1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAGRISSO 40 mg compresse rivestite con film
TAGRISSO 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAGRISSO 40 mg compresse

Ogni compressa contiene 40 mg di osimertinib (come mesilato).

TAGRISSO 80 mg compresse

Ogni compressa contiene 80 mg di osimertinib (come mesilato).

Eccipiente con effetti noti

TAGRISSO 40 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,3 mg di sodio.

TAGRISSO 80 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,6 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

TAGRISSO 40 mg compresse

Compressa biconvessa, rotonda di 9 mm, di colore beige, con impressi "AZ" e "40" su un lato e liscia sull'altro.

TAGRISSO 80 mg compresse

Compressa biconvessa, di forma ovale di 7,25 x 14,5 mm, di colore beige, con impressi "AZ" e "80" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TAGRISSO in monoterapia è indicato per:

- il trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer* - NSCLC) in stadio IB-IIIA il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor receptor* - EGFR) (vedere paragrafo 5.1).

- il trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile, il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) di EGFR e la cui malattia non è progredita durante o dopo la chemioradioterapia a base di platino.

- il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti EGFR.

- il trattamento dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M di EGFR.

TAGRISSO è indicato in associazione a:

- pemetrexed e chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con NSCLC avanzato il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) di EGFR.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TAGRISSO deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Quando si prende in considerazione l'impiego di TAGRISSO, deve essere determinato lo stato di mutazione di EGFR (in campioni tumorali per il trattamento adiuvante o per il trattamento di tumori localmente avanzati non resecabili e in campioni tumorali o plasmatici per il *setting* localmente avanzato o metastatico) usando un metodo di analisi validato (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Monoterapia

La dose raccomandata di osimertinib è 80 mg una volta al giorno.

Terapia di associazione

La dose raccomandata di TAGRISSO è 80 mg una volta al giorno quando assunto con pemetrexed e chemioterapia a base di platino.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pemetrexed e cisplatino o carboplatino per le rispettive informazioni sul dosaggio.

I pazienti nel *setting* adiuvante devono ricevere il trattamento fino a recidiva della malattia o a tossicità inaccettabile. La durata del trattamento per più di 3 anni non è stata studiata.

I pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato o metastatico devono ricevere il trattamento con TAGRISSO fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Se viene dimenticata una dose di TAGRISSO, questa deve essere assunta per rimediare a tale dimenticanza, a meno che la dose successiva debba essere assunta entro 12 ore.

TAGRISSO può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti alla stessa ora ogni giorno.

Aggiustamenti della dose

Può essere necessario interrompere il trattamento e/o ridurre la dose in base al profilo di sicurezza e tollerabilità individuale. Se è necessario diminuire la dose, tale dose deve essere ridotta a 40 mg una volta al giorno.

Le linee guida per la riduzione della dose in caso di comparsa di reazioni avverse per tossicità sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche di dose raccomandate per TAGRISSO

Organo bersaglio	Reazione avversa[a]	Modifica della dose
Polmonare[b]	ILD/Polmonite[c]	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO
	Polmonite da Radiazioni di Grado 1	Considerare la sospensione o proseguire TAGRISSO, come clinicamente indicato
	Polmonite da Radiazioni di Grado 2	Sospendere TAGRISSO fino a risoluzione dei sintomi. TAGRISSO può essere ripreso. Interrompere definitivamente se i sintomi non si risolvono dopo 4 settimane o in caso di recidiva di Polmonite da Radiazioni di Grado 2
	Polmonite da Radiazioni di Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente TAGRISSO
Cardiaco[b]	Intervallo QTc superiore a 500 msec in almeno 2 ECG separati	Sospendere il trattamento con TAGRISSO finché l'intervallo QTc non è inferiore a 481 msec o fino al ritorno al valore basale, se QTc basale è pari o superiore a 481 msec, poi riprendere il trattamento con una dose ridotta (40 mg)
	Prolungamento dell'intervallo QTc con segni/sintomi di aritmia grave	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO
Cutaneo[b]	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO
Sistema emolinfopoietico[b]	Anemia aplastica	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO
Altro	Reazione avversa di Grado 3 o superiore	Sospendere il trattamento con TAGRISSO per 3 settimane al massimo
	Se la reazione avversa di Grado 3 o superiore migliora al Grado 0-2 dopo la sospensione del trattamento con TAGRISSO per 3 settimane al massimo	Il trattamento con TAGRISSO può essere ripreso alla stessa dose (80 mg) o a una dose più bassa (40 mg)
	Reazione avversa di Grado 3 o superiore, che non migliora al Grado 0-2 dopo la sospensione del trattamento per 3 settimane al massimo	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO

[a] Nota: Intensità degli eventi avversi clinici classificata in base a criteri comuni di terminologia per eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versione 5.0, stabiliti dal *National Cancer Institute* (NCI).
[b] Fare riferimento al paragrafo 4.4.
[c] ILD/Polmonite inclusa ILD/Polmonite a seguito di chemioradioterapia definitiva a base di platino.
ECG: Elettrocardiogrammi; QTc: Intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca

Terapia di associazione

Quando TAGRISSO viene utilizzato in associazione, la dose di qualsiasi componente del trattamento deve essere modificata, come appropriato. Per le istruzioni sulla modifica della dose di TAGRISSO, vedere la Tabella 1. La dose di pemetrexed, cisplatino o carboplatino deve essere modificata in accordo alle istruzioni contenute nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto. Il cisplatino e/o il carboplatino devono essere utilizzati per un massimo di 4 cicli.

Popolazioni speciali

Non è necessario effettuare alcun aggiustamento della dose in base all'età, al peso corporeo, al sesso, all'etnia e all'abitudine al fumo del paziente (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Sulla base degli studi clinici condotti, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o compromissione epatica moderata (Child Pugh B). Allo stesso modo, sulla base dell'analisi farmacocinetica sulla popolazione, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤ limite superiore della norma (*upper limit of normal* - ULN) e valore di aspartato aminotransferasi (AST) > ULN o bilirubina totale > 1,0 fino a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) o compromissione epatica moderata (bilirubina totale fra 1,5 e 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica di entità severa. Finché non saranno disponibili ulteriori dati, l'uso di questo medicinale non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Sulla base degli studi clinici e dell'analisi farmacocinetica sulla popolazione, non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale [clearance della creatinina (CLcr) meno di 15 mL/min, calcolata in base all'equazione di Cockcroft-Gault], o in dialisi. Si deve esercitare cautela quando si trattano i pazienti affetti da compromissione renale severa e allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TAGRISSO nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Medicinale per uso orale. La compressa deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere frantumata, divisa o masticata.

Se il paziente non è in grado di deglutire la compressa, la compressa può essere prima dispersa in 50 mL di acqua non gassata. La compressa deve essere messa nell'acqua, senza frantumarla, deve essere mescolata fino a dispersione e bevuta immediatamente. Si deve aggiungere un altro mezzo bicchiere di acqua per assicurarsi che non rimanga alcun residuo e poi bere immediatamente. Non devono essere aggiunti altri liquidi.

Se è richiesta la somministrazione tramite sondino nasogastrico, si deve seguire la stessa procedura riportata sopra, ma usando volumi di 15 mL per la dispersione iniziale e 15 mL per i risciacqui del residuo. I 30 mL di liquido devono essere somministrati seguendo le istruzioni del produttore del

sondino nasogastrico con appropriati lavaggi con acqua. La dispersione e i residui devono essere somministrati entro 30 minuti dall'aggiunta delle compresse nell'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'erba di San Giovanni non deve essere usata in concomitanza a TAGRISSO (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato di mutazione dell'EGFR

Quando si prende in considerazione l'impiego di TAGRISSO come trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti con NSCLC, lo stato positivo di mutazione EGFR (delezioni dell'esone 19 [Ex19del] o mutazione sostitutiva dell'esone 21 L858R [L858R]) indica l'eleggibilità al trattamento. Un test validato deve essere eseguito in un laboratorio clinico utilizzando DNA di tessuto tumorale ottenuto da campione bioptico o chirurgico.

Quando si prende in considerazione l'impiego di TAGRISSO in pazienti con NSCLC localmente avanzato non resecabile e la cui malattia non è progredita durante o dopo la chemioradioterapia a base di platino, lo stato positivo di mutazione di EGFR (delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 [L858R]) indica l'eleggibilità al trattamento. Un test validato deve essere eseguito in un laboratorio clinico utilizzando DNA di tessuto tumorale ottenuto da campione bioptico o chirurgico.

Quando si prende in considerazione l'impiego di TAGRISSO come trattamento per NSCLC localmente avanzato o metastatico, è importante determinare lo stato positivo di mutazione dell'EGFR. Un test validato deve essere eseguito utilizzando DNA tumorale ricavato da un campione tissutale o DNA tumorale circolante (ctDNA) ottenuto da un campione di plasma.

La determinazione della positività dello stato di mutazione di EGFR (mutazioni attivanti EGFR per il trattamento di prima linea, delezione dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) quando TAGRISSO è somministrato in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea o mutazioni T790M in seguito a progressione durante o dopo la terapia con EGFR TKI) utilizzando un test su tessuto o plasma, indica l'eleggibilità per il trattamento con TAGRISSO. Tuttavia, se si usa un campione di plasma per eseguire la ricerca della mutazione sul ctDNA e il risultato è negativo, è consigliabile eseguire anche un test tissutale, laddove possibile, a causa del potenziale di risultati falsi negativi che si possono ottenere con un test basato sul plasma.

Si devono usare soltanto test sensibili, attendibili e robusti che abbiano un'affidabilità comprovata per la determinazione dello stato di mutazione di EGFR.

Malattia Polmonare Interstiziale (*Interstitial Lung Disease* - ILD)

Nell'ambito di studi clinici è stata osservata l'insorgenza della ILD o di reazioni avverse simil-ILD (es. polmonite) severe, pericolose per la vita o ad esito fatale in pazienti trattati con TAGRISSO, incluso TAGRISSO dopo chemioradioterapia definitiva a base di platino. La maggior parte dei casi è migliorata o si è risolta in seguito all'interruzione del trattamento. I pazienti con un'anamnesi medica pregressa positiva per ILD, ILD indotta da farmaci, polmonite da radiazioni che hanno richiesto un trattamento con steroidi o con evidenze di ILD clinicamente attiva sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere effettuata un'attenta valutazione di tutti i pazienti con insorgenza acuta e/o inspiegabile peggioramento dei sintomi polmonari (dispnea, tosse, febbre) per escludere ILD. Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto durante le indagini su questi sintomi. Se è diagnosticata ILD, il trattamento con TAGRISSO deve essere interrotto e se necessario deve essere intrapreso un

trattamento appropriato. La reintroduzione di TAGRISSO deve essere considerata solo dopo una attenta analisi del rischio e dei benefici per il paziente.

Polmonite da radiazioni

La polmonite da radiazioni si osserva normalmente fino ad un massimo di un anno dopo che i pazienti hanno ricevuto radioterapia polmonare. Per le istruzioni sulla modifica della dose di TAGRISSO per la polmonite da radiazioni a seguito di chemioradioterapia definitiva a base di platino, vedere paragrafo 4.2.

Reazioni avverse cutanee gravi (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)

In associazione al trattamento con TAGRISSO, sono stati segnalati casi di sindrome di Stevens - Johnson (*Stevens-Johnson syndrome* - SJS) e necrolisi epidermica tossica (*Toxic epidermal necrolysis* – TEN) con categorie di frequenza rispettivamente rara e non nota. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati relativamente ai segni e ai sintomi della SJS e della TEN. Se compaiono segni e sintomi indicativi della SJS o della TEN, TAGRISSO deve essere sospeso. Se la SJS o la TEN sono diagnosticate, TAGRISSO deve essere interrotto immediatamente.

Prolungamento dell'intervallo QTc

In pazienti trattati con TAGRISSO si verifica il prolungamento dell'intervallo QTc. Il prolungamento dell'intervallo QTc può comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (es. torsione di punta) o morte improvvisa. Non sono state riportate aritmie correlate al QTc nell'ambito degli studi ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 o AURA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con alterazioni clinicamente rilevanti del ritmo e della conduzione, secondo quanto rilevato all'elettrocardiogramma a riposo (ECG) (es. intervallo QTc superiore a 470 msec), sono stati esclusi da questi studi (vedere paragrafo 4.8).

Quando possibile, l'impiego di TAGRISSO nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo deve essere evitato. Deve essere considerato un monitoraggio periodico con elettrocardiogrammi (ECG) e il controllo degli elettroliti nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni elettrolitiche o nei pazienti che stanno assumendo medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QTc. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un intervallo QTc superiore a 500 msec in almeno 2 ECG separati, finché l'intervallo QTc non è inferiore a 481 msec o fino al ritorno al valore basale se l'intervallo QTc è pari o superiore a 481 msec, poi si può riprendere il trattamento con TAGRISSO a una dose ridotta come descritto nella Tabella 1. Il trattamento con TAGRISSO deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che manifestano un prolungamento dell'intervallo QTc in concomitanza a uno qualsiasi dei seguenti eventi: torsione di punta, tachicardia ventricolare polimorfa, segni/sintomi di aritmia grave.

Modifiche nella contrattilità cardiaca

Negli studi clinici, la frazione di eiezione ventricolare sinistra (*left ventricular ejection fraction* - LVEF) diminuisce in misura maggiore o uguale a 10 punti percentuali ed una riduzione a meno del 50% si è verificata nel 4,2% (65/1 557) dei pazienti trattati con TAGRISSO in monoterapia che avevano avuto una valutazione della LVEF al basale seguita da almeno un follow-up. Nei pazienti con fattori di rischio cardiaco ed in quelli con condizioni che possono influenzare la LVEF, deve essere considerato un monitoraggio cardiaco che includa una valutazione della LVEF al basale e durante il trattamento. Nei pazienti che sviluppano segni/sintomi cardiaci rilevanti durante il trattamento, deve essere preso in considerazione un monitoraggio cardiaco che includa la valutazione della LVEF. In uno studio adiuvante controllato verso placebo (ADAURA), l'1,5% (5/325) dei pazienti trattati con TAGRISSO e l'1,5% (5/331) dei pazienti trattati con placebo ha manifestato diminuzioni della LVEF maggiori o uguali a 10punti percentuali e una riduzione a meno del 50%. Nello studio LAURA, a seguito di chemioradioterapia a base di platino, il 3,0% (4/135) dei pazienti trattati con TAGRISSO e nessuno dei pazienti trattati con placebo che avevano avuto una valutazione della LVEF sia al basale che post-basale ha manifestato diminuzioni della LVEF maggiori o uguali a 10 punti percentuali e una

riduzione a meno del 50%. Nello studio FLAURA2, l'8,0% (21/262) dei pazienti trattati con TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino, che avevano una valutazione della LVEF al basale e almeno una valutazione di follow-up, ha manifestato diminuzioni della LVEF maggiori o uguali a 10 punti percentuali e una riduzione a meno del 50%.

Cheratite

La cheratite è stata riportata nello 0,6% (n=11) dei 1 956 pazienti trattati con TAGRISSO in monoterapia negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA e AURA. I pazienti che presentano segni e sintomi suggestivi di cheratite, in forma acuta o in peggioramento, quali: infiammazione degli occhi, lacrimazione, fotofobia, vista offuscata, dolore oculare e/o rossore oculare, devono essere prontamente riferiti ad uno specialista in oftalmologia (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1).

Anemia aplastica

In associazione al trattamento con TAGRISSO sono stati segnalati rari casi di anemia aplastica, inclusi eventi fatali. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati relativamente a segni e sintomi dell'anemia aplastica inclusi, ma non limitati a, febbre persistente, comparsa di ematomi/ecchimosi, sanguinamento, pallore, infezione e stanchezza. Se si sviluppano segni e sintomi indicativi di anemia aplastica, deve essere preso in considerazione un attento monitoraggio del paziente e la sospensione del trattamento o l'interruzione di TAGRISSO. TAGRISSO deve essere interrotto nei pazienti con anemia aplastica confermata (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità muscolare scheletrica

In associazione al trattamento con TAGRISSO sono stati segnalati casi di miosite (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, sono stati segnalati casi di rabdomiolisi nel periodo successivo all'immissione in commercio. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della necessità di segnalare qualsiasi inspiegabile dolore muscolare, dolorabilità, debolezza, difficoltà a muovere braccia o gambe, urine scure colore del tè o minzione diminuita. Segni e sintomi indicativi di CPK aumentata, miosite o rabdomiolisi devono essere oggetto di un'appropriata valutazione clinica e di un trattamento come indicato (vedere paragrafo 4.2).

Età e peso corporeo

I pazienti anziani (> 65 anni) o i pazienti con basso peso corporeo (< 50 kg) possono essere esposti ad un rischio aumentato di sviluppo di reazioni avverse di Grado 3 o più alto. È raccomandato un attento monitoraggio in questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

Nei pazienti trattati con TAGRISSO può verificarsi riattivazione del virus dell'epatite B, che in alcuni casi può provocare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte. I pazienti con evidenza di sierologia positiva per HBV devono essere monitorati per segni clinici e di laboratorio di riattivazione dell'HBV durante il trattamento con TAGRISSO. In caso di riattivazione dell'HBV durante il trattamento con TAGRISSO, il trattamento deve essere sospeso e i pazienti devono essere gestiti secondo le linee guida istituzionali locali.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Induttori potenti di CYP3A4 possono diminuire l'esposizione di osimertinib. Osimertinib può aumentare l'esposizione di substrati della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistant protein* - BCRP) e della glicoproteina P (P-gp).

Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di osimertinib

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo di Fase I di osimertinib avviene prevalentemente attraverso CYP3A4 e CYP3A5. In uno studio clinico di farmacocinetica condotto in pazienti, la co-somministrazione con 200 mg di itraconazolo due volte al giorno (un potente inibitore di CYP3A4), non ha prodotto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione di osimertinib (area sotto la curva (*area under the curve* - AUC) aumentata del 24% e C_{max} diminuita del 20%). Pertanto, gli inibitori di CYP3A4 probabilmente non influiscono sull'esposizione di osimertinib. Non sono stati identificati ulteriori enzimi catalizzatori.

Principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di osimertinib

In uno studio clinico di farmacocinetica condotto in pazienti, l'AUC di osimertinib allo stato stazionario è stata ridotta del 78% in caso di co-somministrazione di rifampicina (600 mg al giorno per 21 giorni). Analogamente, l'esposizione al metabolita, AZ5104 ha ridotto del 82% l'AUC e del 78% la C_{max}. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di induttori forti di CYP3A (es. fenitoina, rifampicina, carbamazepina) e TAGRISSO. Induttori moderati del CYP3A4 (es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil) possono inoltre diminuire l'esposizione a osimertinib e devono essere usati con cautela o evitati quando possibile. Non ci sono dati clinici disponibili per raccomandare aggiustamenti della dose di TAGRISSO. L'uso concomitante dell'erba di San Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Effetto di principi attivi che riducono l'acido gastrico su osimertinib

In uno studio clinico di farmacocinetica, la co-somministrazione di omeprazolo non ha causato alterazioni clinicamente rilevanti delle esposizioni di osimertinib. Gli agenti modificanti il pH gastrico possono essere somministrati in concomitanza con TAGRISSO senza alcuna restrizione.

Principi attivi le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da TAGRISSO

Sulla base di studi *in vitro*, osimertinib è un inibitore competitivo delle proteine di trasporto BCRP.

In uno studio clinico di farmacocinetica, la co-somministrazione di TAGRISSO e rosuvastatina (substrato sensibile di BCRP) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di rosuvastatina del 35% e del 72%, rispettivamente. I pazienti in trattamento con medicinali concomitanti la cui eliminazione dipende da BCRP e con un indice terapeutico stretto devono essere monitorati attentamente per rilevare la comparsa di eventuali segni di variazione della tollerabilità a seguito dell'incrementata esposizione del medicinale concomitante, durante il trattamento con TAGRISSO (vedere paragrafo 5.2).

In uno studio clinico di farmacocinetica, la co-somministrazione di TAGRISSO e simvastatina (substrato sensibile di CYP3A4) ha diminuito l'AUC e la C_{max} di simvastatina del 9% e del 23%, rispettivamente. Queste variazioni sono esigue e non hanno probabilmente alcuna rilevanza clinica. Interazioni farmacocinetiche cliniche con substrati di CYP3A4 sono improbabili. Un rischio di diminuita esposizione ai contraccettivi ormonali non può essere escluso.

In uno studio clinico di interazione del Recettore X del Pregnano (*Pregnane X Receptor* - PXR), la co-somministrazione di TAGRISSO con fexofenadina (substrato P-gp) ha aumentato l'AUC e la C_{max} di fexofenadina del 56% (IC al 90% 35-79) e 76% (IC al 90% 49-108) dopo una dose singola e rispettivamente del 27% (IC al 90% 11-46) e 25% (IC al 90% 6-48) allo stato stazionario. I pazienti in trattamento con medicinali concomitanti la cui eliminazione dipende da P-gp e con un indice terapeutico stretto (es. digossina, dabigatran, aliskiren) devono essere monitorati attentamente per

rilevare la comparsa di eventuali segni di variazione della tollerabilità a seguito dell'incrementata esposizione del medicinale concomitante, durante il trattamento con TAGRISSO (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di prevenire la gravidanza durante il trattamento con TAGRISSO. I pazienti devono essere avvertiti di usare un metodo contraccettivo efficace per i seguenti periodi successivi al completamento della terapia con questo medicinale: almeno 2 mesi per le donne e 4 mesi per gli uomini. Non può essere escluso un rischio di diminuita esposizione ai contraccettivi ormonali.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di osimertinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (embrioletalità, crescita ridotta dei feti e decesso neonatale, vedere paragrafo 5.3). Sulla base del suo meccanismo d'azione e dei dati preclinici, si ritiene che osimertinib possa causare danni al feto quando somministrato durante la gravidanza. TAGRISSO non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con osimertinib.

Allattamento

Non è noto se osimertinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di osimertinib/metaboliti nel latte di animali. Tuttavia, osimertinib e i suoi metaboliti sono stati rilevati nei cuccioli lattanti e si è verificata una scarsa crescita del cucciolo e una riduzione della sopravvivenza del cucciolo (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con TAGRISSO.

Fertilità

Non esistono dati riguardanti l'effetto di TAGRISSO sulla fertilità nell'uomo. I risultati degli studi condotti su animali hanno dimostrato che osimertinib ha effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili, e può compromettere la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TAGRISSO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Studi in pazienti con NSCLC positivo per la mutazione di EGFR

La sicurezza di TAGRISSO in monoterapia si basa su dati aggregati di 1 956 pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule positivo per la mutazione di EGFR. Questi pazienti hanno ricevuto TAGRISSO alla dose di 80 mg al giorno in cinque studi randomizzati di Fase 3 (ADAURA, adiuvante; FLAURA e FLAURA2 (braccio in monoterapia), prima linea; LAURA (dopo chemioradioterapia a base di platino) e AURA3, solo seconda linea) due studi a braccio singolo di Fase 2 (AURAex e AURA2, seconda linea o successiva) e uno studio di Fase 1 (AURA1, prima linea o successiva) (vedere paragrafo 5.1). Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse erano di Grado 1 o 2, in termini di severità. Le reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reactions* - ADRs) segnalate

più comunemente sono state diarrea (46%), eruzione cutanea (45%), paronichia (33%), cute secca (31%) e stomatite (23%). Le percentuali delle reazioni avverse di Grado 3 e Grado 4, osservate negli studi, erano pari al 11% e allo 0,2%, rispettivamente. Nei pazienti trattati con TAGRISSO 80 mg una volta al giorno, sono state effettuate riduzioni della dose in seguito alla comparsa di reazioni avverse nel 3,4% dei pazienti. Il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stato pari al 5,5%.

La sicurezza di TAGRISSO somministrato in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino si basa sui dati di 276 pazienti con NSCLC positivo per la mutazione di EGFR ed è stata coerente con TAGRISSO in monoterapia e profili di sicurezza noti di pemetrexed e chemioterapia a base di platino. Le ADR più comunemente segnalate quando TAGRISSO è stato somministrato in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino sono state eruzione cutanea (49%), diarrea (43%), appetito ridotto (31%), stomatite (31%), paronichia (27%) e cute secca (24%). Quando TAGRISSO viene somministrato come terapia di associazione, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per i rispettivi componenti della terapia di associazione prima di iniziare il trattamento.

I pazienti con una storia medica di ILD, ILD farmaco-indotta, polmonite da radiazioni che richiedeva trattamento con steroidi o qualsiasi evidenza di ILD clinicamente attiva, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pazienti con anomalie clinicamente rilevanti nel ritmo e conduzione, come misurato tramite elettrocardiogramma a riposo (ECG) (per es. intervallo QTc superiore a 470 msec) sono stati esclusi da questi studi. I pazienti sono stati valutati per LVEF allo screening e successivamente ogni 12 settimane.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state assegnate per le categorie di frequenza nella Tabella 2 dove possibile in base all'incidenza di segnalazioni di eventi avversi comparabili in un set di dati aggregato dei 1 956 pazienti con NSCLC, positivi per la mutazione del EGFR, che hanno ricevuto TAGRISSO in monoterapia alla dose di 80 mg al giorno negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA, AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1 e in 276 pazienti trattati con TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino nello studio FLAURA2.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (*system organ class* - SOC) secondo MedDRA. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, le reazioni avverse da farmaco sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti indicate per prime. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse da farmaco sono riportate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, la categoria corrispondente della frequenza per ogni reazione avversa è basata sulla convenzione CIOMS III ed è definita nel modo seguente: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse riportate negli studi ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 e AURA

MedDRA SOC e terminologia MedDRA	**TAGRISSO[a]**		**TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino[b]**	
	Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE)[c]	**Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore[c]**	**Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE)[c]**	**Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore[c]**
Infezioni ed infestazioni				
Riattivazione dell'epatite B[d]	Non nota		0%	0%

MedDRA SOC e terminologia MedDRA	TAGRISSO[a]		TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino[b]	
	Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE)[c]	**Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore[c]**	**Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE)[c]**	**Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore[c]**
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia aplastica	Raro (0,05%)	0,05%	0%	0%
Trombocitopenia	Comune (7%)	0,6%	Molto comune (18,5%)	6,9%
Neutropenia	Comune (6%)	0,9%	Molto comune (24,6%)	13,4%
Leucopenia	Comune (5%)	0,4%	Molto comune (12,7%)	2,9%
Linfopenia	Comune (1,6%)	0,3%	Comune (2,5%)	1,1%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Appetito ridotto	Molto comune (19%)	1,1%	Molto comune (31%)	2,9%
Patologie dell'occhio				
Cheratite[e]	Non comune (0,6%)	0,05%	Non comune (0,7%)	0%
Patologie cardiache				
Insufficienza cardiaca	Non comune (0,5%)	0,2%	Comune (1,8%)	1,1%[f]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi	Comune (6%)	0%	Comune (7%)	0,4%
Malattia polmonare interstiziale	Comune (4,3%)[g]	1,4%[h]	Comune (3,3%)[i]	0,7%[j]
Polmonite da radiazioni[k]	Comune (4%)	0,2%	0%	0%
Polmonite eosinofila[d]	Non nota		0%	0%
Patologie gastrointestinali				
Diarrea	Molto comune (46%)	1,5%	Molto comune (43%)	2,9%
Stomatite[l]	Molto comune (23%)	0,4%	Molto comune (31%)	0,4%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Eruzione cutanea[m]	Molto comune (45%)	0,8%	Molto comune (49%)	2,5%
Paronichia[n]	Molto comune (33%)	0,4%	Molto comune (27%)	0,7%
Cute secca[o]	Molto comune (31%)	0,2%	Molto comune (24%)	0%
Prurito[p]	Molto comune (17%)	0,05%	Comune (8%)	0%
Alopecia	Comune (5%)	0%	Comune (9%)	0%
Eritrodisestesia palmo-plantare	Comune (1,9%)	0%	Comune (5%)	0%

MedDRA SOC e terminologia MedDRA	TAGRISSO[a]		TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino[b]	
	Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE)[c]	**Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore[c]**	**Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE)[c]**	**Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore[c]**
Orticaria	Comune (1,9%)	0,1%	Comune (1,4%)	0,4%
Iperpigmentazione cutanea[q]	Non comune (0,9%)	0%	Comune (2,5%)	0%
Eritema multiforme[r]	Non comune (0,3%)	0%	Comune (1,4%)	0,7%
Vasculite cutanea[s]	Non comune (0,2%)		0%	0%
Sindrome di Stevens-Johnson[t]	Raro (0,02%)		0%	0%
Necrolisi epidermica tossica[d]	Non nota		0%	0%
Esami diagnostici				
Frazione di eiezione ventricolare sinistra diminuita[u,v]	Comune (4,1%)		Comune (8,0%)	
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Comune (2%)	0,4%	Comune (3,3%)	1,1%
Prolungamento dell'intervallo QTc[w]	Comune (1,1%)		Comune (1,8%)	
Esami diagnostici (Dati basati su risultati di test presentati come variazioni dei gradi CTCAE)				
Conta dei leucociti diminuita[u]	Molto comune (65%)	1,9%	Molto comune (88%)	20%
Conta dei linfociti diminuita[u]	Molto comune (64%)	8%	Molto comune (78%)	16%
Conta delle piastrine diminuita[u]	Molto comune (53%)	1,3%	Molto comune (85%)	16%
Conta dei neutrofili diminuita[u]	Molto comune (36%)	4,0%	Molto comune (85%)	36%
Creatinina ematica aumentata	Comune (5,6%)	0,05%	Molto comune (22%)	0,4%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Miosite	Non comune (0,2%)	0%	0%	0%

[a] I dati sono aggregati dagli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braccio in monoterapia), LAURA e AURA (AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1); sono riportati soltanto gli eventi osservati nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TAGRISSO come trattamento randomizzato.

[b] I dati provengono dal braccio in associazione dello studio FLAURA2; sono riassunti solo gli eventi per i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento dello studio (TAGRISSO, pemetrexed, cisplatino o carboplatino) come trattamento randomizzato. La durata mediana del trattamento dello studio è stata di 22,3 mesi per i pazienti nel braccio TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino.

[c] *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versione 5.0.

[d] Riportata durante l'uso dopo l'immissione in commercio.

[e] Include: difetto epiteliale della cornea, erosione della cornea, cheratite, cheratite puntata.

[f] Sono stati segnalati 2 eventi CTCAE di Grado 5 (ad esito fatale).

[g] Include: malattia polmonare interstiziale (1,9%), polmonite (2,2%), fibrosi polmonare (0,2%), polmonite in via di organizzazione (0,1%).

[h] Sono stati segnalati 8 eventi CTCAE di Grado 5 (ad esito fatale).

[i] Include: malattia polmonare interstiziale (1,8%), polmonite (1,1%), polmonite in via di organizzazione (0,4%).

[j] È stato segnalato un evento di Grado 5 CTCAE (fatale).

[k] Include: fibrosi polmonare da radiazioni (0,05%).

[l] Include: ulcerazione della bocca, stomatite.

[m] Include: acne, dermatite, dermatite acneiforme, eruzione da farmaco, eritema, follicolite, pustole, eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, esantema pustoloso, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare, erosione cutanea.
[n] Include: alterazioni del letto ungueale, infezione del letto ungueale, infiammazione del letto ungueale, alterazione del colore delle unghie, patologia delle unghie, distrofia ungueale, infezione delle unghie, pigmentazione ungueale, striature ungueali, tossicità ungueale, onicalgia, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, onicomalacia, paronichia.
[o] Include: cute secca, eczema, screpolatura della pelle, xeroderma, xerosi.
[p] Include: prurito della palpebra, prurito.
[q] Casi di *erythema dyschromicum perstans* sono stati segnalati nella fase successiva all'immissione in commercio.
[r] Sei dei 1 956 pazienti reclutati negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braccio in monoterapia), LAURA e AURA hanno riportato eritema multiforme. Sono state ricevute anche segnalazioni di eritema multiforme successive all'immissione in commercio che includono 7 segnalazioni da uno studio di sorveglianza successivo all'immissione in commercio (N=3 578).
[s] Frequenza stimata. Il limite superiore dell'IC al 95% per la stima puntuale è 3/1 956 (0,4%).
[t] È stato segnalato un evento in uno studio successivo all'immissione in commercio e la frequenza è stata ricavata dagli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braccio in monoterapia), LAURA e AURA e dallo studio successivo all'immissione in commercio (N=5 534).
[u] Rappresenta l'incidenza dei risultati degli esami di laboratorio, non di eventi avversi segnalati.
[v] Rappresenta riduzioni maggiori o uguali a 10 punti percentuali e una riduzione a meno del 50%.
[w] Rappresenta l'incidenza dei pazienti che hanno avuto un prolungamento dell'intervallo QTcF > 500 msec.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

Negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braccio in monoterapia), AURA e LAURA, ILD o reazioni avverse simil-ILD sono state riportate nel 4,3% dei 1 956 pazienti. Sono stati segnalati otto casi fatali. Non sono stati segnalati casi fatali nel *setting* adiuvante. L'incidenza di ILD era pari al 10,4% nei pazienti di etnia giapponese, al 2,8% nei pazienti di etnia asiatica non giapponese e al 3,2% nei pazienti non asiatici. Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza di ILD o reazioni avverse simil-ILD è stato pari a 85 giorni (vedere paragrafo 4.4).

ILD o reazioni avverse simil-ILD sono state riportate nel 7,7% e sono state fatali nello 0,7% (n=1) dei 143 pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO dopo chemioradioterapia definitiva a base di platino nello studio LAURA. L'incidenza di ILD è stata del 6,6% nei pazienti di etnia asiatica non giapponese e del 17,2% nei pazienti non asiatici; nessun paziente di etnia giapponese ha manifestato un evento di ILD. Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza di ILD o di reazioni avverse simil-ILD è stato di 1,9 mesi. Il tempo mediano dall'ultima dose di radioterapia all'insorgenza di ILD o di reazioni avverse simil-ILD è stato di 3,0 mesi.

ILD o reazioni avverse simil-ILD sono state riportate nel 3,3% e sono state fatali nello 0,4% (n=1) dei 276 pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino nello studio FLAURA2. L'incidenza di ILD è stata di 14,9% nei pazienti di etnia giapponese e di 1,7% nei pazienti non asiatici; nessun paziente di etnia asiatica non giapponese ha manifestato un evento di ILD nel braccio di associazione dello studio FLAURA2. Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza di ILD o reazioni avverse simil-ILD è stato di 161 giorni.

Polmonite da radiazioni

Nello studio LAURA, a seguito di chemioradioterapia definitiva a base di platino, polmonite da radiazioni è stata segnalata nel 48% dei 143 pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO e nel 38% dei 73 pazienti trattati con placebo. Tre (2,1%) pazienti, tutti nel braccio TAGRISSO, hanno manifestato eventi di Grado 3, mentre in nessuno dei bracci è stato segnalato un evento di Grado 4 o di Grado 5. Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza di polmonite da radiazioni è stato di 1,7 mesi nel braccio TAGRISSO e di 1,8 mesi nel braccio placebo. Il tempo mediano dall'ultima dose di radioterapia all'insorgenza di polmonite da radiazioni è stato di 2,5 mesi nel braccio TAGRISSO e di 2,6 mesi nel braccio placebo.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Dei 1 956 pazienti reclutati negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA e AURA trattati con TAGRISSO in monoterapia (80 mg), l'1,1% dei pazienti (n=21) ha evidenziato un QTc superiore a 500 msec e il 4% dei pazienti (n=79) ha presentato un aumento del QTc rispetto al basale superiore a 60 msec. Un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica di TAGRISSO ha consentito di predire un aumento concentrazione-dipendente del prolungamento dell'intervallo QTc. Non sono state riportate aritmie correlate al QTc negli studi ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 o AURA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Nei pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino, la percentuale di pazienti che ha manifestato un prolungamento dell'intervallo QTc superiore a 500 msec con un aumento maggiore di 60 msec rispetto al basale è stata bassa ed è stata simile alla monoterapia (1,8% *versus* 1,5%).

Disturbi gastrointestinali

Negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA e AURA (TAGRISSO in monoterapia; N=1 956), la diarrea è stata riportata nel 46% dei pazienti, di cui nel 36% gli eventi erano di Grado 1, nel 8,1% di Grado 2 e nell'1,5% di Grado 3; non sono stati riportati eventi di Grado 4 o 5. La riduzione della dose è stata necessaria nello 0,6% dei pazienti e l'interruzione della dose nel 1,9%. Quattro eventi (0,2%) hanno portato all'interruzione del trattamento. Negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braccio in monoterapia) e AURA3 il tempo mediano all'insorgenza è stato di 22 giorni, 19 giorni, 22 giorni e 22 giorni rispettivamente, e la durata mediana degli eventi di Grado 2 è stata di 11 giorni, 19 giorni, 17 giorni e 6 giorni rispettivamente. Nei pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino, è stata segnalata diarrea nel 43% dei pazienti rispetto al 41% dei pazienti in monoterapia; la maggior parte di questi eventi di diarrea sono stati di Grado 1 e di Grado 2.

Eventi ematologici

Nei pazienti trattati con TAGRISSO sono state osservate, negli esami di laboratorio, diminuzioni precoci delle conte mediane dei leucociti, linfociti, neutrofili e piastrine che si sono stabilizzate nel corso del tempo e successivamente sono rimaste al di sopra del limite inferiore dell'intervallo di normalità. Sono stati riportati eventi avversi di leucopenia, linfopenia, neutropenia e trombocitopenia, la maggior parte dei quali sono stati lievi o moderati in termini di severità e non hanno causato interruzioni della dose. In associazione al trattamento con TAGRISSO sono stati segnalati rari casi di anemia aplastica, inclusi eventi fatali. TAGRISSO deve essere interrotto nei pazienti con anemia aplastica confermata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Anziani

Negli studi ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA e AURA3 (TAGRISSO in monoterapia; N=1 956), il 43% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, e l'11% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Rispetto ai pazienti più giovani (< 65 anni), un maggior numero di pazienti di età ≥ 65 anni ha riportato reazioni avverse che hanno richiesto modifiche della dose dello studio (interruzioni o riduzioni) (18% *versus* 13%). I tipi di eventi avversi riportati sono risultati simili a prescindere dall'età. I pazienti più anziani hanno riportato un maggior numero di reazioni avverse di Grado 3 o superiore rispetto ai pazienti più giovani (14% *versus* 9%). Non sono state riscontrate differenze complessive in termini di efficacia tra i pazienti più anziani e quelli più giovani. Un quadro simile nei risultati di sicurezza ed efficacia è stato osservato nell'analisi degli studi AURA di Fase 2. Dei 276 pazienti trattati con TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino, 104 pazienti avevano un'età ≥ 65 anni e 23 pazienti avevano un'età ≥ 75 anni. I pazienti più anziani (≥ 65 anni) hanno riportato reazioni avverse simili di Grado 3 o superiore rispetto ai pazienti di età < 65 anni (36% *versus* 36%) rispettivamente. La modifica della dose per le reazioni avverse è stata segnalata in una percentuale più elevata di pazienti di età ≥ 65 anni rispetto a quelli di età < 65 anni (34% vs 20%).

Basso peso corporeo

I pazienti in trattamento con TAGRISSO in monoterapia (80 mg; N=1956) con basso peso corporeo (< 50 kg) hanno riportato più alte frequenze di reazioni avverse di Grado ≥ 3 (20% *versus* 10%) e prolungamento del QTc (12% *versus* 6%) rispetto ai pazienti con peso corporeo più alto (≥ 50 kg). I pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino con basso peso corporeo (< 50 kg) hanno riportato frequenze di reazioni avverse di Grado ≥ 3 simili (32% *versus* 37%) rispetto ai pazienti con peso corporeo più alto (≥ 50 kg). Al contrario, cute secca (34% *versus* 22%) e stomatite (40% *versus* 30%) sono state segnalate a frequenze più elevate nei pazienti con peso corporeo basso (< 50 kg) rispetto ai pazienti con peso corporeo più alto (≥ 50 kg).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici di TAGRISSO, un numero limitato di pazienti è stato trattato con dosi giornaliere fino a 240 mg senza registrare casi di tossicità dose-limitante. In questi studi, i pazienti trattati con dosi giornaliere di TAGRISSO pari a 160 mg e 240 mg hanno evidenziato un aumento della frequenza e della severità di alcuni eventi avversi tipici dei TKI dell'EGFR (principalmente diarrea ed eruzione cutanea), in confronto a quanto osservato con la dose di 80 mg. Esiste un'esperienza limitata in relazione ai sovradosaggi accidentali nell'uomo. Tutti i casi rappresentavano incidenti isolati di pazienti che hanno assunto una dose giornaliera supplementare di TAGRISSO per errore, senza manifestare conseguenze cliniche.

Non esiste alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio con TAGRISSO. In caso di sospetto sovradosaggio, TAGRISSO deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi. Codice ATC: L01EB04.

Meccanismo d'azione

Osimertinib è un inibitore della tirosin-chinasi (*Tyrosine Kinase Inhibitor* - TKI). È un inibitore irreversibile degli EGFR, che presenta mutazioni sensibilizzanti (EGFRm) e la mutazione di resistenza ai TKI T790M.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che osimertinib ha una elevata potenza e attività inibitoria contro l'EGFR in una serie di linee cellulari di NSCLC con mutazioni sensibilizzanti e mutazione T790M dell'EGFR rilevanti da un punto di vista clinico (IC_{50} apparenti da 6 nM a 54 nM contro fosfo-EGFR). Questo determina l'inibizione della crescita cellulare, mostrando nel contempo un'attività significativamente minore nei confronti dell'EGFR nelle linee cellulari *wild-type* (IC_{50} apparenti da 480 nM a 1,8 μM contro fosfo-EGFR). La somministrazione orale *in vivo* di osimertinib ha portato

alla riduzione delle dimensioni del tumore nei modelli murini transgenici e di xenotrapianto di NSCLC EGFRm e T790M.

Elettrofisiologia cardiaca

Il potenziale prolungamento dell'intervallo QTc di TAGRISSO è stato valutato in 210 pazienti che hanno ricevuto 80 mg di osimertinib al giorno nell'ambito dello studio AURA2. Sono stati raccolti ECG seriali in seguito alla somministrazione di una singola dose e allo stato stazionario per valutare l'effetto di osimertinib sugli intervalli QTc. Un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica ha consentito di predire un prolungamento dell'intervallo QTc farmaco-correlato a 80 mg di 14 msec con un limite superiore di 16 msec (IC al 90%).

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento adiuvante di NSCLC positivo per la mutazione di EGFR, con o senza pregressa chemioterapia adiuvante – ADAURA

L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO per il trattamento adiuvante di pazienti con NSCLC positivo per la mutazione di EGFR (Ex19del o L858R) che sono stati sottoposti a resezione completa del tumore con o senza pregressa chemioterapia adiuvante sono state dimostrate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (ADAURA).

I pazienti eleggibili con tumori suscettibili di intervento chirurgico in stadio IB-IIIA (in base ai criteri dell'*American Joint Commission on Cancer* [AJCC] 7ª edizione) dovevano avere mutazioni di EGFR (Ex19del o L858R), identificate mediante il test di mutazione di EGFR cobas eseguito prospetticamente utilizzando un campione bioptico o chirurgico in un laboratorio centrale.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere TAGRISSO (n=339; 80 mg per via orale una volta al giorno) o placebo (n=343) dopo il recupero dall'intervento chirurgico e la chemioterapia adiuvante standard, se somministrata. I pazienti che non hanno ricevuto chemioterapia adiuvante sono stati randomizzati nelle 10 settimane successive all'intervento chirurgico e i pazienti trattati con chemioterapia adiuvante nelle 26 settimane successive all'intervento stesso. La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di mutazione di EGFR (Ex19del o L858R), all'etnia (asiatica o non asiatica) e allo stadio in base alla stadiazione patologica (*pathological tumor-node-metastasis*, pTNM) (IB o II o IIIA) secondo i criteri AJCC 7ª edizione. Il trattamento è stato somministrato fino a recidiva della malattia, tossicità inaccettabile o per 3 anni.

La principale misura del risultato di efficacia è stata la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival* - DFS) in base alla valutazione dello sperimentatore nella popolazione con tumori in stadio II-IIIA. Un'ulteriore misura del risultato di efficacia è stata la DFS in base alla valutazione dello sperimentatore nella popolazione con tumori in stadio IB-IIIA (popolazione totale). Altre misure del risultato di efficacia sono state il tasso di DFS, la sopravvivenza globale (*overall survival* - OS), il tasso di OS e il tempo al deterioramento della qualità della vita correlata allo stato di salute (*health-related quality of life* - HRQL) SF-36.

Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione totale al basale erano: età mediana 63 anni (range 30-86 anni), ≥ 75 anni (11%), sesso femminile (70%), asiatici (64%), soggetti che non hanno mai fumato (72%), *performance status* secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization* - WHO) pari a 0 (64%) o 1 (36%), stadio IB (31%), stadio II (34%) e stadio IIIA (35%). Per quanto riguarda lo stato mutazionale di EGFR, il 55% erano delezioni dell'esone 19 e il 45% mutazioni sostitutive dell'esone 21 L858R; 9 pazienti (1%) presentavano anche una concomitante mutazione T790M *de novo*. La maggioranza dei pazienti (60%) ha ricevuto chemioterapia adiuvante prima della randomizzazione (26% stadio IB; 71% stadio IIA; 73% stadio IIB; 80% stadio IIIA). Al momento dell'analisi della DFS, 205 pazienti (61%) stavano ancora ricevendo trattamento attivo; dei 73 pazienti (11%) che hanno avuto l'opportunità di completare il periodo di trattamento di 3 anni, 40 (12%) appartenevano al braccio di trattamento con osimertinib e 33 (10%) al braccio placebo.

In 37 pazienti è stata osservata una recidiva della malattia durante la terapia con TAGRISSO. Le sedi di recidiva più comuni sono state: polmone (19 pazienti), linfonodi (10 pazienti) e sistema nervoso centrale (SNC) (5 pazienti). In 157 pazienti è stata osservata recidiva della malattia con placebo. Le sedi più comuni sono state: polmone (61 pazienti), linfonodi (48 pazienti) e SNC (34 pazienti).

Lo studio ADAURA ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva della malattia o di decesso per i pazienti trattati con TAGRISSO rispetto ai pazienti trattati con placebo nella popolazione in stadio II-IIIA. Sono stati osservati risultati simili nella popolazione in stadio IB-IIIA.

I risultati di efficacia dello studio ADAURA in base alla valutazione dello sperimentatore sono riassunti in Tabella 3.

Tabella 3. Risultati di efficacia dello studio ADAURA in base alla valutazione dello sperimentatore

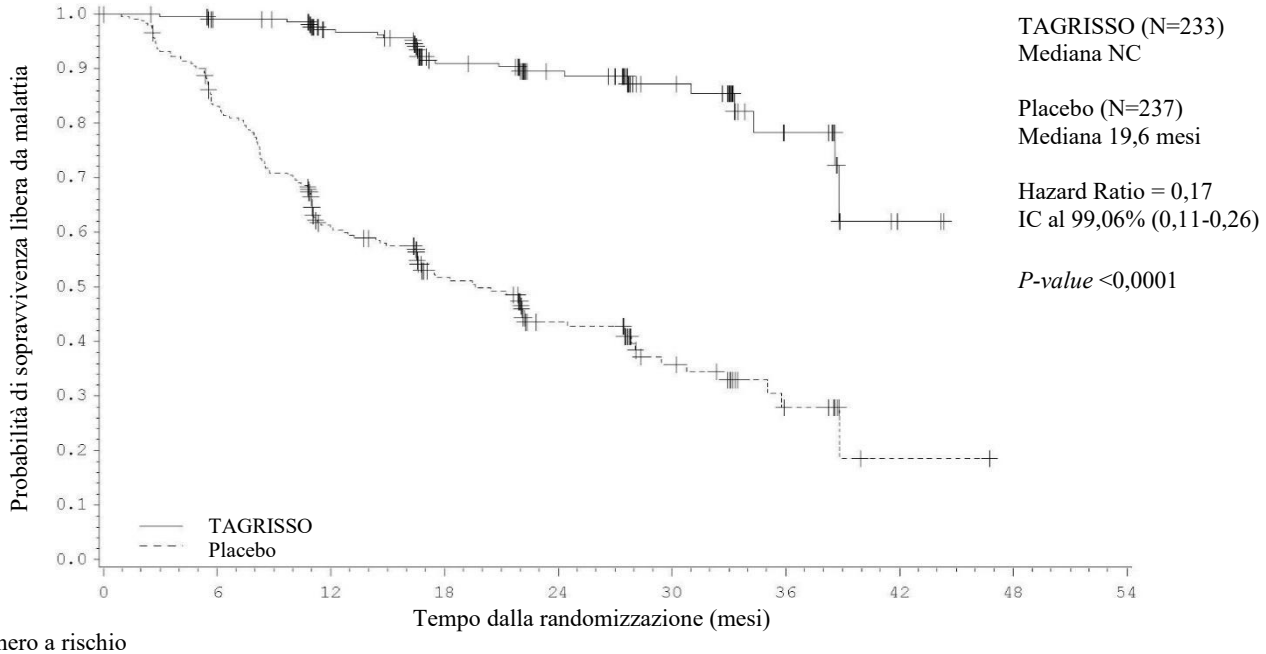
	Popolazione in stadio II-IIIA		**Popolazione in stadio IB-IIIA**	
Parametro di efficacia	**TAGRISSO (N=233)**	**Placebo (N=237)**	**TAGRISSO (N=339)**	**Placebo (N=343)**
Sopravvivenza libera da malattia				
Numero di eventi (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Malattia recidivante (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Decessi (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
DFS mediana, mesi (IC al 95%)	NC (38,8-NC)	19,6 (16,6-24,5)	NC (NC-NC)	27,5 (22,0-35,0)
HR (IC al 99,06%); *P-value*	0,17 (0,11-0,26); <0,0001[a]		0,20 (0,14-0,30); <0,0001[b]	
Tasso di DFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)	97 (94-99)	61 (54-67)	97 (95-99)	69 (63-73)
Tasso di DFS a 24 mesi (%) (IC al 95%)	90 (84-93)	44 (37-51)	89 (85-92)	52 (46-58)
Tasso di DFS a 36 mesi (%) (IC al 95%)[c,d]	78 (65-87)	28 (19-38)	79 (69-86)	40 (32-48)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervallo di confidenza; NC=Non calcolabile
I risultati della DFS sono basati sulla valutazione dello sperimentatore.
Un HR <1 risulta a favore di TAGRISSO.
Il tempo di *follow-up* mediano per la DFS è stato pari a 22,1 mesi per i pazienti trattati con TAGRISSO, 14,9 mesi per i pazienti trattati con placebo (popolazione in stadio II-IIIA) e 16,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (popolazione in stadio IB-IIIA).
I risultati di DFS provengono dall'analisi primaria (17 gennaio 2020).
[a] Aggiustato per un'analisi *ad interim* (33% di maturità), era necessario un *p-value* <0,0094 per raggiungere la significatività statistica.
[b] Aggiustato per un'analisi *ad interim* (29% di maturità), era necessario un *p-value* <0,0088 per raggiungere la significatività statistica.
[c] Il numero di pazienti a rischio a 36 mesi era 18 nel braccio di trattamento con TAGRISSO e 9 nel braccio placebo (popolazione in stadio II-IIIA).
[d] Il numero di pazienti a rischio a 36 mesi era 27 nel braccio di trattamento con TAGRISSO e 20 nel braccio placebo (popolazione in stadio IB-IIIA).

L'analisi finale di OS (*data cut-off* [DCO]: 27 gennaio 2023) ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di OS nei pazienti trattati con TAGRISSO rispetto a placebo sia

nella popolazione in stadio II-IIIA (100 eventi di OS [21% di maturità]; HR=0,49; IC al 95,03%: 0,33-0,73; *p-value*=0,0004) che nella popolazione totale (IB-IIIA; 124 eventi di OS [18% di maturità]; HR=0,49; IC al 95,03%: 0,34-0,70; *p-value*<0,0001). In entrambe le popolazioni, l'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i bracci di trattamento e gli IC al 95% non erano calcolabili. Il tempo mediano di follow-up per l'OS in tutti i pazienti è stato di 59,9 mesi (popolazione in stadio II-IIIA) e 60,4 mesi (popolazione in stadio IB-IIIA) nel braccio di trattamento con TAGRISSO e 56,2 mesi (popolazione in stadio II-IIIA) e 59,4 mesi (popolazione in stadio IB-IIIA) nel braccio placebo.

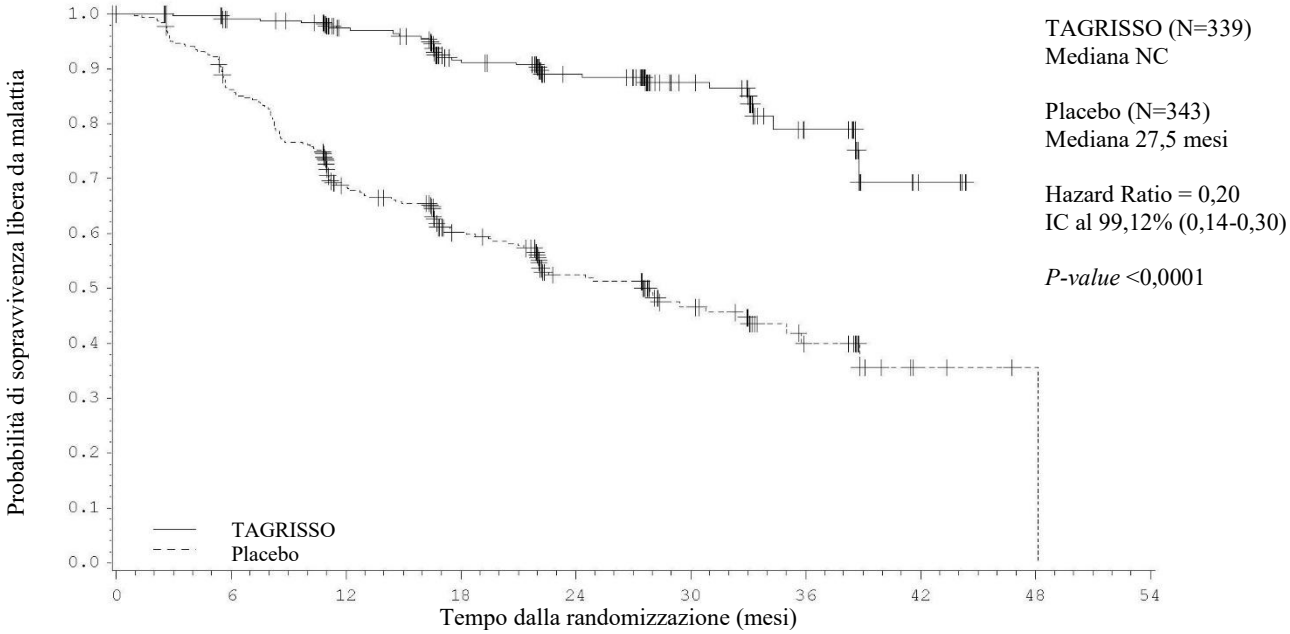
Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti in stadio II-IIIA in base alla valutazione dello sperimentatore



Numero a rischio										
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio.
NC = Non calcolabile.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti in stadio IB-IIIA (popolazione totale) in base alla valutazione dello sperimentatore

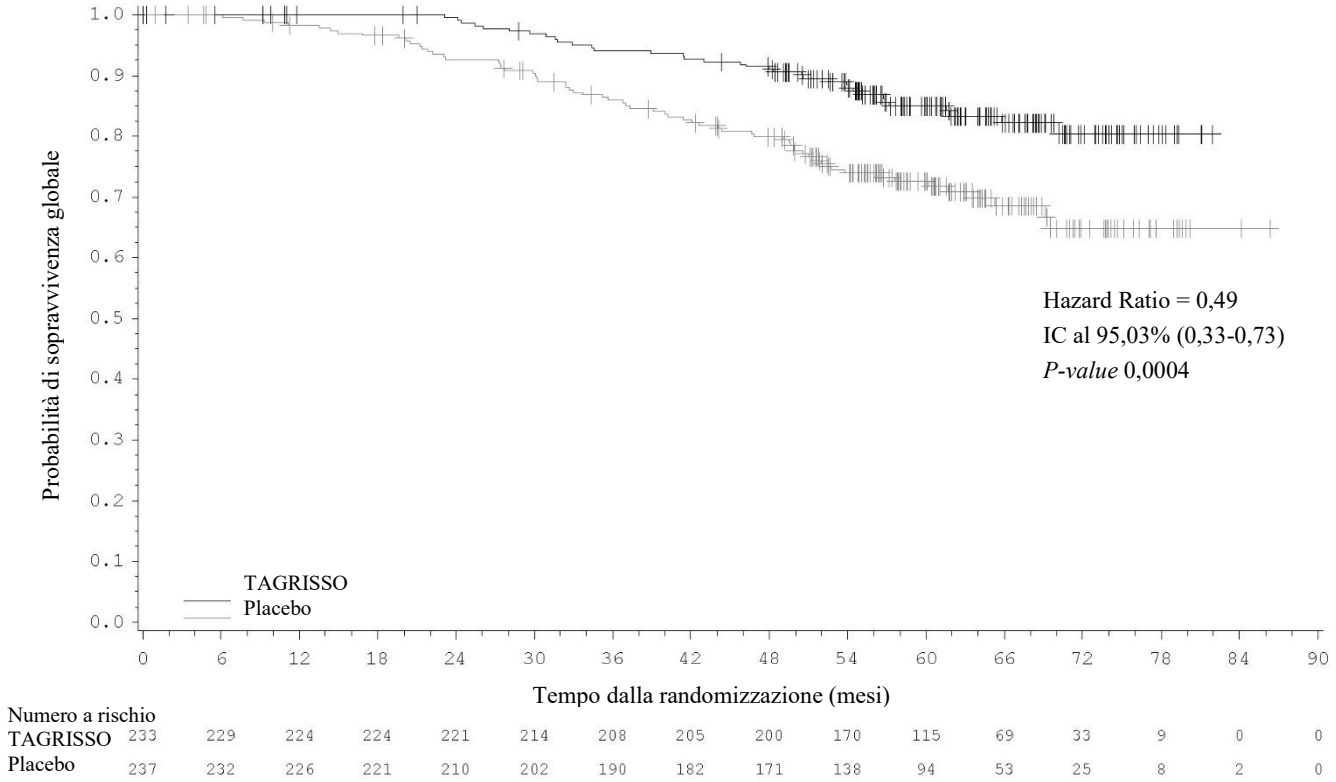


Numero a rischio										
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio.
NC = Non calcolabile.

Il beneficio in termini di DFS di TAGRISSO rispetto al placebo è risultato coerente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, fra cui etnia, età, sesso e tipo di mutazione di EGFR (Ex19del o L858R).

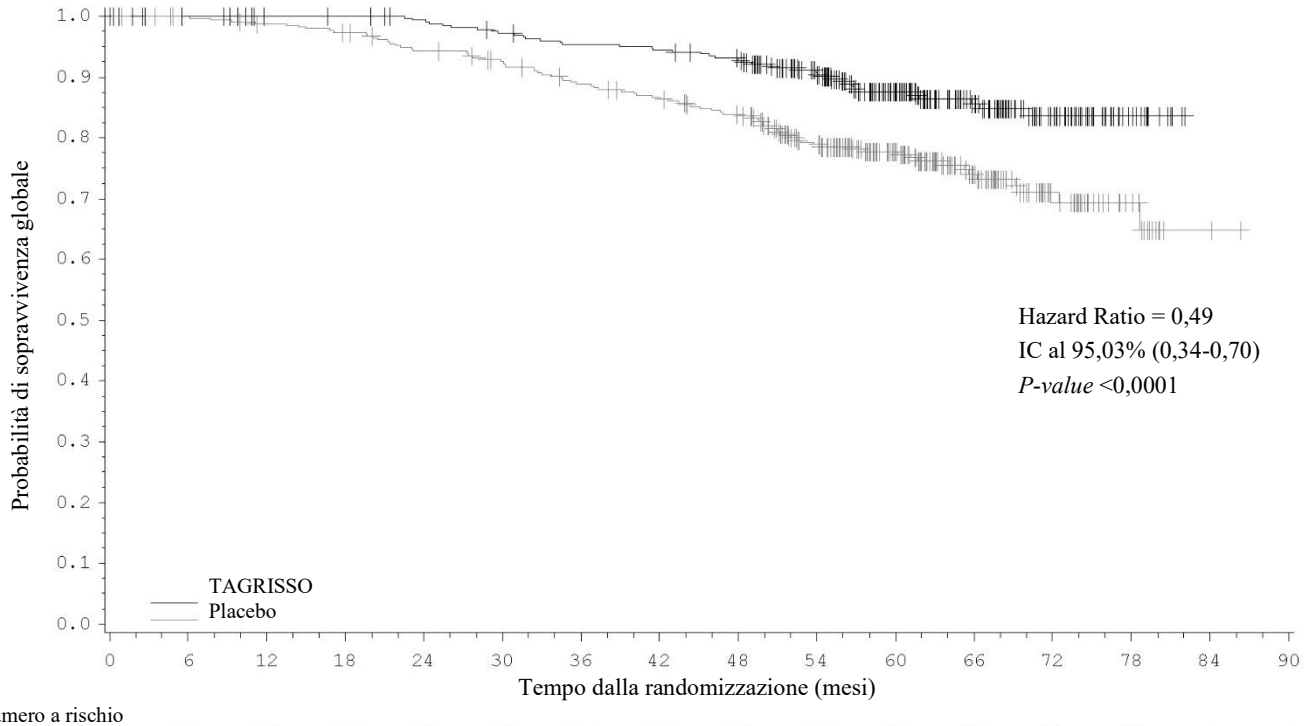
Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti in stadio II-IIIA



Numero a rischio															
TAGRISSO	233	229	224	224	221	214	208	205	200	170	115	69	33	9	0	0
Placebo	237	232	226	221	210	202	190	182	171	138	94	53	25	8	2	0

\+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti in stadio IB-IIIA (popolazione totale)



\+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio

Un'analisi esploratoria della DFS nel SNC (tempo alla recidiva nel SNC o al decesso) dei pazienti trattati con TAGRISSO rispetto ai pazienti trattati con placebo ha evidenziato un HR di 0,18 (IC al 95%: 0,10-0,33; p <0,0001) per la popolazione totale (in stadio IB-IIIA).

Esiti riferiti dai pazienti

La qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQL) nello studio ADAURA è stata valutata usando il questionario breve (36) sullo stato di salute "*Short Form Health Survey*" versione 2 (SF-36v2). Il questionario SF-36v2 è stato somministrato a 12 settimane, a 24 settimane e successivamente ogni 24 settimane rispetto alla randomizzazione fino al completamento o all'interruzione del trattamento. In generale, l'HRQL è stata mantenuta in entrambi i gruppi fino a 30 mesi, con almeno il 70% dei pazienti nella popolazione in stadio II-IIIA che non ha subito un deterioramento clinicamente significativo della componente fisica del questionario SF-36 né il decesso (70% vs 76% per TAGRISSO vs placebo) o un deterioramento clinicamente significativo della componente mentale del questionario SF-36 né il decesso (70% vs 71% per TAGRISSO vs placebo).

NSCLC localmente avanzato, non resecabile, positivo per la mutazione di EGFR - LAURA

L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO per il trattamento di pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile, positivo per la mutazione di EGFR, che non sono progrediti durante o dopo chemioradioterapia definitiva a base di platino, sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (LAURA). I pazienti dovevano ricevere un regime di chemioradioterapia concomitante (*Concurrent ChemoRadiation Therapy* - CCRT) o di chemioradioterapia sequenziale (*Sequential ChemoRadiation Therapy* - SCRT), in cui almeno 2 cicli o 5 dosi settimanali di chemioterapia a base di platino e una dose totale di radiazioni di 60 Gy ±10% (da 54 Gy a 66 Gy), dovevano essere completati ≤6 settimane prima della randomizzazione. I campioni di

tessuto tumorale dei pazienti dovevano presentare una delezione dell'esone 19 o la mutazione L858R dell'esone 21 di EGFR, identificate tramite test centrale o locale utilizzando un test certificato/approvato.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere TAGRISSO 80 mg per via orale una volta al giorno (n=143) o placebo (n=73). La randomizzazione è stata stratificata in base alla strategia di chemioradioterapia precedente (CCRT vs SCRT), alla stadiazione del tumore prima della chemioradioterapia (IIIA vs IIIB/IIIC) e alla coorte cinese. I pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento dello studio fino all'intolleranza alla terapia o alla progressione confermata della malattia. Il passaggio da placebo a TAGRISSO era consentito in caso di progressione della malattia.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata tramite revisione centrale indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review* - BICR). Ulteriori endpoint di efficacia includevano la OS e la PFS del sistema nervoso centrale, valutate dal neuroradiologo tramite BICR.

Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione totale dello studio al basale erano: età mediana 63 anni (range 36-84 anni), ≥75 anni (13%), sesso femminile (61%), asiatici (82%), caucasici (14%), soggetti che non hanno mai fumato (70%). Il *performance status* secondo WHO al basale era pari a 0 (51%) o 1 (49%); il 35% dei pazienti aveva un NSCLC in stadio IIIA, il 49% dei pazienti aveva uno stadio IIIB e il 16% dei pazienti aveva uno stadio IIIC. Per quanto riguarda lo stato di mutazione dell'EGFR, il 54% presentava delezioni dell'esone 19 e il 45% mutazioni dell'esone 21 L858R. Prima della randomizzazione, l'89% dei pazienti aveva ricevuto CCRT e l'11% SCRT. Tutti i pazienti avevano ricevuto chemioterapia a base di platino (55% a base di carboplatino e 44% a base di cisplatino). La dose totale mediana di radiazioni è stata di 60 Gy per i pazienti di entrambi i bracci.

Il trattamento con TAGRISSO dopo la chemioradioterapia a base di platino ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto al placebo (maturità del 56%; HR=0,16; IC al 95%: 0,10-0,24; P<0,001, mediana 39,1 mesi e 5,6 mesi, rispettivamente).

Come da protocollo, tutti i pazienti sono stati sottoposti a scansioni cerebrali con risonanza magnetica per immagini (RMI) al basale e tutti i pazienti, tranne uno, hanno programmato scansioni cerebrali RMI durante il trattamento. Nel braccio TAGRISSO, rispetto al braccio placebo, una percentuale inferiore di pazienti ha presentato nuove lesioni del sistema nervoso centrale all'esame del neuroradiologo (17/143 [12%] vs. 26/73 [36%], rispettivamente).

Al momento dell'analisi *ad interim* di OS (DCO: 05 gennaio 2024), la significatività statistica non è stata raggiunta. Cinquanta dei 62 pazienti (80,6%) del braccio placebo sono stati trattati con TAGRISSO dopo la progressione della malattia confermata tramite BICR.

I risultati di efficacia dello studio LAURA sono riassunti nella Tabella 4, mentre la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 5.

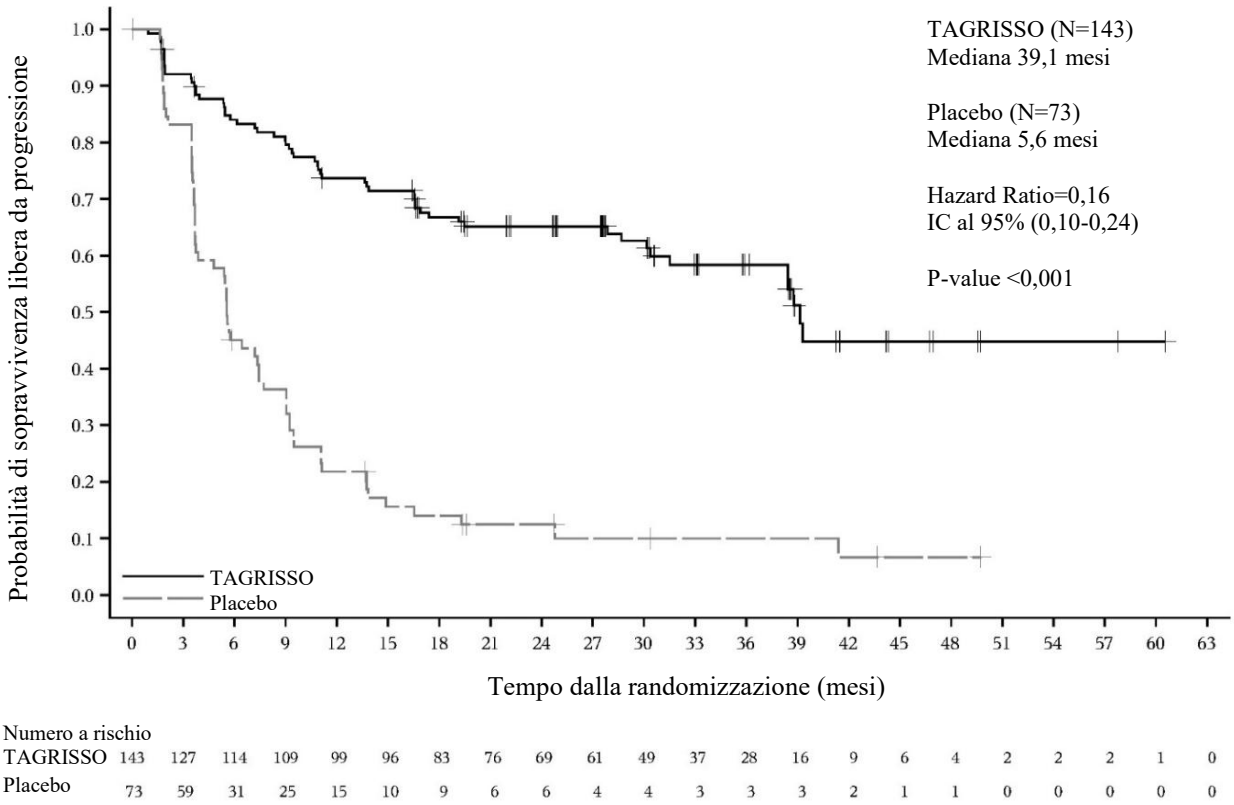
Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio LAURA

Parametri di efficacia	**TAGRISSO (N=143)**	**Placebo (N=73)**
Sopravvivenza libera da progressione[a]		
Numero (%) di eventi	57 (40)	63 (86)
PFS mediana, mesi (IC al 95%)	39,1 (31,5-NC)	5,6 (3,7-7,4)

Parametri di efficacia	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,16 (0,10-0,24); P<0,001	
Sopravvivenza globale		
Numero (%) di decessi	28 (20)	15 (21)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	54,0 (46,5-NC)	NC (42,1-NC)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,81 (0,42-1,56); P=0,530[a]	

HR=Hazard ratio; IC=Intervallo di confidenza, NC=Non calcolabile
Risultati della PFS valutati tramite BICR.
La durata mediana del *follow-up* per la PFS in tutti i pazienti è stata di 22,0 mesi nel braccio TAGRISSO e di 5,6 mesi nel braccio placebo.
[a] Aggiustato per un'analisi *ad interim* (20% di maturità), era necessario un *p-value* <0,000036 per raggiungere la significatività statistica.

Figura 5. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata tramite BICR nello studio LAURA



Numero a rischio

TAGRISSO	143	127	114	109	99	96	83	76	69	61	49	37	28	16	9	6	4	2	2	2	1	0
Placebo	73	59	31	25	15	10	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0

+Pazienti censurati
I valori alla base della figura indicano il numero di pazienti a rischio

Pazienti precedentemente non trattati con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione di EGFR

FLAURA – Monoterapia

L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO per il trattamento dei pazienti con NSCLC positivo per la mutazione di EGFR, localmente avanzato, non suscettibile di intervento chirurgico o radioterapia curativi, o metastatico che non avevano ricevuto in precedenza un trattamento sistemico per malattia avanzata, sono state dimostrate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato verso farmaco attivo (FLAURA). I campioni di tessuto tumorale dei pazienti dovevano presentare una delle due mutazioni comuni di EGFR associate notoriamente alla sensibilità a EGFR TKI (Ex19del o L858R), identificate tramite test locale o centrale.

I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere TAGRISSO (n=279, 80 mg per via orale una volta al giorno) o un EGFR TKI di confronto (n=277; 250 mg di gefitinib per via orale una volta al giorno o 150 mg di erlotinib per via orale una volta al giorno). La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di mutazione di EGFR (Ex19del o L858R) e all'etnia (asiatica o non asiatica). I pazienti sono stati sottoposti alla terapia in studio fino ad intolleranza alla terapia, o fintanto che lo sperimentatore non ha determinato che il paziente non traeva più beneficio clinico. Per i pazienti trattati con EGFR TKI di confronto, è stato consentito un *crossover* al trattamento con TAGRISSO in aperto dopo la progressione della malattia, a condizione che i campioni tumorali risultassero positivi per la mutazione T790M. L'endpoint primario di efficacia è stato la PFS valutata dallo sperimentatore.

Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione totale in studio al basale erano: età mediana 64 anni (range 26-93 anni), anni ≥ 75 (14%), sesso femminile (63%), caucasici (36%), asiatici (62%), soggetti che non hanno mai fumato (64%), *performance status* WHO pari a 0 o 1 (100%), malattia ossea metastatica (36%), metastasi viscerali extra-toraciche (35%), metastasi del SNC (21%, identificate come lesione al SNC al basale, anamnesi medica, e/o precedente intervento chirurgico, e/o precedente radioterapia per metastasi del SNC).

TAGRISSO ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo della PFS rispetto all'EGFR TKI di confronto (mediana 18,9 mesi e 10,2 mesi, rispettivamente; HR=0,46; IC al 95%: 0,37-0,57; P< 0,0001). I risultati di efficacia dallo studio FLAURA in base alla valutazione dello sperimentatore sono riassunti nella Tabella 5, e la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 6. L'analisi finale di OS, (58% di maturità), ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo con un HR pari a 0,799 (IC al 95,05%: 0,641-0,997) e un tempo di sopravvivenza mediano più lungo con un miglioramento clinicamente rilevante nei pazienti randomizzati al trattamento con TAGRISSO rispetto all'EGFR TKI di confronto (Tabella 5 e Figura 7). Una percentuale superiore di pazienti trattati con TAGRISSO era viva a 12, 18, 24 e 36 mesi (89%, 81%, 74% e 54% rispettivamente), rispetto ai pazienti trattati con EGFR TKI di confronto (83%, 71%, 59% e 44% rispettivamente). L'analisi degli endpoint post-progressione ha dimostrato che il beneficio in termini di PFS è stato mantenuto nelle successive linee di terapia.

Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio FLAURA in base alla valutazione dello sperimentatore

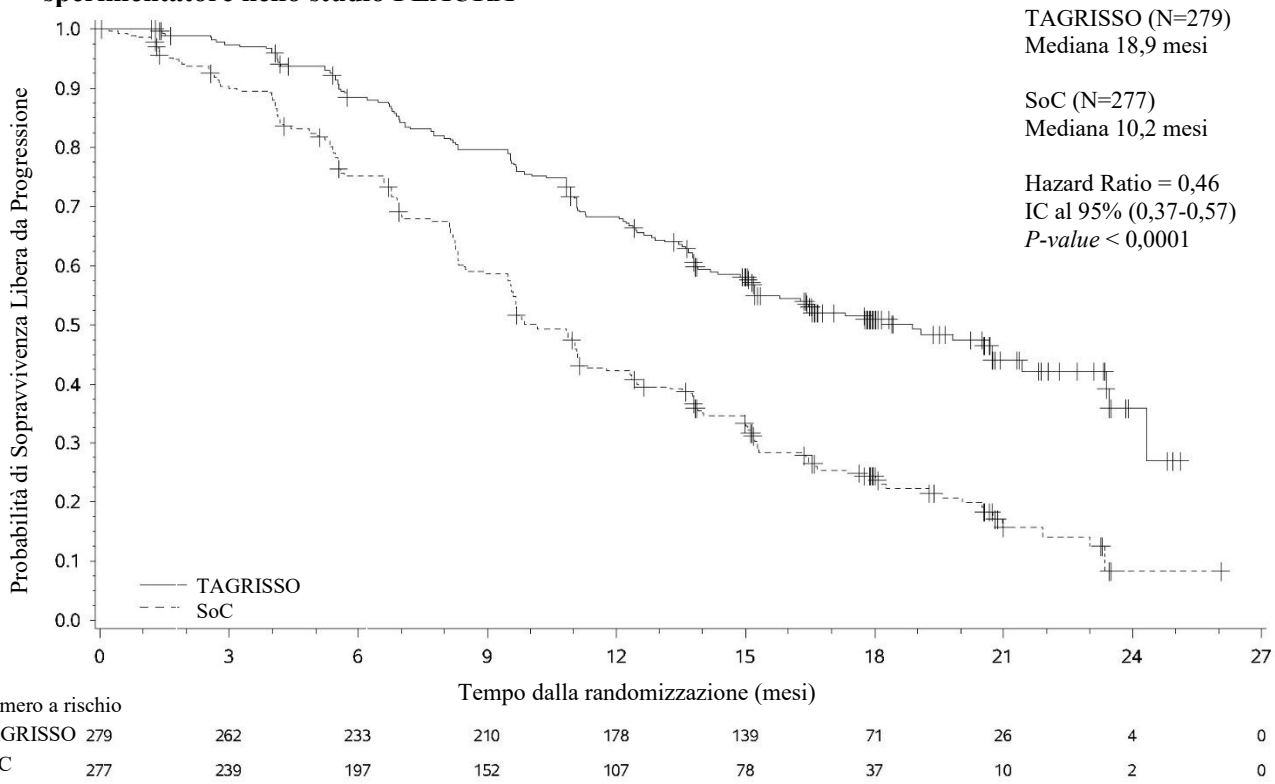
Parametro di efficacia	**TAGRISSO (N=279)**	**EGFR TKI di confronto (gefitinib o erlotinib) (N=277)**
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (62% di maturità)	136 (49)	206 (74)

Parametro di efficacia	**TAGRISSO (N=279)**	**EGFR TKI di confronto (gefitinib o erlotinib) (N=277)**
PFS mediana, mesi (IC al 95%)	18,9 (15,2-21,4)	10,2 (9,6-11,1)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,46 (0,37-0,57); P<0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi, (58% di maturità)	155 (56)	166 (60)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	38,6 (34,5-41,8)	31,8 (26,6-36,0)
HR (IC al 95,05%); *P-value*	0,799 (0,641-0,997); P=0,0462[a]	
Tasso di risposta obiettiva[*b]		
Numero di risposte (n), Tasso di risposta (IC al 95%)	223 80% (75-85)	210 76% (70-81)
Odds ratio (IC al 95%); *P-value*	1,3 (0,9-1,9); P=0,2421	
Durata della risposta (DoR)[*]		
DoR mediana, mesi (IC al 95%)	17,2 (13,8-22,0)	8,5 (7,3-9,8)
Seconda PFS dopo l'inizio della prima terapia successiva (PFS2)		
Numero di pazienti con seconda progressione (%)	73 (26)	106 (38)
PFS2 mediana, mesi (IC al 95%)	NC (23,7-NC)	20,0 (18,0-NC)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,58 (0,44-0,78); P=0,0004	
Tempo dalla randomizzazione al primo trattamento successivo o al decesso (TFST)		
Numero di pazienti sottoposti al primo trattamento successivo o deceduti (%)	115 (41)	175 (63)
TFST mediano, mesi (IC al 95%)	23,5 (22,0-NC)	13,8 (12,3-15,7)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,51 (0,40-0,64); P< 0,0001	
Tempo dalla randomizzazione al secondo trattamento successivo o al decesso (TSST)		
Numero di pazienti sottoposti al secondo trattamento successivo o deceduti (%)	75 (27)	110 (40)
TSST mediano, mesi (IC al 95%)	NC (NC-NC)	25,9 (20,0-NC)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,60 (0,45-0,80); P=0,0005	

HR=Hazard Ratio; IC=Intervallo di confidenza, NC=Non calcolabile
I risultati di PFS, ORR (*objective response rate*), DoR (*duration of response*) e PFS2 sono basati sulla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RECIST.

[*]Basati su una risposta non confermata.
Il tempo di follow-up mediano è stato pari a 15,0 mesi per i pazienti trattati con TAGRISSO e a 9,7 mesi per i pazienti che hanno ricevuto EGFR TKI di confronto.
Il tempo di follow-up mediano per la sopravvivenza è stato pari a 35,8 mesi per i pazienti trattati con TAGRISSO e a 27,0 mesi per i pazienti che hanno ricevuto EGFR TKI di confronto.
I risultati di PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST (*time to first subsequent therapy)* e TSST (*time to second subsequent therapy)* provengono dal DCO del 12 giugno 2017. I risultati di OS provengono dal DCO del 25 giugno 2019.
Un HR < 1 risulta a favore di TAGRISSO, un *Odds ratio* > 1 risulta a favore di TAGRISSO.
[a] Aggiustato per un'analisi ad interim (25% di maturità), è stato necessario un *p-value* < 0,0495 per raggiungere la significatività statistica.
[b] I risultati di ORR secondo BICR sono stati consistenti con i risultati riportati dalla valutazione dello sperimentatore; la ORR valutata tramite BICR è stata 78% (IC al 95%: 73-83) per TAGRISSO e 70% (IC al 95%: 65-76) con EGFR TKI di confronto.

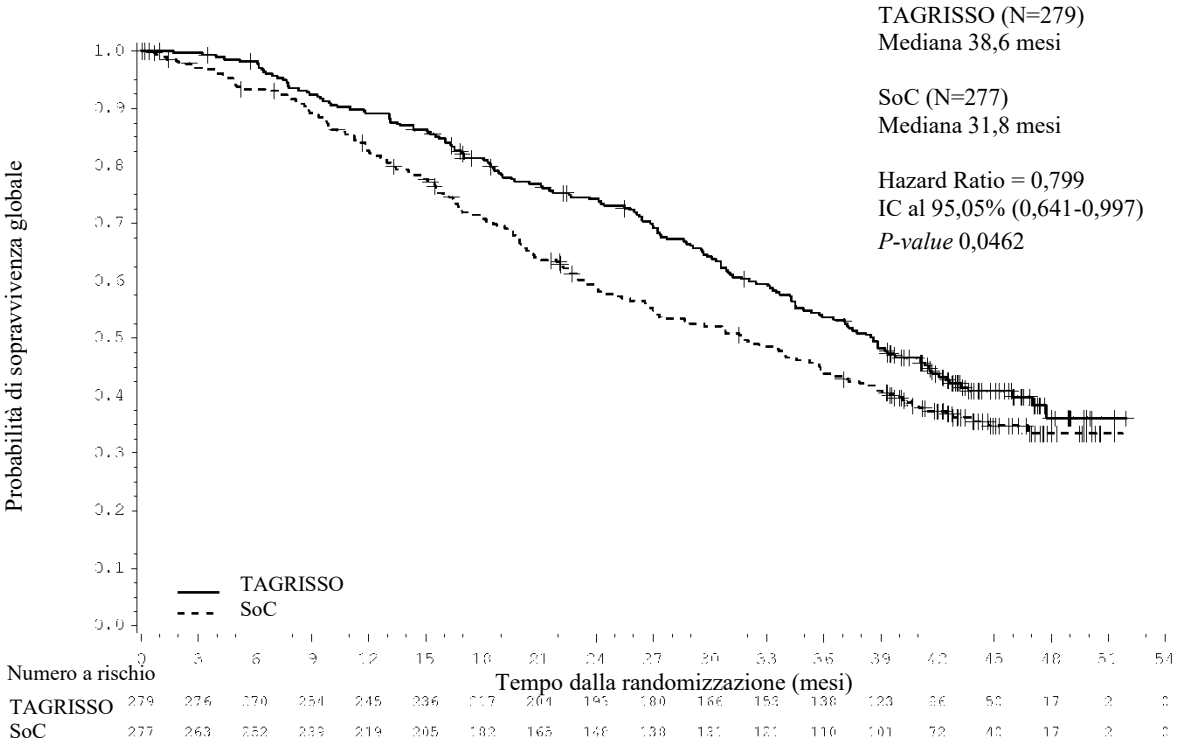
Figura 6. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nello studio FLAURA



Numero a rischio										
TAGRISSO	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
SoC	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio.

Figura 7. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio FLAURA



+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio.

Il beneficio in PFS di TAGRISSO rispetto a EGFR TKI di confronto è risultato consistente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, fra cui etnia, età, sesso, anamnesi relativa al fumo di sigaretta, stato delle metastasi del SNC al momento dell'arruolamento nello studio e tipo di mutazione dell'EGFR (delezione dell'esone 19 o L858R).

Dati di efficacia sulle metastasi del SNC nello studio FLAURA

I pazienti con metastasi del SNC, che non hanno richiesto un trattamento con steroidi e con uno stato neurologico stabile per almeno due settimane dopo il completamento della terapia definitiva e della somministrazione di steroidi, erano eleggibili per essere randomizzati nello studio FLAURA. Dei 556 pazienti, 200 pazienti disponevano di scansioni cerebrali al basale. Una valutazione secondo una Revisione Centrale Indipendente in Cieco (*Blinded Independent Central Review* - BICR) di queste scansioni ha individuato un sottogruppo di 128/556 (23%) pazienti con metastasi del SNC e questi dati sono riassunti nella Tabella 6. L'efficacia a livello del SNC secondo i criteri RECIST v1.1 usati nello studio FLAURA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di PFS a livello del SNC (HR=0,48; IC al 95%: 0,26-0,86; P=0,014).

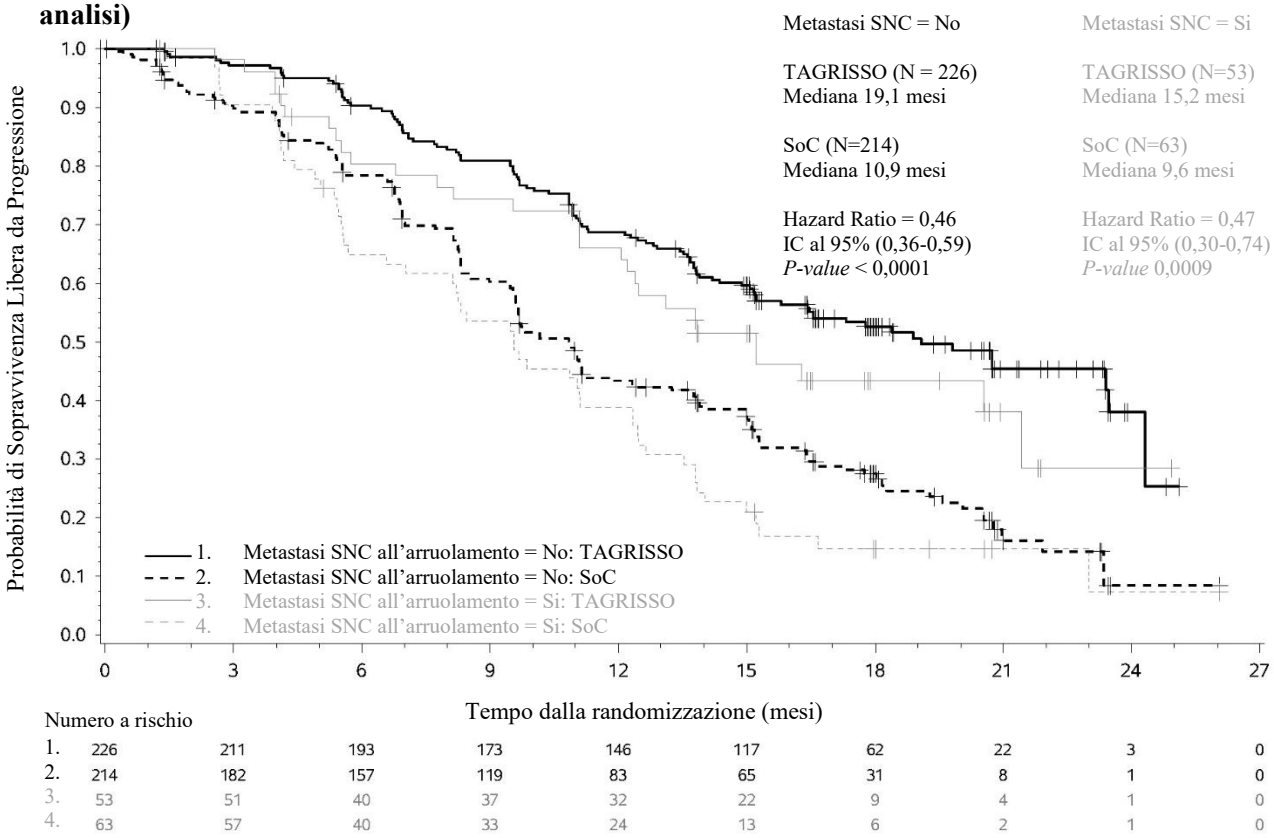
Tabella 6. Efficacia sul SNC secondo BICR nei pazienti con metastasi del SNC rilevate alla scansione cerebrale basale nello studio FLAURA

Parametro di efficacia	**TAGRISSO N=61**	**EGFR TKI di confronto (gefitinib o erlotinib) N=67**
Sopravvivenza libera da progressione a livello del SNC[a]		
Numero di eventi (%)	18 (30)	30 (45)
PFS mediana a livello del SNC, mesi (IC al 95%)	NC (16,5-NC)	13,9 (8,3-NC)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,48 (0,26-0,86); P=0,014	
Pazienti liberi da progressione a livello del SNC e vivi a 6 mesi (%) (IC al 95%)	87 (74-94)	71 (57-81)
Pazienti liberi da progressione a livello del SNC e vivi a 12 mesi (%) (IC al 95%)	77 (62-86)	56 (42-68)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervallo di Confidenza, NC=Non Calcolabile
Un HR < 1 risulta a favore di TAGRISSO, un *Odds ratio* > 1 risulta a favore di TAGRISSO.
[a] PFS a livello del SNC determinata secondo i criteri RECIST v1.1 tramite BICR del SNC (lesioni del SNC misurabili e non misurabili alla visita basale secondo BICR) n=61 per TAGRISSO e n=67 per EGFR TKI di confronto; le risposte non sono confermate.

Un sottogruppo di PFS pre-specificato, basato sullo stato di metastasi del SNC (identificate come lesione del SNC al basale, anamnesi medica, e/o intervento chirurgico precedente e/o radioterapia precedente per metastasi del SNC) al momento dell'arruolamento nello studio, è stato identificato nello studio FLAURA ed è mostrato nella Figura 8. A prescindere dallo stato delle lesioni del SNC rilevato al reclutamento nello studio, i pazienti nel braccio di trattamento con TAGRISSO hanno dimostrato un beneficio in termini di efficacia rispetto a quelli nel braccio di trattamento con EGFR TKI di confronto ed è stato riscontrato un numero minore di pazienti con nuove lesioni del SNC nel braccio di trattamento con TAGRISSO rispetto al braccio con EGFR TKI di confronto (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] *versus* EGFR TKI di confronto, 34/277 [12,3%]). Nel sottogruppo dei pazienti senza lesioni del SNC al basale, è stato riscontrato un numero minore di pazienti con nuove lesioni del SNC nel braccio di trattamento con TAGRISSO rispetto al braccio di trattamento con EGFR TKI di confronto (rispettivamente, 7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%]).

Figura 8. PFS globale secondo la valutazione dello sperimentatore nello studio FLAURA in base allo stato delle metastasi del SNC all'arruolamento, curve di Kaplan-Meier (set completo di analisi)



Numero a rischio										
1.	226	211	193	173	146	117	62	22	3	0
2.	214	182	157	119	83	65	31	8	1	0
3.	53	51	40	37	32	22	9	4	1	0
4.	63	57	40	33	24	13	6	2	1	0

+ Pazienti censurati.
I valori alla base della figura indicano il numero di soggetti a rischio.

Esiti riferiti dai pazienti

I dati riguardanti i sintomi riferiti dai pazienti e la HRQL sono stati raccolti su supporto elettronico utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30 e il relativo modulo sul tumore al polmone (EORTC QLQ-LC13). Il questionario LC13 è stato somministrato inizialmente una volta alla settimana per le prime 6 settimane, poi ogni 3 settimane prima e dopo progressione. Il C30 è stato valutato ogni 6 settimane prima e dopo progressione. Al basale non sono state riscontrate differenze nei sintomi riferiti dai pazienti, nella funzionalità o nel HRQL tra i bracci di trattamento con TAGRISSO e EGFR TKI di confronto (gefitinib o erlotinib). L'aderenza al trattamento rilevata nel corso dei primi 9 mesi è risultata generalmente alta (≥ 70%) e simile in entrambi i bracci di trattamento.

Analisi dei sintomi chiave del tumore al polmone

I dati raccolti a partire dal basale fino al 9°mese hanno dimostrato miglioramenti simili nei gruppi di trattamento con TAGRISSO ed EGFR TKI di confronto per i cinque sintomi PRO (*patient reported outcome*) primari pre-specificati (tosse, dispnea, dolore toracico, stanchezza e perdita di appetito) e il miglioramento della tosse ha raggiunto il *cut-off* stabilito clinicamente rilevante. Fino al 9 mese non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nei sintomi riferiti dai pazienti tra i gruppi di trattamento con TAGRISSO ed EGFR TKI di confronto (secondo quanto valutato in base a una differenza ≥ 10 punti).

Analisi del miglioramento della HRQL e della funzionalità fisica

Entrambi i gruppi hanno riportato miglioramenti simili nella maggior parte dei domini relativi alla funzionalità e dello stato di salute generale/HRQL, indicando che lo stato di salute globale dei pazienti

risultava migliorato. Fino al 9° mese non sono state riscontrate differenze clinicamente significative tra i gruppi di trattamento con TAGRISSO ed EGFR TKI di confronto in termini di funzionalità o HRQL.

FLAURA2 – Terapia di associazione

L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino per il trattamento di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione di EGFR, che non avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico per la malattia avanzata, sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in aperto, controllato verso farmaco attivo (FLAURA2). I campioni di tessuto tumorale dei pazienti dovevano presentare una delle due mutazioni comuni di EGFR associate notoriamente alla sensibilità a EGFR TKI (Ex19del o L858R), identificate tramite test locale o centrale.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei seguenti bracci di trattamento:

- TAGRISSO (80 mg) per via orale una volta al giorno con pemetrexed (500 mg/m^2) e cisplatino (75 mg/m^2) o carboplatino (AUC5) a scelta dello sperimentatore, somministrato per via endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni per 4 cicli, seguito da TAGRISSO (80 mg) per via orale una volta al giorno e pemetrexed (500 mg/m^2) somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane (n=279)
- TAGRISSO (80 mg) per via orale una volta al giorno (n=278)

La randomizzazione è stata stratificata per etnia (cinese/asiatica, non cinese/asiatica o non asiatica), *performance status* WHO (0 o 1) e metodo di analisi dei tessuti (centrale o locale). I pazienti hanno ricevuto la terapia dello studio fino a intolleranza alla terapia, o fino a quando lo sperimentatore ha stabilito che il paziente non stava più riscontrando beneficio clinico.

L'endpoint primario di efficacia è stato la PFS valutata dallo sperimentatore secondo RECIST 1.1 e l'endpoint secondario principale di efficacia è stato l'OS.

Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione complessiva dello studio al basale erano: età mediana 61 anni (intervallo 26-85 anni), età ≥ 75 anni (8%), sesso femminile (61%), asiatici (64%), bianchi (28%), soggetti che non hanno mai fumato (66%). Il *performance status* WHO al basale era 0 (37%) o 1 (63%); il 98,7% presentava prevalentemente istologia di adenocarcinoma. Dei pazienti che avevano una malattia metastatica, il 49% aveva una malattia ossea metastatica, il 53% aveva metastasi extratoraciche e il 20% aveva metastasi epatiche. Il quarantuno percento (41%) dei pazienti presentava metastasi al SNC (identificate dallo sperimentatore sulla base del sito della lesione del SNC al basale, anamnesi medica e/o precedente intervento chirurgico e/o precedente radioterapia per metastasi del SNC). Per quanto riguarda il tipo di mutazione EGFR del tumore alla randomizzazione, il 60,5% erano delezioni dell'esone 19 e il 38,2% erano esone 21 L858R; lo 0,7% dei pazienti presentava tumori sia con delezioni dell'esone 19 sia esone 21 L858R.

TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto a TAGRISSO in monoterapia. Il beneficio in termini di PFS è stato coerente in tutti i sottogruppi analizzati. L'analisi finale della sopravvivenza globale (OS) ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale nei pazienti randomizzati al trattamento con TAGRISSO in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino rispetto alla monoterapia con TAGRISSO

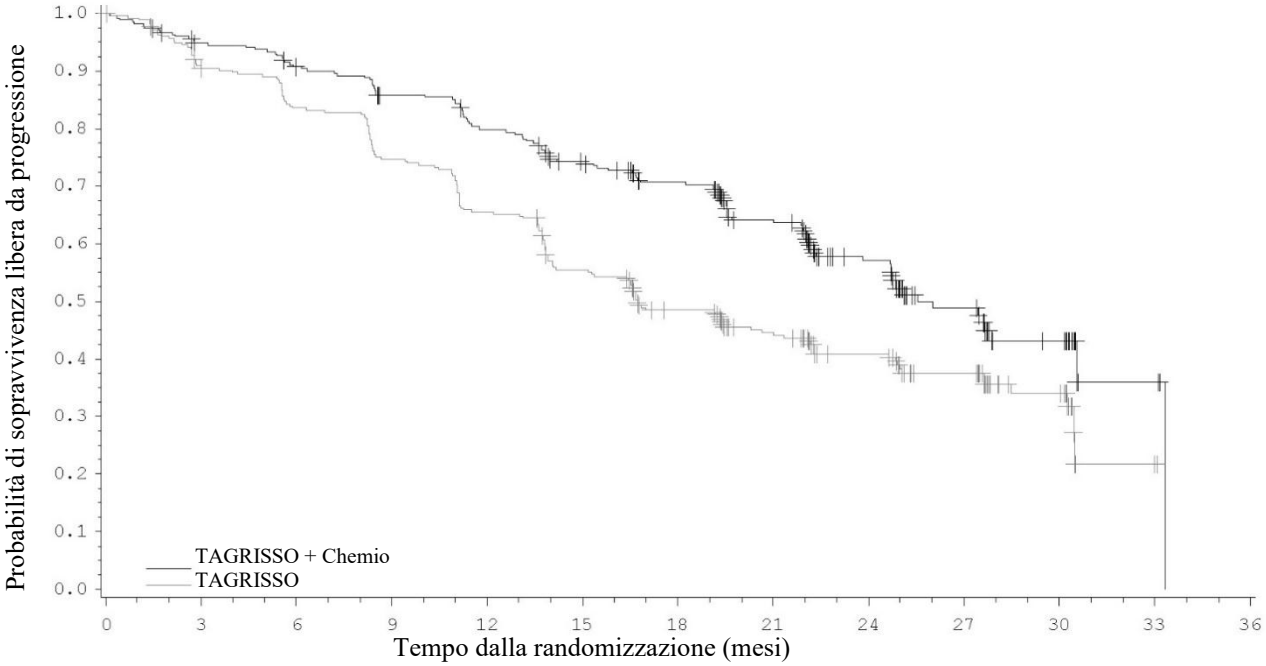
I risultati di efficacia di FLAURA2 in base alla valutazione dello sperimentatore sono riassunti nella Tabella 7, la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 9 e la curva di Kaplan-Meier per l'OS è mostrata nella Figura 10.

Tabella 7. Risultati di efficacia di FLAURA2 in base alla valutazione dello sperimentatore

Parametro di efficacia	**TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino (N=279)**	**TAGRISSO (N=278)**
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero (%) di eventi	120 (43)	166 (60)
PFS mediana, mesi (IC 95%)[a]	25,5 (24,7-NC)	16,7 (14,1-21,3)
HR (IC 95%); *P-value*	0,62 (0,49-0,79); P< 0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero (%) di decessi	144 (52)	171 (62)
OS mediana, mesi (IC 95%)	47,5 (41,0-NC)	37,6 (33,2-43,2)
HR (IC 95%); *P-value*	0,77 (0,61-0,96); P=0,0202[b]	

HR=Hazard Ratio; CI=Intervallo di Confidenza, NC=Non Calcolabile
PFS basata sulla valutazione RECIST dello sperimentatore.
Il tempo mediano di follow-up per la PFS in tutti i pazienti è stato di 19,5 mesi nel braccio TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino e di 16,5 mesi nel braccio TAGRISSO in monoterapia.
I risultati della PFS si riferiscono al DCO del 03 aprile 2023 (51% di maturità). I risultati OS si riferiscono al DCO del 12 giugno 2025 (57% di maturità).
[a] I risultati di PFS tramite BICR erano coerenti con quelli riportati tramite la valutazione dello sperimentatore.
[b] Tenendo conto delle analisi intermedie, per ottenere la significatività statistica nell'analisi finale della sopravvivenza globale è stato necessario un valore di p <0,04953.

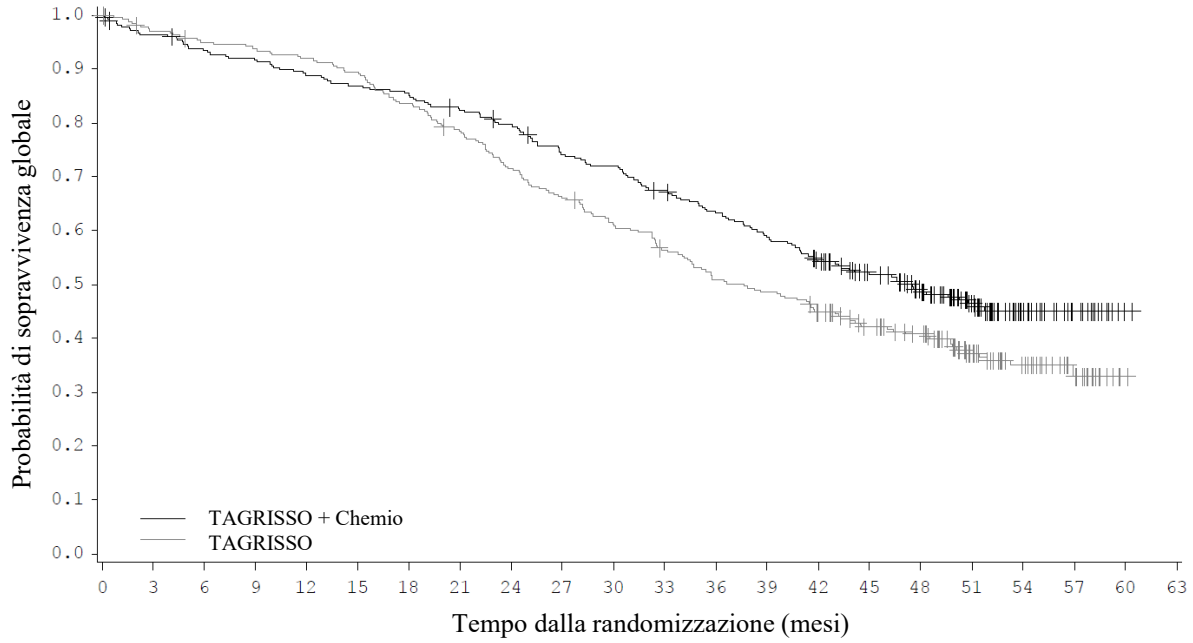
Figura 9. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nello studio FLAURA2



Numero a rischio													
TAGRISSO + Chemio	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
TAGRISSO	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

+ Pazienti censurati.
Chemio = chemioterapia a base di pemetrexed e platino.
I valori alla base della figura indicano il numero di pazienti a rischio.

Figura 10. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio FLAURA2



Numero a rischio																					
TAGRISSO + Chemio	279	267	258	253	245	240	236	226	218	202	196	183	170	158	143	123	105	71	36	16	1	0
TAGRISSO	278	267	260	257	252	245	229	214	195	180	165	152	137	131	118	103	93	61	38	16	1	0

+ Pazienti censurati.
Chemio = pemetrexed e chemioterapia a base di platino.
I valori alla base della figura indicano il numero di pazienti a rischio.

Dati sull'efficacia sulle metastasi del SNC nello studio FLAURA2

I pazienti con metastasi asintomatiche del SNC che non richiedevano steroidi e con stato neurologico stabile per almeno due settimane dopo il completamento della terapia definitiva e steroidi erano eleggibili per essere randomizzati nello studio FLAURA2. Tutti i pazienti avevano scansioni cerebrali al basale disponibili. Una valutazione tramite BICR, utilizzando RECIST modificato, di queste scansioni ha portato a identificare un sottogruppo di 222/557 (40%) pazienti con lesioni misurabili e/o non misurabili del SNC (cFAS) e un ulteriore sottogruppo di 78/557 (14%) pazienti con lesioni misurabili del SNC (cEFR). Sulla base di un'analisi esploratoria, il tasso di risposta del SNC è stato > 65% in entrambi i bracci di trattamento con un tasso di risposta completa più elevato nel braccio TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino (59,3% dei pazienti) rispetto al braccio TAGRISSO in monoterapia (43,3% di pazienti). La DoR mediana non è stata raggiunta nel braccio TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino ed è stata di 26,2 mesi nel braccio TAGRISSO in monoterapia. Nel sottogruppo cEFR, il 47,5% dei pazienti nel braccio TAGRISSO con pemetrexed e chemioterapia a base di platino ha avuto una risposta completa del SNC rispetto al 15,8% dei pazienti nel braccio TAGRISSO in monoterapia.

Pazienti con NSCLC positivo per la mutazione T790M pretrattati - AURA3

L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO per il trattamento di pazienti con NSCLC che presenta mutazione T790M localmente avanzato o metastatico la cui malattia è progredita durante o dopo una terapia con un EGFR TKI, è stata dimostrata in uno studio di Fase 3 randomizzato, in aperto, con controllo attivo (AURA3). Tutti i pazienti dovevano avere NSCLC positivo per la mutazione T790M dell'EGFR identificata tramite il test di mutazione dell'EGFR cobas eseguito in un laboratorio centrale prima della randomizzazione. Lo stato della mutazione T790M è stato inoltre valutato usando ctDNA estratto da un campione di plasma prelevato durante lo screening. L'esito primario di efficacia è stato la PFS valutata dallo sperimentatore. Valutazioni di efficacia aggiuntive includevano ORR, DoR e OS valutate dallo sperimentatore.

I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 (TAGRISSO: doppietta chemioterapica a base di platino) a ricevere TAGRISSO (n=279) o doppietta chemioterapica a base di platino (n=140). La randomizzazione è stata stratificata per etnia (asiatica e non asiatica). I pazienti nel braccio TAGRISSO hanno ricevuto TAGRISSO 80 mg per via orale una volta al giorno fino ad intolleranza alla terapia, o fintanto che lo sperimentatore non ha determinato che il paziente non traeva più beneficio clinico. Il regime chemioterapico consisteva in pemetrexed 500 mg/m^2 con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m^2 con cisplatino 75 mg/m^2 al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni fino a 6 cicli. I pazienti in cui la malattia non è progredita dopo quattro cicli di chemioterapia a base di platino potevano ricevere la terapia di mantenimento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m^2 al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni). Ai soggetti nel braccio chemioterapico che hanno avuto una progressione radiologica oggettiva (rilevata dallo sperimentatore e confermata da una revisione delle immagini centralizzata indipendente) è stata data l'opportunità di iniziare il trattamento con TAGRISSO.

Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione totale in studio al basale erano: età mediana 62, anni ≥ 75 (15%), sesso femminile (64%), caucasici (32%), asiatici (65%), soggetti che non hanno mai fumato (68%), *performance status* WHO pari a 0 o 1 (100%). Il cinquantaquattro percento (54%) dei pazienti avevano metastasi viscerali extra-toraciche, incluso il 34% con metastasi del SNC (identificate come lesione al SNC al basale, anamnesi medica, e/o precedente intervento chirurgico, e/o precedente radioterapia per metastasi del SNC) ed il 23% con metastasi al fegato. Il quarantadue percento (42%) dei pazienti aveva malattia metastatica ossea.

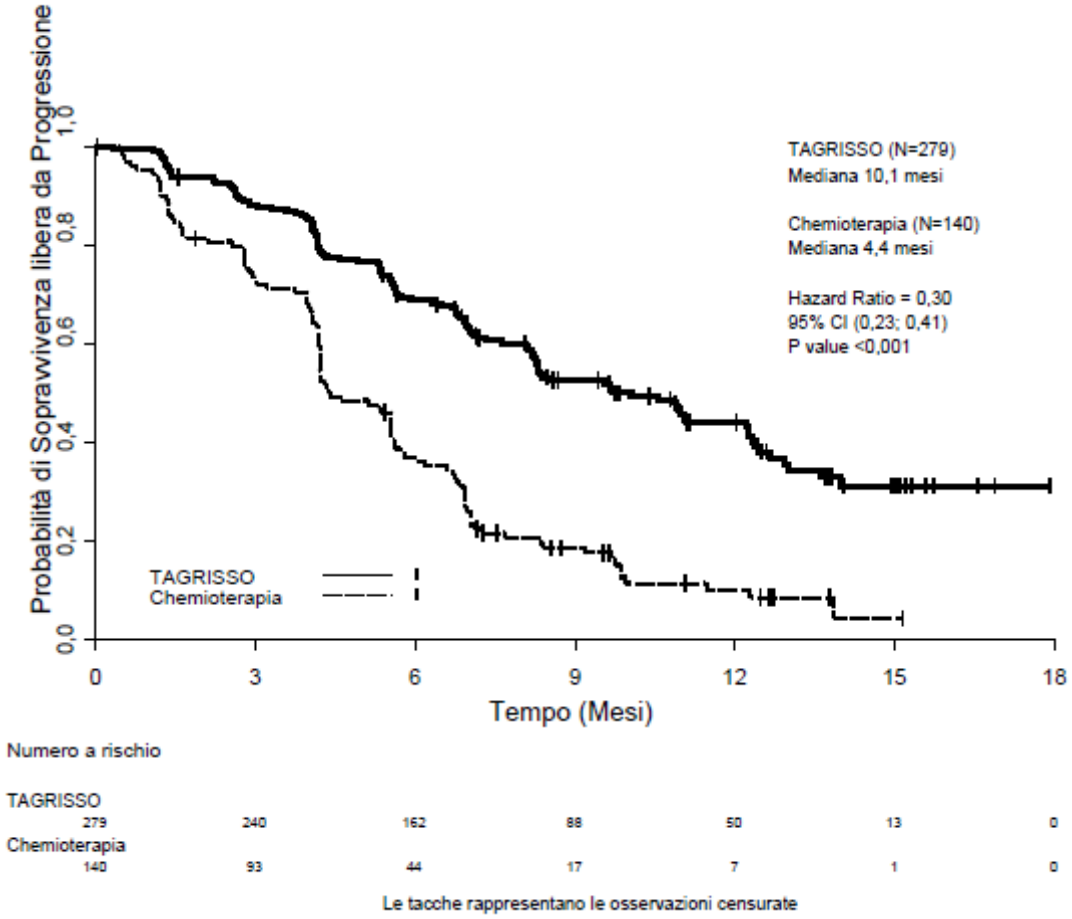
AURA3 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nei pazienti trattati con TAGRISSO rispetto alla chemioterapia. I risultati di efficacia dallo studio AURA3 in base alla valutazione dello sperimentatore sono riassunti nella Tabella 8, e le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono mostrate nella Figura 11. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i bracci di trattamento durante l'analisi finale di OS.

Tabella 8. Risultati di efficacia dello studio AURA3 in base alla valutazione dello sperimentatore

Parametro di efficacia	**TAGRISSO (N=279)**	**Chemioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=140)**
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (% di maturità)	140 (50)	110 (79)
PFS mediana, mesi (IC al 95%)	10,1 (8,3- 12,3)	4,4 (4,2-5,6)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,30 (0,23-0,41); P < 0,001	
Sopravvivenza globale (OS)[a]		
Numero di morti (% di maturità)	188 (67,4)	93 (66,4)
OS Mediana, mesi (IC al 95%)	26,8 (23,5-31,5)	22,5 (20,2-28,8)
HR (IC al 95,56%); *P-value*	0,87 (0,67-1,13); P=0,277	
Tasso di risposta obiettiva[b]		
Numero di risposte, tasso di risposta (IC al 95%)	197 71% (65-76)	44 31% (24-40)
Odds ratio (IC al 95%); *P-value*	5,4 (3,5-8,5); P < 0,001	
Durata della risposta (DoR)[b]		
DoR mediana, mesi (IC al 95%)	9,7 (8,3-11,6)	4,1 (3,0-5,6)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervallo di Confidenza; NC=Non Calcolabile; OS=Sopravvivenza Globale
Tutti i risultati relativi all'efficacia sono basati sulla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RECIST.
[a] L'analisi finale di OS è stata effettuata al 67% di maturità. L'IC per l'HR è stato aggiustato per precedenti analisi intermedie. L'analisi di OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del *crossover* (99 [71%] pazienti nel braccio chemioterapico hanno ricevuto successivamente il trattamento con osimertinib).
[b] I risultati di ORR e DoR riportati dalla valutazione dallo sperimentatore sono stati consistenti con i risultati riportati tramite BICR; la ORR valutata tramite BICR è stata 64,9% [IC al 95%: 59,0-70,5] per osimertinib e 34,3% [IC al 95%: 25,6-42,8] per la chemioterapia; la DoR valutata tramite BICR è stata di 11,2 mesi (IC al 95%: 8,3-NC) per osimertinib e 3,1 mesi (IC al 95%: 2,9-4,3) per la chemioterapia.

Figura 11. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nello studio AURA3



Un'analisi di sensibilità della PFS è stata valutata secondo BICR ed ha mostrato una PFS mediana di 11,0 mesi con TAGRISSO rispetto a 4,2 mesi con la chemioterapia. Questa analisi ha dimostrato un effetto del trattamento consistente (HR 0,28; IC al 95%: 0,20-0,38) con quello osservato con la valutazione dello sperimentatore.

Miglioramenti clinicamente significativi in termini di PFS con valori di HR inferiori a 0,50 a favore dei pazienti in trattamento con TAGRISSO rispetto ai pazienti in chemioterapia, sono stati osservati consistentemente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, che includono etnia, età, genere, fumo, tipo di mutazione EGFR (delezione dell'Esone 19 e L858R).

Dati di efficacia sulle metastasi del SNC nello studio AURA3

I pazienti con metastasi del SNC stabili e asintomatiche che non hanno richiesto un trattamento con steroidi per almeno 4 settimane prima dell'inizio dello studio sono stati eleggibili per essere randomizzati nello studio. Una valutazione BICR dell'efficacia sul SNC secondo i criteri RECIST v1.1 nel sottogruppo di 116/419 (28%) pazienti identificati per avere metastasi al SNC nel corso dello screening basale è riassunta nella Tabella 9.

Tabella 9. Efficacia sul SNC secondo BICR nei pazienti con metastasi del SNC rilevate alla scansione cerebrale basale nello studio AURA3

Parametro di efficacia	**TAGRISSO**	**Chemioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino)**
Tasso di risposta obiettiva SNC[a]		
Tasso di risposta SNC % (n/N) (IC al 95%)	70% (21/30) (51-85)	31% (5/16) (11%-59%)
Odds ratio (IC al 95%); *P-value*	5,1 (1,4-21); P=0,015	
Durata della risposta SNC[b]		
DoR mediana SNC, mesi (IC al 95%)	8,9 (4,3-NC)	5,7 (NC-NC)
Tasso di controllo di malattia SNC		
Tasso di controllo di malattia SNC % (n/N) (IC al 95%)	87% (65/75) (77-93)	68% (28/41) (52-82)
Odds ratio (IC al 95%); *P-value*	3 (1,2-7,9); P=0,021	
Sopravvivenza libera da progressione SNC[c]	N=75	N=41
Numero di eventi (% di maturità)	19 (25)	16 (39)
PFS mediana SNC, mesi (IC al 95%)	11,7 (10-NC)	5,6 (4,2-9,7)
HR (IC al 95%); *P-value*	0,32 (0,15-0,69); P=0,004	

[a] Tasso di Risposta Obiettiva SNC e Durata della Risposta determinate secondo i criteri RECIST v1.1 da BICR SNC nella popolazione valutabile per risposta (lesioni SNC misurabili al basale secondo BICR) n=30 per TAGRISSO e n=16 per Chemioterapia.

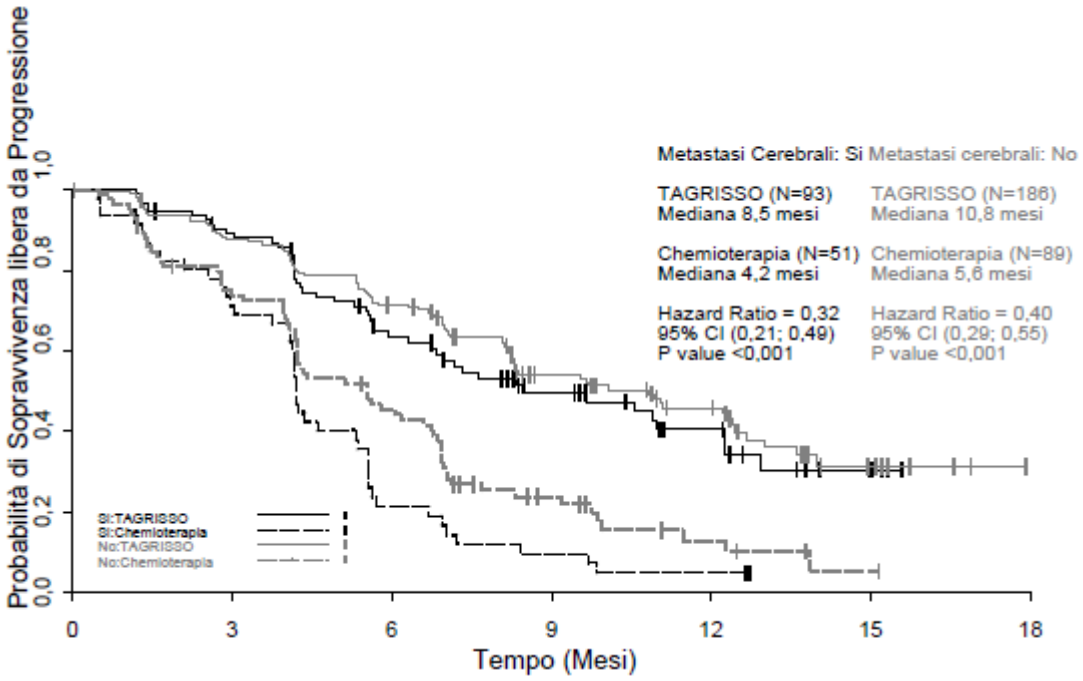
[b] Basato solo su pazienti con risposta; DoR definita come il tempo che intercorre dalla data di prima risposta documentata (risposta completa o risposta parziale) fino a progressione o morte; DCR definita come la proporzione di pazienti con risposta (risposta completa o risposta parziale), o malattia stabile ≥ 6 settimane.

[c] Sopravvivenza libera da progressione SNC determinata secondo i criteri RECIST v1.1 da BICR SNC nell'analisi di tutta la popolazione (lesioni SNC misurabili e non misurabili al basale secondo BICR) n=75 per TAGRISSO e n=41 per Chemioterapia.

Un HR < 1 risulta a favore di TAGRISSO.

Nello studio AURA3 è stata effettuata un'analisi della PFS in un sottogruppo pre-specificato in base alla presenza di metastasi SNC all'inizio dello studio ed è mostrata nella Figura 12.

Figura 12. PFS globale secondo la valutazione dello sperimentatore nello studio AURA3 in base allo stato delle metastasi del SNC all'arruolamento, curve di Kaplan-Meier (set completo di analisi)



Lo studio AURA3 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di PFS nei pazienti che ricevono TAGRISSO rispetto ai pazienti che ricevono la chemioterapia indipendentemente dallo stato delle metastasi del SNC all'arruolamento nello studio.

Esiti riferiti dai pazienti

I dati riguardanti i sintomi riferiti dai pazienti e la HRQL sono stati raccolti su supporto elettronico utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30 e il relativo modulo sul tumore al polmone (EORTC QLQ-LC13). Il questionario LC13 è stato somministrato inizialmente una volta alla settimana per le prime 6 settimane, poi ogni 3 settimane prima e dopo progressione. Il C30 è stato valutato ogni 6 settimane prima e dopo progressione.

Analisi dei sintomi chiave del tumore al polmone

TAGRISSO ha migliorato i sintomi del tumore al polmone riportati dai pazienti rispetto alla chemioterapia dimostrando una differenza statisticamente significativa nel cambiamento medio rispetto al basale in confronto alla chemioterapia durante tutto il periodo dalla randomizzazione fino a 6 mesi per 5 sintomi PRO primari pre-specificati (perdita di appetito, tosse, dolore toracico, dispnea e stanchezza) come mostrato nella Tabella 10.

Tabella 10. Modello Misto con applicazione a Misure Ripetute – sintomi specifici per il tumore del polmone – cambiamento medio rispetto al basale nei pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO rispetto a quelli che hanno ricevuto la chemioterapia

	Perdita di Appetito		**Tosse**		**Dolore Toracico**		**Dispnea**		**Stanchezza**	
Bracci	TAGRISSO (279)	Chemioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemioterapia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Media aggiust	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71

	Perdita di Appetito	Tosse	Dolore Toracico	Dispnea	Stanchezza
ata					
Differenza Stimata (IC al 95%)	-8,24 (-12,88; 3,60)	-5,53 (-8,89; -2,17)	-5,36 (-8,20; -2,53)	-7,09 (-9,86; -4,33)	-10,39 (-14,55; -6,23)
p-value	p< 0,001	p=0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001

Media aggiustata e differenze stimate ottenute da un'analisi mediante Modello Misto con applicazione a Misure Ripetute (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM). Il modello includeva paziente, trattamento, visita, rapporto tra trattamento e visita, punteggio dei sintomi al basale e rapporto tra il punteggio dei sintomi al basale e la visita e utilizzo di una matrice di covarianza non strutturata.

Analisi di miglioramento della HRQL e della funzionalità fisica

I pazienti in trattamento con TAGRISSO hanno raggiunto in modo significativamente maggiore un miglioramento clinicamente significativo superiore o uguale a 10 punti dello stato di salute globale e della funzionalità fisica secondo il questionario EORTC-C30 rispetto alla chemioterapia durante il periodo di studio. Odds Ratio (OR) dello stato di salute globale: 2,11 (IC al 95%:1,24-3,67, p=0,007); OR funzionalità fisica 2,79 (IC al 95%:1,50-5,46, p=0,002).

Pazienti con NSCLC positivi alla mutazione T790M pretrattati - AURAex e AURA2

Sono stati condotti due studi clinici in aperto, a singolo braccio, AURAex (Fase 2 coorte di estensione, (n=201)) e AURA2 (n=210), in pazienti con carcinoma polmonare positivo per la mutazione T790M dell'EGFR con progressione di malattia ad una o più precedenti terapie sistemiche, compreso un TKI dell'EGFR. Tutti i pazienti dovevano avere NSCLC positivo per la mutazione T790M dell'EGFR identificata tramite il test di mutazione dell'EGFR cobas eseguito in un laboratorio centrale prima del trattamento. Lo stato della mutazione T790M è stato inoltre valutato retrospettivamente usando ctDNA estratto da un campione di plasma prelevato durante lo screening. Tutti i pazienti hanno ricevuto TAGRISSO a una dose pari a 80 mg una volta al giorno. La misura dell'outcome di efficacia primario di questi due studi è stato l'ORR secondo RECIST v1.1, come valutato tramite BICR. Le misure degli outcome di efficacia secondari includevano la DoR e la PFS.

Le caratteristiche della popolazione totale in studio al basale (AURAex e AURA2) erano le seguenti: età mediana pari a 63 anni, il 13% dei pazienti aveva un'età ≥ 75 anni, sesso femminile (68%), caucasici (36%) e asiatici (60%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una linea precedente di terapia. Il trentuno percento (31%) (N=129) aveva ricevuto 1 precedente linea di terapia (solo trattamento con EGFR-TKI), il 69% (N=282) aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia. Il settantadue percento (72%) dei pazienti non era mai stato fumatore, il 100% dei pazienti aveva un *performance status* WHO pari a 0 o 1. Il cinquantanove percento (59%) dei pazienti avevano metastasi viscerali extra-toraciche incluso il 39% con metastasi del SNC (identificate come lesione al SNC al basale, anamnesi medica, e/o precedente intervento chirurgico e/o precedente radioterapia per metastasi del SNC) ed il 29% con metastasi al fegato. Il quarantasette percento (47%) dei pazienti aveva malattia metastatica ossea. La durata mediana del follow-up per la PFS era pari a 12,6 mesi.

Nei 411 pazienti pretrattati positivi per la mutazione T790M dell'EGFR, l'ORR totale come valutato tramite BICR è stato del 66% (IC al 95%: 61-71). Nei pazienti con una risposta confermata dal BICR, la DoR mediana è stata di 12,5 mesi (IC al 95%: 11,1-NE). L'ORR valutato da BICR nello studio AURAex è stato del 62% (IC al 95%: 55-68) e il 70% (IC al 95%: 63-77) nello studio AURA2. La PFS mediana è stata di 11,0 mesi (IC al 95%:9,6-12,4).

Sono stati osservati secondo BICR tassi di risposta obiettiva superiori al 50% in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, inclusi linea di terapia, etnia, età e regione.

Nella popolazione valutabile per la risposta, l'85% (223/262) aveva documentazione di risposta al momento della prima valutazione (6 settimane); il 94% (247/262) disponeva di documentazione di risposta alla seconda valutazione (12 settimane).

Dati di efficacia nelle metastasi del SNC negli studi di Fase 2 (AURAex e AURA2)

Una valutazione secondo BICR dell'efficacia a livello del SNC sulla base dei criteri RECIST v 1.1 è stata effettuata in un sottogruppo di 50 pazienti (su 411) identificati per avere metastasi del SNC misurabili sulla base della scansione cerebrale al basale. È stato osservato un ORR delle metastasi del SNC del 54% (27/50 pazienti; IC al 95%: 39,3-68,2) di cui il 12% di queste risposte sono state risposte complete.

Non sono stati condotti studi clinici nei pazienti con NSCLC positivi per mutazione *de novo* EGFR T790M.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TAGRISSO in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di osimertinib sono stati caratterizzati in soggetti sani e in pazienti affetti da NSCLC. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance plasmatica apparente di osimertinib è 14,3 L/ora, il volume apparente di distribuzione è 918 L e l'emivita terminale approssimativamente di 44 ore. La farmacocinetica nei pazienti trattati con osimertinib in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino è simile a quella dei pazienti trattati con osimertinib in monoterapia. L'AUC e la C_{max} sono aumentate proporzionalmente alla dose in un range di dose da 20 a 240 mg. La somministrazione di osimertinib una volta al giorno determina un accumulo pari circa a 3 volte con esposizioni allo stato stazionario ottenute con 15 giorni di trattamento. Allo stato stazionario, con intervalli di somministrazione oltre le 24 ore, le concentrazioni plasmatiche in circolo sono mantenute solitamente entro un range di 1,6 volte.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di TAGRISSO, le concentrazioni plasmatiche di picco di osimertinib sono state ottenute con un t_{max} mediano (min-max) di 6 (3-24) ore, con diversi picchi osservati nell'arco delle prime 24 ore in alcuni pazienti. La biodisponibilità assoluta di TAGRISSO è del 70% (IC al 90% 67-73). In base ad uno studio farmacocinetico clinico condotto in pazienti trattati con 80 mg, l'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di osimertinib in misura clinicamente significativa (aumento dell'AUC del 6% (IC al 90% -5; 19) e diminuzione della C_{max} del 7% (IC al 90% -19; 6)). Nei volontari sani che hanno assunto una compressa da 80 mg, in cui il pH gastrico era aumentato dalla somministrazione di omeprazolo per 5 giorni, l'esposizione di osimertinib non è stata influenzata (aumento di AUC e C_{max} del 7% e 2%, rispettivamente) con IC al 90% per il rapporto di esposizione che rientrava nel limite di 80-125%.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di osimertinib allo stato stazionario (V_{ss}/F) stimato nella popolazione è 918 L, indicando una distribuzione estesa nel tessuto. *In vitro*, il legame di osimertinib con le proteine plasmatiche è 94,7% (5,3% non legato). È stato anche dimostrato che osimertinib ha un legame covalente con le proteine plasmatiche nei ratti e nell'uomo, con l'albumina sierica umana e gli epatociti di ratto e umani.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* indicano che osimertinib è metabolizzato prevalentemente da CYP3A4 e CYP3A5. Tuttavia, con i dati attualmente disponibili, non possono essere completamente escluse vie

metaboliche alternative. Sulla base di studi *in vitro* sono stati identificati successivamente 2 metaboliti farmacologicamente attivi (AZ7550 e AZ5104) nel plasma di modelli animali e nell'uomo in seguito alla somministrazione orale di osimertinib; AZ7550 ha mostrato un profilo farmacologico simile a TAGRISSO, mentre AZ5104 ha mostrato una potenza superiore contro l'EGFR mutato e *wild-type*. Entrambi i metaboliti sono comparsi lentamente nel plasma in seguito alla somministrazione di TAGRISSO ai pazienti, registrando un t_{max} mediano (min-max) rispettivamente di 24 (4-72) e 24 (6-72) ore. Nel plasma umano, osimertinib immodificato rappresentava lo 0,8%, con i 2 metaboliti che contribuivano allo 0,08% e allo 0,07% della radioattività totale, avendo la maggior parte della radioattività un legame covalente con le proteine plasmatiche. La media geometrica dell'esposizione di AZ5104 e AZ7550, in base all'AUC, era pari approssimativamente al 10% ciascuno dell'esposizione di osimertinib allo stato stazionario.

La principale via metabolica di osimertinib è stata l'ossidazione e la dealchilazione. Sono stati osservati almeno 12 componenti nei campioni raggruppati di urina e feci dell'uomo, con 5 componenti che rappresentavano > 1% della dose, di cui osimertinib inalterato, AZ5104 e AZ7550 corrispondevano approssimativamente all'1,9, 6,6 e 2,7% della dose, mentre un addotto cisteinile (M21) e un metabolita sconosciuto (M25) costituivano l'1,5% e l'1,9% della dose, rispettivamente.

In base a studi *in vitro*, osimertinib è un inibitore competitivo di CYP 3A4/5 ma non di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1 a concentrazioni clinicamente rilevanti. In base a studi *in vitro*, osimertinib non è un inibitore di UGT1A1 e UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti a livello epatico. L'inibizione intestinale di UGT1A1 è possibile, ma l'impatto clinico non è noto.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale di una singola dose pari a 20 mg, il 67,8% della dose è stato recuperato nelle feci (1,2% in forma immodificata), mentre il 14,2% della dose somministrata (0,8% in forma immodificata) è stato rilevato nell'urina in 84 giorni di raccolta dei campioni. Osimertinib in forma inalterata rappresentava approssimativamente il 2% dell'eliminazione con lo 0,8% nell'urina e l'1,2% nelle feci.

Interazioni con proteine di trasporto

Studi *in vitro* hanno dimostrato che osimertinib non è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3. *In vitro*, osimertinib non inibisce OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 e MATE2K a concentrazioni clinicamente rilevanti.

In base a studi *in vitro*, osimertinib è un substrato della P-gp e BCRP ma, alle dosi cliniche, sono improbabili interazioni clinicamente rilevanti. In base a dati raccolti *in vitro*, osimertinib è un inibitore di BCRP e P-gp (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

In un'analisi farmacocinetica basata sulla popolazione (n=1 367), non sono state individuate relazioni clinicamente significative tra l'esposizione prevista allo stato stazionario (AUC_{ss}) e l'età del paziente (range: 25-91 anni), il sesso (65% sesso femminile), l'etnia (fra cui pazienti di etnia caucasica, asiatica, giapponese, cinese e pazienti non asiatici non caucasici), la linea di terapia e lo stato relativo al fumo di sigaretta (n=34 fumatori, n=419 ex fumatori). L'analisi farmacocinetica della popolazione ha rivelato che il peso corporeo è stata una covariata significativa, con una variazione inferiore al -20% dell'AUC_{ss} di osimertinib prevista in un range di peso corporeo rispettivamente da 88 kg a 43 kg (quantili da 95% a 5%), in confronto all'AUC_{ss} per il peso corporeo mediano di 61 kg. Prendendo in considerazione gli estremi del peso corporeo, da < 43 kg a > 88 kg, i rapporti del metabolita AZ5104 variavano da 11,8% a 9,6%, mentre per AZ7550 variavano da 12,8% a 8,1%, rispettivamente. In un'analisi farmacocinetica basata sulla popolazione, l'albumina sierica è stata identificata come una covariata significativa, registrando una variazione < 30% dell'AUC_{ss} di osimertinib prevista in un intervallo di albumina rispettivamente da 29 a 46 g/L (quantili da 95% a 5%) in confronto all'AUC_{ss}

per l'albumina basale mediana di 39 g/L. Queste variazioni dell'esposizione dovute a differenze del peso corporeo o dell'albumina al basale non sono considerate clinicamente rilevanti.

Compromissione epatica

Osimertinib viene eliminato principalmente attraverso il fegato. In uno studio clinico, i pazienti con tipi differenti di tumori solidi avanzati e con compromissione epatica lieve (Child Pugh A, punteggio medio=5,3; n=7) o compromissione epatica moderata (Child Pugh B, punteggio medio=8,2, n=5) non hanno avuto un aumento in esposizione rispetto ai pazienti con funzione epatica normale (n=10) dopo una dose singola da 80 mg di TAGRISSO. Il rapporto della media geometrica (IC al 90%) dell'AUC e della C_{max} di osimertinib è stato del 63,3% (47,3; 84,5) e 51,4% (36,6; 72,3) nei pazienti con compromissione epatica lieve e 68,4% (49,6; 94,2) e 60,7% (41,6; 88,6) nei pazienti con compromissione epatica moderata; per il metabolita AZ5104 l'AUC e la C_{max} sono state di 66,5% (43,4; 101,9) e 66,3% (45,3; 96,9) nei pazienti con compromissione epatica lieve e 50,9% (31,7; 81,6) e 44,0% (28,9; 67,1) nei pazienti con compromissione epatica moderata, rispetto all'esposizione nei pazienti con funzione epatica normale. In base all'analisi farmacocinetica della popolazione, non esisteva alcuna relazione tra i marker di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) e l'esposizione di osimertinib. Il marcatore di compromissione epatica albumina sierica ha evidenziato un effetto sulla farmacocinetica di osimertinib. Gli studi clinici condotti hanno escluso i pazienti con AST o ALT > 2,5x limite superiore di normalità (ULN), o in caso di tumore maligno sottostante, > 5,0x ULN o con bilirubina totale > 1,5x ULN. In base all'analisi farmacocinetica di 134 pazienti con compromissione epatica lieve, 8 pazienti con compromissione epatica moderata e 1 216 pazienti con funzione epatica normale, le esposizioni a osimertinib erano simili. Non ci sono dati disponibili sui pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio clinico, dopo una singola dose orale di 80 mg di TAGRISSO i pazienti con compromissione renale severa (CLcr da 15 a meno di 30 mL/min; n=7) hanno dimostrato un aumento di 1,85 dell'AUC (IC al 90%; 0,94-3,64) e un aumento di 1,19 nella C_{max} (IC al 90%; 0,69-2,07) rispetto ai pazienti con una funzione renale normale (CLcr maggiore o uguale a 90 mL/min; n=8). Inoltre, sulla base di un'analisi farmacocinetica condotta su una popolazione di 593 pazienti con compromissione renale lieve (CLcr da 60 a meno di 90 mL/min), 254 pazienti con compromissione renale moderata (CLcr da 30 a meno di 60 mL/min), 5 pazienti con compromissione renale severa (CLcr da 15 a meno di 30 mL/min) e 502 pazienti con una funzione renale normale (maggiore o uguale a 90 mL/min), le esposizioni di osimertinib sono risultate simili. I pazienti con CLcr inferiore o uguale a 10 mL/min non sono stati inclusi negli studi clinici.

Pazienti con metastasi cerebrali

Le immagini PET dopo la somministrazione di microdosi di [^{11}C] osimertinib in pazienti con NSCLC positivo per la mutazione di EGFR con metastasi cerebrali (n=4) e volontari sani (n=7) hanno dimostrato che il rapporto tra la concentrazione encefalica e plasmatica (K_p) era simile e che [^{11}C] osimertinib ha attraversato rapidamente la barriera ematoencefalica e si è distribuito in modo omogeneo in tutte le regioni encefaliche sia nei pazienti che nei volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati principali emersi da studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e cani comprendevano alterazioni atrofiche, infiammatorie e/o degenerative a carico degli epiteli della cornea (accompagnate da translucenza e opacità corneale nei cani all'esame oftalmologico), del tratto GI (compresa la lingua), della cute, degli apparati riproduttivi maschile e femminile con cambiamenti secondari nella milza. Questi risultati sono stati ottenuti a concentrazioni plasmatiche che erano inferiori rispetto a quelle osservate in pazienti trattati con la dose terapeutica pari a 80 mg. I risultati registrati dopo 1 mese di somministrazione del farmaco erano ampiamente reversibili entro 1 mese dall'interruzione del trattamento, fatta eccezione per il recupero parziale di alcune alterazioni corneali.

La degenerazione della fibra del cristallino è stata riscontrata nello studio di cancerogenicità di 104 settimane sui ratti a esposizioni 0,2 volte l'AUC umana, alla dose clinica raccomandata di 80 mg una volta al giorno. Le opacità del cristallino sono state notate per la prima volta dalla settimana 52 di questo studio e hanno mostrato un graduale aumento dell'incidenza e della severità con una maggiore durata della somministrazione. La rilevanza clinica di questo risultato non può essere esclusa.

Osimertinib ha attraversato la barriera ematoencefalica intatta della scimmia *cynomolgus* (formulazione endovenosa), dei ratti e dei topi (somministrazione orale).

Dati non clinici indicano che osimertinib e il suo metabolita (AZ5104) bloccano il canale h-ERG, e l'effetto sul prolungamento del tratto QTc non può essere escluso.

Osimertinib non ha causato danni genetici in saggi *in vitro* e *in vivo*. Osimertinib non ha evidenziato potenziale cancerogeno quando somministrato per via orale a topi transgenici Tg rasH2 per 26 settimane. Nello studio di cancerogenicità di 104 settimane nel ratto è stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni vascolari proliferative (iperplasia angiomatosa ed emangioma) nel linfonodo mesenterico a esposizioni 0,2 volte l'AUC alla dose clinica raccomandata di 80 mg una volta al giorno, ed è improbabile che sia rilevante per l'uomo.

Tossicità sulla funzione riproduttiva

Sono state rilevate alterazioni degenerative nei testicoli di ratti e cani esposti a osimertinib per ≥ 1 mese ed è stata riscontrata una diminuzione della fertilità maschile in ratti in seguito all'esposizione a osimertinib per 3 mesi. Questi effetti sono stati osservati a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. Gli effetti patologici a carico dei testicoli, rilevati dopo 1 mese di trattamento, erano reversibili nei ratti; tuttavia, non è possibile pronunciarsi in via definitiva sulla reversibilità di queste lesioni nei cani.

Sulla base di studi su animali, la fertilità femminile può essere compromessa dal trattamento con osimertinib. Nell'ambito di studi di tossicità a dosi ripetute, sono stati riscontrati un aumento dell'incidenza di anestro, di degenerazione dei corpi lutei nelle ovaie e l'assottigliamento epiteliale dell'utero e della vagina in ratti esposti a osimertinib per ≥ 1 mese a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. Gli effetti nelle ovaie osservati dopo 1 mese di trattamento erano reversibili. In uno studio sulla fertilità femminile nei ratti, la somministrazione di osimertinib alla dose di 20 mg/kg/die (approssimativamente equivalente alla dose clinica giornaliera raccomandata di 80 mg) non ha avuto effetti sul ciclo estrale o sul numero di femmine che diventano gravide, ma ha causato morti embrionali premature. Questi effetti hanno mostrato evidenza di reversibilità dopo 1 mese dall'interruzione del farmaco.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale modificato condotto nel ratto, osimertinib ha causato embrioletalità quando è stato somministrato a ratti femmine gravide prima dell'impianto embrionale. Questi effetti sono stati osservati in associazione all'impiego di una dose tollerata dalle madri pari a 20 mg/kg, in cui l'esposizione era equivalente a quella umana alla dose raccomandata di 80 mg al giorno (in base all'AUC totale). L'esposizione a dosi pari e superiori a 20 mg/kg durante l'organogenesi ha determinato pesi ridotti dei feti, ma nessun effetto avverso sulla morfologia esterna o viscerale dei feti. Quando osimertinib è stato somministrato a ratti gravidi per tutta la durata della gestazione e successivamente durante il primo periodo dell'allattamento, è stata riscontrata un'esposizione dimostrabile a osimertinib e ai suoi metaboliti nei cuccioli allattati, oltre a una riduzione della loro sopravvivenza e ad una ridotta crescita (a dosi pari e superiori a 20 mg/kg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione
Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa

Polivinile alcool
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Talco
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al perforati per dose unitaria. Confezione da 30 x 1 compresse (3 blister).

Blister Al/Al perforati per dose unitaria. Confezione da 28 x 1 compresse (4 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 compresse rivestite con film
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 compresse rivestite con film
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 compresse rivestite con film
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 febbraio 2016
Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

9 luglio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.