



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3231-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-003576-18-7

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-003576-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / 150 mg; aprobada por Certificado N° 57.634.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-00234654-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-00235226-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.634, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003576-18-7

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:06:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.09 17:06:31 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**ZYKADIA®
CERITINIB**

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de 150 mg de ZYKADIA® contiene:

Ceritinib..... 150 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 150 mg; celulosa hidroxipropilica de baja sustitución 35,63 mg; glicolato de almidón sódico 30 g; estearato de magnesio 5,62 mg; dióxido de silicio coloidal 3,75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L01XE28. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

INDICACIONES

Zykadia® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico, con tumores positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacología clínica

Mecanismo de acción (MA)

Ceritinib es un inhibidor de la quinasa. Los blancos de la inhibición con ceritinib identificados ya sea en ensayos bioquímicos o celulares en concentraciones clínicamente relevantes incluyen ALK, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R), receptor de insulina (InsR), y ROS1. Entre estos, ceritinib es más activo contra ALK. Ceritinib inhibió la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de la proteína de señalización corriente abajo STAT3, y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Ceritinib inhibió la proliferación *in vitro* de líneas celulares que expresaban las proteínas de fusión EML4-ALK y NPM-ALK y demostró inhibición dependiente de la dosis del crecimiento de xenoinjertos de NSCLC EML4-ALK-positivos en ratones y ratas. Ceritinib presentó actividad antitumoral dependiente de la dosis en ratones portadores de xenoinjertos de NSCLC EML4-ALK-positivos con resistencia demostrada al crizotinib, en concentraciones dentro de un rango clínicamente relevante.

Propiedades farmacodinámicas

Se demostró que la inhibición ceritinib sobre la actividad de la ALK quinasa y las vías de señalización mediadas por ALK en Karpas 299 (línea celular de linfoma) y en H2228 (línea celular de cáncer de pulmón) eran dosis-dependientes. El efecto inhibitorio de ceritinib llevó a la inhibición de la proliferación de células cancerosas *in vitro* y la regresión tumoral *in vivo* en modelos de xenoinjerto de ratón y rata. Ceritinib es aproximadamente 20 veces más potente que el crizotinib en los ensayos de inhibición enzimática de la actividad de

ORIGINAL



ALK quinasa (CI50 para la inhibición de ALK de 0,15 nanomolar para ceritinib y 3 nanomolar para crizotinib). En un panel de quinasa de 36 enzimas, ceritinib inhibió sólo a otras 2 quinastas con aproximadamente 50 veces menos potencia para la inhibición de ALK. Todas las demás quinastas del panel tenían una potencia superior a 500 veces menos que la ALK, lo que demuestra un alto grado de selectividad. Un estudio farmacodinámico de dosis única y un estudio de eficacia de la dosis diaria múltiple realizado en los modelos de tumores de linfoma de Karpas 299 y de cáncer de pulmón H2228 indicó que puede requerirse una reducción del 60% al 80% en la vía de señalización de ALK para lograr la regresión tumoral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) de ceritinib se logran aproximadamente 4 a 6 horas después de la administración oral única en pacientes. Se estimó que la absorción oral era $\geq 25\%$ sobre la base de los porcentajes de metabolitos en las heces. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de ceritinib.

La dosificación oral diaria de ceritinib da como resultado un estado estable en aproximadamente 15 días y luego permanece estable, con una razón de acumulación media geométrica de 6,2 después de 3 semanas de dosificación diaria.

Tras la administración oral única de ceritinib en pacientes, la exposición plasmática a ceritinib, representada por C_{max} y ABC hasta última medición, aumentó proporcionalmente a la dosis en el intervalo de dosis de 50 a 750 mg. En contraste con los datos de una sola dosis, la concentración previa a la dosis (C_{min}) después de la dosis diaria repetida pareció aumentar de una manera más que proporcional a la dosis.

Efecto de los alimentos

La exposición sistémica a ceritinib aumento cuando se administró con alimentos. Los valores de ABC_{inf} de ceritinib fueron aproximadamente 58% y 73% más altos (C_{max} aproximadamente 43% y 41% más altos) cuando se administró en sujetos sanos una dosis única de 500mg (cápsula) con una comida baja en grasas (que contiene aproximadamente 330 calorías y 9 gramos de grasa) y una comida alta en grasas (que contiene 1000 calorías y 58 gramos de grasa), respectivamente, en comparación con el estado de ayuno [25] En un estudio de optimización de la dosis A2112 (ASCEND-8) en pacientes, se comparó Zykadia® 450 mg o 600 mg diarios con alimentos (aproximadamente 100 a 500 calorías y 1,5 a 15 gramos de grasa) a 750 mg diarios en ayunas, la exposición sistémica observada en estado estacionario para el grupo con 450 mg con alimentos (N = 36) fue similar al grupo con 750 mg de ayuno (N = 31), con sólo un pequeño aumento del ABC (IC del 90%) en un 4% (-13%, 24%) y C_{max} (IC del 90%) en un 3% (-14%, 22%). Por el contrario, el ABC (IC del 90%) y C_{max} (IC del 90%) para el grupo de 600 mg con alimento (N = 30) aumentó un 24% (3%, 49%) y 25% (4%, 49%), respectivamente, en comparación con el grupo con 750 mg en ayunas. La dosis máxima recomendada de Zykadia® es de 450 mg por vía oral una vez al día con alimentos (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Distribución

Ceritinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*, independientemente de la concentración del fármaco, desde 50 ng/ml hasta 10.000 ng/ml. El volumen de distribución aparente (Vd/F) es de 4230 L después de una sola dosis de

- 2 -

Novartis Argentina S.A.
IF-2019-0023465-CO-01-DICAM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Página 2 de 38

ORIGINAL



750 mg de Zykadia®. Ceritinib también tiene una ligera distribución preferencial en los glóbulos rojos, en relación con el plasma, con una relación sangre/plasma media *in vitro* de 1,35.

Los estudios *in vitro* sugieren que ceritinib es un sustrato para la glicoproteína P (P-gp), pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) ni para la proteína de resistencia múltiple 2 (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente *in vitro* de ceritinib era baja. En ratas, ceritinib cruza la barrera hematoencefálica intacta con una relación de exposición de cerebro a sangre (ABC_{inf}) de aproximadamente 15%. No hay datos relacionados con la relación de exposición de cerebro/sangre en humanos.

Eliminación

Después de una sola dosis de ceritinib en ayunas, la media geométrica de la vida media terminal aparente en plasma ($t_{1/2}$) del ceritinib varió de 31 a 41 horas en pacientes con un rango de dosis de 400 a 750 mg. Ceritinib presenta PK no lineal en el tiempo. La media geométrica de la depuración aparente (CL/F) de ceritinib fue inferior en estado de equilibrio (33,2 L/h) después de la administración diaria de 750 mg que después de una sola dosis de 750 mg (88,5 L/h).

La ruta principal de excreción de ceritinib y sus metabolitos está en las heces. La recuperación en las heces representa el 91% de la dosis oral administrada (con una media del 68% de una dosis oral como compuesto parental inalterado). Solo el 1,3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Biotransformación/Metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que la CYP3A era la principal enzima involucrada en la depuración metabólica del ceritinib. Después de la administración oral de una sola dosis de 750 mg de ceritinib marcado radiactivamente, el principal componente circulante (82%) en plasma humano fue ceritinib como compuesto madre. Se encontró que un total de 11 metabolitos circulaban en plasma a niveles bajos con una contribución promedio al ABC de radiactividad $\leq 2.3\%$ para cada metabolito. Las principales vías de biotransformación identificadas en sujetos sanos incluyen monooxigenación, O-desalquilación y N-formilación. Las vías secundarias de biotransformación que involucran los productos de biotransformación primaria incluyen glucuronidación y deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol a ceritinib O-desalquilado.

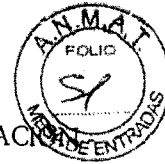
Poblaciones específicas

Efectos de la edad, sexo y raza

Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad, el género y la raza no tenían una influencia clínicamente significativa en la exposición al ceritinib.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de una dosis única de ceritinib (750 mg en ayunas) fue evaluada en sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh; N=8), moderada (Clase B de Child-Pugh; N=7), o severa (Clase C de Child-Pugh; N=7) y en 8 sujetos sanos con función hepática normal. La media geométrica de la exposición sistemática (ABC_{inf}) a ceritinib mostró un aumento del 18% y del 2% en los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario realizar un ajuste de dosis en



pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La media geométrica de la exposición sistémica (ABC_{inf}) a ceritinib mostró un incremento del 66% en sujetos con insuficiencia hepática severa en comparación con los sujetos con función hepática normal. Sin embargo, el ABC de ceritinib en el estado estacionario resultó similar tanto en sujetos con insuficiencia hepática severa como con función hepática normal, utilizando para la predicción un modelo farmacocinético basado en la fisiología. Basándose en la predicción del modelo durante la condición de estado estacionario, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "PRECAUCIONES")

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal ya que la eliminación del ceritinib por vía renal es baja (1,3% de una sola dosis administrada por vía oral).

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional de 345 pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 60 a menos de 90 mL/min), 82 pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} 30 a menos de 60 mL/min) y 546 pacientes con función renal normal (superior o igual a 90 mL/min), las exposiciones a ceritinib fueron similares en los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y con función renal normal sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En el estudio clínico no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} inferior a 30 mL/min).

Electrofisiología cardíaca

La potencial prolongación del intervalo QT de ceritinib fue evaluado en 7 estudios clínicos con Zykadia®. Se obtuvieron ECGs seriados tras una sola dosis y en 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 estudio central de información ECG demostró un nuevo QTc superior a 500 mseg en 12 paciente (1.3%). Hubo 58 pacientes (6.3%) con un incremento de QTc respecto del QTc inicial superior a 60 mseg. Un análisis de la tendencia central de los datos QTc a concentraciones medias en el estado estacionario de un estudio global Fase III (Estudio A2301) demostró que el límite superior del IC del 90% bilateral para el QTc era de 15.3 mseg con 750 mg de ceritinib en ayunas. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico indicó una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Estudios clínicos

Estudio A2301 (ASCEND-4) de Fase III aleatorizado - NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo

La eficacia y la seguridad de Zykadia® para el tratamiento de pacientes con NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico con y sin metástasis cerebrales, que no han recibido previamente tratamiento sistémico anti-cancerígeno (incluido un inhibidor de ALK) con la excepción de tratamiento neo-adyuvante o adyuvante, se demostró en el estudio A2301 multicéntrico global, aleatorizado y de fase III abierto.

ORIGINAL



El criterio de valoración primario de eficacia fue Supervivencia libre de Progresión (SLP), según lo determinado por un Comité de Revisión Independiente Cegado (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*), de acuerdo con Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1. El criterio de valoración secundario clave fue Supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la Tasa de Respuesta Global (ORR, *Overall Response Rate*), la Duración de la Respuesta (DOR), la tasa de control de la enfermedad (DCR, *Disease Control Rate*) y el tiempo de respuesta (TR) determinado por BIRC y por los investigadores y los resultados informados del paciente, incluyendo síntomas relacionados con la enfermedad, funcionamiento y calidad de vida relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron ORR intracraneal (OIRR), DCR intracraneal (IDCR) y duración de la respuesta intracraneal (DRI) determinada por el neurocirujano BIRC por RECIST 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro). A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento asignado al estudio más allá de la progresión inicial en caso de que el beneficio clínico continúe según la opinión del investigador. Los pacientes asignados al azar al grupo de la quimioterapia podrían cruzar de grupo para recibir ceritinib según la progresión de la enfermedad definido por BIRC de acuerdo con RECIST.

Un total de 376 pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 (estratificados por el estado de funcionamiento de la OMS, antes de la quimioterapia con adyuvante / neoadyuvante y monitoreo de la presencia / ausencia de metástasis en el cerebro) para recibir ceritinib (750 mg una vez al día, en ayuno) o quimioterapia (basado en la elección del investigador - pemetrexed (500 mg/m²) más cisplatino (75 mg/m²) o carboplatino (ABC 5-6), administrado cada 21 días). Los pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia (inducción) sin enfermedad progresiva recibieron posteriormente pemetrexed (500 mg/m²) como terapia de mantenimiento con un solo agente cada 21 días. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes fueron asignados al azar a ceritinib y ciento ochenta y siete (187) fueron asignados al azar a quimioterapia.

La edad media total fue de 54 años (rango: 22 a 81 años); 78,5% de los pacientes eran menores de 65 años. Un total de 57,4% de los pacientes eran mujeres. El 53,7% de la población estudiada fueron caucásicos, 42,0%, asiáticos, 1,6%, negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (96,5%) y nunca habían fumado o eran ex fumadores (92,0%). El estado de rendimiento del ECOG (Grupo Cooperativo de Oncología Oriental) fue de 0/1/2 en el 37,0% / 56,4% / 6,4% de los pacientes respectivamente, y el 32,2% tenían metástasis cerebrales neurológicamente estable (sintomática o no) de inicio. Las características básicas de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento.

La duración media del seguimiento fue de 19,7 meses (desde la asignación al azar a la fecha de corte de los datos).

El estudio cumplió con su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP por BIRC con una reducción estimada del riesgo del 45% en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia (HR: 0,55 con IC del 95%: 0,42, 0,73, p <0,001). La media de SLP fue de 16,6 meses (IC del 95%: 12,6, 27,2) y 8,1 meses (IC del 95%: 5,8, 11,1) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente (ver Tabla 1 y Figura 1).

- 5 -

IF-2019-00234654-APN-~~DERM~~ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Fárm. Sergio Minicucci
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



El beneficio de la SLP de ceritinib sobre la quimioterapia fue consistente y robusta mediante la evaluación del investigador y se dio entre varios subgrupos, incluyendo la edad, el sexo, la raza, la clase de fumador, el estado de rendimiento de ECOG y la carga de la enfermedad (ver Figura 2).

Ceritinib también mejoró significativamente la ORR evaluado por BIRC en comparación con la quimioterapia con respuesta duradera (ver Tabla 1).

Como previamente se especificó en el protocolo, la SG fue probada formalmente como el criterio de eficacia primaria SLP por evaluación BIRC fue estadísticamente significativo y favoreció el grupo de ceritinib. Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros con 107 muertes representó aproximadamente el 42,3% de los eventos requeridos para el análisis final del SG. Hubo menos muertes en el grupo de ceritinib (48 eventos, 25,4%) que en el grupo de quimioterapia (59 eventos, 31,6%), lo que indica una tendencia a favor del ceritinib (HR: 0,73 con IC del 95%: 0,50, 1,08, prueba estratificada *log-rank* unilateral $p = 0,056$). La media de OS no fue estimable en el grupo de ceritinib y fue de 26,2 meses (IC del 95%: 22,8, NE) en el grupo de quimioterapia. La tasa estimada de OS (IC del 95%) a los 24 meses fue de 70.6% (62.2, 77.5) y 58.2% (47.6, 67.5) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente. Ochenta y un pacientes (43,3%) en el grupo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primera terapia antineoplásica después de la interrupción del tratamiento del estudio.

Los datos de eficacia del Estudio A2301 se resumen en la Tabla 1, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG y Forest Plot para SLP por subgrupo se muestran en la Figura 1, Figura 2 y Figura 3.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

IF-2019-00234654-APN-DICREG/ANMAT

ORIGINAL



Tabla 1 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo

	Ceritinib (N=189)	Quimioterapia (N=187)
Supervivencia libre de progresión (basada en BIRC)		
Número de eventos, n (%)	89 (47.1)	113 (60.4)
Mediana, meses (IC del 95%)	16.6 (12.6, 27.2)	8.1 (5.8, 11.1)
HR (IC del 95%) ^A	0.55 (0.42, 0.73)	
P valor	<0.001	
Supervivencia general		
Número 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 24 meses ^D , % (IC del 95%)	70.6 (62.2, 77.5)	58.2 (47.6, 67.5)
HR (IC del 95%) ^A	0.73 (0.50, 1.08)	
P valor	0.056	
Respuesta del tumor (basada en BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	72.5% (65.5, 78.7)	26.7% (20.5, 33.7)
Duración de la respuesta (basada en BIRC)		
Número de pacientes con respuesta	137	50
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	23.9 (16.6, NE)	11.1 (7.8, 16.4)
Tasa libre de eventos a los 18 meses ^D , % (95% CI)	59.0 (49.3, 67.4)	30.4 (14.1, 48.6)

HR = hazard ratio (cociente de riesgo); IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego; NE = no estimable; RC = respuesta competitiva; RP = respuesta parcial

^A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.

^B Basado en la prueba estratificada log-rank.

^C El análisis de SG no se ajustó para los efectos de cruzar de grupo.

^D Estimado usando el método de Kaplan-Meier.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

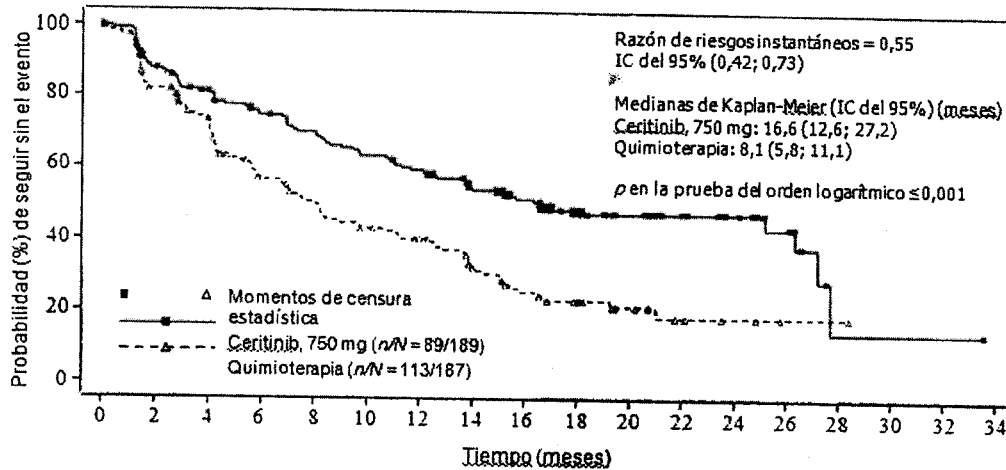
Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M. N. 41524

Apoderado

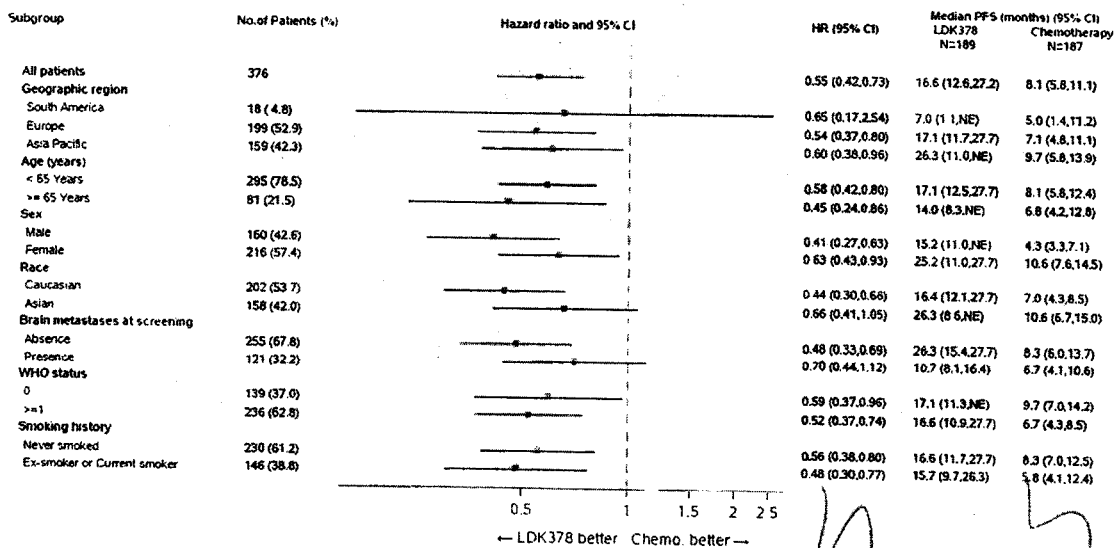
IF-2019-00234652-2019-ANMAT

Figura 1 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Gráfico de Kaplan-Meier sobre la supervivencia libre de progresión evaluada por 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	156	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) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)

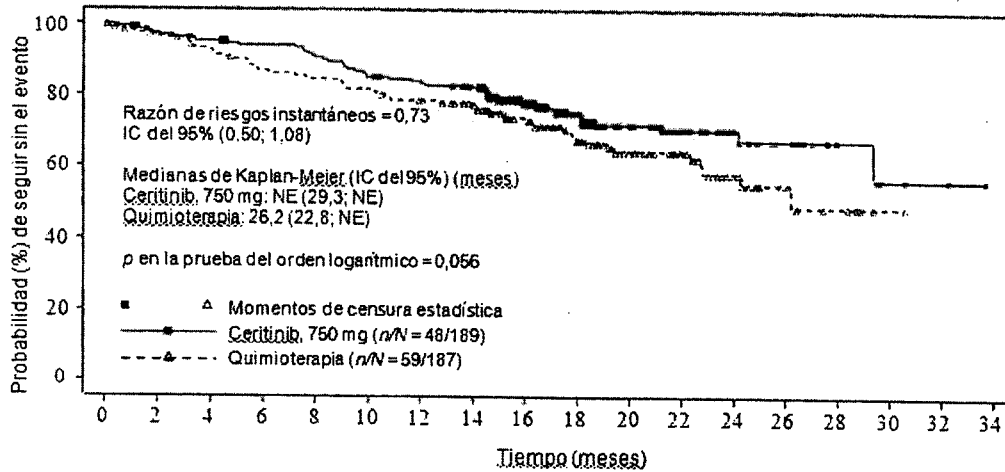


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian

IF-2019-00234634-APN-DERM/ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11527
Apoderado

Excepto en el caso del subgrupo "estado de la OMS" (*WHO Status*) y la "metástasis cerebral en el cribado" (*Brain metastases at screening*), el modelo de regresión de Cox se estratificó por presencia o ausencia de metástasis cerebral, quimioterapia adyuvante previa y estado de la OMS.
 Para el subgrupo "estado de la OMS", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral, quimioterapia adyuvante previa.
 Para el subgrupo "metástasis cerebral en el cribado", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por el "estado de la OMS" y la presencia o ausencia de quimioterapia adyuvante previa.

Figura 3 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Grafico de Kaplan-Meier sobre 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

Los cuestionarios de los resultados de los pacientes fueron completados por el 80% o más de los pacientes que recibieron ceritinib y quimioterapia para todos los cuestionarios en la mayoría de los puntos de tiempo.

Ceritinib prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas específicos del cáncer de pulmón, como lo demuestra el criterio combinado de tos, dolor y disnea en la puntuación de síntomas de cáncer de pulmón (LCSS, *Lung Cancer Symptom Score*) (HR = 0,61, IC del 95%: 0,41 y 0,90) y QLQ-LC13 (HR = 0,48, IC del 95%: 0,34, 0,69) en comparación con la quimioterapia. El tiempo promedio hasta el deterioro definitivo para el criterio de valoración compuesto LC13 (dolor, tos, falta de aliento) fue de 23,6 meses (IC del 95%: 20,7, NE) en el grupo de ceritinib en comparación con 12,6 meses (IC del 95%: 8,9, 14,9) en el grupo de quimioterapia.

Los pacientes que recibieron ceritinib mostraron mejoras significativas en la calidad general de vida (LCSS, $p < 0,001$), el estado de salud global / QoL (QLQ-C30, $p < 0,001$) y el índice EQ-5D-5L ($p < 0,001$) y EQ-5D-5L VAS ($p < 0,05$ de cada ciclo de tratamiento de 13 hasta 49) respecto a la quimioterapia. En general, estos resultados sugieren mejoras en los síntomas específicos del cáncer de pulmón, así como beneficios de estado general de salud para los pacientes con NSCLC positivo al ALK tratados con ceritinib en contraste con la quimioterapia.

En el estudio A2301, se evaluaron 44 de 121 pacientes con metástasis cerebrales activas medibles al inicio y al menos una evaluación radiológica cerebral post-basal (22 en el grupo de ceritinib y 22 en el grupo de quimioterapia). Una metástasis cerebral activa se define como una metástasis cerebral no tratada, una nueva metástasis cerebral o una metástasis cerebral existente con progresión documentada tras el final de la radioterapia cerebral. Estos 44 pacientes fueron evaluados para la respuesta intracraneal por el neuro-radiólogo del BIRC. La ORR intracraneal (OIRR) fue mayor con ceritinib (72,7%; IC del 95%: 49,8; 89,3) en comparación con el grupo de quimioterapia (27,3%, IC del 95%: 10,7, 50,2). Entre estos pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio y al menos un post-basal, 59,1% (13/22) en el grupo de ceritinib y 81,8% (18/22) en el grupo de quimioterapia no recibió radioterapia previa en el cerebro.

La media de SLP según BIRC y el investigador utilizando RECIST 1.1 fue más larga en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia en ambos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales (basado en el grado de cáncer CRF, ver Tabla 2).

Tabla 2 ASCEND-4 (Estudio A2301) – SLP con y sin metástasis cerebral

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=59	N=62	N=59	N=62
Supervivencia libre de progresión				
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)
HR (IC del 95%)	0.70 (0.44, 1.12)		0.58 (0.36, 0.92)	
Sin metástasis cerebral	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)
HR (IC del 95%)	0.48 (0.33, 0.69)		0.44 (0.31, 0.63)	

Estudio A2303 (ASCEND-5) de Fase III aleatorizado - NSCLC positivo para ALK localmente avanzado o metastásico y previamente tratado

La eficacia y seguridad de Zykadia® para el tratamiento de NSCLC positivo para ALK localmente avanzados o metastásicos con y sin metástasis cerebral, que han recibido tratamiento previo con crizotinib, se demostró en el Estudio A2303 de Fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto.

El criterio de valoración primario de eficacia fue SLP, según lo determinado por BIRC, de acuerdo con RECIST 1.1. El criterio de valoración secundario clave fue la Supervivencia global (SG). Otras variables secundarias incluyeron la Tasa de Respuesta Global (ORR), la Duración de la Respuesta (DOR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y el tiempo de respuesta (TR) determinado por el BIRC y por el Investigador, SLP según el investigador y reporte de los resultados del paciente (PROs, *patient reported outcomes*), incluyendo los



síntomas relacionados con la enfermedad, el funcionamiento y la calidad relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron ORR intracraneal (OIRR), DCR intracraneal (IDCR) y duración de la respuesta intracraneal (DOIR) determinada por el neurocirujano del BIRC por RECIST 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento asignado al estudio más allá de la progresión inicial en caso de continuar el beneficio clínico según la opinión del investigador. Los pacientes asignados al azar al grupo de la quimioterapia podrían cruzar de grupo para recibir ceritinib según la progresión de la enfermedad definida por RECIST confirmada por BIRC.

Se incluyeron en el análisis 231 pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK que recibieron tratamiento previo con crizotinib y quimioterapia (uno o dos regímenes incluyendo un doblete basado en platino). 115 pacientes fueron asignados al azar a ceritinib y 116 fueron asignados al azar a quimioterapia (pemetrexed o docetaxel).

73 pacientes recibieron docetaxel y 40 recibieron pemetrexed. En el grupo de ceritinib, 115 pacientes fueron tratados con 750 mg una vez al día en ayunas.

Las características básicas de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La media de edad fue 54,0 años (rango: 28 a 84 años); el 77,1% de los pacientes eran menores de 65 años. Un total de 55,8% de los pacientes eran mujeres.

El 64,5% de la población estudiada eran caucásicos, 29,4% asiáticos, 0,4% negros y 2,6% otras razas. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (97,0%) y nunca habían fumado o eran ex fumadores (96,1%). El estado de desempeño de ECOG fue de 0/1/2 en el 46,3% / 47,6% / 6,1% de los pacientes respectivamente, y el 58,0% tenían metástasis cerebrales al inicio. Todos los pacientes fueron tratados con crizotinib previo. 198 pacientes (81,8%) recibieron crizotinib como último tratamiento (81,7% en el grupo de ceritinib, 81,9% en el grupo de quimioterapia).

Todos excepto un paciente recibieron quimioterapia previa (incluyendo un doblete de platino) para la enfermedad avanzada; el 11,3% de los pacientes en el grupo de ceritinib y el 12,1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia se trataron previamente con dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada.

La duración media del seguimiento fue de 16,5 meses (desde la asignación al azar a la fecha de corte de los datos).

El estudio cumplió su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP según el BIRC con una reducción estimada del 51% de riesgo en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia (HR: 0,49 con IC del 95%: 0,36; 0,67). La media 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) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente (ver Tabla 3 y Figura 3).

El beneficio de la SLP de ceritinib sobre la quimioterapia es que fue robusto y consistente por la evaluación del investigador y a través de varios subgrupos, incluyendo edad, sexo, raza, clase de fumador, estado de rendimiento ECOG y presencia de metástasis cerebrales o respuesta previa a crizotinib (ver Figura 5).

El beneficio se apoyó en el análisis de ORR y DCR (tasa de control de la enfermedad). Ceritinib también mejoró significativamente ORR evaluado por BIRC en comparación con la quimioterapia con respuesta duradera (ver Tabla 3).

- 11 -

IF-2019-00234654- ~~ANEXO~~ ~~SECRETARÍA~~

Novartis Argentina S.A.

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apellido

Como previamente se especificó en el protocolo, la SG fue formalmente probado como el criterio de eficacia primaria SLP por evaluación del BIRC fue estadísticamente significativa y favoreciendo el grupo de ceritinib. Los datos de SG no fueron maduros con 48 (41.7%) eventos en el grupo de ceritinib y 50 (43.1%) eventos en el grupo de quimioterapia, lo que corresponde a aproximadamente el 50% de los eventos requeridos para SG final.

Además, 81 pacientes (69,8%) en el grupo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico después de la interrupción del tratamiento del estudio.

Los datos de eficacia del Estudio A2303 se resumen en la Tabla 3, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG y *Forest Plot* para SLP por subgrupo se muestran en la Figura 4, Figura 5 y Figura 6, respectivamente.

Tabla 3 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Resultados de eficacia en pacientes previamente tratados para NSCLC positivo para ALK localmente avanzado o metastásico

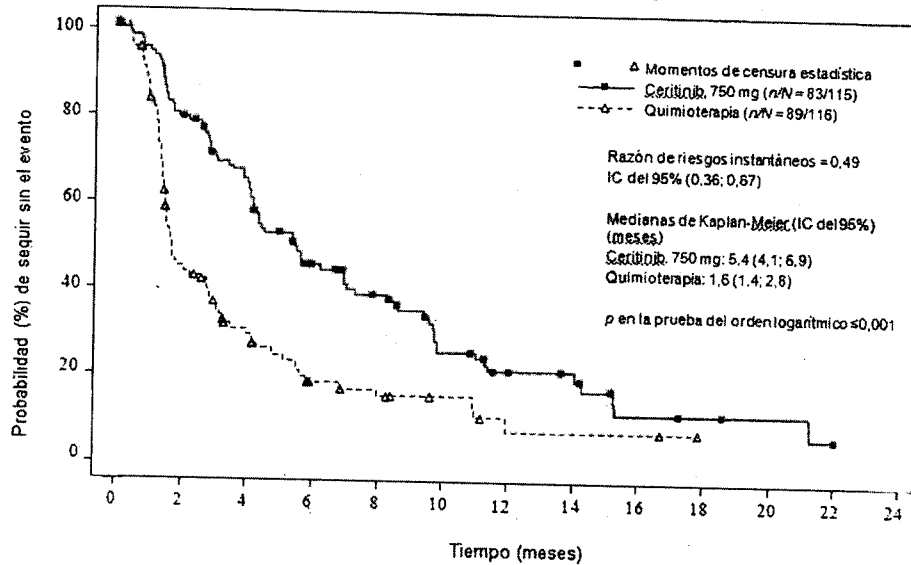
	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Supervivencia libre de progresión (basada en BIRC)		
Número de eventos, n (%)	83 (72.2%)	89 (76.7%)
Mediana, meses (IC del 95%)	5.4 (4.1, 6.9)	1.6 (1.4, 2.8)
HR (IC del 95%) ^A	0.49 (0.36, 0.67)	
P valor	<0.001	
Supervivencia global		
Número de eventos, n (%)	48 (41.7%)	50 (43.1%)
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	18.1 (13.4, 23.9)	20.1 (11.9, 25.1)
HR (IC del 95%) ^A	1.00 (0.67, 1.49)	
P valor	0.496	
Respuesta del tumor (basada en 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 pacientes con respuesta	45	8
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	6.9 (5.4, 8.9)	8.3 (3.5, NE)
Probabilidad estimada libre de eventos a los 9 meses ^D (IC del 95%)	31.5% (16.7%, 47.3%)	45.7% (6.9%, 79.5%)

HR = hazard ratio (cociente de riesgo); IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego; NA = no alcanzado; RC = respuesta competitiva; RP = respuesta parcial
^A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.
^B Basado en la prueba estratificada log-rank.
^C El análisis de SG no se ajustó para los efectos de cruzar de grupo.
^D Estimado usando el método de Kaplan-Meier

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios

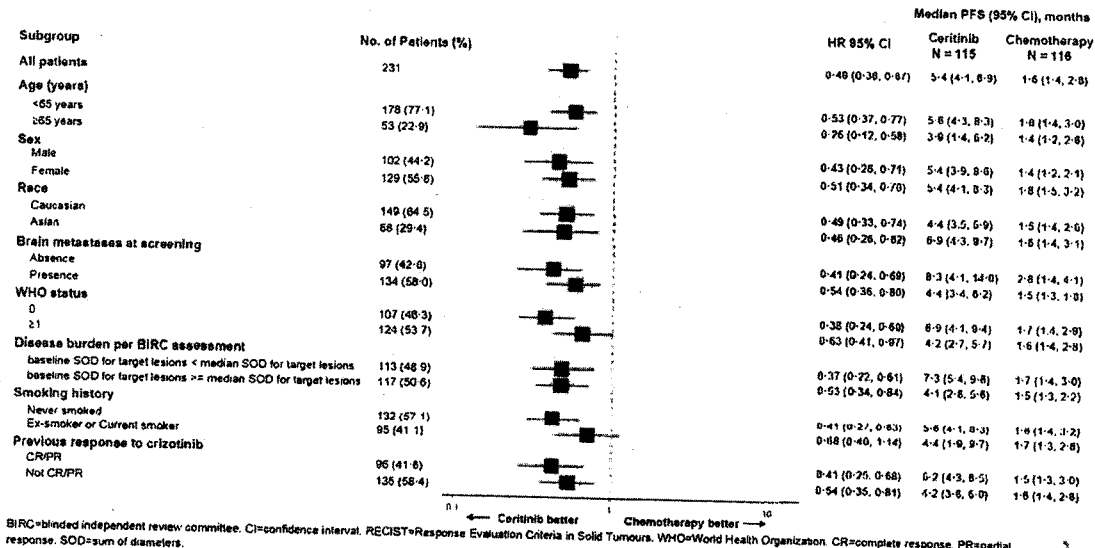
IF-2019-00234634-APN-DERMA/ANMAT

Figura 4 ASCEND-5 (Estudio A2303)- Gráfico de Kaplan-Meier sobre la supervivencia sin progresión evaluado por 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 5 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)



BIRC=blinded independent review committee. CI=confidence interval. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. WHO=World Health Organization. CR=complete response, PR=partial response. SOD=sum of diameters.

[Handwritten Signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 IF-2019-00234654-APNDP
 Director Técnico M.N. 11521
 Apoderado

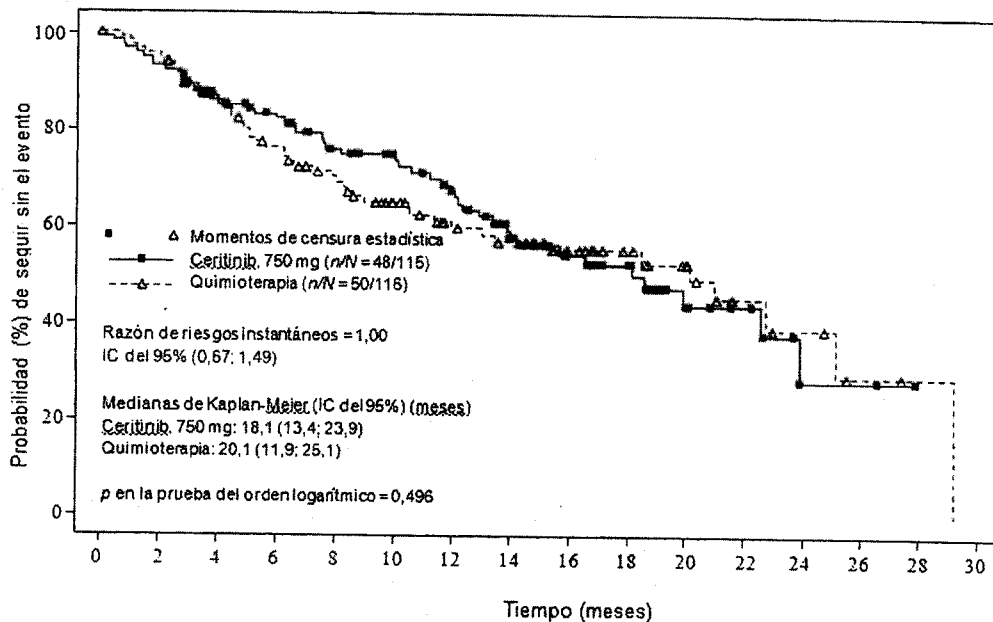
Excepto en el caso del subgrupo "estado de la OMS" (*WHO Status*) y la "metástasis cerebral en el cribado" (*Brain metastases at screening*), el cociente de riesgo se basa en el modelo de regresión de Cox estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral y el "estado de la OMS" según el IRT en la asignación al azar.

El subgrupo de "metástasis cerebral en el cribado" es de acuerdo con los datos del CRF al inicio del estudio. Para el subgrupo "metástasis cerebral en el cribado", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por el estado de la OMS según la aleatorización (IRT).

Para el subgrupo "estado de la OMS", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral según la asignación al azar (IRT).

El subgrupo de ex fumadores o fumadores actuales (*Ex-smoker or Current smoker*) incluye cinco pacientes que eran fumadores actuales.

Figura 6 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Grafico Kaplan-Meier sobre 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

Los cuestionarios de los resultados de los pacientes fueron completados por el 75% o más de los pacientes que recibieron ceritinib y quimioterapia para todos los cuestionarios en la mayoría de los puntos de tiempo.

Se informaron mejoras significativas para la mayoría de los síntomas específicos de cáncer de pulmón para el grupo de Zykadia® en contraste con el grupo de quimioterapia (puntuaciones LCSS y QLQ-LC13). El tiempo para el deterioro de la tos, el dolor y la disnea se prolongó significativamente para las escalas individuales (valor de $p < 0,05$) o cuando se combinó en una puntuación compuesta ($p < 0,001$) en los instrumentos LCSS y LC13.

El tiempo promedio hasta el deterioro definitivo para el criterio de valoración compuesto LCSS (dolor, tos, falta de aliento) fue de 18 meses (IC del 95%: 13,4, NE) en el grupo de ceritinib, en contraste 4,4 meses (IC del 95%: 1,6, 8,6) en el grupo de quimioterapia.