0,68)	
valor-p log-rank ^c	<0,0001	
SLP em 6 meses	80,1%	67,3%
SLP em 12 meses	69,3%	45,5%
SLP em 18 meses	63,4%	35,8%
SLP em 24 meses	48,2%	26%
SLP (Investigador)		
Número de pacientes com eventos, n (%)	59 (43,1%)	92 (66,7%)
Doença progressiva, n (%)	51 (37,2%)	88 (63,8%)
Morte, n (%)	8 (5,8%)	4 (2,9%)
Mediana (em meses) (IC 95%)	29,4 (21,2; NE)	9,2 (7,4; 12,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,43 (0,31; 0,61)	
valor-p log-rank ^c	<0,0001	
SLP em 6 meses	80,4%	65,1%
SLP em 12 meses	69,4%	43,3%
SLP em 18 meses	63%	33,9%
SLP em 24 meses	55,6%	23,6%
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada (CRI)		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	101 (73,7%) (65,5; 80,9)	85 (61,6%) (52,9; 69,7)
valor-p ^{c,d}	0,0342	
Resposta completa, %	14,6%	8,7%
Resposta parcial, %	59,1%	52,9%
Duração da resposta confirmada (CRI)		
Respondedores, n (%)	101 (73,7%)	85 (61,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (19,4; NE)	13,8 (9,3; 20,8)
Duração da resposta em 6 meses	84,7%	83,7%

Duração da resposta em 12 meses	77,5%	54,4%
Duração da resposta em 18 meses	62,6%	45,6%
Duração da resposta em 24 meses	51,3%	29,6%
Sobrevida Global		
Número de eventos, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,92 (0,57; 1,47)	
valor-p log-rank ^d	0,7710	

CRI = Comitê de Revisão Independente Cego; NE = Não Estimado; IC = Intervalo de Confiança.

^a inclui 2 pacientes com radioterapia paliativa no cérebro

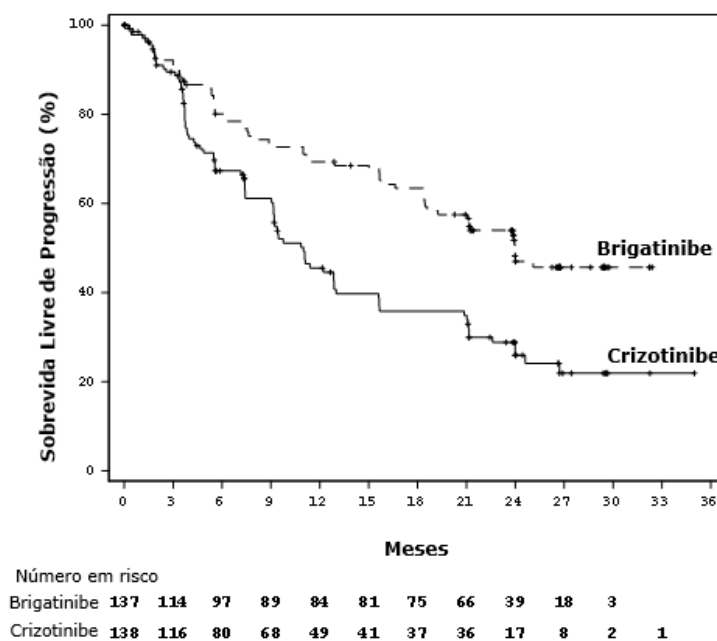
^b inclui 8 pacientes com radioterapia paliativa no cérebro

^c Estratificado pela presença de metástases de SNCi na linha de base e quimioterapia anterior para doença localmente avançada ou metastática para teste de log-rank e teste de Mantel-Haenszel de Cochran, respectivamente.

^d De um teste de Cochran Mantel-Haenszel

A SLP para pacientes com metástases no SNC na linha de base do estudo (HR = 0,25; IC 95%: 0,14 - 0,46; SLP mediana para brigatinibe = 24 meses, IC 95%: 18,37 - NE, SLP mediana para crizotinibe = 5,6 meses, IC 95%: 3,84 - 9,4) e sem metástases no SNC na linha de base (HR = 0,65; IC 95%: 0,44 - 0,97; SLP mediana para brigatinibe = 24 meses, IC 95%: 15,67 - NE, SLP mediana para crizotinibe = 13 meses, IC 95% : 9,46 – 21,13), indicou benefício do brigatinibe sobre o crizotinibe nos dois subgrupos.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) pelo CRI no estudo ALTA 1L



No ponto de corte dos dados, os dados de Sobrevida Global (SG) não estavam maduros.

A avaliação CRI da eficácia intracraniana de acordo com RECIST v1.1 em pacientes com quaisquer metástases cerebrais e pacientes com metástases cerebrais mensuráveis na linha de base do estudo está resumida na Tabela 3 e na Figura 2.

Tabela 3: Eficácia Intracraniana avaliada por CRI em pacientes no estudo ALTA 1L

Parâmetros de Eficácia	Pacientes com metástases cerebrais mensuráveis na linha de base do estudo	
	Brigatinibe N=18	Crizotinibe N=23
Taxa de resposta objetiva intracraniana confirmada		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
valor-p ^{a,b}	0.0014	
Resposta completa, %	27,8%	0
Resposta parcial, %	50%	26,1%
Duração da resposta intracraniana confirmada^c		
Respondedores, n (%)	14 (77,8%)	6 (26,1%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (5,7; NE)	9,2 (3,9; 9,2)
Duração de resposta intracraniana em 6 meses	83,3%	60%
Duração de resposta intracraniana em 12 meses	75%	NE
Duração de resposta intracraniana em 18 meses	64,3%	NE
Duração de resposta intracraniana em 24 meses	64,3%	NE
Pacientes com quaisquer metástases cerebrais na linha de base		
	Brigatinibe N=47	Crizotinibe N=49
Taxa de resposta objetiva intracraniana confirmada		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	31 (66%) (50,7; 79,1)	8 (16,3%) (7,32; 29,7)
valor-p ^{a,b}	< 0.0001	
Resposta completa, %	44,7%	4,1%
Resposta parcial, %	21,3%	12,2%
Duração da resposta intracraniana confirmada^c		
Respondedores, n (%)	31 (66%)	8 (16,3%)
Mediana (meses) (IC 95%)	24 (16,9; NE)	9,2 (3,9; NE)
Duração de resposta intracraniana em 6 meses	93,1%	71,4%
Duração de resposta intracraniana em 12 meses	79,2%	35,7%
Duração de resposta intracraniana em 18 meses	67,5%	35,7%

Duração de resposta intracraniana em 24 meses	55%	NE
SLP Intracraniana^d		
Número de pacientes com eventos, n (%)	21 (44,7%)	32 (65,3%)
Doença progressiva, n (%)	21 (44,7%) ^e	29 (59,2%) ^f
Morte, n (%)	0	3 (6,1%)
Mediana (em meses) (IC 95%)	24 (13, NE)	5,6 (3,7; 7,5)
Hazard ratio (IC 95%)	0,31 (0,17; 0,56)	
Valor-p log-rank	<0.0001	
SLP intracraniana em 6 meses	87,7%	44,4%
SLP intracraniana em 12 meses	74,8%	25,6%
SLP intracraniana em 18 meses	61,3%	20,5%
SLP intracraniana em 24 meses	47,9%	15,4%

IC = intervalo de confiança; NE = não estimado.

^a estratificado pela presença de quimioterapia prévia para doença localmente avançada ou metastática para o teste de log-rank ou teste de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente.

^b de um teste de Cochran Mantel-Haenszel

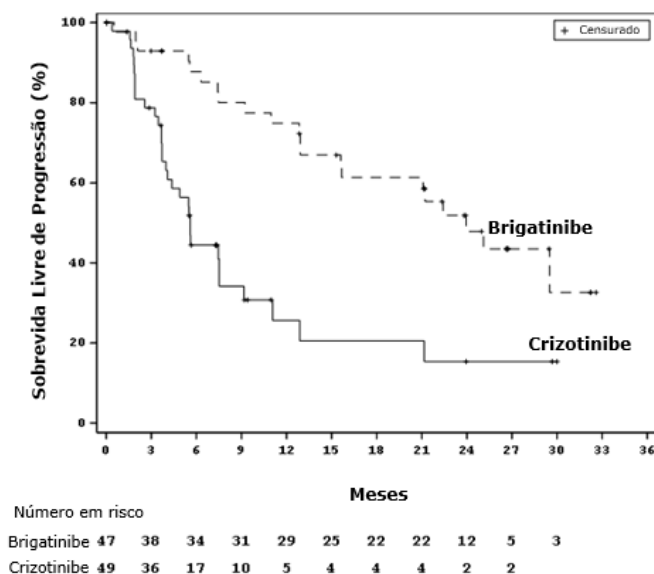
^c medido a partir da data da primeira resposta intracraniana confirmada até a data de progressão da doença intracraniana (novas lesões intracranianas, crescimento do diâmetro da lesão alvo intracraniana $\geq 20\%$ do *nadir*, ou progressão inequívoca das lesões não alvo intracranianas) ou óbito ou censura.

^d medida a partir da data da randomização até a data de progressão da doença intracraniana (novas lesões intracranianas, crescimento do diâmetro da lesão alvo intracraniana $\geq 20\%$ do *nadir*, ou progressão inequívoca das lesões não alvo intracranianas) ou óbito ou censura.

^e incluiu 1 paciente com radioterapia paliativa no cérebro

^f incluiu 2 pacientes com radioterapia paliativa no cérebro

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão Intracraniana em pacientes com quaisquer metástases cerebrais na linha de base por CRI no estudo ALTA 1L



Sintomas, funcionamento e Qualidade de Vida Global (QoL) relatados pelos pacientes foram mensurados utilizando o EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13; 131 pacientes no braço de brigatinibe e no braço de crizotinibe, completaram o EORTC QLQ-C30 na linha de base e pelo menos uma visita pós-linha de base. O brigatinibe atrasou o tempo de piora no GHS/QOL medido pelo EORTC QLQ-C30 (com piora definida como ≥ 10 pontos piorando da linha de base) em comparação com o crizotinibe (mediana 26,7 meses versus 8,3 meses; HR= 0,70; IC95%: 0,49;1), como suportado por várias subescalas funcionais (incluindo física, emocional e social), e subescalas de sintomas (incluindo fadiga, náusea e vômito, perda de apetite e constipação).

▪ **ALTA (Estudo 201) - CPNPC avançado ou metastático ALK-positivo previamente tratado com Crizotinibe²**

A segurança e a eficácia de brigatinibe foram avaliadas em um estudo randomizado (1:1), aberto, multicêntrico (ALTA) em 222 pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas, metastático ou localmente avançado, positivo para ALK que progrediram com crizotinibe. Os critérios de elegibilidade permitiram a inclusão de pacientes com rearranjo de ALK documentado, escala de performance ECOG de 0-2, quimioterapia anterior e metástases no sistema nervoso central (SNC), desde que fossem neurologicamente estáveis e não exigissem o aumento de dose de corticosteroides. Pacientes com histórico de doença pulmonar intersticial ou pneumonite relacionada ao medicamento foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados na razão 1:1 para receber 90 mg de brigatinibe uma vez ao dia (regime de 90 mg, n=112) ou 180 mg de brigatinibe uma vez ao dia, com uma dose inicial de 90 mg por 7 dias (regime de 180 mg, n=110). A duração média do acompanhamento foi de 22,9 meses (faixa: 0,1 – 39,2).

A randomização foi estratificada por metástases cerebrais (presente, ausente) e melhor resposta anterior à terapia com crizotinibe (resposta completa ou parcial, qualquer outra resposta/desconhecido).

O principal desfecho foi a taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1), conforme avaliado pelo investigador.

Desfechos adicionais incluíram taxa de resposta objetiva confirmada, conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (CRI); tempo até a resposta; sobrevida livre de progressão (SLP); duração da resposta (DR); sobrevida global (SG); qualidade de vida (QoL); e taxa de resposta objetiva intracraniana, duração da resposta intracraniana e sobrevida livre de progressão intracraniana, conforme avaliado pelo CRI. A análise dos resultados obtidos no estudo em ambos os braços informou a dose recomendada.

Os dados demográficos basais e características da doença no estudo ALTA (Tabela 4) foram idade mediana de 54 anos (faixa de 18 a 82 anos; 23% com 65 anos ou mais), 67% de brancos e 31% de asiáticos, 57% do sexo feminino, 36% de ECOG PS 0 e 57% de ECOG PS 1, 95% nunca fumaram ou são ex-fumantes, 98% no Estádio IV, 97% com adenocarcinoma e 74% com quimioterapia anterior. Os locais mais comuns de metástase extratorácica incluíram: cérebro 69,4% (dos quais 62,3% haviam recebido radiação anterior no cérebro), osso 39,6% e fígado 25,2%.

Os resultados de eficácia da análise de ALTA são resumidos na Tabela 5 e as curvas de Kaplan-Meier (KM) para SLP sistêmica avaliada pelo investigador e pelo CRI são apresentadas na Figura 3 e Figura 4, respectivamente.

Tabela 4: Dados Demográficos e Características da Doença de Pacientes Positivos para ALK tratados com Brigatinibe no estudo ALTA

Característica	90 mg 1x dia (n=112)	90 mg → 180 mg 1x dia (n=110)	Total (N=222)
----------------	-------------------------	-------------------------------------	------------------

Sexo, n (%)			
Masculino	50 (44,6)	46 (41,8)	96 (43,2)
Feminino	62 (55,4)	64 (58,2)	126 (56,8)
Idade (anos)			
Mediana (faixa)	51 (18-82)	57 (20-81)	54 (18-82)
Etnia, n (%)			
Branca	72 (64,3)	76 (69,1)	148 (66,7)
Asiática	39 (34,8)	30 (27,3)	69 (31,1)
Outra	1 (0,9)	4 (3,6)	5 (2,3)
Escala de performance ECOG, n (%)			
0	34 (30,4)	45 (40,9)	79 (35,6)
1	71 (63,4)	56 (50,9)	127 (57,2)
2	7 (6,3)	9 (8,2)	16 (7,2)
Histórico de Tabagismo, n (%)			
Não	71 (63,4)	63 (57,3)	134 (60,4)
Sim	40 (35,8)	47 (42,7)	87 (39,2)
Desconhecido	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Histologia, n (%)			
Adenocarcinoma	107 (95,5)	108 (98,2)	215 (96,8)
Escamoso	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,4)
Células grandes	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Adenoescamoso	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Mucoepidermoide	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Metástases cerebrais no período basal n (%)			
Presente	80 (71,4)	74 (67,3)	154 (69,4)
Quimioterapia anterior, n (%)			
Sim	83 (74,1)	81 (73,6)	164 (73,9)
Melhor resposta ao crizotinibe anterior, n (%)			
PR ou CR	71 (63,4)	73 (66,4)	144 (64,9)
Doença estável	28 (25)	21 (19,1)	49 (22,1)
Doença progressiva	8 (7,1)	6 (5,5)	14 (6,3)
Desconhecido	5 (4,5)	10 (9,1)	15 (6,8)

Tabela 5: Resultados de Eficácia no estudo ALTA (População ITT)

Parâmetros de Eficácia	Avaliação do Investigador		Avaliação do CRI	
	Regime de 90 mg* N = 112	Regime de 180 mg† N = 110	Regime de 90 mg* N = 112	Regime de 180 mg† N = 110
Taxa de Resposta Objetiva				
(%)	45,5%	56,4%	50,9%	56,4%
IC‡	(34,8; 56,5)	(45,2; 67)	(41,3; 60,5)	(46,6; 65,8)
Tempo até a resposta§				
Mediana (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
Duração da resposta				
Mediana (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC de 95%	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Sobrevida livre de progressão				
Mediana (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC de 95%	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Sobrevida Global				
Mediana (meses)	29,5	34,1	NA	NA
IC de 95%	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
Probabilidade de sobrevida de 12 meses (%)	70,3%	80,1%	NA	NA

IC = Intervalo de Confiança; NE = Não Estimável; NA = Não Aplicável

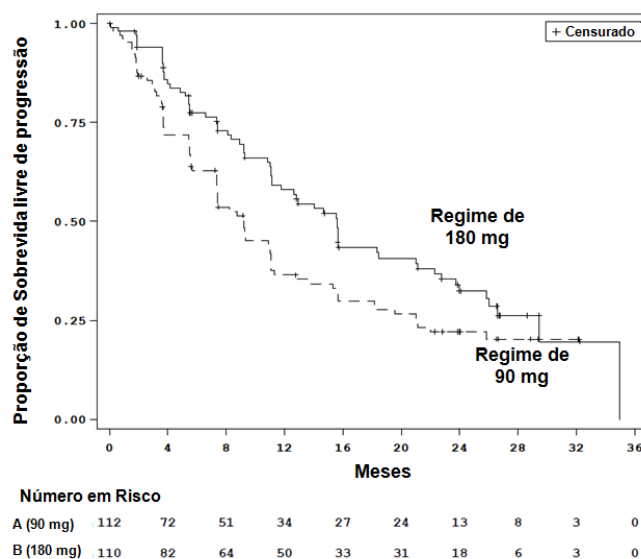
* Regime de 90 mg uma vez ao dia

† 180 mg uma vez ao dia com 90 mg uma vez ao dia nos primeiros 7 dias

‡ Intervalo de confiança para TRO avaliada pelo investigador é de 97,5% e para TRO avaliada pelo CRI é de 95%

§ Em respondedores confirmados

Figura 3: Sobrevida Livre de Progressão Sistêmica Avaliada pelo Investigador: População ITT por Braço de Tratamento (ALTA)

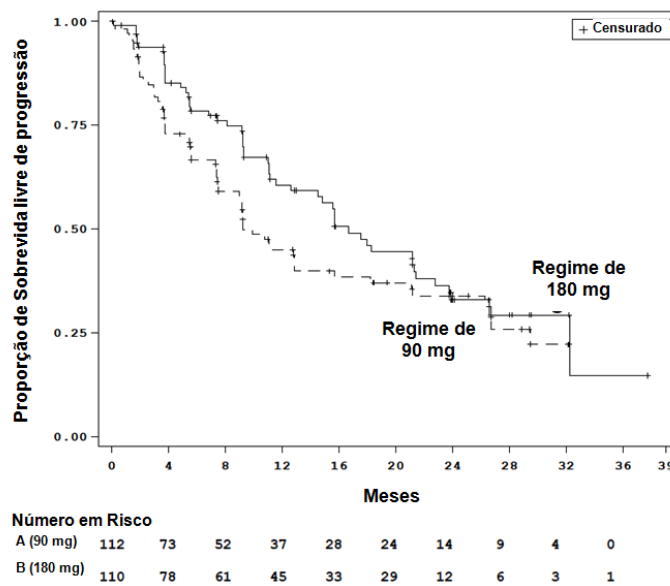


Abreviações: ITT = Intenção de tratar

Observação: Sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo desde o início do tratamento até

a data em que a progressão da doença se tornou evidente pela primeira vez ou até o óbito, o que ocorrer primeiro.

Figura 4: Sobrevida Livre de Progressão Sistêmica Avaliada pelo CRI: População ITT por Braço de Tratamento (ALTA)



Abreviações: ITT = Intenção de tratar; CRI = Comitê de Revisão Independente

Observação: Sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo desde o início do tratamento até a data em que a progressão da doença se tornou evidente pela primeira vez ou até o óbito, o que ocorrer primeiro.

As avaliações do CRI de TRO intracraniana e duração da resposta intracraniana em pacientes de ALTA com metástases cerebrais mensuráveis no período basal são resumidas na Tabela 6

Fonte de referência não encontrada..

Tabela 6: Eficácia Intracraniana em Pacientes com Metástases Cerebrais Mensuráveis, no Período Basal, no parâmetro de eficácia avaliado pelo CRI no estudo ALTA

Parâmetro de Eficácia Avaliado pelo CRI	Pacientes com Metástases Cerebrais Mensuráveis no Período Basal	
	Regime de 90 mg* (N=26)	Regime de 180 mg† (N=18)
Taxa de Resposta Objetiva Intracraniana		
(%)	50%	66,7%
IC de 95%	(29,9, 70,1)	(41, 86,7)
Taxa de Controle de Doença Intracraniana		
(%)	84,6%	83,3%
IC de 95%	(65,1, 95,6)	(58,6, 96,4)
Duração da Resposta Intracraniana‡		
Mediana (meses)	9,4	16,6
IC de 95%	(3,7, 24,9)	(3,7, NE)
Sobrevida Livre de Progressão		
Mediana (meses)	11,1	18,5
IC de 95%	(5,6, 23,7)	(4,9, NE)

IC = Intervalo de Confiança; NE = Não estimável

* Regime de 90 mg uma vez ao dia

† 180 mg uma vez ao dia, com dose inicial de 90 mg uma vez ao dia nos primeiros 7 dias

‡Eventos incluem progressão de doença intracraniana (novas lesões, crescimento de diâmetro de lesão intracraniana alvo $\geq 20\%$ a partir do *nadir*, ou progressão inequívoca de lesões intracraniana não alvo) ou óbito.

Em geral, os pacientes apresentaram alterações positivas em relação ao período basal na QoL durante o tratamento com brigatinibe, no estudo ALTA. O IC 95% da média da alteração (em relação à linha de base) da pontuação transformada da escala de Status de Saúde Global/Qualidade de Vida, do instrumento EORTC QLQC-30, foi positivo durante grande parte do tratamento em ambos os grupos de dose.

Os dados clínicos atualmente disponíveis não são conclusivos para informar sobre quais mutações secundárias específicas são susceptíveis ou conferem resistência ao brigatinibe

Estudo 101

No Estudo 101, 25 pacientes com CPNPC positivo para ALK que progrediram com crizotinibe receberam 180 mg de brigatinibe uma vez ao dia com uma dose inicial de 90 mg uma vez ao dia nos primeiros 7 dias. Destes, 19 pacientes apresentaram uma resposta objetiva confirmada avaliada pelo investigador (76%; IC de 95%: 55, 91) e a SLP mediana de KM foi de 16,3 meses (IC de 95%: 9,2, NE) e a probabilidade de sobrevida global de 12 meses foi de 84,0% (IC de 95%: 62,8, 93,7).

Nos estudos clínicos 101, 201 e 301 de brigatinibe, para os pacientes que reduziram a dose para 60 mg e não voltaram a aumentar para mais de 60 mg, o tempo mediano de administração de 60 mg foi de 7,08 meses.

Referências Bibliográficas

1. Clinical Study Report AP26113-13-301
2. Clinical Study Report AP26113-13-201

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

▪ Propriedades farmacodinâmicas

Eletrofisiologia cardíaca

No Estudo 101, o potencial de prolongamento do intervalo QT do brigatinibe foi avaliado em 123 pacientes com doenças malignas avançadas, após doses diárias de brigatinibe de 30 mg a 240 mg. A média máxima do QTcF (QT corrigido pelo método de Fridericia) alterada em relação ao valor basal foi inferior a 10 mseg. Uma análise QT de exposição sugeriu que não há prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração. Na análise conjunta dos estudos clínicos pivotais, o aumento QTcF de mais de 60 mseg ocorreu em 8,1% (20/246) dos pacientes, e para os pacientes com QTcF basal <500 mseg, 1,6% (4/246) dos pacientes apresentaram um aumento do QTcF > 500 mseg.

Mecanismo de Ação

O brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase que tem como alvos ALK, ROS1 e o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF 1R). Entre eles, o brigatinibe é mais ativo contra ALK. O brigatinibe inibiu a autofosforilação de ALK e a fosforilação mediada por ALK da proteína STAT3 de sinalização descendente (“downstream”) em ensaios in vitro e in vivo.

O brigatinibe inibiu a proliferação in vitro de linhagens celulares expressando proteínas de fusão EML4-ALK e NPM-ALK e demonstrou inibição dose-dependente do crescimento de xenoinxerto para CPNPC positivo para EML4-ALK em camundongos.

Em concentrações ≤ 500 nM, que são clinicamente alcançadas, o brigatinibe inibiu a viabilidade in vitro de células expressando EML4-ALK e 17 mutações associadas à resistência aos inibidores de ALK, incluindo crizotinibe. Nenhuma mutação de ALK associada à resistência ao brigatinibe foi observada (o painel de mutações investigadas não contempla todas as mutações observadas na clínica). O brigatinibe demonstrou atividade não clínica in vivo contra múltiplas mutações de EML4-ALK, incluindo as mutações G1202R e L1196M identificadas nos tumores de CPNPC em pacientes que progrediram com crizotinibe. A investigação clínica continua em andamento.

A administração de brigatinibe resultou em atividade antitumoral e prolongou a sobrevida em camundongos com linhagem de célula tumoral orientada por ALK implantada via intracraniana.

▪ Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de doses orais únicas de 30 a 240 mg de brigatinibe, o tempo mediano até o pico de concentração (T_{max}) variou de 1 a 4 horas após a dose. A média geométrica (CV%) da concentração máxima (C_{max}) de brigatinibe no estado de equilíbrio nas doses de 90 mg e 180 mg uma vez ao dia foi de 552 (65%) e 1452 (60%) ng/mL, respectivamente, e a ASC_{0-tau} correspondente foi de 8165 (57%) e 20276 (56%) h·ng/mL, respectivamente. Após a administração de dose única e também de doses repetidas de brigatinibe, a exposição sistêmica foi proporcional à dose ao longo da faixa de 60 mg a 240 mg, uma vez ao dia. A razão de acumulação média após a administração repetida foi de 1,9 a 2,4.

A C_{max} de brigatinibe foi reduzida em 13% sem efeito na área sob a curva (ASC) de sujeitos de pesquisa sadios que receberam brigatinibe após uma refeição com alto teor de gordura em comparação à C_{max} e ASC após jejum durante toda a noite.

Distribuição

A ligação de brigatinibe às proteínas plasmáticas humanas foi de 91% e não foi dependente da concentração. A razão da concentração do sangue para o plasma é de 0,69. Após a administração oral de 180 mg de brigatinibe, uma vez ao dia, a média geométrica do volume de distribuição médio aparente (V_z/F) no estado de equilíbrio foi de 307 L.

Metabolismo

Estudos in vitro demonstraram que o brigatinibe é metabolizado principalmente pela CYP2C8 e CYP3A4. Após a administração oral de uma dose única de 180 mg de [14C]-brigatinibe em indivíduos saudáveis, a conjugação com cisteína e a N-desmetilação foram as duas principais vias de metabolização. O brigatinibe inalterado (92%) e seu metabólito primário, AP26123 (3,5%), foram os principais componentes radioativos circulantes. Em pacientes, a ASC no estado de equilíbrio de AP26123 foi inferior a 10% da exposição ao brigatinibe. O metabólito, AP26123, inibiu ALK com potência aproximadamente 3 vezes menor do que o brigatinibe in vitro.

Excreção e Eliminação

Após a administração oral de 180 mg de brigatinibe, uma vez ao dia, a média geométrica do clearance oral aparente (CL/F) de brigatinibe no estado de equilíbrio foi de 8.9 L/h e a meia-vida de eliminação plasmática média foi de 25h.

Após a administração de uma dose oral única de 180 mg de [14C]-brigatinibe em seis indivíduos saudáveis do sexo masculino, houve recuperação de 65% da dose administrada nas fezes e de 25% na urina. O brigatinibe inalterado representou 41% e 86% da radioatividade total nas fezes e na urina, respectivamente.

- Populações Especiais

Função Renal Comprometida

A farmacocinética de brigatinibe é similar em indivíduos com função renal normal e em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado ($TFGe \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) com base nos resultados das análises da farmacocinética da população. Em um estudo farmacocinético, a ASC_{0-INF} não ligada foi 92% maior em pacientes com comprometimento renal grave ($TFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, n=8) em comparação a indivíduos com função renal normal ($TFGe \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, n=8) (ver item 8 .POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Função Hepática Comprometida

A farmacocinética de brigatinibe foi avaliada em indivíduos com função hepática normal (n=9), com comprometimento hepático leve (Child-Pugh classe A, n=6), com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh classe B, n=6) e com comprometimento hepático grave (Child-Pugh classe C, n=6). A farmacocinética de brigatinibe foi similar entre os indivíduos com função hepática normal e pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B). A ASC_{0-INF} não ligada foi 37% maior em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh classe C) em comparação aos indivíduos com função hepática normal (ver item 8 .POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Idade, Sexo, Etnia

As análises farmacocinéticas da população mostraram que idade, sexo ou etnia não apresentam efeito clinicamente significativo na farmacocinética de brigatinibe.

Interações Medicamentosas

- Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de Brigatinibe

Inibidores do CYP3A

Estudos in vitro demonstraram que o brigatinibe é um substrato do CYP3A4/5. A coadministração de doses múltiplas de 200 mg duas vezes ao dia de itraconazol, um forte inibidor do CYP3A, em conjunto com uma dose única de 90 mg de brigatinibe aumentou a C_{max} de brigatinibe em 21%, ASC_{0-INF} em 101% (2 vezes) e ASC_{0-120} em 82% (<2 vezes) em relação à dose de 90 mg de brigatinibe administrada isoladamente. O uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A com brigatinibe, incluindo, dentre outros, determinados antivirais (por exemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrolídeos (por

exemplo, claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antifúngicos (por exemplo, cetoconazol, voriconazol) e nefazodona deve ser evitado. Se o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A não puder ser evitado, a dose de brigatinibe deve ser reduzida em aproximadamente 50% (isto é, de 180 mg a 90 mg, ou de 90 mg a 60 mg). Após a descontinuação de um inibidor forte do CYP3A, o brigatinibe deve ser retomado na dose que foi tolerada antes do início da administração do inibidor forte do CYP3A.

Os inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, diltiazem e verapamil) podem aumentar a ASC de brigatinibe em aproximadamente 40% com base nas simulações de um modelo farmacocinético baseado em fisiologia. O uso concomitante de inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, diltiazem e verapamil) com brigatinibe deve ser evitado. Se não for possível evitar o uso concomitante de inibidores moderados do CYP3A, a dose de brigatinibe deve ser reduzida em aproximadamente 40% (ou seja, de 180 mg a 120 mg, de 120 mg a 90 mg, ou de 90 mg a 60 mg). Após a descontinuação do inibidor moderado do CYP3A, o brigatinibe deve ser retomado na dose tolerada antes do início do inibidor moderado do CYP3A. Toranja (“grapefruit”) ou suco de toranja (“grapefruit”) também pode aumentar as concentrações plasmáticas de brigatinibe e devem ser evitados.

Inibidores do CYP2C8

Estudos *in vitro* demonstraram que o brigatinibe é um substrato do CYP2C8. A coadministração de doses múltiplas de 600 mg, duas vezes ao dia, de genfibrozila, um inibidor forte do CYP2C8, com uma dose única de 90 mg de brigatinibe reduziu a C_{max} de brigatinibe em 41%, ASC_{0-INF} em 12% e ASC₀₋₁₂₀ em 15% em relação à dose de 90 mg de brigatinibe administrada isoladamente. Nenhum ajuste de dose é necessário para brigatinibe durante a coadministração com inibidores fortes do CYP2C8.

Inibidores de P-gp e BCRP

O brigatinibe é um substrato de glicoproteína P (P-gp) e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) *in vitro*. O brigatinibe exibe alta solubilidade e alta permeabilidade *in vitro*. Não se espera que seja necessário ajuste de dose para brigatinibe durante a coadministração com inibidores de P-gp e BCRP.

- Agentes que podem reduzir as concentrações plasmáticas de Brigatinibe

Indutores do CYP3A

A coadministração de doses múltiplas de 600 mg, uma vez ao dia, de rifampicina, um indutor forte do CYP3A, com uma dose única de 180 mg de brigatinibe reduziu a C_{max} de brigatinibe em 60%, ASC_{0-INF} em 80% (5 vezes) e ASC₀₋₁₂₀ em 80% (5 vezes) em relação à dose de 180 mg de brigatinibe administrada isoladamente. O uso concomitante de indutores fortes do CYP3A com brigatinibe, incluindo, dentre outros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital e Erva de São João, deve ser evitado.

Indutores moderados do CYP3A podem reduzir a ASC de brigatinibe em aproximadamente 50% com base em simulações de um modelo farmacocinético baseado em fisiologia. O uso concomitante de indutores moderados do CYP3A com brigatinibe, incluindo, dentre outros, efavirenz, modafinila, bosentana, etravirina e nafcilina, deve ser evitado. Se o uso concomitante de indutores moderados do CYP3A não puder ser evitado, a dose de brigatinibe pode ser aumentada em doses de 30 mg após 7 dias de tratamento com a dose atual tolerada de brigatinibe, até um máximo de duas vezes a dose de brigatinibe que era tolerada antes do início do indutor moderado do CYP3A. Após a descontinuação do indutor moderado do CYP3A, o brigatinibe deve ser retomado na dose tolerada antes do início do indutor moderado do CYP3A.

- Agentes que podem sofrer alteração em suas concentrações plasmáticas pelo Brigatinibe **Substratos do CYP3A**

Estudos in vitro em hepatócitos mostraram que o brigatinibe é um indutor do CYP3A. Coadministração de múltiplas doses diárias de 180 mg de brigatinibe com uma dose oral única de 3 mg de midazolam, um substrato sensível do CYP3A, diminuiu a $C_{máx}$ do midazolam em 16%, AUC_{0-INF} em 26%, e AUC_{0-last} em 30%, em relação a uma dose oral de 3 mg de midazolam administrada isoladamente.

O brigatinibe reduz as concentrações plasmáticas de medicações coadministradas que são predominantemente metabolizadas pelo CYP3A.

O brigatinibe também pode induzir outras enzimas (por exemplo, CYP2C) por meio dos mesmos mecanismos responsáveis pela indução do CYP3A (por exemplo, ativação do receptor pregnano X).

Substratos de Transportadores

O brigatinibe é um inibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 e MATE2K in vitro. A coadministração de brigatinibe com substratos de P-gp, (por exemplo digoxina, dabigatrana, colchicina, pravastatina), BCRP (por exemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1 e MATE2K pode aumentar suas concentrações plasmáticas.

▪ Dados de Segurança Não Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento de Fertilidade

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com brigatinibe.

Mutagenicidade

O brigatinibe não foi mutagênico in vitro nos ensaios de mutação reversa bacteriana (Ames) ou de aberração cromossômica de células de mamíferos, mas aumentou ligeiramente o número de micronúcleos no teste de micronúcleos de medula óssea de ratos. O mecanismo de indução de micronúcleos foi segregação cromossômica anormal (aneugenicidade) e não um efeito clastogênico nos cromossomos. Esse efeito foi observado no que corresponde a aproximadamente cinco vezes a exposição humana, na dose de 180 mg, uma vez ao dia.

Comprometimento da Fertilidade

O brigatinibe pode comprometer a fertilidade masculina. A toxicidade testicular foi observada em estudos de doses repetidas em animais. Em ratos, os achados incluíram menor peso dos testículos, das vesículas seminais e da próstata, e degeneração tubular testicular; esses efeitos não foram reversíveis durante o período de recuperação. Em macacos, os achados incluíram redução do tamanho dos testículos com evidência microscópica de hipoespermatogênese; esses efeitos foram reversíveis durante o período de recuperação. Em geral, esses efeitos nos órgãos reprodutores de machos em ratos e macacos ocorreram em exposições tão baixas quanto 0,2 vezes a ASC em pacientes tratados com a dose de 180 mg uma vez ao dia. Nenhum efeito adverso aparente nos órgãos reprodutores de fêmeas foi observado nos estudos de toxicologia geral em macacos. No estudo de 28 dias de toxicidade de dose repetida em ratos, observaram-se diminuições do peso uterino e/ou atrofia uterina mínima a moderada com doses ≥ 30 mg/kg. Estes achados ocorreram com exposições tão baixas quanto 2,4 vezes a ASC em pacientes com a dose de 180 mg uma vez ao dia. Suspeita-se que a atrofia uterina esteja relacionada à má condição clínica dos animais e/ou diminuição do peso corporal final e não diretamente relacionada ao brigatinibe. A atrofia uterina foi geralmente observada apenas em animais que morreram ou foram removidos precocemente do estudo; e foi observada em apenas 1 animal (dose administrada de 30 mg/kg) que sobreviveu até o final do estudo. A atrofia uterina não foi observada após um período de recuperação de 28 dias. Não foram observadas alterações uterinas relacionados com o brigatinibe no estudo de 6 meses em ratos, em exposições que foram até 1,9 vezes a ASC em pacientes com a dose de 180 mg uma vez ao dia.

Farmacologia e/ou Toxicologia em Animais

Uma avaliação de segurança não clínica em ratos e macacos identificou um risco potencial de toxicidade em vários órgãos, como sistema gastrointestinal, medula óssea, olhos, testículos, fígado, rins, ossos, coração, timo, baço e pâncreas. Esses efeitos foram geralmente reversíveis durante o período de recuperação sem tratamento; entretanto, os efeitos nos olhos e testículos foram exceções notáveis devido à ausência de recuperação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de EVOBRIG é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao brigatinibe ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações Adversas Pulmonares

Reações adversas pulmonares graves, de risco à vida e fatais, incluindo aquelas com características consistentes de DPI/pneumonite, podem ocorrer em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A maioria das reações adversas pulmonares foi observada nos primeiros 7 dias de tratamento. As reações adversas pulmonares Grau 1-2 foram resolvidas com a interrupção do tratamento ou a modificação da dose. O aumento da idade e um menor intervalo (inferior a 7 dias) entre a última dose de crizotinibe e a primeira dose de brigatinibe foram independentemente associados com um aumento na taxa dessas reações adversas pulmonares. Esses fatores devem ser considerados ao iniciar o tratamento com brigatinibe.

Alguns pacientes apresentaram pneumonite tardiamente no tratamento com brigatinibe.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas respiratórios novos ou agravados (por exemplo, dispneia, tosse, etc), principalmente na primeira semana de tratamento. Caso haja evidência de pneumonite em qualquer paciente com sintomas respiratórios agravados, deve ser realizada investigação imediatamente. Se houver suspeita de pneumonite, brigatinibe deverá ser suspenso, o paciente deve ser avaliado quanto a outras causas dos sintomas (por exemplo, embolia pulmonar, progressão tumoral e pneumonite infecciosa) e a dose deve ser modificada de acordo com a necessidade (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Hipertensão

A hipertensão ocorreu em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A pressão arterial deve ser monitorada regularmente durante o tratamento com brigatinibe. A hipertensão deve ser tratada de acordo com as diretrizes padrões para controle da pressão arterial. Para hipertensão grave (\geq Grau 3), o brigatinibe deverá ser suspenso até que a hipertensão tenha sido recuperada para Grau 1 ou basal. A dose deve ser modificada de acordo com a necessidade (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Bradycardia

Bradycardia ocorreu em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitoradas regularmente. A frequência cardíaca deve ser monitorada mais frequentemente em pacientes se o uso concomitante de um medicamento conhecido por causar bradycardia não puder ser evitado. Deve-se ter cautela ao administrar brigatinibe em associação com outros agentes conhecidos por causar bradycardia.

Se a bradycardia sintomática ocorrer, o tratamento com brigatinibe deverá ser suspenso e as medicações concomitantes conhecidas por causar bradycardia deverão ser avaliadas. Após a recuperação, a dose deverá ser modificada de acordo com a necessidade (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em caso de bradycardia com risco à vida, se nenhuma medicação concomitante que contribuiu para a condição for identificada ou em caso de recidiva,

o tratamento com brigatinibe deverá ser descontinuado (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Distúrbio Visual

Reações adversas de distúrbio visual ocorreram em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser aconselhados a relatarem todos os sintomas visuais. Caso ocorram sintomas visuais novos ou em caso de piora dos sintomas visuais, uma avaliação oftalmológica e uma redução da dose devem ser consideradas (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Elevação de Creatinofosfoquinase

Elevações da creatinofosfoquinase (CPK) ocorreram em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser aconselhados a relatarem qualquer dor muscular sem causa aparente, sensibilidade ou fraqueza. Os níveis de CPK devem ser monitorados regularmente durante o tratamento com brigatinibe. Com base na gravidade da elevação de CPK, e se associado a dor ou fraqueza muscular, o tratamento com brigatinibe deve ser suspenso e a dose modificada de acordo com a necessidade (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Elevação de Enzimas Pancreáticas

Elevações de amilase e lipase ocorreram em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Lipase e amilase devem ser monitoradas regularmente durante o tratamento com brigatinibe. Com base na gravidade das anormalidades laboratoriais, o tratamento com brigatinibe deve ser suspenso e a dose modificada de acordo com a necessidade (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Elevação das Enzimas Hepáticas

Elevações das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase) e bilirrubina ocorreram em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A função hepática, incluindo AST, ALT e bilirrubina total, deve ser avaliada antes do início do tratamento com brigatinibe e, depois a cada 2 semanas, durante os primeiros 3 meses de tratamento. Posteriormente, o monitoramento deve ser realizado periodicamente. Com base na gravidade das alterações laboratoriais, o tratamento deve ser interrompido e a dose modificada conforme item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Hiperglicemia

Elevações da glicose sérica ocorreram em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A glicose sérica de jejum deve ser avaliada antes do início de brigatinibe e, em seguida, monitorada periodicamente. Medicamentos anti-hiperglicêmicos devem ser iniciados ou otimizados, conforme necessário. Se o controle hiperglicêmico adequado não puder ser obtido com o tratamento médico ideal, brigatinibe deverá ser suspenso até que o controle hiperglicêmico adequado seja obtido; após a recuperação, a redução da dose de brigatinibe pode ser considerada ou brigatinibe pode ser descontinuado permanentemente (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Fotossensibilidade

Fotossensibilidade à luz solar ocorreu em pacientes tratados com brigatinibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição prolongada ao sol durante o tratamento com brigatinibe e por pelo menos 5 dias após a interrupção do tratamento. Quando ao ar livre, os pacientes devem ser aconselhados a usar chapéu e roupas de proteção, e a usar protetor solar e protetor labial Ultravioleta A (UVA) / Ultravioleta B (UVB) de amplo espectro (FPS \geq 30) para ajudar na proteção contra possíveis

queimaduras solares. Para reações de fotossensibilidade graves (\geq Grau 3), brigatinibe deve ser suspenso até a recuperação ao basal. A dose deve ser modificada conforme item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Toxicidade Embrifetal

Com base em seu mecanismo de ação e achados em animais, brigatinibe pode causar dano fetal ao ser administrado em gestantes. Não há dados clínicos sobre o uso de brigatinibe em mulheres gestantes.

Mulheres gestantes devem ser aconselhadas sobre o potencial risco fetal. As mulheres com potencial reprodutivo devem ser orientadas a utilizarem um método contraceptivo não hormonal eficaz durante o tratamento com brigatinibe e por pelo menos 4 meses após a dose final. Os homens com parceiras com potencial reprodutivo devem ser orientados a utilizarem um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por pelo menos 3 meses após a última dose de brigatinibe (ver Uso durante a gravidez e a lactação).

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria D de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Gravidez

Brigatinibe pode causar dano fetal quando administrado em gestantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver Dados de Segurança Não Clínicos). Não há dados clínicos sobre o uso de brigatinibe em gestantes. O brigatinibe não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mãe exija o tratamento. Se o brigatinibe for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com esse medicamento, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial ao feto.

Mulheres em idade fértil que são tratadas com brigatinibe devem ser orientadas a não engravidarem e homens sendo tratados com brigatinibe devem ser orientados a não terem filhos durante o tratamento.

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser orientadas a utilizarem contracepção não hormonal eficaz durante o tratamento com brigatinibe e por pelo menos 4 meses após a dose final. Os pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial reprodutivo devem ser orientados a utilizar contracepção eficaz durante o tratamento e por pelo menos 3 meses após a última dose de brigatinibe.

Em um estudo de desenvolvimento embrio-fetal em que ratas grávidas foram tratadas com doses diárias de brigatinibe durante a organogênese, anomalias viscerais e esqueléticas (ossificação incompleta, incisivos pequenos) relacionadas à dose foram observadas em baixa dosagem, 12,5 mg/kg/dia (aproximadamente 0,7 vezes a exposição humana por ASC, com 180 mg uma vez ao dia). Foram observadas más-formações com 25 mg/kg/dia (aproximadamente 1,26 vezes a ASC humana, com 180 mg uma vez ao dia), incluindo anasarca (edema subcutâneo generalizado), anoftalmia (ausência de olhos), hiperflexão de membro anterior, membros pequenos, curtos e/ou curvados, múltiplas costelas fundidas, escápula curvada, onfalocele (intestino saliente no umbigo) e gastrosquise (intestinos salientes por meio de um defeito na parede abdominal), juntamente com achados viscerais de dilatação bilateral moderada dos ventrículos laterais.

Lactação

Não se sabe se o brigatinibe é excretado no leite humano. Os dados disponíveis não podem excluir o potencial de excreção no leite humano. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com brigatinibe.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de brigatinibe na fertilidade de humanos. Com base nos estudos de reprodução em animais machos, o brigatinibe pode reduzir a fertilidade masculina (ver Dados de Segurança Não Clínicos). A relevância clínica desses achados na fertilidade em humanos é desconhecida.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre o efeito de EVOBRIG na capacidade de dirigir e operar máquinas. Distúrbio visual, tontura e fadiga haviam sido observados nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser orientados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem qualquer um desses sintomas ao utilizar brigatinibe.

Abuso de Drogas e Dependência

EVOBRIG não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

Lactose

EVOBRIG contém lactose monoidratada. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

▪ Agentes que Podem Aumentar as Concentrações Plasmáticas de Brigatinibe

Inibidores do CYP3A

Deve-se evitar o uso concomitante de fortes inibidores do CYP3A com brigatinibe, incluindo, dentre outros, certos antivirais (por exemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrolídeos (por exemplo, claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antifúngicos (por exemplo, cetoconazol, voriconazol) e nefazodona. Se o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A não puder ser evitado, a dose de brigatinibe deverá ser reduzida em aproximadamente 50% (isto é, de 180 mg a 90 mg, ou de 90 mg para 60 mg). Após a descontinuação de um inibidor forte do CYP3A, o brigatinibe deverá ser retomado na dose que era tolerada antes do início da administração do inibidor forte do CYP3A.

O uso concomitante de inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, diltiazem e verapamil) com brigatinibe deve ser evitado. Se não for possível evitar o uso concomitante de inibidores moderados do CYP3A, a dose de brigatinibe deve ser reduzida em aproximadamente 40% (ou seja, de 180 mg a 120 mg, de 120 mg a 90 mg, ou de 90 mg a 60 mg). Após a descontinuação do inibidor moderado do CYP3A, o brigatinibe deve ser retomado na dose tolerada antes do início do inibidor moderado do CYP3A.

Toranja (“grapefruit”) ou suco de toranja (“grapefruit”) também pode aumentar as concentrações plasmáticas de brigatinibe e deve ser evitado.

Inibidores do CYP2C8

Nenhum ajuste de dose é necessário para brigatinibe durante a coadministração como inibidores fortes do CYP2C8.

Inibidores de P-gp e BCRP

Não se espera que seja necessário ajuste de dose para brigatinibe durante a coadministração com inibidores de P-gp e BCRP.

▪ Agentes que Podem Reduzir as Concentrações Plasmáticas de Brigatinibe

Indutores do CYP3A

O uso concomitante de indutores fortes do CYP3A com brigatinibe, incluindo, dentre outros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital e Erva de São João, deve ser

evitado.

O uso concomitante de indutores moderados do CYP3A com brigatinibe, incluindo, dentre outros, efavirenz, modafinila, bosentana, etravirina e nafcilina, deve ser evitado. Se o uso concomitante de indutores moderados do CYP3A não puder ser evitado, a dose de brigatinibe pode ser aumentada em doses de 30 mg após 7 dias de tratamento com a dose atual tolerada de brigatinibe, até um máximo de duas vezes a dose de brigatinibe que era tolerada antes do início do indutor moderado do CYP3A. Após a descontinuação do indutor moderado do CYP3A, o brigatinibe deve ser retomado na dose tolerada antes do início do indutor moderado do CYP3A.

- **Agentes que Podem Sofrer Alterações em suas Concentrações Plasmáticas pelo Brigatinibe**

Substratos do CYP3A

O brigatinibe reduz as concentrações plasmáticas de medicações coadministradas que são metabolizadas predominantemente por CYP3A.

Portanto, a co-administração de brigatinibe com substratos da CYP3A que possuem índice terapêutico estreito (por exemplo, alfentanil, fentanil, quinidina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimo) deve ser evitada, uma vez que a eficácia destes fármacos pode ser reduzida.

O brigatinibe também pode induzir outras enzimas (por exemplo, CYP2C) por meio dos mesmos mecanismos responsáveis pela indução do CYP3A (por exemplo, ativação do receptor pregnano X).

Substratos de Transportador

Brigatinibe é um inibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 e MATE2K in vitro. A coadministração de brigatinibe com substratos de P-gp, (por exemplo, digoxina, dabigatrana, colchicina, pravastatina), BCRP (por exemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1 e MATE2K, pode aumentar suas concentrações plasmáticas.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quando brigatinibe é co-administrado com substratos destes transportadores que possuem índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina, dabigatrana, metotrexato).

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

EVOBRIG comprimidos revestidos tem validade de 36 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.

Os comprimidos de EVOBRIG são brancos a quase brancos, a concentração de 30 mg possui “U3” gravado em um dos lados, e o outro lado liso, 90 mg possui “U7” gravado em um dos lados e o outro lado liso e 180 mg possui “U13” gravado em um dos lados e o outro lado liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Teste ALK

Um teste de ALK validado é necessário para a seleção de pacientes com CPNPC positivos para ALK. O status de CPNPC positivo para ALK deve ser estabelecido antes do início da terapia com EVOBRIG.

Posologia

A dose inicial recomendada de EVOBRIG é 90 mg uma vez ao dia para os primeiros 7 dias, e então 180 mg uma vez ao dia.

O tratamento deve continuar enquanto o benefício clínico for observado.

Se uma dose de EVOBRIG for esquecida, esta não deve ser administrada e a dose seguinte de brigatinibe deverá ser administrada na hora programada para a próxima dose.

Se ocorrer vômito após tomar a dose de EVOBRIG, uma dose adicional não deve ser administrada e a dose seguinte de brigatinibe deverá ser administrada na hora programada para a próxima dose

Ajuste de Dose

A interrupção da administração e/ou a redução da dose pode ser necessária com base na segurança individual e tolerabilidade.

Os níveis de redução da dose de EVOBRIG são resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Níveis de Redução de Dose de EVOBRIG Recomendados

Dose	Níveis de Redução de Dose		
	Primeira	Segunda	Terceira
90 mg uma vez ao dia (primeiros 7 dias)	Reduzir para 60 mg uma vez ao dia	Descontinuar permanentemente	NA*
180 mg uma vez ao dia	Reduzir para 120 mg uma vez ao dia	Reduzir para 90 mg uma vez ao dia	Reduzir para 60 mg uma vez ao dia

*Não aplicável

EVOBRIG deve ser permanentemente descontinuado se o paciente não conseguir tolerar a dose de 60 mg uma vez ao dia. Se EVOBRIG for interrompido por 14 dias ou mais, por motivos que não sejam reações adversas, o tratamento deverá ser retomado com a dose de 90 mg uma vez ao dia por 7 dias antes de aumentar para a dose tolerada anteriormente.

As recomendações para modificações da dose de EVOBRIG para o manejo de reações adversas são resumidas na Tabela 8.

Tabela 8: Modificações da Dose de EVOBRIG recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose
Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/Pneumonite	Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> Se novos sintomas pulmonares ocorrerem durante os primeiros 7 dias de tratamento, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação ao basal, e então retomar na mesma dose. Se o evento adverso que levou à suspensão do tratamento for uma suspeita de DPI/pneumonite, não aumentar para 180 mg após a retomada. Se novos sintomas pulmonares ocorrerem após os primeiros 7 dias de tratamento, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação ao basal, e então retomar na mesma dose. Se DPI/pneumonite ocorrerem

Tabela 8: Modificações da Dose de EVOBRIG recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose
		novamente, EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente.
	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Se novos sintomas pulmonares ocorrerem durante os primeiros 7 dias de tratamento, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação ao basal. EVOBRIG deverá ser retomado na dose menor mais próxima (Tabela 7) e não aumentar a dose se houver suspeita de DPI/pneumonite. • Se novos sintomas pulmonares ocorrerem após os primeiros 7 dias de tratamento, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação ao basal. Se houver suspeita de DPI/pneumonite, EVOBRIG deverá ser retomado na dose menor mais próxima (Tabela 7); caso não haja essa suspeita, deverá ser retomado na mesma dose. • Se DPI/pneumonite ocorrerem novamente, EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente.
	Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser descontinuado permanentemente.
Hipertensão	Hipertensão Grau 3 (PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg, intervenção médica indicada, mais de um medicamento anti-hipertensivo ou aumento da indicação de terapia mais intensiva do que a utilizada anteriormente)	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso até a recuperação da hipertensão para Grau \leq 1 (PAS <140 mmHg e PAD <90 mmHg), e então retomado na mesma dose. • Se a hipertensão Grau 3 ocorrer novamente, EVOBRIG deverá ser suspenso até que a hipertensão tenha sido recuperada para Grau \leq 1 e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 ou descontinuado permanentemente.
	Hipertensão Grau 4 (risco à vida, intervenção urgente indicada)	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso até que a hipertensão tenha sido recuperada para Grau \leq 1 (PAS <140 mmHg e

Tabela 8: Modificações da Dose de EVOBRIG recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose
		<p>PAD <90 mmHg), e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 ou descontinuado permanentemente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se hipertensão Grau 4 ocorrer novamente, EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente.
<p>Bradycardia (frequência cardíaca inferior a 60 bpm)</p>	<p>Bradycardia sintomática</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso até que ocorra recuperação para um estado assintomático de bradicardia ou até atingir uma frequência cardíaca de repouso de 60 bpm ou mais. • Se um medicamento conhecido por causar bradicardia for identificado e descontinuado, ou sua dose for ajustada, EVOBRIG deverá ser retomado na mesma dose após a recuperação para bradicardia assintomática ou até atingir uma frequência cardíaca de repouso de 60 bpm ou mais. • Se nenhuma medicação concomitante conhecida por causar bradicardia for identificada, ou se as medicações concomitantes que contribuem para a condição não forem descontinuadas ou tiverem sua dose modificada, EVOBRIG deverá ser retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 após a recuperação para bradicardia assintomática ou até atingir uma frequência cardíaca de repouso de 60 bpm ou mais.
	<p>Bradycardia com consequências de risco à vida, intervenção urgente indicada</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se for identificado e descontinuado o uso de um medicamento concomitante que contribui para a condição, ou sua dose for ajustada, EVOBRIG deverá ser retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 após a recuperação para bradicardia assintomática ou até uma

Tabela 8: Modificações da Dose de EVOBRIG recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose
		<p>frequência cardíaca de repouso de 60 bpm ou mais, com monitoramento frequente, conforme clinicamente indicado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente se nenhum medicamento concomitante que contribui para a condição for identificado. • Em casos de recidiva, EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente.
Elevação de creatinofosfoquinase (CPK)	Elevação para Grau 3 ou 4 de CPK ($>5,0 \times \text{LSN}$) com Grau ≥ 2 de dor ou fraqueza muscular	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso até a recuperação para o Grau ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) de elevação de CPK ou para o basal, e então retomado na mesma dose. • Se a elevação para Grau 3 ou 4 de elevação de CPK ocorrer novamente com Grau ≥ 2 de dor ou fraqueza muscular, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação para o Grau ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) de elevação de CPK ou basal, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7.
Elevação de Lipase ou Amilase	Elevação para Grau 3 de lipase ou amilase ($>2,0 \times \text{LSN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso até a recuperação para o Grau ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou basal, e então retomado na mesma dose. • Se a elevação de Grau 3 de lipase e amilase ocorrer novamente, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação para o Grau ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou ao basal, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7.
	Elevação Grau 4 de lipase ou amilase ($>5,0 \times \text{LSN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso até a recuperação para o Grau ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7.
Elevação da	Elevação para	<ul style="list-style-type: none"> • EVOBRIG deve ser suspenso

Tabela 8: Modificações da Dose de EVOBRIG recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose
alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST)	Grau ≥ 3 ($> 5,0$ x LSN) de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) com bilirrubina ≤ 2 x LSN	até recuperação até ao nível de base ou inferior ou igual a 3 x LSN, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7.
	Elevação para Grau ≥ 2 (> 3 x LSN) de ALT ou AST com elevação concomitante da bilirrubina total > 2 x LSN na ausência de colestase ou hemólise	<ul style="list-style-type: none"> EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente.
Hiperglicemia	Para Grau 3 (maior que 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) ou superior	<ul style="list-style-type: none"> Se o controle hiperglicêmico adequado não puder ser obtido com o tratamento médico ideal, EVOBRIG deverá ser suspenso até que seja obtido o controle hiperglicêmico adequado. Após a recuperação, EVOBRIG pode ser retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 ou descontinuado permanentemente.
Distúrbio Visual	Grau 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> EVOBRIG deve ser suspenso até a recuperação para o Grau 1 ou basal, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> EVOBRIG deverá ser descontinuado permanentemente.
Outras Reações Adversas	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> EVOBRIG deve ser suspenso até a recuperação para o basal, e então retomado no mesmo nível de dose. Se o evento de Grau 3 ocorrer novamente, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação para o basal, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 ou descontinuado permanentemente.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> EVOBRIG deve ser suspenso

Tabela 8: Modificações da Dose de EVOBRIG recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade*	Modificação da Dose
		<p>até a recuperação para o basal, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7.</p> <ul style="list-style-type: none"> Se o evento de Grau 4 ocorrer novamente, EVOBRIG deverá ser suspenso até a recuperação para o basal, e então retomado na dose menor mais próxima de acordo com a Tabela 7 ou descontinuado permanentemente.

*Classificado de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer. Versão 4.0 (NCI CTCAE v4).

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; bpm = batimentos por minuto; CPK = creatinofosfoquinase; LSN = limite superior da normalidade

Populações Especiais

- Pacientes Idosos

Os dados limitados sobre a segurança e eficácia de brigatinibe em pacientes com 65 anos de idade ou mais sugerem que o ajuste de dose não é necessário em pacientes idosos. Existem dados limitados sobre pacientes com mais de 85 anos de idade. Os pacientes idosos devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com brigatinibe.

- Pacientes Pediátricos

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de brigatinibe em pacientes com menos de 18 anos de idade. Não há dados disponíveis.

- Função Renal Comprometida

Nenhum ajuste de dose de brigatinibe é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 30 mL/min/1,73 m²). A dose de brigatinibe deve ser reduzida em aproximadamente 50% (ou seja, de 180 mg a 90mg ou de 90 mg a 60 mg) em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (ver Propriedades Farmacocinéticas). Os pacientes com comprometimento renal grave devem ser cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos, incluindo sintomas respiratórios novos ou agravados que possam indicar DPI / pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, etc), particularmente na primeira semana de tratamento (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Função Hepática Comprometida

Nenhum ajuste de dose de brigatinibe é necessário para pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh classe A) ou comprometimento hepático moderado (Child-Pugh classe B). A dose de brigatinibe deve ser reduzida em aproximadamente 40% (ou seja, de 180 mg a 120mg, de 120 mg a 90 mg, ou de 90 mg a 60 mg) em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) (ver Propriedades Farmacocinéticas).

Método de Administração

EVOBRIG é destinado ao uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e com água. Não esmague ou mastigue os comprimidos.

EVOBRIG pode ser administrado com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

As reações adversas descritas nessa seção foram identificadas a partir de três estudos clínicos:

- Estudo 301 (ALTA 1L): Um estudo randomizado, aberto, multicêntrico em pacientes com CPNPC avançado ALK positivo que não haviam recebido anteriormente uma terapia direcionada para ALK. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1 para receber 180 mg de brigatinibe uma vez ao dia com introdução de 7 dias na dose de 90 mg uma vez ao dia (n = 137) ou crizotinibe 250 mg duas vezes ao dia (n = 138). A intensidade da dose relativa mediana foi de 97% para o brigatinibe e 99% para o crizotinibe.
- Estudo 201 (ALTA): Um estudo randomizado, aberto, multicêntrico em pacientes tratados com brigatinibe com CPNPC ALK positivo que progrediram anteriormente com crizotinibe. Os pacientes foram randomizados em uma razão 1:1 para receber 90 mg de brigatinibe uma vez ao dia continuamente (regime de 90 mg, n=112) ou 180 mg uma vez ao dia com dose de 90 mg uma vez ao dia nos primeiros 7 dias (regime de 180 mg, n=110).
- Estudo 101: Um estudo de Fase 1/2 aberto, multicêntrico, de expansão/aumento de dose em pacientes com malignidades avançadas.

As reações adversas mais comuns relatadas em pacientes ($\geq 25\%$) tratados com brigatinibe no regime de dose de 180 mg foram aumento de AST (68%), aumento de CPK (64%), hiperglicemia (61%), aumento de lipase (54%), hiperinsulinemia (53%), diarreia (49%), aumento de ALT (49%), aumento de amilase (47%), anemia (47%), náusea (40%), fadiga (40%), hipofosfatemia (39%), redução da contagem de linfócitos (39%), tosse (38%), erupção cutânea (rash) (37%), aumento de fosfatase alcalina (37%), aumento do TTPA (36%), mialgia (34%), cefaleia (33%), hipertensão (30%), redução da contagem de glóbulos brancos (28%), dispnéia (27%) e vômito (26%).

As reações adversas graves mais comuns relatadas em 2% ou mais de pacientes no regime de dose de 180 mg, exceto eventos relacionados à progressão de neoplasia, incluíram pneumonia (6,9%), pneumonite (5,5%), dispnéia (2,9%) e pirexia (2,2%).

Os eventos adversos decorrentes do tratamento (TEAEs) que levaram à descontinuação de brigatinibe ocorreram em 12% dos pacientes que receberam o regime de dose de 180 mg. Os TEAEs mais comuns (ocorrendo em ≥ 2 pacientes que receberam o regime de dose de 180 mg), exceto eventos relacionados à progressão de neoplasia, que levaram à descontinuação de brigatinibe foram pneumonite 3,3%, pneumonia 1,8% e bradicardia 0,7%.

Os TEAEs que levaram à redução da dose ocorreram em 32,8% dos pacientes que receberam o regime de dose de 180 mg. Os TEAEs levando à redução da dose que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes recebendo o regime de dose de 180 mg foram aumento de CPK no sangue 10,2%, aumento de lipase 4,7%, erupção cutânea (rash) 3,3% e aumento de amilase 2,9%.

As reações adversas relatadas na Tabela 9 são listadas por classe de sistema de órgãos, termo preferido e frequência. A convenção a seguir é utilizada para a classificação da frequência de uma reação adversa ao medicamento e é baseada nas diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 9: Reações adversas relatadas em pacientes tratados com EVOBRIG (de acordo com os Critérios de Terminologia comum para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.03) no regime de dose de 180 mg (n=274)

Classe de sistema de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas* Todos os graus	Reações adversas Grau 3-4
Infecções e infestações	Muito comum	Pneumonia ^{†, ††} (15%) Infecção do trato	

		respiratório superior (12%)	
	Comum		Pneumonia [†] (5,5%)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	Anemia (47%) Redução da contagem de linfócitos (39%) Aumento de TTPA (36%) Redução da contagem dos glóbulos brancos (28%) Redução de contagem de neutrófilos (11%)	Redução da contagem de linfócitos (14%)
	Comum	Redução da contagem de plaquetas (9,9%)	Aumento de TTPA (2,2%) Anemia (1,8%)
	Incomum		Redução de contagem de neutrófilos (0,7%)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Hiperglicemia (61%) Hiperinsulinemia [‡] (53%) Hipofosfatemia (39%) Hipomagnesemia (22%) Hipercalcemia (21%) Hiponatremia (20%) Hipocalemia (19%) Redução de apetite (17%)	
	Comum		Hipofosfatemia (6,6%) Hiperglicemia (6,6%) Hiponatremia (3,6%) Redução de apetite (1,1%) Hipocalemia (1,1%)
Transtornos psiquiátricos	Comum	Insônia (9,5%)	
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia [§] (33%) Neuropatia periférica [#] (20%) Tontura (15%)	
	Comum	Disgeusia (3,6%) Comprometimento da memória (3,6%)	Cefaleia [§] (1,8%) Neuropatia periférica [¶] (1,5%)
	Incomum		Tontura (0,4%)
Distúrbios oftalmológicos	Muito comum	Distúrbio visual [#] (14%)	
	Comum		Distúrbio visual [#] (1,1%)
Distúrbios cardíacos	Comum	Bradycardia ^β (8,4%) QT prolongado no eletrocardiograma	QT prolongado no eletrocardiograma (1,1%)

		(5,5%) Taquicardia ^p (4,7%) Palpitações (2,2%)	
	Incomum		Bradicardia ^β (0,4%)
Distúrbios vasculares	Muito Comum	Hipertensão ^à (30%)	Hipertensão ^à (11%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito Comum	Tosse (38%) Dispneia ^é (27%)	
	Comum	Pneumonite ^σ (6,9%)	Pneumonite ^σ (3,3%) Dispneia ^é (2,9%)
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Aumento de lipase (54%) Diarreia (49%) Aumento de amilase (47%) Náusea (40%) Vômito (26%) Dor abdominal ^γ (22%) Constipação (21%) Estomatite ^ε (12%)	Aumento de lipase (15%)
	Comum	Boca seca (7,7%) Dispepsia (6,9%) Flatulência (1,5%)	Aumento de amilase (7,7%) Náusea (1,5%) Dor abdominal ^γ (1,1%) Diarreia (1,1%)
	Incomum		Vômito (0,4%) Estomatite ^ε (0,4%) Dispepsia (0,4%)
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	Aumento de AST (68%) Aumento de ALT (49%) Aumento de fosfatase alcalina (37%)	
	Comum	Aumento de desidrogenase láctica no sangue (6,2%)	Aumento de ALT (4,7%) Aumento de AST (3,6%) Aumento de fosfatase alcalina (2,6%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Muito Comum	Erupção cutânea (rash) [*] (37%) Prurido ^{oE} (17%)	
	Comum	Pele seca (4,7%) Reação de fotossensibilidade (3,6%)	Erupção cutânea (rash) [*] (3,6%) Reação de fotossensibilidade (1,1%)
	Incomum		Pele seca (0,4%) Prurido ^{oE} (0,4%)
Distúrbios	Muito comum	Aumento de CPK no	Aumento de CPK no

musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		sangue (64%) Mialgia ^{oe} (34%) Artralgia (18%)	sangue (18%)
	Comum	Dor torácica musculoesquelética (9,1%) Dor na extremidade (7,3%) Rigidez musculoesquelética (1,1%)	
	Incomum		Dor na extremidade (0,7%) Dor torácica musculoesquelética (0,4%) Mialgia ^{oe} (0,4%)
Distúrbios renais e urinários	Muito comum	Aumento de creatinina no sangue (21%)	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Fadiga ^p (40%) Edema ⁺⁺ (18%) Pirexia (14%)	
	Comum	Dor torácica não cardíaca (5,8%) Desconforto torácico (3,6%) Dor (3,3%)	Fadiga ^p (1,8%)
	Incomum		Pirexia (0,7%) Edema ⁺⁺ (0,7%) Dor torácica não cardíaca (0,4%)
Investigações	Comum	Aumento do colesterol sanguíneo* (8%) Redução de peso (4%)	
	Incomum		Redução de peso (0,4%)

Os termos das reações adversas foram colocadas com base no MedDRA versão 22.0.

Data de corte do banco de dados: Estudo 101 - 31 de maio de 2016, Estudo 201 - 29 de setembro de 2017, Estudo 301-28 de junho de 2019.

O TTPA aumentou a frequência com base nos Estudos 101 e 201

Aumento da frequência de CPK com base nos Estudos 201 e 301

*As frequências dos termos de ADR associada com alterações laboratoriais em bioquímica e hematologia foram determinadas com base na frequência de mudanças laboratoriais anormais a partir do período basal.

† Inclui pneumonia atípica, pneumonia, pneumonia aspirativa, infecção do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório inferior, infecção pulmonar, pneumonia cryptococcal.

‡ Grau não aplicável.

§ Inclui cefaleia, cefaleia sinusal, desconforto na cabeça, enxaqueca, cefaleia tensional.

¶ Inclui parestesia, neuropatia sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, neuropatia motora periférica, polineuropatia, sensação de queimação, neuralgia pós-herpética.

Inclui percepção de profundidade visual alterada, catarata, daltonismo adquirido, diplopia, glaucoma, aumento da pressão intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visão turva, acuidade visual reduzida, defeito no campo visual, comprometimento visual, descolamento vítreo, moscas volantes, amaurose fugaz.

^β Inclui bradicardia, bradicardia sinusal.

^ρ Inclui taquicardia sinusal, taquicardia, taquicardia atrial, frequência cardíaca aumentada.

^à Inclui pressão sanguínea aumentada, hipertensão diastólica, hipertensão, hipertensão sistólica.

^é Inclui dispneia, dispneia de esforço.

^º Inclui doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^ý Inclui desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto epigástrico.

[£] Inclui estomatite aftosa, estomatite, úlcera aftosa, ulceração na boca, bolhas na mucosa oral.

[¥] Inclui dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea (rash), erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, dermatite, dermatite alérgica, dermatite de contato, eritema generalizado, erupção cutânea folicular, urticária, erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica.

^{OE} Inclui prurido, prurido alérgico, prurido generalizado, prurido genital, prurido vulvovaginal.

^{oe} Inclui dor musculoesquelética, mialgia, espasmos musculares, rigidez muscular, contração muscular, desconforto musculoesquelético.

^º Inclui astenia, fadiga.

⁺⁺ Inclui edema da pálpebra, edema facial, edema periférico, edema periorbital, inchaço facial, edema generalizado, inchaço periférico, angioedema, inchaço dos lábios, inchaço periorbital, inchaço na pele, inchaço nas pálpebras.

^{*} Inclui aumento do colesterol sanguíneo, hipercolesterolemia.

^{‡‡} Inclui eventos fatais.

Reações Adversas Pulmonares

No estudo ALTA 1L, 2,9% (4/136) dos pacientes tiveram qualquer grau de DPI/pneumonite no início do tratamento (dentro de 8 dias). 3,7% (1/136) dos pacientes apresentaram pneumonite de início tardio. No decorrer do estudo, 2,2% dos pacientes apresentaram reações adversas pulmonares de Grau 3-4. Não houve eventos de DPI/pneumonite fatais.

No estudo ALTA, reações adversas pulmonares de qualquer grau, incluindo DPI/pneumonite, pneumonia e dispneia, no início do tratamento (dentro de 9 dias, início mediano: 2 dias) foram apresentadas em 6,4% dos pacientes; 2,7% dos pacientes apresentaram reações adversas pulmonares Grau 3-4 e 1 paciente (0,5%) apresentou pneumonia fatal. Após as reações adversas pulmonares Grau 1-2, o tratamento com brigatinibe foi interrompido e reiniciado ou a dose foi reduzida. Além disso, 2,3% dos pacientes apresentaram pneumonite posteriormente no tratamento, com 2 pacientes apresentando pneumonite Grau 3 (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Hipertensão

Hipertensão foi relatada em 30% dos pacientes tratados com brigatinibe no regime de dose de 180 mg com 11% apresentando hipertensão Grau 3. A redução da dose para hipertensão ocorreu em 1,5% dos pacientes no regime de dose de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Bradicardia

Bradicardia foi relatada em 8,4% dos pacientes tratados com brigatinibe no regime de dose de 180 mg.

Frequências cardíacas inferiores a 50 batimentos por minuto (bpm) foram relatadas em 8,4% dos pacientes no regime de dose de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbio Visual

As reações de distúrbio visual foram relatadas em 14% dos pacientes tratados com brigatinibe no regime de dose de 180 mg. Destes, três reações adversas grau 3 (1,1%), incluindo edema macular (1) e catarata (2), foram relatadas.

A redução da dose para distúrbio visual ocorreu em dois pacientes (0,7%) no regime de dose de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Elevação de Creatinofosfoquinase (CPK)

No estudo ALTA e ALTA 1L, elevações de creatinofosfoquinase (CPK) foram relatadas em 64% dos pacientes tratados com brigatinibe no regime de dose de 180 mg. A incidência de elevações de CPK de Grau 3-4 foi de 18%. O tempo mediano até o início das elevações de CPK foi de 28 dias.

A redução da dose para elevação de CPK ocorreu em 10% de pacientes no regime de dose de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Elevações de Enzimas Pancreáticas

Elevações de amilase e lipase foram relatadas em 47% e 54% dos pacientes tratados com brigatinibe, respectivamente, no regime de dose de 180 mg. Para elevações para o Grau 3 - 4, as incidências para amilase e lipase foram 7,7% e 15%, respectivamente. O tempo mediano até o início das elevações de amilase e elevações de lipase foi de 16 dias e 29 dias, respectivamente.

A redução da dose para elevação de lipase e amilase ocorreu em 4,7% e 2,9% dos pacientes, respectivamente, no regime de dose de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Elevação das Enzimas Hepáticas

Aumentos de ALT e AST ocorreram em 49% e 68% dos pacientes tratados com brigatinibe, no regime de 180 mg. Para elevações de Grau 3-4, as incidências para ALT e AST foram de 4,7% e 3,6%, respectivamente. O tempo médio de início das elevações de ALT e AST foi de 42 dias e 28 dias, respectivamente.

A redução da dose devido ao aumento de ALT e AST ocorreu em 0,7% e 1,1% dos pacientes, respectivamente, no regime de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Hiperglicemia

Sessenta e um por cento (61%) dos pacientes apresentaram hiperglicemia. Hiperglicemia Grau 3 ocorreu em 6,6% dos pacientes (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Nenhum paciente foi submetido a reduções na dose devido à hiperglicemia.

Fotossensibilidade

A fotossensibilidade foi relatada em 3,6% dos pacientes tratados com brigatinibe no regime de 180 mg. Fotossensibilidade de grau 3-4 ocorreu em 1,1% dos pacientes. A redução da dose para fotossensibilidade ocorreu em dois pacientes (0,7%) com o regime de 180 mg (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 específico para superdosagem de brigatinibe. Em caso de superdosagem, monitorar o paciente para reações adversas (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS) e fornecer cuidados de suporte adequados.

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

MS – 1.0639.0281
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF-SP n° 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 por:

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
Tredegar, Reino Unido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



BRIG_0421_0521_VPS