

Departamento de Registro Farmacéutico

ZYKADIA®

(ceritinib)

150 mg, cápsulas

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Sree Lalitha Narayana
Autores de la CDS:	Lustig J, Shiva Krishna R
Aprobación por GLC:	27 de noviembre de 2020
Fecha de entrada en vigor:	5 de enero de 2021
N.º de referencia (SLC):	2020-PSB/GLC-1172-s
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará, ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Zykadia®

Inhibidor de proteína-cinasas

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Cápsulas de gelatina dura

150 mg: cápsulas de gelatina dura, de tamaño 00, con la parte superior de color azul opaco y la marca «LDK 150MG» impresa en tinta negra y la parte inferior de color blanco opaco y la marca «NVR» impresa en tinta negra, que contienen un polvo blanco o blanquecino.

Sustancia activa

Ceritinib.

Cada cápsula contiene 150 mg de ceritinib como base libre.

Excipientes

Cápsula de gelatina dura:

Contenido de las cápsulas: sílice coloidal anhidra; hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC); estearato de magnesio; celulosa microcristalina; carboximetilalmidón de sodio.

Cubierta de las cápsulas: gelatina; indigotina (carmín de índigo) (E132); dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión: hidróxido de amonio; óxido de hierro negro (E172); propilenglicol; goma laca.

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Zykadia está indicado para el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico que es positivo para la quinasa (o cinasa) del linfoma anaplásico (ALK).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Zykadia es 450 mg una vez al día por vía oral con alimentos y a la misma hora todos los días.

La dosis máxima recomendada de Zykadia es 450 mg una vez al día por vía oral con alimentos.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione un beneficio clínico al paciente.

Ajustes posológicos

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir temporalmente la dosis de Zykadia en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. Si es necesario reducir la dosis de

Zykadia por una reacción adversa que no aparece en la Tabla 1, se reducirá la dosis diaria por escalones de 150 mg. Se deben considerar la identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas con las medidas terapéuticas complementarias convencionales.

Se debe suspender el tratamiento con Zykadia si el paciente es incapaz de tolerar 150 mg una vez al día con alimentos.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de interrupción, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia ante determinadas reacciones adversas.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Zykadia y recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas seleccionadas

Crterios	Tratamiento con Zykadia
Náuseas, vómitos o diarrea severos o intolerables, a pesar de un tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que haya mejoría y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis un escalón.
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) o de la aspartato-transaminasa (AST) $>5 \times$ Límite superior de normalidad (LSN) con bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN concurrente	Suspender la administración de Zykadia hasta que las cifras de la ALT o de la AST regresen al nivel inicial o sean $\leq 3 \times$ LSN, y reanudarla reduciendo la dosis 150 mg.
Aumento de la ALT o de la AST $>3 \times$ LSN coincidente con un aumento de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Neumopatía de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Intervalo QTc >500 ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG) diferentes	Suspender la administración de Zykadia hasta que el QTc regrese a los niveles iniciales o sea <481 ms; luego, reanudar el tratamiento reduciendo la dosis 150 mg.
Intervalo QTc >500 ms o variación >60 ms respecto al inicio y taquicardia ventricular polimorfa o taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o manifestaciones de arritmia grave	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Bradicardia ^a (sintomática, puede ser intensa y significativa desde el punto de vista médico, está indicada la intervención médica)	Suspender la administración de Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Evaluar si se están coadministrando medicamentos que puedan causar bradicardia, incluidos los antihipertensivos. Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia con la dosis anterior una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Si no se identifica ni interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia ni tampoco se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 150 mg, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm.
Bradicardia ^a (consecuencias potencialmente mortales, está indicada la intervención urgente)	Si no se identifica una comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia, interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.

	Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia, reduciendo la dosis 150 mg, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm, con controles frecuentes ^b .
Hiperglucemia persistente >250 mg/dl a pesar de administrar tratamiento hipoglucemiante óptimo	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que esté controlada la hiperglucemia y a continuación reanudar lo reduciendo la dosis 150 mg. Si no se consigue controlar bien la glucemia con una farmacoterapia óptima, se interrumpirá definitivamente el tratamiento.
Aumento de la lipasa o de la amilasa igual o superior a grado 3 (más del doble del LSN).	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la lipasa o la amilasa regresen a un nivel igual o inferior a grado 1 (menos de 1,5 veces el LSN) y, a continuación, reanudar lo reduciendo la dosis 150 mg.
^a Frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (lpm). ^b Se debe interrumpir definitivamente en caso de recurrencia.	

Inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A (véase el apartado INTERACCIONES). Si no resulta posible evitarlo, se reducirá la dosis de Zykadia en aproximadamente un tercio, con redondeo al múltiplo más cercano de la dosis farmacéutica de 150 mg. Posteriormente, una vez terminado el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de Zykadia que venía tomándose antes.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción renal severa ya que no se tiene experiencia con Zykadia en esta población (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis de Zykadia en aproximadamente un tercio, con redondeo al múltiplo más cercano de la dosis farmacéutica de 150 mg. No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Zykadia en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los escasos datos obtenidos en pacientes mayores de 65 años sobre la seguridad y la eficacia de Zykadia no indican que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Método de administración

Zykadia debe administrarse por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, con alimentos. Estos pueden abarcar desde un aperitivo hasta una comida completa (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Las cápsulas o los comprimidos de Zykadia deben ingerirse enteros con agua, sin masticarlos ni triturarlos.

Si se omite una dosis, el paciente debe compensarla, a menos que la siguiente dosis esté prevista en las próximas 12 horas. Si el paciente vomita durante el tratamiento, no debe tomar una dosis adicional, sino que tomará la siguiente dosis prevista.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos, el 1,1% de los pacientes tratados con Zykadia han presentado efectos hepatotóxicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se han observado elevaciones de la ALT de grado 3 y 4 en el 25% de los pacientes tratados con Zykadia. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes presentaron elevaciones concurrentes de la ALT o de la AST más de tres veces mayores que el LSN y de la bilirrubina total más del doble del LSN, con fosfatasa alcalina normal. La mayoría de los casos pudieron tratarse mediante la interrupción o la reducción de la dosis. Pocos eventos requirieron la suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia.

Se deben realizar análisis de laboratorio de la función hepática (lo cual incluye la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, una vez al mes. En los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas, se deben realizar controles más frecuentes de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina total, si está clínicamente indicado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Neumopatía intersticial y neumonitis

En los estudios clínicos, se han observado casos severos de neumonitis y neumopatía intersticial con riesgo vital o desenlace mortal en pacientes tratados con Zykadia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de los casos severos o con riesgo vital mejoraron o se resolvieron interrumpiendo el tratamiento con Zykadia.

Es necesario supervisar a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial o neumonitis. Hay que descartar otras causas posibles de neumopatía intersticial o neumonitis y suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia en los

pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis farmacógenas de cualquier grado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos, ha habido pacientes tratados con Zykadia que han presentado una prolongación del intervalo QTc, que puede acrecentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., *torsade de pointes*) y de muerte súbita (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Un análisis atípico categórico de los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición de *novo* de una prolongación del QTc >500 ms en 12 pacientes (1,3%), 6 de los cuales tenían al inicio del estudio un QTc elevado de >450 ms. Hubo 58 pacientes (6,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico reveló que el ceritinib induce prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco.

Debe evitarse la administración de Zykadia en los pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se recomienda realizar controles periódicos del ECG y de los electrolitos (p. ej., potasio) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o alteraciones electrolíticas, así como en aquellos que tomen medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT. En caso de vómitos, diarrea, deshidratación o deterioro de la función renal, se corregirán los electrolitos según proceda clínicamente. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes cuyos QTc sobrepasen los 500 ms o presenten cambios que superen los 60 ms con respecto al inicio y taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*) o taquicardia ventricular polimorfa o manifestaciones de arritmia grave. Se suspenderá el tratamiento con Zykadia en los pacientes que presenten un QTc que supere los 500 ms en al menos dos ECG distintos hasta la recuperación de los valores iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms, tras lo cual se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 150 mg (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Bradicardia

En los estudios clínicos, se han observado casos asintomáticos de bradicardia en pacientes tratados con Zykadia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En la medida de lo posible, se evitará el uso de Zykadia en combinación con otros fármacos que puedan inducir bradicardia (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina). Se procederá a controles periódicos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. En los casos de bradicardia sintomática que no supongan un peligro para la vida del paciente, se suspenderá el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, si es necesario, se evaluará la medicación concomitante y se ajustará la dosis de Zykadia. En caso de bradicardia potencialmente mortal debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Zykadia si no se logra identificar la comedicación que pudiese haber contribuido a dicha bradicardia. No obstante, si la bradicardia se asocia a una comedicación que puede causar bradicardia o hipotensión, se suspenderá el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o hasta que se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, en el caso de que la dosis de la comedicación pueda ajustarse o suspenderse, debe reiniciarse el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 300 mg una vez que la

bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm, con controles frecuentes (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Reacciones adversas gastrointestinales

En el estudio de optimización de la dosis A2112 (ASCEND-8), un 76,9% de 108 pacientes tratados con Zykadia con la dosis recomendada de 450 mg ingerida con alimentos presentó diarrea, náuseas o vómitos, que fueron principalmente eventos de grado 1 (52,8%) y de grado 2 (22,2%). Dos pacientes (1,9%) presentaron un evento de grado 3 cada uno (diarrea y vómitos). Nueve pacientes (8,3%) precisaron la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio debido a diarrea, náuseas o vómitos. En un paciente (0,9%) fue necesario ajustar la dosis debido a vómitos. Ningún paciente precisó la suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia debido a diarrea, náuseas o vómitos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se supervisará y tratará a los pacientes, según las pautas asistenciales y la indicación clínica, con antidiarreicos, antieméticos o rehidratación. Puede interrumpirse el tratamiento o reducirse la dosis si es necesario. Si el paciente vomita durante el tratamiento, no debe tomar una dosis adicional, sino que tomará la siguiente dosis prevista (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hiperglucemia

Se han descrito casos de hiperglucemia (de todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con Zykadia en los estudios clínicos; el 5,4% presentó hiperglucemia de grado 3 o 4 (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El riesgo de hiperglucemia resultó mayor en los pacientes con diabetes mellitus y en los que recibían tratamiento simultáneo con corticoesteroides.

Se determinará la glucemia sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y periódicamente durante el tratamiento, según proceda clínicamente. Se instaurarán hipoglucemiantes u optimarán los mismos de acuerdo con las indicaciones (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Elevaciones de la lipasa o de la amilasa

Se han observado elevaciones de la lipasa o de la amilasa en pacientes que recibían Zykadia en los estudios clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Es necesario vigilar las cifras de estas enzimas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y luego periódicamente, si está clínicamente indicado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas descritas a continuación corresponden a la exposición a 750 mg de Zykadia en ayunas, una vez al día, en una población de 925 pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK, de un conjunto de 7 estudios clínicos, 2 de los cuales eran ensayos de fase III aleatorizados y comparativos con un fármaco activo (estudios A2301 y A2303).

La mediana de la duración de la exposición a 750 mg de Zykadia en ayunas fue de 44,9 semanas (intervalo de 0,1 a 200,1 semanas). Se les redujo la dosis al 62,2% de los pacientes y se les

interrumpió el tratamiento al 74,8% de los pacientes. La tasa de los eventos adversos (EA) que obligaron a interrumpir definitivamente el tratamiento de Zykadia fue del 12,1%. De los EA que motivaron la interrupción permanente del tratamiento con Zykadia, los más frecuentes (>0,5%) fueron: neumonía (0,6%) e insuficiencia respiratoria (0,6%).

En pacientes tratados con 750 mg de Zykadia en ayunas, las reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ fueron: diarrea, náuseas, vómitos, anomalías en las pruebas de la función hepática, fatiga, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, estreñimiento, aumento de la creatinina en sangre, exantema, anemia y trastorno esofágico.

En pacientes tratados con 750 mg de Zykadia en ayunas, las reacciones adversas de grado 3 o 4 con una incidencia $\geq 5\%$ fueron: anomalías en las pruebas de la función hepática, fatiga, vómitos, hiperglucemia, náuseas y diarrea.

En el estudio de optimización posológica A2112 (ASCEND-8) llevado a cabo en pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK, tanto tratados como no tratados previamente, el perfil toxicológico global de Zykadia administrado en la dosis recomendada de 450 mg con alimentos ($N = 108$), concordó con el observado para la dosis de 750 mg de Zykadia en ayunas ($N = 110$), a excepción de una reducción en las reacciones adversas gastrointestinales, aunque se alcanzó una exposición comparable en el estado de equilibrio (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La incidencia y la severidad de las reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, 59,3%; náuseas, 42,6%; vómitos, 38,0%; eventos de grado 3 o 4 en el 1,9% de los pacientes) fueron menores en los pacientes tratados con 450 mg de Zykadia con alimentos en comparación con los tratados con 750 mg en ayunas (diarrea, 80,0%; náuseas, 60,0%; vómitos, 65,5%; eventos de grado 3 o 4 en el 17,3% de los pacientes). De los pacientes tratados con 450 mg de Zykadia con alimentos, el 24,1% de los pacientes tuvieron al menos un evento adverso que requirió la reducción de la dosis y el 55,6% presentó al menos un evento adverso que precisó la interrupción del fármaco del estudio.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la Tabla 2 se muestran las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con la administración de una dosis de 750 mg de Zykadia en ayunas en 7 estudios clínicos ($N = 925$). La frecuencia de determinadas reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) corresponde a las observadas en pacientes tratados con una dosis de 450 mg una vez al día con alimentos ($N = 108$).

Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se citan por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica también la correspondiente categoría de frecuencia mediante la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); y de frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas en pacientes (N = 925) tratados con Zykadia

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	141 (15,2)	Muy frecuente	28 (3,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	365 (39,5)	Muy frecuente	20 (2,2)	Frecuente
Hiperglucemia	87 (9,4)	Frecuente	50 (5,4)	Frecuente
Hipofosfatemia	49 (5,3)	Frecuente	21 (2,3)	Frecuente
Trastornos oculares				
Trastorno de la visión ^m	65 (7,0)	Frecuente	0	
Trastornos cardíacos				
Pericarditis ⁿ	54 (5,8)	Frecuente	24 (2,6)	Frecuente
Bradicardia ^e	21 (2,3)	Frecuente	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Neumonitis ⁱ	19 (2,1)	Frecuente	11 (1,2)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ⁿ	64 (59,3)	Muy frecuente	1 (0,9)	Infrecuente
Náuseas ⁿ	46 (42,6)	Muy frecuente	0	
Vómitos ⁿ	41 (38,0)	Muy frecuente	1 (0,9)	Infrecuente
Dolor abdominal ^a	426 (46,1)	Muy frecuente	23 (2,5)	Frecuente
Estreñimiento	222 (24,0)	Muy frecuente	3 (0,3)	Infrecuente
Trastorno esofágico ^f	130 (14,1)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Pancreatitis	5 (0,5)	Infrecuente	5 (0,5)	Infrecuente
Trastornos hepato biliares				
Pruebas de función hepática anormales ^c	20 (2,2)	Frecuente	9 (1,0)	Frecuente
Hepatotoxicidad ^d	10 (1,1)	Frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^j	181 (19,6)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios				
Fallo renal (insuficiencia renal) ^k	17 (1,8)	Frecuente	2 (0,2)	Infrecuente
Alteración renal ^l	9 (1,0)	Frecuente	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga (cansancio) ^g	448 (48,4)	Muy frecuente	71 (7,7)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Anomalías en las pruebas de la función hepática ^b	560 (60,5)	Muy frecuente	347 (37,5)	Muy frecuente
Peso disminuido	255 (27,6)	Muy frecuente	26 (2,8)	Frecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Creatinina elevada en sangre	204 (22,1)	Muy frecuente	5 (0,5)	Infrecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	90 (9,7)	Frecuente	19 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	44 (4,8)	Frecuente	32 (3,5)	Frecuente
Amilasa elevada	65 (7,0)	Frecuente	29 (3,1)	Frecuente

^a «Dolor abdominal» incluye los términos preferentes siguientes: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y malestar epigástrico.

^b «Anomalías en las pruebas de la función hepática» incluye los términos preferentes siguientes: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ -glutamilttransferasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, transaminasas elevadas, enzimas hepáticas elevadas, pruebas de la función hepática anormales, valores elevados en las pruebas de la función hepática y fosfatasa alcalina elevada en sangre.

^c «Pruebas de la función hepática anormales» incluye los términos preferentes siguientes: función hepática anormal e hiperbilirrubinemia.

^d «Hepatotoxicidad» incluye los términos preferentes siguientes: lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis colestásica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

^e «Bradycardia» incluye los términos preferentes siguientes: bradicardia y bradicardia sinusal.

^f «Trastorno esofágico» incluye los términos preferentes siguientes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfagia.

^g «Fatiga (cansancio)» incluye los términos preferentes siguientes: fatiga (cansancio) y astenia.

^h «Pericarditis» incluye los términos preferentes siguientes: derrame pericárdico y pericarditis.

ⁱ «Neumonitis» incluye los términos preferentes siguientes: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

^j «Erupción» incluye los términos preferentes siguientes: erupción, dermatitis acneiforme y erupción maculopapular.

^k «Fallo renal (insuficiencia renal)» incluye los términos preferentes siguientes: lesión renal aguda y fallo renal (insuficiencia renal).

^l «Alteración renal» incluye los términos preferentes siguientes: uremia y alteración renal.

^m «Trastorno de la visión» incluye los términos preferentes siguientes: alteración visual, visión borrosa, fotopsia, cuerpos flotantes en el vítreo, agudeza visual disminuida, trastorno de la acomodación y presbicia.

ⁿ La frecuencia de estas reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con la dosis recomendada de 450 mg con alimentos (N = 108) en el estudio A2112 (ASCEND-8).

Poblaciones especiales

Población geriátrica

De los 925 pacientes tratados con Zykadia en 7 estudios clínicos, 168 (18,2%) eran mayores de 65 años. El perfil toxicológico en pacientes mayores de 65 años fue similar al de los pacientes menores de 65 años (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

INTERACCIONES

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inhibidores potentes de la CYP3A

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib en ayunas con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente de la CYP3A y de la gpP, produjo valores de AUC_{0-∞} y de C_{máx} de ceritinib 2,9 y 1,2 veces mayores,

respectivamente, que los correspondientes valores del ceritinib administrado solo. Se predijo mediante simulaciones que el AUC en el estado de equilibrio del ceritinib administrado en dosis reducidas con 200 mg de ketoconazol dos veces al día durante 14 días es similar al AUC en el estado de equilibrio del ceritinib solo.

Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A durante el tratamiento con Zykadia. Si no puede evitarse la administración simultánea de inhibidores potentes de la CYP3A (como, por ejemplo, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y la nefazodona), la dosis de Zykadia se reducirá aproximadamente un tercio, con redondeo al múltiplo más cercano de la dosis farmacéutica de 150 mg. Posteriormente, una vez terminado el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de Zykadia que venía tomándose antes (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores de la gpP

Según datos *in vitro*, el ceritinib es un sustrato de un transportador de salida de fármacos, la glucoproteína P (gpP). Si se administra con fármacos que inhiben la gpP, es probable que se produzca un aumento de la concentración de Zykadia. Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de la gpP y supervisar atentamente las reacciones adversas.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inductores potentes de la CYP3A y de la gpP

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con rifampicina (600 mg una vez al día durante 14 días), un inductor potente de la CYP3A y de la gpP, redujo en un 70% y un 44% el AUC_{0-∞} y la C_{máx} de ceritinib, respectivamente, en comparación con el ceritinib administrado solo. La administración simultánea de Zykadia con inductores potentes de la CYP3A y de la gpP reduce las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, como, por ejemplo, la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inductores de la gpP.

Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por el ceritinib

Sustratos de la CYP3A y CYP2C9

Según datos *in vitro*, el ceritinib inhibe competitivamente el metabolismo de un sustrato de la CYP3A, el midazolam, y de un sustrato de la CYP2C9, el diclofenaco. También se observó una inhibición de la CYP3A dependiente del tiempo.

La coadministración de una sola dosis de midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A) tras 3 semanas de tratamiento con Zykadia (750 mg diarios en ayunas) aumentó el AUC_{0-∞} del midazolam en una proporción de 5,4 (IC del 90%: 4,6; 6,3) en comparación con el midazolam solo. Se debe evitar la administración de Zykadia junto con sustratos metabolizados principalmente por la CYP3A o con sustratos de la CYP3A cuyos márgenes terapéuticos sean

estrechos (p. ej., ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrólimus, alfentanilo y sirólimus). Si no es posible evitarla, se debe pensar en reducir la dosis de los fármacos coadministrados que son sustratos de la CYP3A y tienen un estrecho margen terapéutico.

La coadministración de una sola dosis de warfarina (un sustrato de la CYP2C9) tras 3 semanas de tratamiento con Zykadia (750 mg diarios en ayunas) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ de la S-warfarina en un 54% (IC del 90%: 36%; 75%) en comparación con la warfarina sola. Se debe evitar la administración de Zykadia junto con sustratos metabolizados principalmente por la CYP2C9 o con sustratos de la CYP2C9 cuyos márgenes terapéuticos sean estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina). Si no es posible evitarla, se debe pensar en reducir la dosis de los fármacos coadministrados que son sustratos de la CYP2C9 y tienen un estrecho margen terapéutico. Se debe aumentar la frecuencia de monitorización del índice internacional normalizado (IIN) si no se puede evitar la coadministración de warfarina, ya que el efecto anticoagulante de esta última puede potenciarse.

Sustratos de la CYP2A6 y CYP2E1

Según datos *in vitro*, el ceritinib también inhibe los citocromos CYP2A6 y CYP2E1 en concentraciones de interés clínico. Por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la medicación que se metabolice principalmente a través de esas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos de la CYP2A6 y de la CYP2E1, y se recomienda la supervisión atenta de las reacciones adversas.

Agentes que son sustratos de transportadores

Los datos *in vitro* indican que el ceritinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe los transportadores de salida apicales BCRP, gpP o MRP2, ni los transportadores hepáticos de entrada OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de entrada de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3 o los transportadores de entrada de cationes orgánicos OCT1 u OCT2. Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como resultado de una inhibición de los sustratos de estos transportadores mediada por el ceritinib.

Agentes que afectan el pH gástrico

Los fármacos que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad, puesto que el ceritinib presenta una solubilidad dependiente del pH y pierde solubilidad a medida que el pH aumenta *in vitro*. En un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos ($N = 22$), la coadministración de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas y 40 mg de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) diariamente durante 6 días disminuyó la exposición al ceritinib (el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ descendieron en un 76% y un 79% respectivamente). Sin embargo, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con inhibidores de la bomba de protones durante 6 días en un subgrupo de pacientes del estudio X2101 indicaba que el efecto en la exposición al ceritinib era menor que el observado en sujetos sanos, dado que el AUC (IC del 90%) disminuyó un 30% (0%; 52%) y la $C_{máx}$ (IC del 90%), un 25% (5%; 41%), sin que se observara ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al ceritinib en el estado de equilibrio después de la administración de ceritinib una vez al día.

Esto se confirmó posteriormente mediante un análisis por subgrupos de tres estudios clínicos ($N > 400$) en pacientes con y sin inhibidores de la bomba de protones, que mostró una exposición en el estado de equilibrio y una seguridad y eficacia clínicas similares.

Interacciones del fármaco con alimentos sólidos y líquidos

Zykadia debe tomarse con alimentos. La biodisponibilidad del ceritinib aumenta en presencia de alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se indicará al paciente que evite el consumo de pomelo o de jugo de pomelo, ya que estos pueden inhibir la CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad del ceritinib.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se tienen datos suficientes sobre el uso de Zykadia en embarazadas. Los estudios de toxicidad para la función reproductora (es decir, de desarrollo embriofetal) efectuados en ratas y conejas preñadas no indicaron fetotoxicidad ni teratogenia cuando se administró ceritinib a estos animales durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior a la observada con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Zykadia no debe administrarse a las gestantes, salvo que el posible beneficio justifique los riesgos para el feto.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el ceritinib pasa a la leche humana. Como muchos fármacos pasan a la leche materna y debido a la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los recién nacidos o los lactantes, se debe interrumpir la lactancia o bien suspender el tratamiento con Zykadia, teniendo en cuenta la importancia de Zykadia para la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) durante el tratamiento con Zykadia y hasta 3 meses después de interrumpirlo.

Infertilidad

No se han realizado estudios preclínicos formales de los posibles efectos del ceritinib sobre la fecundidad. No se sabe si Zykadia puede causar esterilidad en los varones o las mujeres.

SOBREDOSIS

Se han registrado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. En todos los casos de sobredosis, se deberán adoptar medidas complementarias generales.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El ceritinib es un inhibidor sumamente selectivo y potente de la cinasa ALK por vía oral. Inhibe la autofosforilación de la ALK y la fosforilación mediada por la ALK de proteínas ulteriores del sistema de transducción de señales, así como la proliferación de células cancerosas dependientes de la ALK, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La translocación del gen ALK conduce a la expresión de la proteína de fusión resultante y a la consecuente transducción aberrante de señales por parte de la ALK en el CPCNP. En la mayoría de los casos de CPCNP, el gen EML4 es la pareja de translocación del ALK; dicha translocación genera la proteína híbrida EML4-ALK que contiene el dominio cinásico de la ALK fusionado con la porción aminoterminal de la EML4. Se demostró que el ceritinib es efectivo contra la actividad cinásica de la EML4-ALK en una línea celular de CPCNP (H2228), lo cual produce una inhibición de la proliferación celular *in vitro* y una regresión de tumores presentes en xenoinjertos derivados de células H2228 en ratones y ratas.

Farmacodinámica

Se demostró que la inhibición, por parte del ceritinib, de la actividad de la cinasa ALK y de las vías de transducción de señales mediadas por la ALK en células Karpas 299 (una línea celular de linfoma) y en células H2228 (una línea celular de cáncer de pulmón) depende de la dosis. El efecto inhibitorio del ceritinib condujo a la inhibición de la proliferación de células cancerosas *in vitro* y a la regresión del tumor *in vivo* en modelos de xenoinjerto de ratón y rata. El ceritinib resultó ser unas 20 veces más potente que el crizotinib en los análisis de inhibición enzimática de la actividad de la cinasa ALK (la CI_{50} necesaria para inhibir la ALK es de 0,15 nM con el ceritinib y de 3 nM con el crizotinib). De un grupo de 36 cinasas, el ceritinib inhibió solo 2 cinasas más con una potencia unas 50 veces menor que la de inhibición de la ALK. Todas las demás cinasas del grupo fueron inhibidas con una potencia más de 500 veces menor que la de la ALK, lo cual demuestra un gran nivel de selectividad. Un estudio farmacodinámico con dosis únicas y un estudio de eficacia con dosis diarias múltiples realizados en células Karpas 299 y H2228 —como modelos de linfoma y de cáncer de pulmón, respectivamente— indicaron que puede ser necesaria una disminución de entre el 60% y el 80% de la vía de transducción de señales de la ALK para lograr la regresión del tumor.

Farmacocinética

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de ceritinib se alcanzan entre 4 y 6 horas después de una única administración del medicamento por vía oral a los pacientes. En función

de los porcentajes de metabolitos presentes en las heces se ha calculado que la absorción oral es $\geq 25\%$. La biodisponibilidad absoluta del ceritinib no se ha determinado.

La administración de dosis orales diarias de ceritinib permite alcanzar el estado de equilibrio al cabo de aproximadamente 15 días y esta situación permanece estable, con un cociente de acumulación de 6,2 (media geométrica) al cabo de 3 semanas de administración diaria.

Tras la administración de dosis únicas de ceritinib por vía oral a pacientes, la exposición plasmática al fármaco, medida a través de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{\acute{u}lt}$, aumentó de forma proporcional a la dosis en la gama posológica de 50 a 750 mg en ayunas. En contraste con la administración de dosis únicas, la concentración previa a la dosis ($C_{m\acute{i}n}$) tras la administración de dosis diarias repetidas se observó que aumentó de forma supraproporcional a la dosis.

Efecto de los alimentos:

La exposición sistémica al ceritinib aumentó cuando se administró junto con alimentos. En sujetos sanos, el $AUC_{0-\infty}$ del ceritinib fue alrededor de un 58% y un 73% mayor (la $C_{m\acute{a}x}$, aproximadamente un 43% y un 41% mayor) cuando se administró una única dosis de 500 mg de ceritinib (cápsula) con una comida baja en grasas (330 calorías y 9 gramos de grasa, aprox.) y una comida rica en grasa (1000 calorías y 58 gramos de grasa, aprox.), respectivamente, en comparación con la administración en ayunas.

La exposición sistémica al ceritinib aumentó cuando se administró junto con alimentos. En sujetos sanos, el $AUC_{0-\infty}$ del ceritinib fue alrededor de un 39% y un 64% mayor (la $C_{m\acute{a}x}$, aproximadamente un 42% y un 58% mayor) cuando se administró una única dosis de 750 mg de ceritinib (comprimido) con una comida baja en grasas (330 calorías y 9 gramos de grasa, aprox.) y una comida rica en grasa (1000 calorías y 58 gramos de grasa, aprox.), respectivamente, en comparación con la administración en ayunas.

En el estudio de optimización posológica A2112 (ASCEND-8), en el que se comparó la administración de Zykadia en dosis diarias de 450 o 600 mg con alimentos (alrededor de 100 a 500 calorías y de 1,5 a 15 gramos de grasa) frente a 750 mg diarios en ayunas, no hubo una diferencia clínicamente significativa en la exposición sistémica en el estado de equilibrio del ceritinib para el grupo de 450 mg con alimentos ($N = 36$) en comparación con el grupo de 750 mg en ayunas ($N = 31$). Solamente hubo pequeños aumentos del AUC en estado de equilibrio (IC del 90%) del 4% (-13%; 24%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC del 90%) del 3% (-14%; 22%). Por su parte, en el grupo de 600 mg con alimentos ($N = 30$), el AUC (IC del 90%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (IC del 90%) en estado de equilibrio aumentaron en un 24% (3%; 49%) y un 25% (4%; 49%), respectivamente, con respecto a los observados en el grupo de 750 mg en ayunas. La dosis máxima recomendada de Zykadia es 450 mg una vez al día por vía oral junto con alimentos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Bioequivalencia:

Las cápsulas y los comprimidos de Zykadia son bioequivalentes entre sí, tanto en condiciones de ayuno como posprandiales.

Distribución

La unión del ceritinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es de alrededor del 97% e independiente de la concentración en la gama de 50 ng/ml a 10 000 ng/ml. El volumen aparente

de distribución (Vd/F) es de 4230 l en pacientes tras una única dosis de 750 mg de Zykadia en ayunas. Además, el ceritinib se reparte entre los glóbulos rojos y el plasma con una ligera preferencia por los primeros, de modo que el cociente medio sangre/plasma es de 1,35 *in vitro*. Estudios *in vitro* sugieren que el ceritinib es un sustrato de la glucoproteína P (gpP), pero no de la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP) ni de la proteína de multiresistencia 2 (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente del ceritinib *in vitro* es baja.

En ratas, el ceritinib atraviesa la barrera hematoencefálica intacta con una proporción de exposición ($AUC_{0-\infty}$) cerebro/sangre de aproximadamente el 15%. No existen datos sobre la proporción de exposición cerebro/sangre en los seres humanos.

Biotransformación y metabolismo

Estudios *in vitro* han demostrado que la CYP3A era la principal enzima implicada en la depuración metabólica del ceritinib.

Tras una sola administración oral de 750 mg de ceritinib radioactivo en ayunas, el ceritinib fue el principal componente circulante (82%) en el plasma humano. En total se detectaron 11 metabolitos circulantes en el plasma en concentraciones bajas, con una contribución media al AUC del material radioactivo de $\leq 2,3\%$ por cada metabolito. Entre las principales vías de biotransformación identificadas en los sujetos sanos figuran la monoxigenación, la O-desalquilación y la N-formilación. Las vías secundarias de biotransformación que involucran a los productos principales de biotransformación eran la glucuronidación y la deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol al ceritinib O-desalquilado.

Eliminación

Tras administrar dosis orales únicas de ceritinib a pacientes en ayunas, la media geométrica de la vida media terminal aparente en plasma ($T_{1/2}$) del ceritinib era de entre 31 y 41 horas en la gama posológica de 400 mg a 750 mg. La media geométrica de la depuración aparente (CL/F) del ceritinib fue menor en el estado de equilibrio (33,2 l/h) tras la administración de dosis orales diarias de 750 mg que tras una dosis oral única de 750 mg (88,5 l/h), lo cual sugiere que el ceritinib presenta una farmacocinética no lineal a lo largo del tiempo.

La principal vía de eliminación del ceritinib y de sus metabolitos es la fecal. La recuperación en las heces representa el 91% de la dosis oral administrada, y en promedio el 68% de una dosis oral se recupera como compuesto original inalterado. Únicamente el 1,3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad, el sexo biológico y la raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad, el sexo biológico y la raza no afectan de forma clínicamente significativa la exposición al ceritinib.

Disfunción hepática

Se evaluó el efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética tras la administración de dosis únicas de ceritinib (750 mg en ayunas) en sujetos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh; $N = 8$), moderada (clase B de Child-Pugh; $N = 7$) y severa (clase C de Child-

Pugh; $N = 7$) y en 8 sujetos sanos con función hepática normal. La media geométrica de la exposición sistémica ($AUC_{0-\infty}$) del ceritinib aumentó en un 18% y un 2% en los pacientes con disfunción hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La media geométrica de la exposición sistémica ($AUC_{0-\infty}$) del ceritinib aumentó en un 66% en los sujetos con disfunción hepática severa en comparación con los sujetos con función hepática normal. En pacientes con disfunción hepática severa se debe reducir la dosis de Zykadia en aproximadamente un tercio, con redondeo al múltiplo más cercano de la dosis farmacéutica de 150 mg (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción renal

El ceritinib no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal. No obstante, los datos disponibles indican que la eliminación del ceritinib por vía renal es insignificante (el 1,3% de una dosis única administrada por vía oral).

Según el análisis de farmacocinética poblacional de 345 pacientes con disfunción renal leve (AcCrea entre 60 y <90 ml/min), 82 pacientes con disfunción renal moderada (AcCrea entre 30 y <60 ml/min) y 546 pacientes con normofunción renal (AcCrea \geq 90 ml/min), las exposiciones al ceritinib resultaron parecidas entre unos y otros pacientes, lo cual indica que no es necesario ajustar la dosis a los pacientes con disfunción renal de leve a moderada (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En el ensayo clínico no participaron pacientes con disfunción renal severa (AcCrea <30 ml/min).

Electrofisiología cardíaca

La capacidad del ceritinib para prolongar el intervalo QT se evaluó en 7 estudios clínicos de Zykadia. Se realizaron electrocardiogramas (ECG) en serie después de administraciones únicas y en el estado de equilibrio para evaluar el efecto del ceritinib sobre el intervalo QT en 925 pacientes tratados con 750 mg de Zykadia una vez al día en ayunas. Un análisis atípico categórico de los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición *de novo* de un QTc >500 ms en 12 pacientes (1,3%). Hubo 58 pacientes (6,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. El análisis de tendencia central del QTc a concentraciones medias en el estado de equilibrio, realizado a partir de los datos procedentes de un estudio internacional de fase III (estudio A2301), demuestra que el límite superior del IC bilateral del 90% del QTc era de 15,3 ms con una dosis de 750 mg de ceritinib en ayunas. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico dio a entender que el ceritinib causa prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK no tratado previamente - Estudio de fase III aleatorizado A2301 (ASCEND-4)

En el estudio A2301, un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento y aleatorizado, se demostraron la eficacia y la seguridad de Zykadia en el tratamiento de pacientes

con CPCNP positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico, con y sin metástasis cerebrales, que no habían recibido previamente ningún tratamiento anticanceroso sistémico (incluidos los inhibidores de la ALK), con la excepción del tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), determinada por un comité de revisión independiente de datos enmascarados (BIRC) conforme a la versión 1.1 de los criterios de evaluación de la respuesta (al tratamiento) en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST). La supervivencia global (SG) fue el principal criterio de valoración secundario. Otros criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y el tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR) determinados por el BIRC y por los investigadores, así como los resultados notificados por los pacientes (RNP), que incluían los síntomas relacionados con la enfermedad, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron la TRG de las lesiones intracraneales (TRGI), la TCE intracraneal (TCEI) y la duración de la respuesta intracraneal (DRI) determinadas por un neurorradiólogo del BIRC conforme a la versión 1.1 modificada de los criterios RECIST (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

Se permitió que los pacientes mantuvieran el tratamiento en estudio después de la progresión inicial en el caso de que, en opinión del investigador, siguieran obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la quimioterapia podían pasar a recibir el ceritinib tras la progresión de la enfermedad definida por el BIRC según los criterios RECIST.

Un total de 376 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1 (con estratificación en función del estado funcional según la clasificación de la OMS, la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa, y la presencia o ausencia de metástasis cerebrales en la preselección), a recibir o ceritinib (750 mg una vez por día, en ayunas) o quimioterapia (según el criterio del investigador: pemetrexed [500 mg/m²] más cisplatino [75 mg/m²] o carboplatino [AUC de 5-6], administrados cada 21 días). Los pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia (inducción) sin progresión de la enfermedad recibieron posteriormente pemetrexed (500 mg/m²) como monoterapia de mantenimiento cada 21 días. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes fueron asignados aleatoriamente al ceritinib y 187 a la quimioterapia.

La mediana global de la edad de los pacientes fue de 54 años (intervalo: 22-81 años) y el 78,5% de los pacientes eran menores de 65 años. El 57,4% de los pacientes eran mujeres. El 53,7% de los pacientes del estudio eran blancos; el 42,0%, asiáticos; el 1,6%, negros; y el 2,6% de otras razas. La mayoría presentaban un adenocarcinoma (96,5%) y o bien no habían fumado nunca o eran exfumadores (92,0%). El estado funcional según la escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Este de los EE. UU. (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) fue de 0, 1 o 2 en el 37,0%, 56,4% y 6,4% de los pacientes, respectivamente; el 32,2% tenían metástasis cerebrales estables neurológicamente (sintomáticas o no) al inicio del estudio. Las características iniciales de la enfermedad estaban adecuadamente equilibradas entre los dos grupos de tratamiento.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 19,7 meses (desde la aleatorización hasta la fecha tope para la inclusión de datos).

El estudio logró su objetivo principal al demostrar una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante de la SLP determinada por el BIRC; se calculó que la reducción del riesgo en el grupo del ceritinib en comparación con el grupo de la quimioterapia era del 45% (cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 0,55; IC del 95%: 0,42; 0,73; $p < 0,001$). La mediana de la SLP fue de 16,6 meses (IC del 95%: 12,6; 27,2) y 8,1 meses (IC del 95%: 5,8; 11,1) en el grupo del ceritinib y el grupo de la quimioterapia, respectivamente (véanse la Tabla 3 y la Figura 1).

El beneficio del ceritinib en cuanto a la SLP sobre la quimioterapia fue robusto y sostenido, según la evaluación de los investigadores y en varios subgrupos, incluidos los de la edad, el sexo biológico, la raza, el estado respecto al consumo de tabaco, el estado funcional según la escala del ECOG y la masa tumoral.

El ceritinib también mejoró significativamente la TRG evaluada por el BIRC en comparación con la quimioterapia, con una respuesta duradera (véase la Tabla 3).

Los datos sobre la supervivencia global (SG) no eran maduros en el momento del análisis primario de la SLP. Hubo menos defunciones en el grupo del ceritinib (48 eventos, 25,4%) que en el grupo de la quimioterapia (59 eventos, 31,6%), lo que indica una tendencia a favor del ceritinib. La mediana de la SG no pudo calcularse en el grupo del ceritinib y fue de 26,2 meses (IC del 95%: 22,8; no estimable [NE]) en el grupo de la quimioterapia. La tasa de SG calculada (IC del 95%) a los 24 meses fue del 70,6% (62,2; 77,5) en el grupo del ceritinib y del 58,2% (47,6; 67,5) en el grupo de la quimioterapia. Ochenta y un pacientes (43,3%) del grupo de la quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico tras suspender el tratamiento en estudio.

Los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio A2301 se resumen en la Tabla 3; las curvas de Kaplan-Meier de la SLP y la SG se presentan en la Figura 1 y la Figura 2, respectivamente.

Tabla 3 ASCEND-4 (estudio A2301) - Resultados relativos a la eficacia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK no tratado previamente

	Ceritinib (N = 189)	Quimioterapia (N = 187)
Supervivencia libre de progresión (según la evaluación del BIRC)		
N.º de eventos, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, meses ^d (IC del 95%)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
CRI (IC del 95%) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
Valor de <i>p</i> ^b	<0,001	
Supervivencia global^c		
N.º de eventos, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, meses ^d (IC del 95%)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Tasa de SG a los 24 meses ^d , % (IC del 95%)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
CRI (IC del 95%) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
Valor de <i>p</i> ^b	0,056	
Respuesta tumoral (según la evaluación del BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Duración de la respuesta (según la evaluación del BIRC)		
Número de respondedores	137	50
Mediana, meses ^d (IC del 95%)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Tasa sin eventos a los 18 meses ^d , % (IC del 95%)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

BIRC: comité de revisión independiente de datos enmascarados; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; CRI: cociente de riesgos instantáneos.

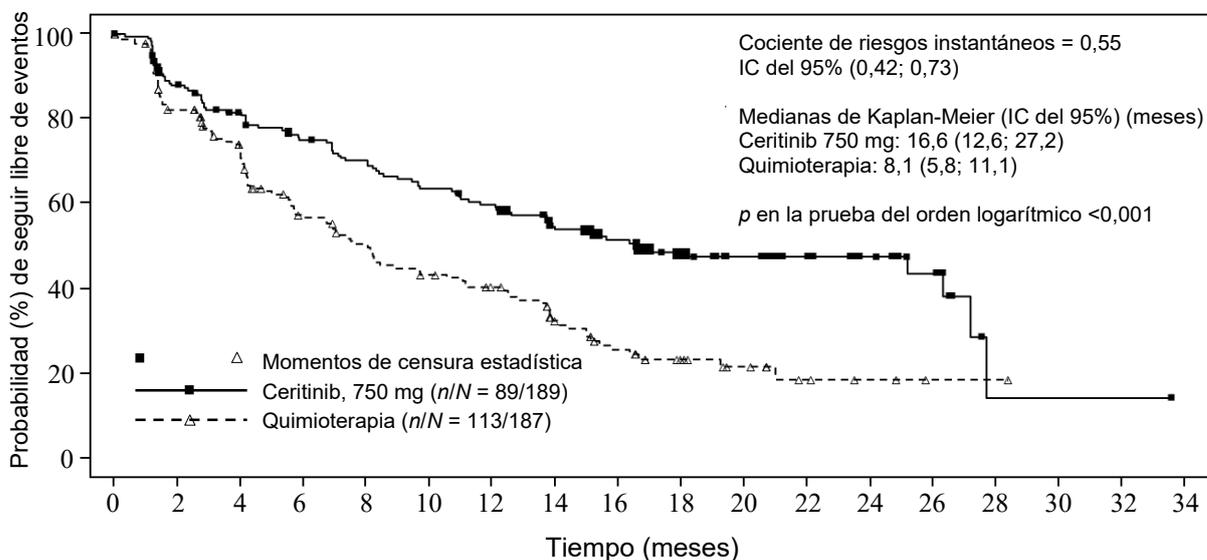
^a Según el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^b Según la prueba del orden logarítmico estratificada.

^c El análisis de la SG no se ajustó en función de los efectos del cambio de tratamiento.

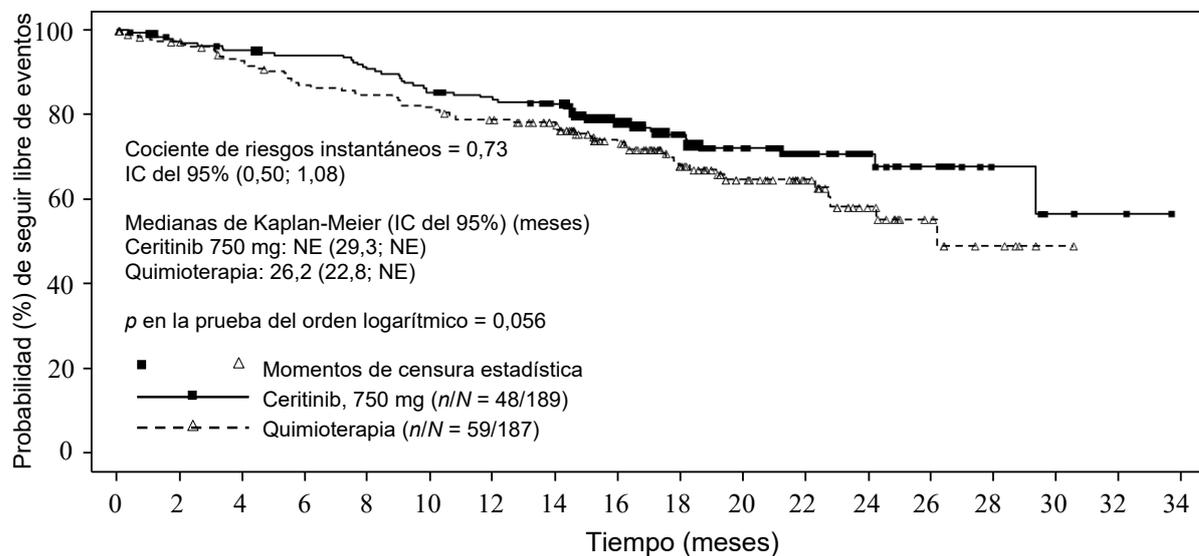
^d Se calculó usando el método de Kaplan-Meier.

Figura 1 ASCEND-4 (estudio A2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del BIRC



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
LDK378 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Quimioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Figura 2 ASCEND-4 (estudio A2301) - Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
LDK378 750 mg	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Quimioterapia	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

El ceritinib prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de síntomas específicos del cáncer de pulmón, tal como muestra el criterio de valoración compuesto de tos, dolor y disnea de la escala de síntomas del cáncer de pulmón (*Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS) (CRI = 0,61; IC del 95%: 0,41; 0,90) y el cuestionario de la calidad de vida de la EORTC, módulo específico del cáncer de pulmón LC13 (QLQ-LC13) (CRI = 0,48; IC del 95%: 0,34; 0,69) en comparación con la quimioterapia. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del criterio de valoración compuesto del LC13 (dolor, tos, dificultad para respirar) fue de 23,6 meses (IC del 95%: 20,7; NE) en el grupo del ceritinib y de 12,6 meses (IC del 95%: 8,9; 14,9) en el grupo de la quimioterapia.

Los pacientes que recibieron el ceritinib mostraron mejorías significativas en comparación con la quimioterapia en lo que respecta a la calidad de vida general (LCSS, $p < 0,001$), el estado de salud general/calidad de vida (QLQ-C30, $p < 0,001$) así como en el índice EQ-5D-5L ($p < 0,001$) y la escala analógica visual del cuestionario EQ-5D-5L (EQ-5D-5L VAS) ($p < 0,05$ en cada ciclo de tratamiento desde el ciclo 13 al 49). En general, estos resultados apuntan a mejorías de los síntomas específicos del cáncer de pulmón, así como beneficios en cuanto al estado de salud general, en pacientes con CPCNP positivo para la ALK tratados con ceritinib en comparación con la quimioterapia.

En el estudio A2301, 44 de 121 pacientes presentaban metástasis cerebrales mensurables y activas al inicio del estudio y en al menos una evaluación radiológica cerebral posterior al inicio (22 pacientes en el grupo del ceritinib y 22 en el grupo de la quimioterapia). Se consideró metástasis cerebral activa la existencia de una metástasis cerebral no tratada, de una metástasis cerebral nueva o de una metástasis cerebral con progresión confirmada después de finalizada la radioterapia cerebral. Un neurorradiólogo del BIRC evaluó la respuesta intracraneal de estos 44 pacientes. La TRG intracraneal (TRGI) fue mayor con el ceritinib (72,7%; IC del 95%: 49,8; 89,3) en comparación con el grupo de la quimioterapia (27,3%; IC del 95%: 10,7; 50,2). Entre estos pacientes, el 59,1% (13/22) en el grupo del ceritinib y el 81,8% (18/22) en el grupo de la quimioterapia no habían recibido previamente radioterapia cerebral.

La mediana de la SLP según la evaluación del BIRC y del investigador mediante la versión 1.1 de los criterios RECIST fue mayor en el grupo del ceritinib que en el grupo de la quimioterapia, tanto en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales como en el subgrupo de pacientes sin metástasis cerebrales (según la página del cuaderno de recogida de datos [CRD] sobre la extensión del cáncer; véase la Tabla 4).

Tabla 4 ASCEND-4 (estudio A2301) - SLP en pacientes con y sin metástasis cerebrales

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebrales	N = 59	N = 62	N = 59	N = 62
Supervivencia libre de progresión				

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Mediana, meses (IC del 95%)	10,7 (8,1; 16,4)	6,7 (4,1; 10,6)	13,5 (9,0; 16,7)	6,7 (4,2; 10,6)
CRI (IC del 95%)	0,70 (0,44; 1,12)		0,58 (0,36; 0,92)	
Sin metástasis cerebrales	N = 130	N = 125	N = 130	N = 125
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	26,3 (15,4; 27,7)	8,3 (6,0; 13,7)	25,2 (13,9; NE)	8,3 (5,8; 11,1)
CRI (IC del 95%)	0,48 (0,33; 0,69)		0,44 (0,31; 0,63)	

CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK tratado previamente - Estudio de fase III aleatorizado A2303 (ASCEND-5)

En el estudio A2303, un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento y aleatorizado, se demostraron la eficacia y la seguridad de Zykadia en el tratamiento de pacientes con CPCNP positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico, con y sin metástasis cerebrales, que habían recibido previamente tratamiento con crizotinib.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la SLP, determinada por un BIRC conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. La supervivencia global (SG) fue el principal criterio de valoración secundario. Otros criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y el tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR) determinados por el BIRC y por los investigadores, la SLP determinada por los investigadores, así como los resultados notificados por los pacientes (RNP), que incluían los síntomas relacionados con la enfermedad, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron la TRG de las lesiones intracraneales (TRGI), la TCE intracraneal (TCEI) y la duración de la respuesta intracraneal (DRI) determinadas por un neurorradiólogo del BIRC conforme a la versión 1.1 modificada de los criterios RECIST (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

Se permitió que los pacientes mantuvieran el tratamiento en estudio después de la progresión inicial en el caso de que, en opinión del investigador, siguieran obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la quimioterapia podían pasar a recibir el ceritinib tras la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST y confirmada por el BIRC.

Se incluyó en el análisis a un total de 231 pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK que habían recibido tratamiento previo con crizotinib y quimioterapia (una o dos pautas que incluyeran una biquimioterapia antineoplásica con un derivado del platino). Ciento quince pacientes fueron asignados aleatoriamente al ceritinib y 116 a la quimioterapia. Setenta y tres pacientes recibieron docetaxel y 40 fueron tratados con pemetrexed. En el grupo del ceritinib 115 pacientes fueron tratados con 750 mg de Zykadia una vez al día en ayunas.

Las características iniciales de la enfermedad estaban adecuadamente equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad de los pacientes fue de 54,0 años (intervalo: 28-84 años) y el 77,1% de los pacientes eran menores de 65 años. El 55,8% de los pacientes eran mujeres. El 64,5% de los pacientes del estudio eran blancos; el 29,4%, asiáticos; el 0,4%, negros; y el 2,6% de otras razas. La mayoría presentaban un adenocarcinoma (97,0%) y o bien

no habían fumado nunca o eran exfumadores (96,1%). El estado funcional según la escala del ECOG fue de 0, 1 o 2 en el 46,3%, 47,6% y 6,1% de los pacientes, respectivamente; el 58,0% tenían metástasis cerebrales al inicio del estudio. Todos los pacientes fueron tratados previamente con crizotinib. Ciento noventa y ocho pacientes (81,8%) recibieron crizotinib como último tratamiento. Todos los pacientes, excepto uno, habían recibido previamente quimioterapia (incluida una biquimioterapia antineoplásica con un derivado del platino) como tratamiento del cáncer avanzado; el 11,3% de los pacientes del grupo del ceritinib y el 12,1% de los pacientes del grupo de la quimioterapia habían recibido previamente tratamiento del cáncer avanzado con dos pautas de quimioterapia.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 16,5 meses (desde la aleatorización hasta la fecha tope para la inclusión de datos).

El estudio logró su objetivo principal al demostrar una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante de la SLP determinada por el BIRC; se calculó que la reducción del riesgo en el grupo del ceritinib en comparación con el grupo de la quimioterapia era del 51% (CRI: 0,49; IC del 95%: 0,36; 0,67). La mediana de la SLP fue de 5,4 meses (IC del 95%: 4,1; 6,9) y 1,6 meses (IC del 95%: 1,4; 2,8) en el grupo del ceritinib y el grupo de la quimioterapia, respectivamente (véanse la Tabla 5 y la Figura 3).

El beneficio del ceritinib en cuanto a la SLP sobre la quimioterapia fue robusto y sostenido, según la evaluación de los investigadores y en varios subgrupos, incluidos los de la edad, el sexo biológico, la raza, el estado respecto al consumo de tabaco, el estado funcional según la escala del ECOG y la presencia de metástasis cerebrales o la respuesta previa al crizotinib.

El ceritinib también mejoró significativamente la TRG evaluada por el BIRC en comparación con la quimioterapia, con una respuesta duradera (véase la Tabla 5). Los datos sobre la SG no eran maduros en el momento del análisis primario de la SLP. Además, 81 pacientes (69,8%) del grupo de la quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico tras suspender el tratamiento en estudio.

Los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio A2303 se resumen en la Tabla 5; las curvas de Kaplan-Meier de la SLP y la SG se presentan en la Figura 3 y la Figura 4, respectivamente.

Tabla 5 ASCEND-5 (estudio A2303) - Resultados relativos a la eficacia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK tratado previamente

	Ceritinib (N = 115)	Quimioterapia (N = 116)
Supervivencia libre de progresión (según la evaluación del BIRC)		
N.º de eventos, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, meses (IC del 95%)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
CRI (IC del 95%) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
Valor de p ^b	<0,001	
Supervivencia global^c		
N.º de eventos, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, meses (IC del 95%)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
CRI (IC del 95%) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
Valor de p ^b	0,496	
Respuesta tumoral (según la evaluación del BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Duración de la respuesta		
Número de respondedores	45	8
Mediana, meses ^d (IC del 95%)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Estimación de la probabilidad de seguir sin el evento a los 9 meses ^d (IC del 95%)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

BIRC: comité de revisión independiente de datos enmascarados; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; CRI: cociente de riesgos instantáneos.

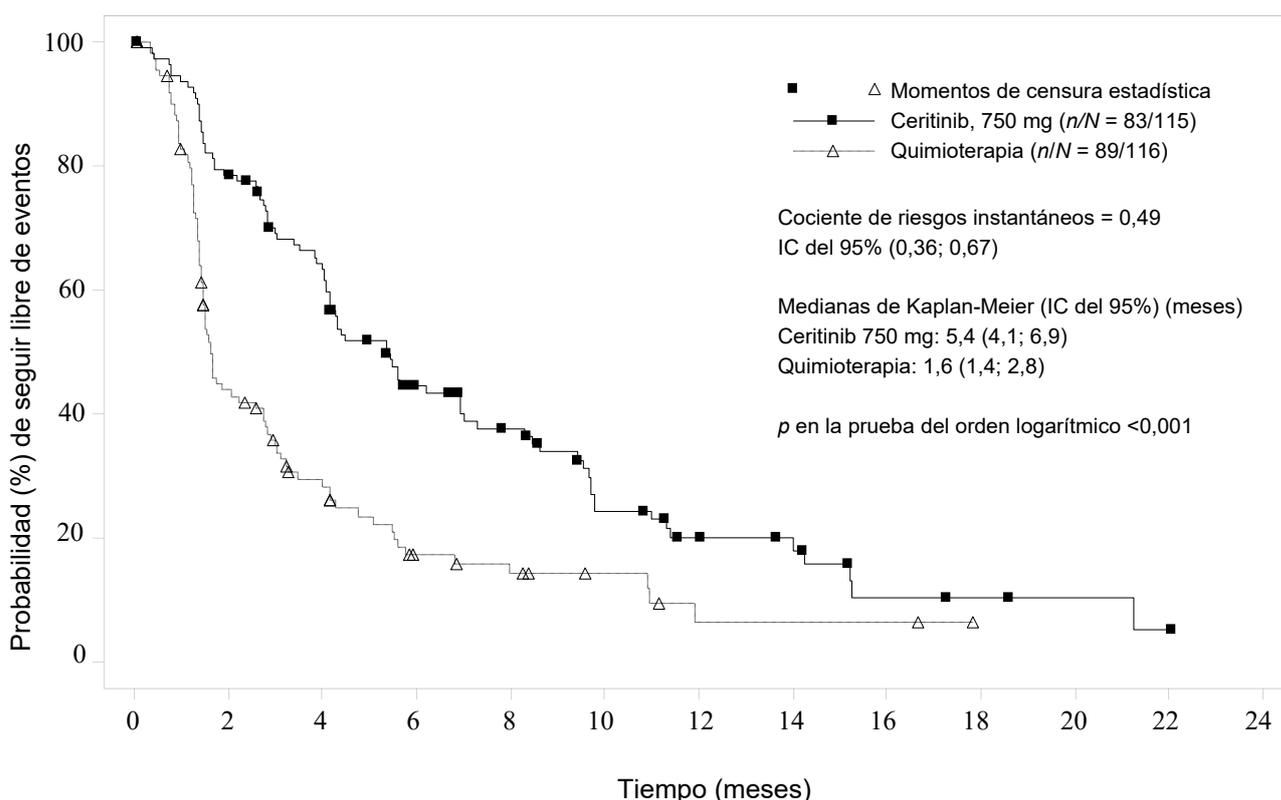
^a Según el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^b Según la prueba del orden logarítmico estratificada.

^c El análisis de la SG no se ajustó en función de los efectos del cambio de tratamiento.

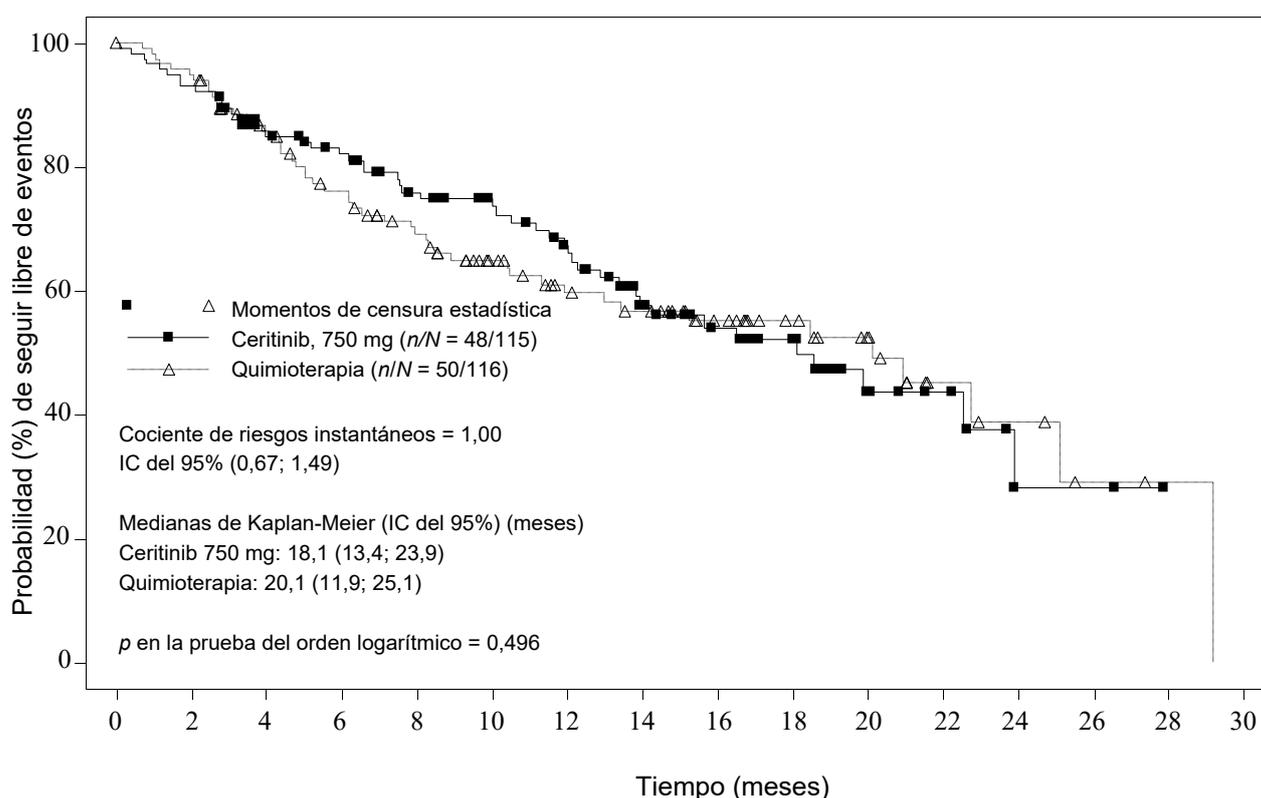
^d Se calculó usando el método de Kaplan-Meier.

Figura 3 ASCEND-5 (estudio A2303) - Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del BIRC



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
LDK378 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Quimioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Figura 4 ASCEND-5 (estudio A2303) - Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
LDK378 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Quimioterapia	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Se notificaron mejorías significativas de la mayoría de los síntomas específicos del cáncer pulmonar con Zykadia en comparación con la quimioterapia (puntuaciones en la LCSS y el QLQ-LC13). El tiempo hasta el deterioro de la tos, el dolor y la disnea aumentó significativamente tanto en las escalas individuales (valor de $p < 0,05$) como cuando se combinaron en una puntuación compuesta (valor de $p < 0,001$) en la LCSS y el LC13. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del criterio de valoración compuesta de la LCSS (dolor, tos, dificultad para respirar) fue de 18 meses (IC del 95%: 13,4; NE) en el grupo del ceritinib y de 4,4 meses (IC del 95%: 1,6; 8,6) en el grupo de la quimioterapia. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del mismo criterio de valoración del LC13 fue de 11,1 meses (IC del 95%: 7,1; 14,2) en el grupo del ceritinib y de 2,1 meses (IC del 95%: 1,0; 5,6) en el grupo de la quimioterapia.

El cuestionario EQ-5D mostró una mejoría significativa del estado de salud general con

Zykadia en comparación con la quimioterapia.

En el estudio A2303, un neurorradiólogo del BIRC evaluó la respuesta intracraneal de 133 pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio (66 pacientes en el grupo del ceritinib y 67 en el grupo de la quimioterapia). La TRG intracraneal (TRGI) en pacientes con metástasis cerebrales mensurables al inicio del estudio y en al menos una evaluación posterior al inicio fue mayor con el ceritinib (35,3%; IC del 95%: 14,2; 61,7) en comparación con la quimioterapia (5,0%; IC del 95%: 0,1; 24,9).

La mediana de la SLP según la evaluación del BIRC y del investigador mediante la versión 1.1 de los criterios RECIST fue mayor en el grupo del ceritinib que en el grupo de la quimioterapia, tanto en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales como en el subgrupo de pacientes sin metástasis cerebrales (según la página del cuaderno de recogida de datos [CRD] sobre la extensión del cáncer; véase la Tabla 6).

Tabla 6 ASCEND-5 (estudio A2303) - SLP en pacientes con y sin metástasis cerebrales

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebrales	N = 65	N = 69	N = 65	N = 69
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	4,4 (3,4; 6,2)	1,5 (1,3; 1,8)	5,4 (3,9; 7,0)	1,5 (1,3; 2,1)
CRI (IC del 95%)	0,54 (0,36; 0,80)		0,45 (0,31; 0,66)	
Sin metástasis cerebrales	N = 50	N = 47	N = 50	N = 47
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	8,3 (4,1; 14,0)	2,8 (1,4; 4,1)	8,3 (5,6; 13,4)	2,6 (1,4; 4,2)
CRI (IC del 95%)	0,41 (0,24; 0,69)		0,32 (0,19; 0,54)	

Estudio de optimización posológica A2112 (ASCEND-8)

La eficacia de 450 mg de Zykadia con alimentos se evaluó en el estudio multicéntrico de optimización posológica sin enmascaramiento A2112 (ASCEND-8). Se aleatorizó a 147 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK no tratados previamente para recibir 450 mg de Zykadia una vez al día con alimentos ($N = 73$) o 750 mg de Zykadia una vez al día en ayunas ($N = 74$). La positividad para la ALK se identificó mediante la prueba inmunohistoquímica de VENTANA. Un criterio secundario clave de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por el BIRC conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Las características poblacionales de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK y sin antecedentes de tratamiento previo en el grupo de dosis de 450 mg con alimentos ($N = 73$) y en el grupo de dosis de 750 mg en ayunas ($N = 74$) fueron las siguientes: media de edad de 54,3 y 51,3 años, menores de 65 años (78,1% y 83,8%), mujeres (56,2% y 47,3%), de raza blanca (49,3% y 54,1%), asiáticos (39,7% y 35,1%), nunca habían fumado o eran exfumadores (90,4% y 95,9%), estado funcional según la clasificación de la OMS de 0 o 1 (91,7% y 91,9%), con histología de adenocarcinoma (98,6% y 93,2%) y metástasis cerebrales (32,9% y 28,4%), respectivamente.

Los resultados de eficacia de ASCEND-8 se resumen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7 ASCEND-8 (estudio A2112) - Resultados relativos a la eficacia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK no tratado previamente según el BIRC

Parámetro de eficacia	450 mg de Zykadia con alimentos (N = 73)	750 mg de Zykadia en ayunas (N = 74)
Tasa de respuesta global (TRG: RC + RP), n (%) (IC del 95%) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

BIRC: comité de revisión independiente de datos enmascarados; *IC*: intervalo de confianza.

RC y *RP* confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurriesen por primera vez los criterios de respuesta.

TRG con base en la evaluación del BIRC con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

^aIntervalo de confianza binomial exacto del 95%.

Estudios de un solo grupo X2101, A2203 y A2201

Se ha investigado el uso de Zykadia en el tratamiento del CPCNP positivo para la ALK en 3 estudios internacionales, multicéntricos, de un solo grupo y sin enmascaramiento (estudios X2101, A2203 y A2201).

El criterio principal de valoración de la eficacia de estos estudios fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los investigadores de los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de Zykadia en ayunas, definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta es una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) confirmada por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurriesen por primera vez los criterios de respuesta. Entre las evaluaciones adicionales se incluyó la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones tumorales las realizaron los investigadores con arreglo a los criterios RECIST, utilizando la versión 1.0 en el estudio X2101 y la versión 1.1 en los estudios A2203 y A2201.

El **estudio X2101** fue un estudio de fase I, internacional, multicéntrico y sin enmascaramiento, que constó de una fase de aumento escalonado de la dosis y de una fase de continuación con la dosis de 750 mg en ayunas. Todos los pacientes inscritos en el estudio presentaban una neoplasia maligna localmente avanzada o metastásica que había progresado pese a la terapia de referencia, y a todos ellos se les había hecho previamente una prueba para detectar reordenamientos del gen ALK. Los pacientes con metástasis cerebrales controladas o asintomáticas eran aptos para participar en el estudio, al igual que los que habían sido tratados anteriormente con inhibidores de la ALK. Doscientos noventa de los 304 pacientes inscritos en el estudio tenían un CPCNP positivo para la ALK. Participaron en total 246 pacientes aquejados de CPCNP positivo para la ALK que recibieron tratamiento con la dosis de 750 mg de Zykadia en ayunas: de ellos, 163 habían sido tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK y 83 no habían recibido nunca inhibidores de la ALK.

En los 246 pacientes aquejados de CPCNP positivo para la ALK y tratados con dosis de 750 mg en ayunas, la mediana de la edad era de 53 años (intervalo: 22-80 años); el 84,1% de los pacientes tenían menos de 65 años. El 53,7% de los pacientes eran mujeres. El 63,4% de los pacientes eran de raza blanca; el 33,3%, asiáticos; el 1,6%, de raza negra; y el 1,6%, de otras razas. La gran mayoría de los pacientes tenían un adenocarcinoma (92,7%) y nunca habían

fumado o eran exfumadores (97,6%). Más de dos terceras partes (67,5%) de los pacientes habían recibido dos o más pautas terapéuticas antes de la inscripción en el estudio; el 26,0% habían recibido una pauta; y el 6,5% no habían recibido nunca tratamiento.

Tanto el **estudio A2203** como el **estudio A2201** fueron estudios de fase II, internacionales, multicéntricos, de un solo grupo y sin enmascaramiento diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de 750 mg de ceritinib en ayunas en pacientes aquejados de CPCNP positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico. En el estudio A2203 participaron 124 pacientes sin antecedentes de tratamiento con crizotinib que no habían recibido nunca quimioterapia o habían seguido hasta 3 líneas de quimioterapia citotóxica. En el estudio **A2201** participaron 140 pacientes que habían recibido entre 1 y 3 líneas de quimioterapia citotóxica y a continuación tratamiento con crizotinib, durante el cual había progresado la enfermedad.

En el estudio A2203, 124 pacientes recibieron la dosis de 750 mg en ayunas. La mediana de la edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo: 27 a 82 años) y el 75,8% de los pacientes eran menores de 65 años. El 59,7% de los pacientes eran mujeres. El 59,7% de los pacientes eran asiáticos; el 38,7%, blancos; el 0,8%, negros; y el 0,8% restante, de otras razas. La gran mayoría presentaban adenocarcinomas (96,8%). Todos los pacientes, menos 2 que no habían recibido tratamiento antineoplásico, habían sido tratados previamente con quimioterapia: 54 pacientes (43,5%) habían recibido 1 pauta y 68 (54,8%) habían recibido 2 o más pautas antes de entrar en este estudio. Ningún paciente había recibido tratamiento con inhibidores de la ALK.

En el estudio A2201, 140 pacientes recibieron la dosis de 750 mg en ayunas. La mediana de la edad de los pacientes fue de 51 años (intervalo: 29-80 años) y el 87,1% de los pacientes tenían menos de 65 años. El 50,0% de los pacientes eran mujeres. El 60,0% de los pacientes eran de raza blanca; el 37,9%, asiáticos; y el 2,1%, de otras razas. La gran mayoría presentaban adenocarcinomas (92,1%). Todos los pacientes habían recibido al menos 2 pautas de quimioterapia antes de entrar en el estudio. Todos los pacientes tenían antecedentes de tratamiento con un inhibidor de la ALK.

Principales resultados de eficacia de los estudios X2101, A2203 y A2201

En el estudio A2203, la mediana de la SG obtenida en el análisis final (fecha tope para la inclusión de datos: 22 de enero de 2018) fue de 51,3 meses (IC del 95%: 42,7; 55,3) y se censuró estadísticamente a un elevado porcentaje de pacientes (68 pacientes; 54,8%). La tasa de SG fue del 67,3% (IC del 95%: 58,1; 75,0) en el mes 30.

Los principales datos de eficacia de los 3 estudios se resumen en la Tabla 8 para los pacientes con CPCNP positivo para la ALK no tratados anteriormente con inhibidores de la ALK y en la Tabla 9 para los pacientes con CPCNP positivo para la ALK que sí habían recibido antes un inhibidor de la ALK. Los pacientes respondieron a Zykadia con independencia de que hubieran sido o no tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK, como puede apreciarse en la Tabla 8 y la Tabla 9. Con un seguimiento más prolongado (mediana de la duración superior a los 2 años), los pacientes siguieron presentando una respuesta clínica a Zykadia.

Tabla 8 Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para la ALK no tratados anteriormente con inhibidores de la ALK, según la evaluación del investigador

	Estudio X2101 Ceritinib 750 mg <i>N</i> = 83		Estudio A2203 Ceritinib 750 mg <i>N</i> = 124	
Duración del seguimiento				
Mediana (meses) (mín.-máx.)	12,5* (0,4; 22,2)	39,8** (33,1; 52,5)	9,3** (5,6; 17,2)	25,9** (22,2; 33,8)
Tasa de respuesta global (RC + RP) <i>n</i> (%) (IC del 95%)	60 (72,3) (61,4; 81,6)	61 (73,5) (62,7; 82,6)	79 (63,7) (54,6; 72,2)	84 (67,7) (58,8; 75,9)
Duración de la respuesta***				
Mediana (meses) (IC del 95%)	17,0 (11,3; NE)	14,2 (11,3; 22,1)	9,3 (9,1; NE)	22,1 (14,8; NE)
Estimación de la probabilidad de seguir sin el evento a los 18 meses (IC del 95%)	37,6 (9,7; 66,3)	42,8 (29,9; 55,1)	NE	55,7 (44,2; 65,7)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	18,4 (11,1; NE)	15,2 (12,1; 19,5)	11,1 (9,3; NE)	16,6 (11,0; 22,1)
Estimación de la probabilidad de seguir sin el evento a los 18 meses (IC del 95%)	50,6 (36,1; 63,5)	44,2 (32,8; 55,1)	NE	49,1 (39,7; 57,9)
Supervivencia global				
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (19,6; NE)	39,1 (32,9; NE)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Estimación de la probabilidad de seguir sin el evento a los 18 meses (IC del 95%)	79,6 (66,5; 88,0)	75,2 (63,8; 83,5)	NE	73,4 (64,6; 80,4)
Fecha tope para la inclusión de datos	14 de abril de 2014	3 de mayo de 2016	27 de junio de 2014	15 de noviembre de 2015

NE = no estimable.

Estudio X2101: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudio A2203: respuestas evaluadas por los investigadores; la tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concudiesen por primera vez los criterios de respuesta.

* Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha del fallecimiento o de la censura estadística.

**Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de corte de los datos.

***Solo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

Tabla 9 Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para la ALK tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK, según la evaluación del investigador

	Estudio X2101 Ceritinib 750 mg N = 163		Estudio A2201 Ceritinib 750 mg N = 140	
Duración del seguimiento				
Mediana (meses) (mín.-máx.)	10,2* (0,1; 24,1)	40,0** (33,1; 52,7)	8,3** (5,6; 14,8)	33,4** (30,6; 39,8)
Tasa de respuesta global (RC + RP) n (%) (IC del 95%)	92 (56,4) (48,5; 64,2)	92 (56,4) (48,5; 64,2)	52 (37,1) (29,1; 45,7)	57 (40,7) (32,5; 49,3)
Duración de la respuesta***				
Mediana (meses) (IC del 95%)	8,3 (6,8; 9,7)	8,3 (6,8; 9,7)	9,2 (5,6; NE)#	10,6 (7,4; 14,7)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	6,9 (5,6; 8,7)	6,9 (5,6; 8,5)	5,7 (5,3; 7,4)	5,8 (5,4; 7,6)
Supervivencia global				
Mediana (meses) (IC del 95%)	16,7 (14,8; NE)##	20,3 (15,2; 24,3)	14,0 (10,3; 14,0)	15,6 (13,6; 24,2)
Fecha de corte de los datos	14 de abril de 2014	3 de mayo de 2016	26 de febrero de 2014	29 de marzo de 2016

NE = no estimable.

Estudio X2101: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudio A2201: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurriesen por primera vez los criterios de respuesta.

*Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha del fallecimiento o de la censura estadística.

**Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de corte de los datos.

***Solo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

La tasa de DR a los 8 meses es del 51,3% (32,7; 67,1).

La tasa de SG a los 18 meses es del 47,5% (36,4; 57,8).

La mayoría de los pacientes tratados con Zykadia con tumor mensurable al inicio y en al menos una evaluación ulterior válida —207 (90,79%), 94 (75,81%) y 108 (94,74%) en los estudios X2101, A2201 y A2203, respectivamente— presentaron una reducción de las lesiones mensurables como mejor variación porcentual respecto al inicio según la evaluación del investigador.

Pacientes con metástasis cerebrales

En el análisis de los estudios X2101, A2203 y A2201 (con una fecha de corte temprana) se observaron metástasis cerebrales en el 50,0%, 40,3% y 71,4% de los pacientes, respectivamente.

En la Tabla 10 se recogen los principales datos de eficacia relativos a los pacientes con metástasis cerebrales en el inicio de estos 3 estudios.

Tabla 10 **Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para la ALK con metástasis cerebrales al inicio**

	Pacientes no tratados anteriormente con inhibidores de la ALK		Pacientes tratados anteriormente con inhibidores de la ALK	
	Estudio X2101 Ceritinib 750 mg N = 26	Estudio A2203 Ceritinib 750 mg N = 50	Estudio X2101 Ceritinib 750 mg N = 98	Estudio A2201 Ceritinib 750 mg N = 100
Tasa de respuesta global (RC + RP) n (%) (IC del 95%)	19 (73,1) (52,2; 88,4)	29 (58,0) (43,2; 71,8)	50 (51,0) (40,7; 61,3)	33 (33,0) (23,9; 43,1)
Duración de la respuesta*				
Mediana (meses) (IC del 95%)	12,6 (5,5; NE)	9,1 (7,5; NE)	6,9 (5,4; 8,3)	6,1 (5,4; NE)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	9,7 (4,6; NE)	10,8 (7,3; NE)	6,9 (4,9; 8,4)	5,4 (4,7; 6,4)
Fecha tope para la inclusión de datos	14 de abril de 2014	27 de junio de 2014	14 de abril de 2014	26 de febrero de 2014

NE = no estimable.

Estudio X2101: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudios A2203 y A2201: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurriesen por primera vez los criterios de respuesta.

* Solo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

Respuesta intracraneal

Al inicio del estudio X2101, en el grupo de 750 mg había 14 pacientes con CPCNP positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales mensurables según la evaluación de los investigadores. Tomando el 14 de abril de 2014 como fecha de corte, la tasa de respuesta global de las lesiones intracraneales (TRGI), basada en la evaluación del investigador, fue del 50,0%

(IC del 95%: 23,0; 77,0), incluidos 2 pacientes con RC de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales; además, en 3 pacientes la enfermedad se mantuvo estable (EE).

Al inicio del estudio A2203, 10 de los 124 pacientes con CPCNP positivo para la ALK presentaban metástasis cerebrales que el investigador consideró lesiones indicadoras. En estos pacientes, tomando el 27 de junio de 2014 como fecha de corte, la TRGI según la evaluación del investigador fue del 20,0% (IC del 95%: 2,5; 55,6), incluidos 2 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

Al inicio del estudio A2201, 20 de los 140 pacientes con CPCNP positivo para la ALK presentaban metástasis cerebrales que el investigador consideró lesiones indicadoras. En estos pacientes, tomando el 26 de febrero de 2014 como fecha de corte, la TRGI según la evaluación del investigador fue del 35,0% (IC del 95%: 15,4; 59,2), incluidos 2 pacientes con RC confirmada de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

Respuesta intracraneal sin irradiación previa

Además, entre los pacientes con CPCNP positivo para la ALK con lesiones cerebrales mensurables al inicio que no habían sido irradiadas, Zykadia indujo una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica en la mayoría de los pacientes con CPCNP positivo para la ALK que tenían antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK, así como en los que no tenían antecedentes.

En el estudio X2101, participaron 41 pacientes con CPCNP positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas (30 con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y 11, sin antecedentes), de los cuales 4 presentaban lesiones cerebrales mensurables al inicio (3 con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y 1, sin antecedentes). Tomando el 14 de abril de 2014 como fecha de corte, los 4 pacientes (el 100%) con lesiones cerebrales mensurables al inicio que no habían sido irradiadas presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con respuestas completas de las metástasis cerebrales (1 paciente con antecedentes de tratamiento inhibidor de la ALK y 1, sin antecedentes), 1 con RP y 1 con EE.

En el estudio A2203, participaron 23 pacientes con CPCNP positivo para la ALK con metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas, de los cuales 6 presentaban lesiones cerebrales mensurables al inicio. Tomando como fecha de corte el 27 de junio de 2014, los 6 pacientes (el 100%) presentaron una respuesta cerebral equiparable a la respuesta tumoral sistémica: 2 pacientes con RP, 3 con EE y 1 con respuesta «desconocida».

En el estudio A2201, participaron 28 pacientes con CPCNP positivo para la ALK con metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas, de los cuales 6 presentaban lesiones cerebrales mensurables al inicio. Tomando el 26 de febrero de 2014 como fecha de corte, de estos 6 pacientes, 4 (el 66,7%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con respuesta completa de las metástasis cerebrales; 2, con RP; y 2, con EE.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica indican que no es probable que el ceritinib afecte las funciones vitales del aparato respiratorio y del sistema nervioso central. Datos *in vitro* muestran que la concentración de ceritinib que inhibe en un 50% (CI₅₀) la proteína hERG es 0,4 µM a una temperatura de entre 33 °C y 35 °C (cercana a la temperatura del cuerpo humano). Un estudio de telemetría *in vivo* en monos mostró una leve prolongación del intervalo QT en 1 de 4 animales tras la administración de la dosis más alta de ceritinib. Estudios electrocardiográficos llevados a cabo en monos después de la administración de ceritinib durante 4 o 13 semanas no han mostrado prolongaciones del intervalo QT ni ECG anómalos.

En ratas y monos, la principal reacción adversa relacionada con la administración de ceritinib fue la inflamación de las vías biliares extrahepáticas, acompañada de aumentos de la cifra de neutrófilos en sangre periférica. Con dosis más altas, dicha inflamación, de carácter multicelular o neutrofílico, se extendía al páncreas, al duodeno o a ambos. Se observaron efectos tóxicos gastrointestinales en ambas especies, caracterizados por pérdida de peso, disminución del consumo de alimentos, emesis (monos), diarrea y, con dosis altas, lesiones histopatológicas como erosión, inflamación de mucosas y macrófagos espumosos en las criptas y la submucosa duodenales. El hígado también se vio afectado en ambas especies, pero únicamente con las dosis más altas de las estudiadas: se apreciaron aumentos mínimos de las transaminasas hepáticas en algunos animales y vacuolación del epitelio de las vías biliares intrahepáticas. Se observaron macrófagos alveolares vacuolados (fosfolipidosis confirmada) en los pulmones de las ratas, pero no en los de los monos, y los ganglios linfáticos de ratas y monos presentaban conglomerados de macrófagos. Los órganos afectados se recuperaron total o parcialmente de estos efectos.

Carcinogenia y mutagenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con el ceritinib.

La prueba de Ames indicó que el ceritinib no tiene poder mutágeno, y la prueba de inducción de anomalías cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos de sangre periférica no indicó que tuviera capacidad de causar dichas anomalías estructurales. La prueba de los micronúcleos con cultivo de linfocitos humanos de sangre periférica dio resultados negativos. Una prueba *in vivo* de formación de micronúcleos llevada a cabo en ratas no reveló efectos adversos cromosómicos en la médula ósea con ninguna de las dosis después de la administración de dosis orales.

Fecundidad y toxicidad para la función reproductora

Para obtener más información sobre fecundidad y toxicidad para la función reproductora, véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

No usar Zykadia con posterioridad a la fecha de caducidad indicada después de «EXP» en el envase.

Zykadia debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

No existen requisitos especiales de uso ni manipulación para este producto.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: enero de 2021

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza