

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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). Eccipienti con effetti noti. Questo medicinale contiene 0,3 mg di sodio nella compressa da 40 mg e 0,6 mg di sodio nella compressa da 80 mg. 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 di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), • il trattamento dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M 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 dell'EGFR in campioni tumorali o plasmatici usando un metodo di analisi validato (vedere paragrafo 4.4). **Posologia.** La dose raccomandata di osimertinib è 80 mg una volta al giorno fino alla progressione della malattia o alla comparsa di 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	ILD/Polmonite	Interrompere il trattamento con TAGRISSO (vedere paragrafo 4.4)
Cardiaco	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
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 4.0, stabiliti dal National Cancer Institute (NCI).
ECG: Elettrocardiogrammi; QTc: Intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca

Popolazioni speciali. Non è necessario effettuare alcun aggiustamento della dose in base all'età, al peso corporeo, al sesso, all'etnia e allo stato relativo al fumo di sigaretta 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 (ULN) e valore di aspartato transaminasi (AST) >ULN o bilirubina totale >1,0 fino a 1,5x 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

(CL_{cr}) 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 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. Si devono usare soltanto test sensibili, attendibili e robusti che abbiano un'affidabilità comprovata per la determinazione dello stato di mutazione di EGFR nel DNA tumorale (ricavato da un campione tissutale o plasmatico). La determinazione positiva dello stato di mutazione di EGFR, 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.

Malattia Polmonare Interstiziale (ILD). Nell'ambito di studi clinici è stata osservata l'insorgenza della malattia polmonare interstiziale (ILD) o di reazioni avverse simil-ILD (es. polmonite) severe, pericolose per la vita o ad esito fatale in pazienti trattati con TAGRISSO. 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 radiazione che hanno richiesto un trattamento con steroidi o con evidenze di ILD clinicamente attiva sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Malattia Polmonare Interstiziale (ILD) o reazioni avverse simil-ILD (es. polmonite) sono state riportate nel 3,9% ed hanno avuto esito fatale nello 0,4% dei 1142 pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO negli studi FLAURA e AURA. L'incidenza di ILD è stata di 10,4% nei pazienti di etnia Giapponese, 1,8% nei pazienti di etnia Asiatica e 2,8% nei pazienti non Asiatici (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.

Sindrome di Stevens-Johnson. In associazione al trattamento con TAGRISSO, sono stati segnalati rari casi di Sindrome di Stevens-Johnson (SJS). Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati relativamente ai segni e ai sintomi della SJS. Se compaiono segni e sintomi indicativi della SJS, TAGRISSO deve essere sospeso o 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 stati riportati eventi aritmici nell'ambito degli studi FLAURA 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 ms), sono stati esclusi da questi studi (vedere paragrafo 4.8). Quando possibile, l'impiego di osimertinib 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 osimertinib 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, diminuzioni della Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (LVEF) maggiori o uguali al 10% ed una riduzione a meno del 50% si è verificata nel 3,9% (35/908) dei pazienti trattati con TAGRISSO 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.

Cheratite. La cheratite è stata riportata nello 0,7% (n=8) dei 1142 pazienti trattati con TAGRISSO negli studi FLAURA 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).

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).

Sodio. Questo medicinale contiene <1 mmol di sodio (23 mg) per compressa da 40 mg o 80 mg, 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 (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 (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 (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. 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 o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di osimertinib o dei suoi metaboliti nel latte di animali. Tuttavia, osimertinib e i suoi metaboliti sono stati rilevati nei cuccioli lattanti e ci sono stati effetti avversi sulla crescita e sopravvivenza del cucciolo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento con latte materno 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 T790M di EGFR. I dati sotto descritti riflettono l'esposizione a TAGRISSO in 1142 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 due studi randomizzati di Fase 3 (FLAURA, prima linea e AURA3, solo seconda linea) due studi a braccio singolo (AURAex e AURA2, seconda linea o superiore) e uno studio di Fase 1 (AURA1, prima linea o superiore) (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 (ADR) segnalate più comunemente sono state diarrea (49%) ed eruzione cutanea (47%). Le percentuali delle reazioni avverse di grado 3 e 4, osservate in entrambi gli studi, erano pari al 9,7% e allo 0,9%, 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 2,1% dei pazienti. Il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stato pari al 4,3%. I pazienti con una storia medica di ILD, ILD farmaco-indotta, polmonite da radiazione 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 ms) 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 1142 pazienti con NSCLC, positivi per la mutazione del EGFR, che hanno ricevuto TAGRISSO alla dose di 80 mg al giorno negli studi FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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 FLAURA e AURA^a

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA	Descrittore di CIOMS/ frequenza generale (tutti i gradi CTCAE) ^b	Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Malattia polmonare interstiziale ^c	Comune (3,9%) ^d	1,5%
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (49%)	1,2%
	Stomatite	Molto comune (20%)	0,2%
Patologie dell'occhio	Cheratite ^e	Non comune (0,7%)	0,1%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^f	Molto comune (47%)	0,9%
	Cute secca ^g	Molto comune (33%)	0,1%
	Paronichia ^h	Molto comune (31%)	0,3%
	Prurito ⁱ	Molto comune (17%)	0,1%
	Eritema multiforme ^j	Non comune (0,35%)	0
	Sindrome di Stevens-Johnson ^k	Raro (0,02%)	
Esami diagnostici	Prolungamento dell'intervallo QTc ^l	Non comune (0,9%)	
(Dati basati su risultati di test presentati come variazioni dei gradi CTCAE)	Conta delle piastrine diminuita ^m	Molto comune (54%)	1,6%
	Diminuzione dei leucociti ⁿ	Molto comune (68%)	1,5%
	Diminuzione dei linfociti ⁿ	Molto comune (67%)	7,2%
	Diminuzione dei neutrofili ⁿ	Molto comune (35%)	4,1%

^a I dati ottenuti dagli studi FLAURA e AURA (AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1) sono cumulativi; sono riportati soltanto gli eventi osservati nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TAGRISSO come trattamento randomizzato. ^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 4.0. ^c Include i casi riportati nei termini raggruppati: malattia polmonare interstiziale, polmonite. ^d Sono stati segnalati 5 eventi CTCAE di grado 5 (ad esito fatale). ^e Include i casi riportati nei termini raggruppati: Cheratite, cheratite puntata, erosione corneale, difetto epiteliale corneale. ^f Include i casi riportati nei termini raggruppati in eruzione cutanea: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare, eruzione cutanea follicolare, eritema, follicolite, acne, dermatite, dermatite acneiforme, eruzione da farmaco, erosione della pelle. ^g Include i casi riportati nei termini raggruppati: secchezza cutanea, fessure cutanee, xerosi, eczema, xeroderma. ^h Include i casi riportati nei termini raggruppati: alterazioni del letto ungueale, infiammazione del letto ungueale, infezione del letto ungueale, cambiamento di colore delle unghie, pigmentazione dell'unghia, alterazione ungueale, tossicità ungueale, distrofia ungueale, infezione delle unghie, striature ungueali, onicocalgia, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, onicomalacia, paronichia. ⁱ Include i casi riportati nei termini raggruppati: prurito, prurito generalizzato, prurito della palpebra. ^j Quattro dei 1142 pazienti reclutati negli studi AURA e FLAURA 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=3578). ^k È stato segnalato un evento nello studio successivamente all'immissione in commercio e la frequenza è stata ricavata dagli studi FLAURA, AURA e dallo studio successivo all'immissione in commercio (N=4720). ^l Rappresenta l'incidenza dei pazienti che hanno avuto un prolungamento dell'intervallo QTcF > 500 msec. ^m Rappresenta l'incidenza dei risultati degli esami di laboratorio, non di eventi avversi riportati.

I risultati di sicurezza negli studi a braccio singolo di fase 2 AURAex e AURA2 sono stati generalmente consistenti con i risultati osservati nel braccio di TAGRISSO nello studio AURA3. Non è stata osservata alcuna tossicità addizionale o inaspettata e gli eventi avversi sono coerenti per tipo, gravità e frequenza. **Descrizione di reazioni avverse selezionate. Malattia polmonare interstiziale (ILD).** Negli studi FLAURA e AURA, l'incidenza di ILD era pari al 10,4% nei pazienti di etnia Giapponese, al 1,8% nei pazienti di etnia Asiatica (non giapponesi) e al 2,8% nei pazienti non asiatici. Il tempo mediano all'insorgenza di ILD o reazioni avverse simil-ILD è stato pari a 85 giorni (vedere paragrafo 4.4). **Prolungamento dell'intervallo QTc.** Dei 1142 pazienti reclutati negli studi FLAURA e AURA trattati con TAGRISSO 80 mg, lo 0,9% dei pazienti (n=10) ha evidenziato un QTc superiore a 500 msec e il 3,6% dei pazienti (n=41) 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 FLAURA o AURA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). **Disturbi gastrointestinali.** Negli studi FLAURA e AURA, la diarrea è stata riportata nel 49% dei pazienti, di cui nel 39% gli eventi erano di grado 1, nel 8,0% di grado 2 e nel 1,2% di grado 3; non sono stati riportati eventi di grado 4 o 5. La riduzione della dose è stata necessaria nello 0,2% dei pazienti e l'interruzione della dose nel 1,4%. Un evento (0,1%) ha portato all'interruzione del trattamento. Negli studi FLAURA e AURA3 il tempo mediano all'insorgenza è stato di 19 giorni e 22 giorni rispettivamente, e la durata mediana degli eventi di grado 2 è stata di 19 giorni e 6 giorni rispettivamente. **Eventi ematologici.** Nei pazienti trattati con TAGRISSO sono state osservate, negli esami di laboratorio, diminuzioni precoci delle conte medie dei leucociti, linfociti, neutrofili e piastrine che si sono stabilizzate nel corso del tempo e successivamente 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 di entità lieve o moderata e non hanno causato interruzioni della dose. **Anziani.** Negli studi FLAURA e AURA3 (N=1142), il 43% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, e il 13% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Rispetto ai soggetti più giovani (<65 anni), un maggior numero di soggetti di età ≥ 65 anni ha riportato reazioni avverse che hanno richiesto modifiche della dose di farmaco (interruzioni o riduzioni) (13,4% versus 7,6%). 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 (13,4% versus 9,3%). Non sono state riscontrate differenze complessive in termini di efficacia tra questi soggetti e quelli più giovani. Un quadro simile nei risultati di sicurezza ed efficacia è stato osservato nell'analisi degli studi AURA di Fase 2. **Basso peso corporeo.** I pazienti in trattamento con TAGRISSO 80 mg con basso peso corporeo (<50 kg) hanno riportato più alte frequenze di eventi avversi di grado ≥ 3 (52% versus 35%) e prolungamento del QTc (14% versus 4%) 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segna-lazioni-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, inibitore della proteina chinasi; codice ATC: L01XE35. **Meccanismo d'azione.** Osimertinib è un inibitore della tirosin-chinasi (TKI). È un inibitore irreversibile dei recettori per il fattore di crescita epidermico (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 carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni sensibilizzanti e mutazione T790M dell'EGFR rilevanti da un punto di vista clinico (IC₅₀ 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 (IC₅₀ apparenti da 480 nM a 1,8 μ M contro fosfo-EGFR). *In vivo* la somministrazione orale di osimertinib causa la riduzione delle dimensioni del tumore in modelli murini transgenici che hanno subito uno xenotrapianto di NSCLC che presenta la mutazione T790M dell'EGFR. **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. Pazienti precedentemente non trattati con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione di EGFR – FLAURA.** 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 sopravvivenza libera da progressione (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%), bianchi (36%), asiatici (62%), soggetti che non hanno mai fumato (64%), performance status secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (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 3, e la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 1. L'analisi finale della sopravvivenza globale (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 3 e Figura 2). 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 3. 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)
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 in 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); $p = 0,0462^{\dagger}$	
Tasso di risposta obiettiva*¹		
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)*		
Mediana, mesi (IC 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, DoR 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 e TSST provengono dal cut-off dei dati del 12 giugno 2017. I risultati di OS provengono dal cut-off dei dati del 25 giugno 2019. Un HR < 1 risulta a favore di TAGRISSO, un Odds ratio > 1 risulta a favore di TAGRISSO.

[†] Aggiustato per un'analisi ad interim (25% di maturità), è stato necessario un valore $p < 0,0495$ per raggiungere la significatività statistica.

¹ I risultati di ORR secondo Revisione Centrale Indipendente in Cieco (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 1. Curve di Kaplan-Meier della Sopravvivenza Libera da Progressione valutata dallo sperimentatore nello studio FLAURA

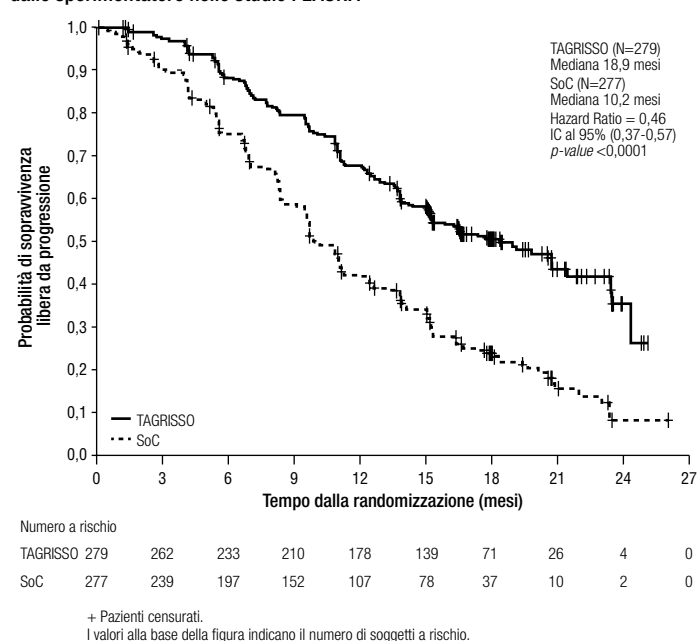
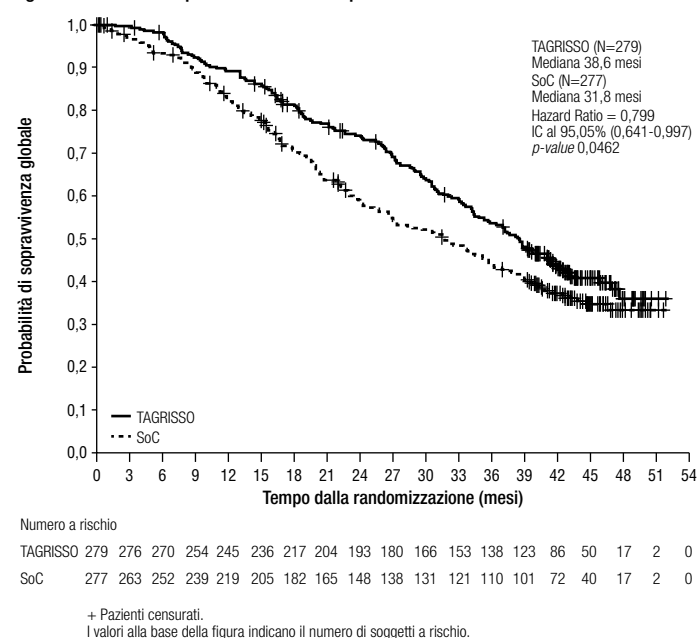


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier della Sopravvivenza Globale nello studio FLAURA



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 BICR di queste scansioni ha individuato un sottogruppo di 128/556 (23%) pazienti con metastasi del SNC e questi dati sono riassunti nella Tabella 4. 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 4. 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 SNC¹		
Numero di eventi (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, 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); $p = 0,014$	

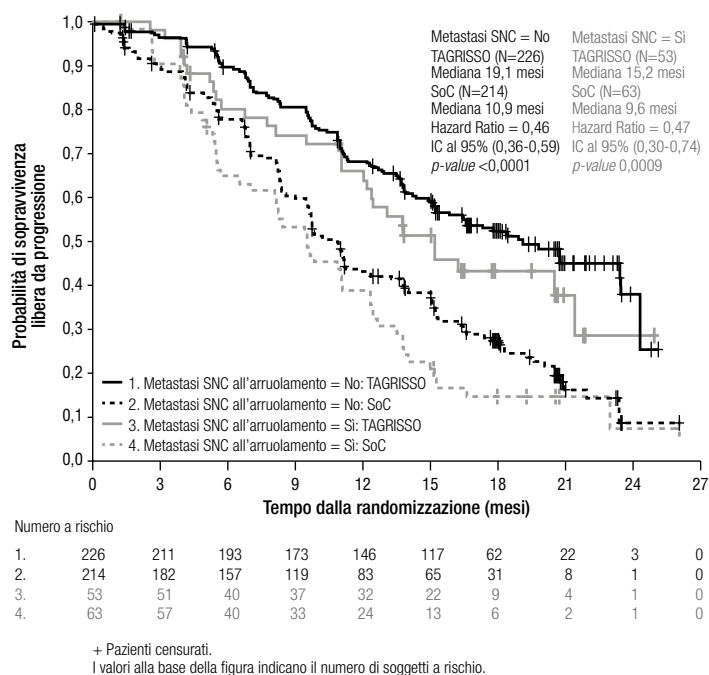
Parametro di efficacia	TAGRISSO (N=61)	EGFR TKI di confronto (gefitinib o erlotinib) (N=67)
Pazienti liberi da progressione a livello del SNC e vivi a 6 mesi (%) (IC al 95%)	87 (74-94)	71 (57-81)
Pazienti liberi da progressione a livello del SNC e vivi a 12 mesi (%) (IC al 95%)	77 (62-86)	56 (42-68)

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.

¹ 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 3. 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 3. 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)



Esiti Riferiti dai Pazienti (PRO, Patient-reported outcomes). I dati riguardanti i sintomi riferiti dai pazienti e la qualità della vita correlata allo stato di salute (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 ed 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 primari pre-specificati (tosse, dispnea, dolore toracico, affaticamento 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/

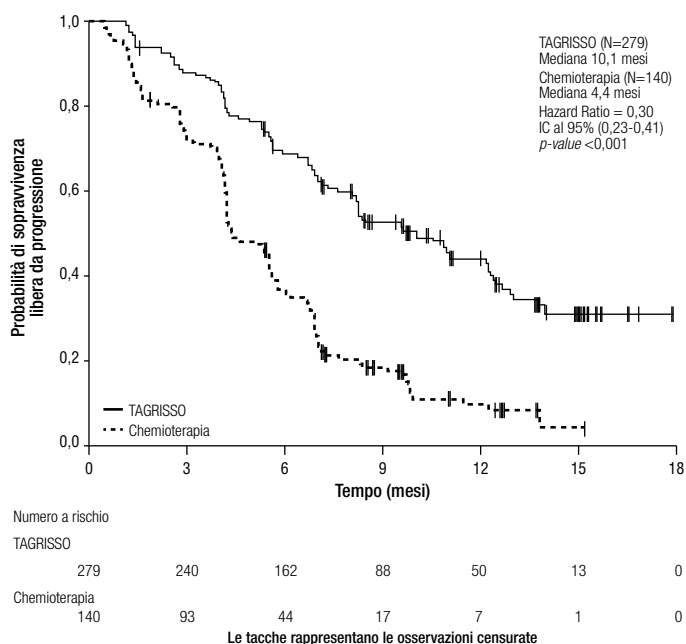
HRQL, indicando che lo stato di salute globale dei pazienti risultava migliorato. Fino al 9° mese non sono state riscontrate differenze clinicamente significative tra i gruppi di trattamento con TAGRISSO ed EGFR TKI di confronto in termini di funzionalità o HRQL. **Pazienti con NSCLC positivo per la mutazione T790M pretrattati – AURA3.** L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO per il trattamento di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico la cui malattia è progredita durante o dopo una terapia con un EGFR TKI sono state dimostrate 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 sopravvivenza libera da progressione (PFS) come valutato dallo sperimentatore. Valutazioni di efficacia aggiuntive includevano ORR, DoR e sopravvivenza globale (OS) come valutato 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/m² con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m² con cisplatino 75 mg/m² 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/m² 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%), bianchi (32%), asiatici (65%), soggetti che non hanno mai fumato (68%), performance status WHO pari a 0 o 1 (100%). Il cinquantatré per cento (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 per cento (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 5, e le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono mostrate nella Figura 4. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i bracci di trattamento durante l'analisi finale di OS.

Tabella 5. 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)
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)¹		
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 obiettiva²		
Numero di risposte, tasso di risposta (IC al 95%)	197 71% (65-76)	44 31% (24-40)
Odds ratio (IC 95%); p-value	5,4 (3,5-8,5); p<0,001	
Durata della risposta (DoR)²		
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. ¹ 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). ² I risultati di ORR e DoR riportati dalla valutazione dallo sperimentatore sono stati consistenti con i risultati riportati tramite Revisione Centrale Indipendente in Cieco (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%: 26,5-42,8] 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 4. Curve di Kaplan-Meier della Sopravvivenza Libera da Progressione valutata dello sperimentatore nello studio AURA3



Un'analisi di sensibilità della PFS è stata valutata secondo Revisione Centrale Indipendente in Cieco (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 6.

Tabella 6. 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 SNC¹		
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 SNC²		
Mediana, 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	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	

Tabella 7. 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		Affaticamento	
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 aggiustata	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
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	

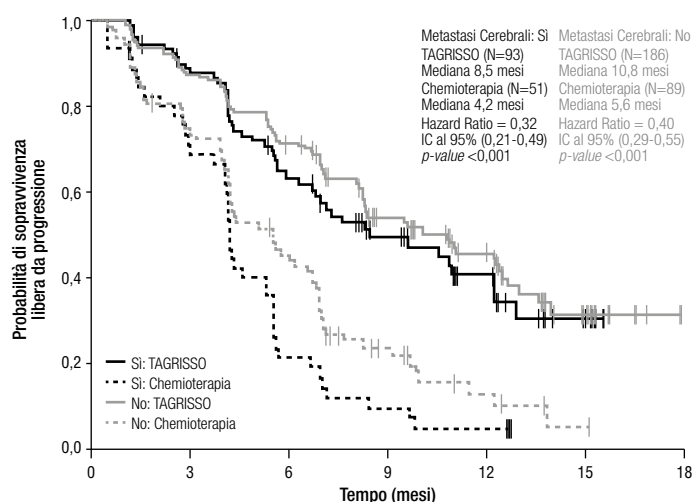
Media aggiustata e differenze stimate ottenute da un'analisi mediante modello misto con applicazione a misure ripetute (MMRM). Il modello includeva paziente, trattamento, visita, rapporto tra trattamento e visita, punteggio dei sintomi al basale e rapporto tra il punteggio dei sintomi al basale e la visita e utilizzo di una matrice di covarianza non strutturata.

Parametro di efficacia	TAGRISSO	Chemioterapia (pemetrexed/cisplatino o pemetrexed/carboplatino)
Sopravvivenza libera da progressione SNC³	N=75	N=41
Numero di eventi (% di maturità)	19 (25)	16 (39)
Mediana, 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	

¹ 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. ² 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. ³ 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. A HR <1 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 5.

Figura 5. 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 cerebrali all'arruolamento nello studio. **Esiti Riferiti dai Pazienti (PRO, Patient-reported outcomes).** I dati riguardanti i sintomi riferiti dai pazienti e la qualità della vita correlata allo stato di salute (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 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 affaticamento) come mostrato nella Tabella 7.

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 cDNA 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 era l'ORR secondo RECIST v1.1, come valutato da una revisione centrale in cieco indipendente (BICR). Le misure degli outcome di efficacia secondari includevano la durata della risposta (DoR), e la sopravvivenza libera da progressione (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%), bianchi (36%) e asiatici (60%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una linea precedente di terapia. Il trentuno per cento (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 per cento (72%) dei pazienti non aveva mai fumato, il 100% dei pazienti aveva un performance status secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) pari a 0 o 1. Il cinquantanove per cento (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 per cento (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 con mutazione positiva per la mutazione T790M dell'EGFR, l'ORR totale come valutato da Revisione Centrale Indipendente in Cieco (BICR) era 66% (IC al 95%: 61-71). Nei pazienti con una risposta confermata dal BICR, la DoR mediana era di 12,5 mesi (IC al 95%: 11,1-NE). L'ORR valutato da BICR nello studio AURAex era il 62% (IC al 95%: 55-68) e il 70% (IC al 95%: 63-77) nello studio AURA2. La PFS mediana era 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 erano risposte complete. Non sono stati condotti studi clinici nei pazienti con NSCLC positivi per mutazione di novo EGFR T790M. **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei 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. 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. **Absorbimento.** 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); 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

entro 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 via metabolica principale di osimertinib era 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 a 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. **Effetti di osimertinib su P-gp e BCRP.** In base a studi *in vitro*, osimertinib è un substrato della P-gp e BCRP, ma è improbabile che determini interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con principi attivi alle dosi cliniche. In base a dati raccolti *in vitro*, osimertinib è un inibitore di BCRP e Pgp (vedere paragrafo 4.5). **Popolazioni speciali.** In un'analisi farmacocinetica basata sulla popolazione ($n=1367$), 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 bianca, Asiatica, Giapponese, cinese e pazienti non asiatici non bianchi), 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 era una covariata significativa, registrando 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 range 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 1216 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, pazienti con compromissione renale severa (CLcr da 15 a meno di 30 mL/min; $n=7$) dopo una singola dose orale di 80 mg di TAGRISSO 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 di entità 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. **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 epitelii della cornea (accompagnate da traslucenza 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. Osimertinib ha attraversato la barriera ematoencefalica intatta della scimmia cynomolgus (formulazione e.v.), 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.

Cancerogenesi e mutagenesi. Non sono stati realizzati studi di cancerogenicità con osimertinib. Osimertinib non ha causato danni genetici in saggi *in vitro* e *in vivo*. **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 embrio-letalità 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: 12 dicembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

25 giugno 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

TAGRISSO – 40 mg

28 compresse rivestite con film – Codice AIC n. 044729034/E – classe H

TAGRISSO – 80 mg

28 compresse rivestite con film – Codice AIC n. 044729046/E – classe H

Classe H – Prezzo al pubblico: € 10.083,94*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo, pneumologo, internista (RNRL).

* Prezzo al pubblico € 10.083,94 temporaneamente ridotto a € 9100,75 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n. 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 27 settembre 2006, GU n. 227 del 29 settembre 2006