



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-62124951-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-62124951-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAGRISSO / OSIMERTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / OSIMERTINIB 40 mg y 80 mg; aprobada por Certificado N° 58.408.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TAGRISSO / OSIMERTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / OSIMERTINIB 40 mg y 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-65236568-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-65236681-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.408, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2020-62124951-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.21 10:19:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.21 10:20:12 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO (Información para el paciente)

Tagrisso® Osimertinib 40 mg y 80 mg Comprimidos recubiertos

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Tagrisso®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Tagrisso®**
3. Cómo tomar **Tagrisso®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Tagrisso®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tagrisso® y para qué se utiliza

Tagrisso® contiene el principio activo osimertinib que pertenece a la clase de inhibidores de la proteína kinasa de medicamentos contra el cáncer. **Tagrisso®** se usa para tratar adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado “cáncer de pulmón no microcítico”.

Tagrisso® se puede prescribir:

- como el primer medicamento que recibe para su diagnóstico de cáncer.
- en ciertas circunstancias, si ha recibido anteriormente tratamiento con otros medicamentos inhibidores de la proteína kinasa.

Cómo funciona Tagrisso®

Tagrisso® actúa bloqueando el EGFR y puede ayudar a que su cáncer de pulmón deje de crecer o enlentecer su crecimiento. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor.

- Si **Tagrisso®** es el primer medicamento que está tomando para inhibir a la proteína kinasa, significa que su cáncer está vinculado con un cambio específico en el gen EGFR denominado “deleción del exon 19” o “mutación de sustitución del exon 21”.
- Si su cáncer ha progresado mientras estaba siendo tratado con otro medicamento inhibidor de la proteína kinasa, esto significa que su cáncer contiene un gen defectuoso denominado “T790M”. Debido a este defecto, es posible que otros medicamentos inhibidores de la proteína kinasa no funcionen.

Si usted tiene alguna pregunta sobre cómo funciona este medicamento o por qué se le ha prescrito este medicamento, pregúntele a su médico.

2. Qué necesita saber antes de tomar Tagrisso®

No tome Tagrisso® si:

- es alérgico (hipersensible) a osimertinib o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (enumerados en *Contenido del envase e información adicional*).
- está recibiendo hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Si usted no está seguro, hable con su médico antes de tomar **Tagrisso®**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar **Tagrisso®** si:

- ha padecido inflamación de sus pulmones (una enfermedad llamada “enfermedad pulmonar intersticial”)
- ha tenido alguna vez problemas del corazón - su médico puede querer mantener una estrecha vigilancia sobre usted.
- ha tenido antecedentes de problemas de los ojos.

Si alguno de los anteriores se aplica a usted (o no está seguro), hable con su médico antes de tomar este medicamento.

Informe inmediatamente a su médico mientras toma este medicamento si:

- tiene dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre.
- Tiene descamación grave de la piel.
Para obtener más información véase "*Efectos adversos graves*".

Niños y adolescentes

Tagrisso® no ha sido estudiado en niños o adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Tagrisso®

Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de hierbas y los medicamentos adquiridos sin receta. Esto se debe a que **Tagrisso®** puede afectar la forma en que algunos otros medicamentos funcionan. También algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que **Tagrisso®** funciona.

Informe a su médico antes de tomar Tagrisso® si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de **Tagrisso®**:

- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital – usados para las crisis epilépticas o convulsiones.
- Rifabutina o rifampicina – usados para el tratamiento de la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) – un medicamento a base de hierbas usado para la depresión.

Tagrisso® puede afectar la eficacia de los siguientes medicamentos y/o aumentar sus efectos adversos:

- Rosuvastatina - usada para reducir el colesterol.
- Píldora anticonceptiva hormonal oral – usada para prevenir el embarazo.
- Bosentán – usado para la presión arterial alta en los pulmones.
- Efavirenz y Etravirina – usados para tratar infecciones por VIH/SIDA.
- Modafinilo – usado para los trastornos del sueño.

- Dabigatran – usado para prevenir los coágulos de sangre.
- Digoxina – usado para latidos cardíacos irregulares u otros problemas cardíacos.
- Aliskiren – usado para la presión arterial alta.

Si usted está tomando alguno de los medicamentos enumerados anteriormente, informe a su médico antes de tomar Tagrisso®. Su médico analizará con usted las opciones de tratamiento apropiadas.

Embarazo – información para mujeres

- Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si usted queda embarazada durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente. Su médico decidirá con usted si debe continuar tomando **Tagrisso®**.
- Usted no debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si usted puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Véase a continuación “*Anticoncepción - información para mujeres y hombres*”.
- Si usted planea quedar embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento, solicítele asesoramiento a su médico. Esto se debe a que algo del medicamento puede permanecer en su cuerpo (véanse los consejos sobre anticoncepción, a continuación).

Embarazo – información para hombres

- Si su pareja queda embarazada mientras usted está tomando este medicamento, informe a su médico inmediatamente.

Anticoncepción – información para mujeres y hombres

Debe usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

- **Tagrisso®** puede interferir con el buen funcionamiento de los anticonceptivos hormonales orales. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos más apropiados.
- **Tagrisso®** puede pasar al semen. Por lo tanto, es importante que los hombres también usen un método anticonceptivo eficaz.

Usted también debe hacer esto después de completar el tratamiento con **Tagrisso®**:

- **Mujeres** – continúe usando anticonceptivos durante 2 meses después.
- **Hombres** – continúe usando anticonceptivos durante 4 meses después.

Lactancia

No amamante mientras toma este medicamento. Esto se debe a que no se conoce si existe un riesgo para su bebé.

Conducir y usar máquinas

Tagrisso® no tiene o no es marcada la influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información sobre otros ingredientes que contiene este medicamento

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por comprimido de 40 mg u 80 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Tagrisso®

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico se lo ha indicado. Si no está seguro consulte con su médico.

Cuánto tomar

- La dosis recomendada es un comprimido de 80 mg al día.
- Si es necesario, su médico le puede reducir su dosis a un comprimido de 40 mg al día.

Cómo tomarlo

- **Tagrisso**[®] se toma por vía oral. Trague el comprimido entero con agua. No aplaste, parta o mastique el comprimido.
- Tome **Tagrisso**[®] todos los días aproximadamente a la misma hora.
- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

Si tiene problemas para tragar el comprimido, lo puede mezclar con agua:

- Coloque el comprimido en un vaso.
- Agregue 50 ml (alrededor de dos tercios de un vaso lleno) de agua sin gas (no gasificada) – no use ningún otro líquido.
- Revuelva el agua hasta que el comprimido se rompa en trozos muy pequeños - el comprimido no se disolverá completamente.
- Beba el líquido inmediatamente.
- Para asegurarse que usted ha tomado todo el medicamento, enjuague el vaso cuidadosamente con otros 50 ml de agua y bébalo.

Si usted toma más Tagrisso[®] de lo que debiera

Si usted toma una cantidad mayor de su dosis normal, póngase en contacto con su médico o con el hospital más cercano inmediatamente.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si usted olvidó tomar Tagrisso[®]

Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si hay menos de 12 horas hasta su próxima dosis, salteé la dosis omitida. Tome su siguiente dosis normal a la hora programada.

Si usted deja de tomar Tagrisso[®]

No deje de tomar este medicamento - consulte con su médico primero. Es importante que tome este medicamento todos los días, durante el tiempo que su médico se lo recete. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, a pesar que no todas las personas los sufran.

Si usted tiene efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Efectos adversos serios

Informe a su médico inmediatamente, si usted nota el siguiente efecto adverso serio:

- Dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre - esto puede ser un signo de pulmones inflamados (una enfermedad llamada "enfermedad pulmonar intersticial") y en algunos casos puede ser fatal. Si usted tiene este efecto adverso su médico puede

decidir interrumpir **Tagrisso**[®]. Este efecto adverso es frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Si usted nota los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor de ojos, enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión. Este efecto es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.
- Síndrome Stevens-Johnson, que puede aparecer como máculas de aspecto rojizo o manchas circulares, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos; y puede ir acompañado de fiebre y síntomas similares a una gripe. Este efecto es raro: puede afectar hasta a 1 de cada 1000 personas. (ver *Qué necesita saber antes de tomar Tagrisso*[®]).
- Lesiones en diana, que son reacciones de la piel que parecen anillos (que sugieren Eritema multiforme). Este efecto adverso es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.

Informe a su médico inmediatamente si usted nota cualquier efecto adverso serio enumerado anteriormente.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea - esta puede aparecer y desaparecer durante el tratamiento. Informe a su médico si su diarrea no desaparece o se convierte en grave.
- Problemas en la piel y las uñas – los signos pueden incluir dolor, picazón, piel seca, erupción cutánea y enrojecimiento alrededor de las uñas. Esto es más probable en las áreas expuestas al sol. El uso de cremas hidratantes con regularidad en la piel y las uñas puede ayudar con esto. Informe a su médico si sus problemas de la piel o uñas empeoran.
- Estomatitis - inflamación del revestimiento interno de la boca.
- Reducción anormal de la cantidad de glóbulos blancos de la sangre (leucocitos o neutrófilos).
- Reducción de la cantidad de plaquetas en la sangre.

5. Cómo almacenar Tagrisso[®]

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento (VENCE) que está indicada en el aluminio del blíster y en el envase.
- No use ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Tagrisso[®]

- El principio activo es osimertinib (como mesilato). Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene 40 mg de osimertinib. Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene 80 mg de osimertinib.
- Los demás ingredientes son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

Qué aspecto tiene Tagrisso[®] y contenido del envase

Tagrisso[®] 40 mg se presenta en comprimidos recubiertos, redondos y biconvexos de color beige, grabados con "AZ" y "40" en una cara y lisa en la otra.

Tagrisso[®] 80 mg se presenta en comprimidos recubiertos, ovalados y biconvexos de color beige, grabados con "AZ" y "80" en una cara y lisa en la otra.

Tagrisso[®] se presenta envasado en cajas que contienen 3 blísteres de 10 comprimidos cada uno.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.408. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Tagrisso[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-62124951 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 11:20:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 11:20:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO (Prospecto para prescribir)

Tagrisso® Osimertinib 40 mg y 80 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Tagrisso® 40 mg** contiene: Osimertinib (como osimertinib mesilato) 40 mg. Excipientes: Manitol 147 mg; Celulosa microcristalina; Hidroxipropil celulosa de baja sustitución; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

Cada comprimido recubierto de **Tagrisso® 80 mg** contiene: Osimertinib (como osimertinib mesilato) 80 mg. Excipientes: Manitol; Celulosa microcristalina; Hidroxipropil celulosa de baja sustitución; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L01XE35

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína kinasa.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tagrisso® está indicado en monoterapia para:

- el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (*epidermal growth factor receptor*).
- el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación positiva T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirosina Kinasa (ITK). Es un inhibidor irreversible de los Receptores del factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) que albergan mutaciones de sensibilización (EGFRm) y la mutación de resistencia T790M para los ITK.

Efectos farmacodinámicos:

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una actividad inhibitoria y de alta potencia contra el EGFR a través de un rango de todas las líneas celulares mutantes sensibilizadoras del EGFR y mutante T790M, clínicamente relevantes del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (CIs₅₀ aparente de 6 nM a 54 nM contra el fosfo-EGFR). Esto conduce a la inhibición del crecimiento celular, mientras muestra una actividad significativamente menor contra el EGFR en líneas celulares no mutadas (CI_{50S} aparente de 480 nM a 1,8 µM contra el fosfo-EGFR). *In vivo*, la administración oral de osimertinib condujo a la reducción del tumor tanto en injertos heterólogos de CPCNP como en modelos de tumor pulmonar en ratones transgénicos con EGFRm y con mutaciones T790M.

Electrofisiología cardíaca:

La prolongación potencial del intervalo QTc con **Tagrisso®** se evaluó en 210 pacientes que recibieron 80 mg diarios de osimertinib en el estudio AURA2. Se recolectaron electrocardiogramas (ECG) en serie después de una dosis única y en estado de equilibrio para evaluar el efecto de osimertinib sobre los intervalos QTc. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico predijo una prolongación del intervalo QTc relacionado con la droga, de 14 mseg con un límite superior de 16 mseg (IC del 90%), con una dosis de 80 mg.

Eficacia clínica y seguridad:

Pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR positiva no tratados previamente - FLAURA

La eficacia y seguridad de **Tagrisso**[®] para el tratamiento de los pacientes con CPCNP localmente avanzado, no elegible a cirugía o radioterapia curativa, o metastásico, con mutación positiva del EGFR, que no habían recibido el tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, se demostró en un estudio con control activo, doble ciego, aleatorizado (FLAURA). Las muestras de tejido tumoral de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones comunes del EGFR que se conoce que están asociadas con la sensibilidad ITK EGFR (Ex 19del o L858R), identificadas mediante pruebas locales o centrales.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir **Tagrisso**[®] (n=279, 80 mg por vía oral una vez al día) o EGFR ITK comparador (n=277, gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día o erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día). La aleatorización fue estratificada por el tipo de mutación EGFR (Ex19del o L858R) y raza (asiática o no asiática). Los pacientes recibieron el tratamiento en estudio hasta intolerancia al tratamiento, o hasta que el paciente dejaba de experimentar beneficio clínico a juicio del investigador. Para los pacientes que recibieron el EGFR ITK comparador, se permitía el paso al brazo de **Tagrisso**[®], de forma abierta, tras la progresión, siempre que las pruebas de las muestras tumorales para la mutación T790M fueran positivas. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

Las características demográficas basales y las características de la enfermedad del conjunto de la población en estudio fueron: mediana de edad 64 años (rango 26-93 años), ≥ 75 años de edad (14%), mujeres (63%), blancos (36%), asiáticos (62%), sujetos que no han fumado nunca (64%), estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 ó 1 (100%), enfermedad ósea metastásica (36%), metástasis viscerales extra-torácicas (35%), metástasis en el SNC (21%, identificados por el sitio de la lesión de SNC al inicio del ensayo, la historia médica, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para las metástasis del SNC).

Tagrisso[®] demostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la SLP frente al EGFR ITK comparador (mediana de 18,9 meses y 10,2 meses, respectivamente, HR=0,46, IC 95%: 0,37-0,57; P<0,0001). Los resultados de eficacia de FLAURA de acuerdo con la revisión del investigador se resume en la Tabla 1, y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 1. El análisis final de supervivencia global (58% de madurez), se estimó una HR de 0,799 a favor de **Tagrisso**[®] (IC 95,05%: 0,641 -0,997 Y una mayor mediana del tiempo de supervivencia clínicamente relevante en los pacientes aleatorizados tratados con **Tagrisso**[®] comparado con los pacientes tratados con el EFGR TKI comparador Tabla 1 y Figura 2. Una mayor proporción de pacientes tratados con **Tagrisso**[®] seguían vivos a los 12, 18, 24 y 36 meses (89%, 81%, 74% y 54%, respectivamente) comparado con los pacientes tratados con el EGFR TKI comparador (83%, 71%, 59% y 44%, respectivamente). El análisis de las variables post progresión demostraron que el beneficio en términos de SLP se conservaba durante las líneas posteriores de tratamiento.

Tabla 1. Resultados de eficacia de FLAURA de acuerdo a la revisión del investigador

Parámetro de eficacia	Tagrisso® (N=279)	EGFR ITK comparador (gefitinib or erlotinib) (N=277)
Supervivencia libre de progression		
Número de eventos (62% madurez)	136 (49)	206 (74)
Mediana, meses (IC del 95%)	18,9 (15,2-21,4)	10,2 (9,6-11,1)
HR (IC del 95%); valor-P	0,46 (0,37-0,57); P < 0.0001	
Supervivencia global		
Número de fallecimientos (58% madurez)	155 (56)	166 (60)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	38,6 (34,5 – 41,8)	31,8 (26,6 – 36,0)
HR (IC del 95,05%); valor-P	0,799 (0,641-0,997); P=0,0462	
Tasa de respuesta objetiva ^{*1}		
Número de respuestas (n), tasa de respuesta (IC del 95%)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	1,3 (0,9-1,9); P=0,2421	
Duración de Respuesta (DdR)		
Mediana, meses (IC del 95%)	17,2 (13,8-22,0)	8,5 (7,3-9,8)
Segunda SLP después de empezar la primera terapia posterior (SLP2)		
Mediana, meses (IC del 95%)	17,2 (13,8-22,0)	8,5 (7,3-9,8)
Segunda SLP después de empezar la primera terapia posterior (SLP2)		
Número de los pacientes con progresión secundaria (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana SLP2, meses (IC del 95%)	NE (23,7-NE)	20,0 (18,0-NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,58 (0,44-0,78); P=0,0004	

Tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST)		
Número de pacientes que han tenido un primer tratamiento posterior o muerte (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, meses (IC 95%)	23,5 (22,0-NE)	13,8 (12,3-15,7)
HR (IC del 95%); valor-P	0,51 (0,40-0,64); P<0,0001	
Tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST)		
Número de pacientes que han tenido un segundo tratamiento posterior o muerte (%)	75 (27)	110 (40)
Mediana TSST, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	25,9 (20,0-NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,60 (0,45-0,80); P=0,0005	

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimable, NS=No Significativo Estadísticamente

Resultados de SLP2, TRO, DdR, SLP2 basados en la revisión del investigador según RECIST

Se basa en respuesta no confirmada

La mediana de tiempo de seguimiento fue 15,0 meses para los pacientes que recibieron **Tagrisso**[®] y 9,7 meses para los pacientes que recibieron el EGFR ITK comparador

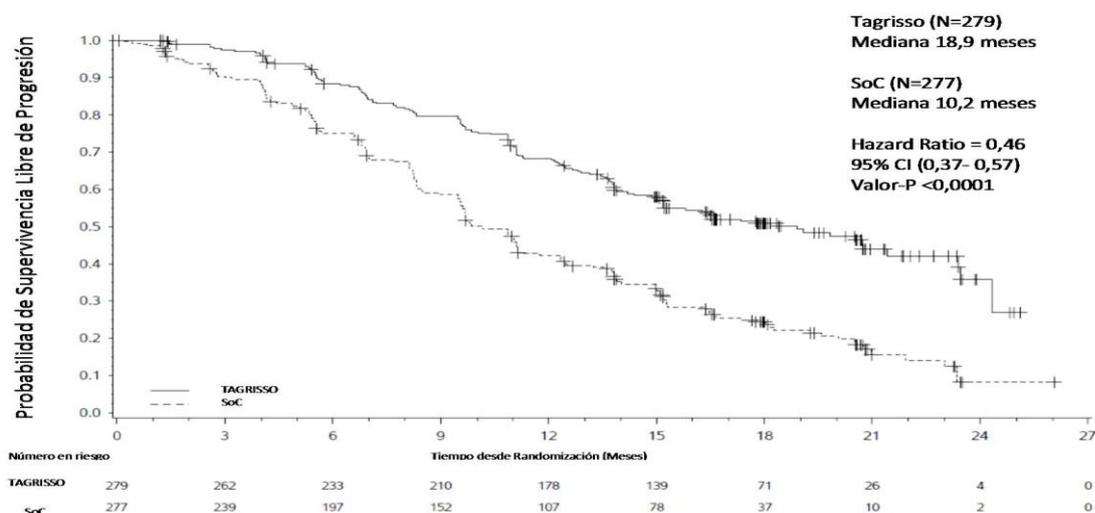
Los resultados de SLP, TRO, DdR, SLP2, TFST y TSST corresponden al corte de datos del 12 de junio de 2017. Los resultados de

SG corresponden al corte de datos de 25 de junio de 2019 HR < 1 favorece a **Tagrisso**[®], Odds ratio >1 favorece a **Tagrisso**[®]

† Ajustado para un análisis intermedio con un 25% de madurez, se requirió un valor-P < 0.0015 para alcanzar significación estadística.

¹ Los resultados de TRO por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) fueron consistentes con los reportados en la evaluación del investigador; La TRO obtenida por evaluación de RCIE fue 78% (95% CI:73, 83) en **Tagrisso**[®] y 70% (95% IC:65, 76) en el EGFR TKI comparador.

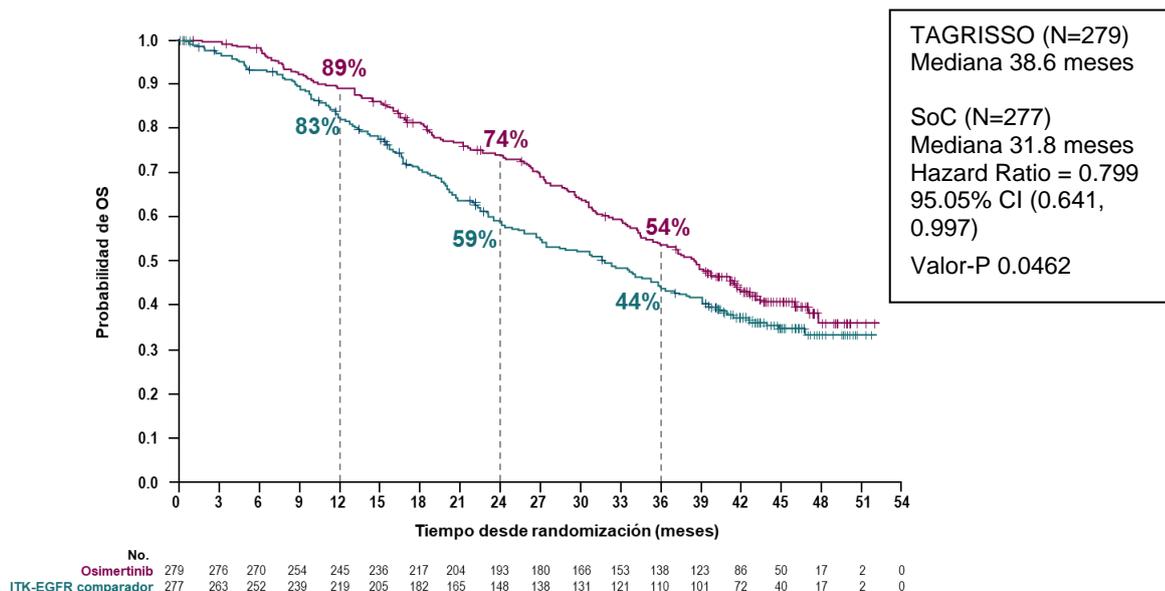
Figura 1. Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión de acuerdo a la revisión del investigador en FLAURA



+ Pacientes censurados.

Los valores en la base de la figura indican el número de sujetos en riesgo.

Figura 2. Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Global en FLAURA



El beneficio de **Tagrisso®** en SLP frente al EGFR ITK comparador fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio y tipo de mutación EGFR (delección del Exón 19 o L858R).

Datos de eficacia en metástasis en el SNC en el estudio FLAURA.

Los pacientes con metástasis en SNC que no precisaban esteroides y con un estado neurológico estable durante al menos dos semanas después de la finalización de la terapia definitiva y los esteroides, eran elegibles para ser aleatorizados en el estudio FLAURA. De 556 pacientes, 200 pacientes tenían disponibles estudios de imagen cerebrales iniciales. En base a una revisión de estos estudios de imagen por parte del RCIE se identificó un subgrupo de 128/556 (23%) pacientes con metástasis en SNC. Estos datos se resumen en la Tabla 2. La eficacia en SNC según RECIST v1.1 en FLAURA demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en SNC (HR=0,48, IC 95% 0,26-0,86; P=0,014).

Tabla 2. Eficacia en SNC de acuerdo a la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el estudio de imagen cerebral basal en FLAURA

Parámetro de Eficacia	Tagrisso® N=61	EGFR ITK comparador (gefitinib or erlotinib) N=67
Supervivencia libre de progresión en SNC¹		
Número de acontecimientos (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (16,5-NE)	13,9 (8,3-NE)
HR (IC de 95% CI); valor-P	0,48 (0,26-0,86); P=0,014	
Libre de progresión en SNC y vivos a los 6 meses (%) (IC del 95%)	87 (74-94)	71 (57-81)
Libre de progresión en SNC y vivos a los 12 meses (%) (IC del 95%)	77 (62-86)	56 (42-68)

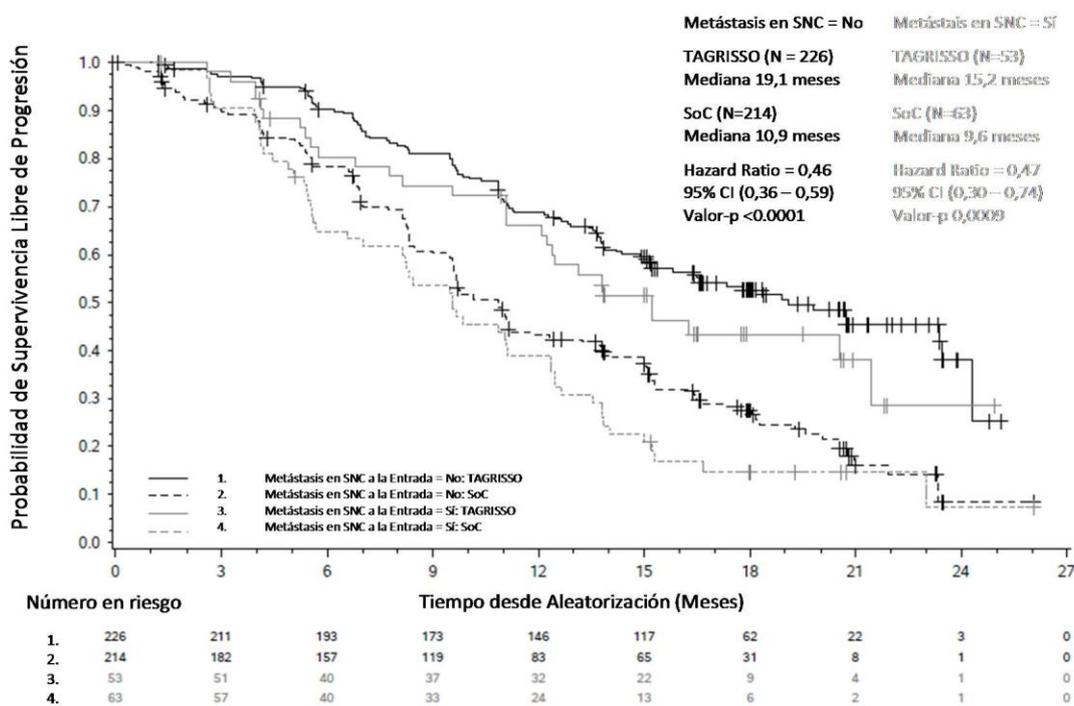
HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimable

HR<1 favorece a **Tagrisso®**, un Odds Ratio>1 favorece a **Tagrisso®**

¹SLP SNC determinada por RECIST v1.1 por el RCIE SNC (lesiones SNC medibles y no medibles al inicio, según RCIE) n=61 para **Tagrisso**[®] y n=67 para el EGFR ITK comparador; respuestas no confirmadas

En FLAURA se realizó un análisis predefinido de SLP estratificado en base al estado de la metástasis en SNC a la entrada en el estudio (identificada por el sitio de lesión del SNC al inicio, antecedentes médicos, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para la metástasis en SNC) y se muestra en la Figura 3. Independientemente del estado de la lesión del SNC al incorporarse al estudio, los pacientes en el brazo de **Tagrisso**[®] demostraron un beneficio en la eficacia sobre los pacientes del brazo del EGFR ITK comparador y hubo menos pacientes con nuevas lesiones en SNC respectivamente (**Tagrisso**[®], 11/279 [3.9%] frente al EGFR ITK comparador, 34/277 [12.3%]). En el subgrupo de pacientes sin lesiones en el SNC al inicio, hubo un número menor de lesiones nuevas en el SNC en el brazo de **Tagrisso**[®] que en el brazo EGFR ITK comparador (7/226 [3,1%] frente a 15/214 [7,0%], respectivamente).

Figura 3. SLP global de acuerdo a la revisión del investigador, por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en FLAURA



+ Pacientes censurados.

Los valores en la base de la figura indica el número de sujetos en riesgo.

Resultados comunicados por el paciente (PRO)

Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud comunicados por el paciente (HRQL) fueron recogidos electrónicamente utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 se administró inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas, luego cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión. Al inicio del estudio, no se observaron diferencias en los síntomas, la función o la HRQL notificados por el paciente entre los brazos de **Tagrisso**[®] y el EGFR ITK comparador (gefitinib o erlotinib). El cumplimiento durante los primeros 9 meses fue generalmente alto ($\geq 70\%$) y similar en ambos brazos.

Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón

Los datos recogidos desde el inicio hasta el mes 9 mostraron mejorías similares en los grupos de **Tagrisso**[®] y el EGFR ITK comparador para los cinco síntomas principales predefinidos de la PRO (tos, disnea, dolor de pecho, fatiga y pérdida del apetito) con mejoría en la tos, alcanzando el corte clínicamente relevante establecido. Hasta los 9 meses no hubo diferencias clínicamente relevantes en los síntomas notificados por el paciente entre los grupos de **Tagrisso**[®] y del EGFR ITK comparador (evaluado como una diferencia de ≥ 10 puntos).

HRQL y análisis de la mejoría funcional física

Ambos grupos notificaron mejorías similares en la mayoría de los dominios funcionales y en el estado de salud general/HRQL, lo que indica que el estado de salud general de los pacientes mejoró. Hasta el mes 9, no hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de **Tagrisso**[®] y del EGFR ITK comparador en la funcionalidad o el HRQL.

Pacientes CPCNP T790M positivos pretratados- AURA3

La eficacia y la seguridad de **Tagrisso**[®] para el tratamiento de pacientes con CPCNP T790M localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad ha progresado con o después de terapia ITK EGFR, fue demostrada en un estudio Fase 3, con control activo, abierto, aleatorizado (AURA3). El estado de la mutación T790M también se analizó utilizando ctDNA (ADN libre circulante, por sus siglas en inglés) extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. El resultado principal de eficacia fue sobrevida libre de progresión (SLP) de acuerdo con la revisión del investigador. Medidas adicionales del resultado de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DdR) y sobrevida global (SG) de acuerdo con la revisión del investigador.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 (**Tagrisso**[®]: quimioterapia basada en doblete de platino) para recibir **Tagrisso**[®] (n=279) o quimioterapia basada en doblete de platino (n=140). La aleatorización fue estratificada por etnia (asiática y no asiática). Los pacientes en el brazo de **Tagrisso**[®] recibieron 80 mg de **Tagrisso**[®] por vía oral una vez al día hasta desarrollar intolerancia a la terapia, o hasta que el investigador determinaba que el paciente no experimentaba más beneficio clínico. La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m² con cisplatino 75 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no ha progresado tras 4 ciclos de quimioterapia basada en platino podían recibir terapia de mantenimiento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días). A los sujetos en el brazo de quimioterapia que tenían progresión radiológica objetiva (de acuerdo con el investigador y confirmada por revisión de imagen central independiente) se les dio la oportunidad de empezar tratamiento con **Tagrisso**[®].

Las características demográficas basales y las características de la enfermedad del conjunto de la población en estudio fueron: mediana de edad 62, ≥ 75 años (15%), mujeres (64%), blancos (32%), Asiáticos (65%), pacientes que no habían fumado nunca (68%), estado funcional de la OMS de 0 ó 1 (100%). El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, que incluyeron 34% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal en SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 23% con metástasis hepática. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica.

AURA3 demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en pacientes tratados con **Tagrisso**[®] comparado con quimioterapia. Los resultados de eficacia del AURA3 de acuerdo a la revisión del investigador se resume en la Tabla 3, y la curva Kaplan-Meier para SLP se muestra en la Figura 4. Los datos de sobrevida global no eran maduros en el momento de este análisis inicial de SG.

Tabla 3. Resultados de eficacia del AURA3 de acuerdo a la evaluación del investigador

Parámetro de Eficacia	Tagrisso® (N=279)	Quimioterapia (N=140)
Sobrevida Libre de Progresión		
Número de Acontecimientos (% madurez)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Meses (IC del 95%)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (IC del 95%); valor-P	0,30 (0,23, 0,41); valor-P <0,001	
Sobrevida Global¹		
Número de Muertes (% madurez)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	NC (20,5, NE)	NC (20,5, NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,72 (0,48, 1,09); valor-P = 0,121	
Tasa de Respuesta Objetiva²		
Número de respuestas, Tasa de Respuesta (IC del 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	5,4 (3,5, 8,5); valor-P <0,001	
Duración de Respuesta (DdR)²		
Mediana, Meses (IC del 95%)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

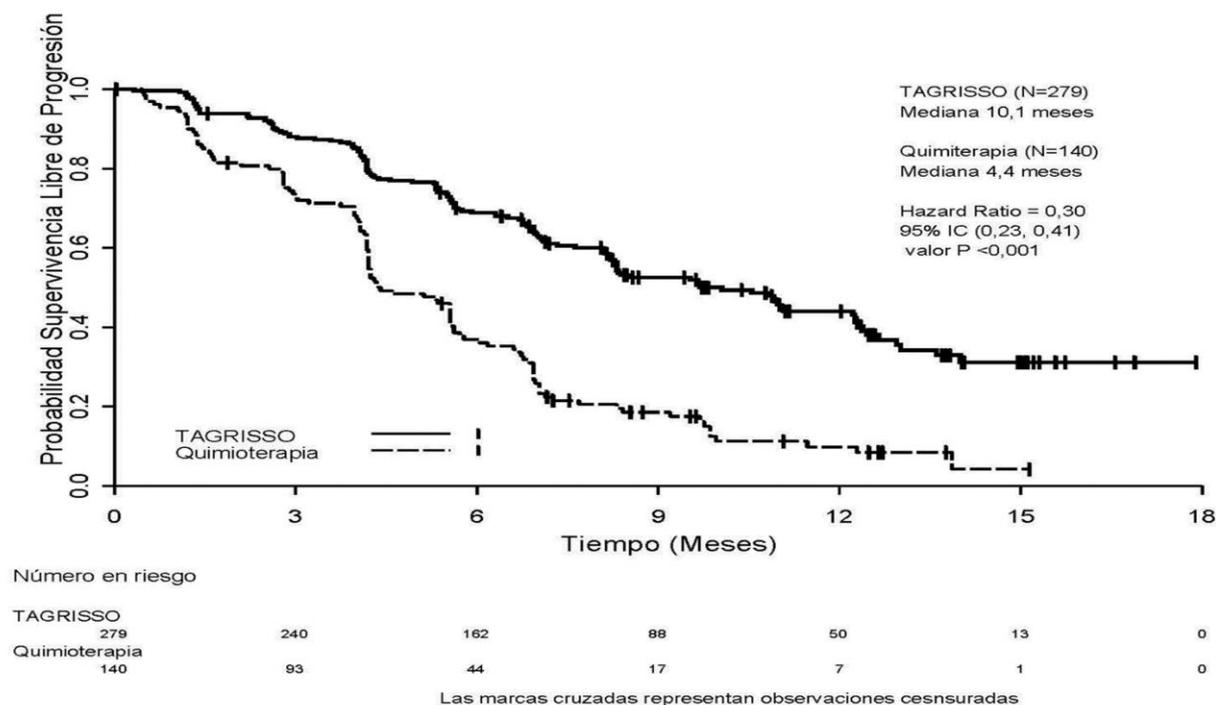
HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

Todos los resultados de eficacia basados en la revisión del investigador según RECIST

¹El primer análisis de SG fue realizado, de forma aproximada, 4 meses después del análisis principal de SLP. El análisis de SG no fue ajustado por los efectos de confusión potenciales debido al cruzamiento (94 [67%] de pacientes en el brazo de quimioterapia que recibieron tratamiento subsiguiente con osimertinib).

² Los resultados de TRO y DdR de acuerdo a la revisión del investigador son consistentes con aquellos comunicados por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE); La TRO de acuerdo a la revisión RCIE fue 64,9% [IC del 95%: 59,0,70,5] para osimertinib y 34,3 % [IC del 95%: 26,5, 42,8] para quimioterapia; La DdR de acuerdo a la revisión RCIE fue 11,2 meses (IC del 95%: 8,3, NE) para osimertinib y 3,1 meses (IC del 95%: 2,9, 4,3) para quimioterapia.

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de Enfermedad Libre de Progresión de acuerdo a la evaluación del investigador en AURA3



La Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) realizó un análisis de sensibilidad de SLP y mostró una mediana de PFS de 11,0 meses con **Tagrisso**[®] comparado con 4,2 meses con quimioterapia. Este análisis demostró un efecto del tratamiento consistente (HR 0,28; IC del 95%: 0,20, 0,38) con el observado por la revisión del investigador.

Se observaron mejoras clínicamente relevantes en SLP con HRs de menos de 0,50 en favor de los pacientes recibiendo **Tagrisso**[®] comparado con aquellos recibiendo quimioterapia, consistentemente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo etnia, edad, género, historia de tabaquismo y mutación EGFR (deleción del Exón 19 y L858R).

Datos de eficacia en metástasis en SNC en el estudio AURA3

Los pacientes con metástasis cerebrales estables asintomáticas que no precisaban esteroides durante al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento en estudio eran elegibles para ser aleatorizados en el estudio. En la Tabla 4 se resume una revisión RCIE de la eficacia en SNC por RECIST v1.1 en el subgrupo de 116/419 (28%) pacientes en los que se identificó presencia de metástasis en SNC en el escáner cerebral basal.

Tabla 4. Eficacia en SNC de acuerdo a la evaluación RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el estudio de imagen cerebral basal en AURA3

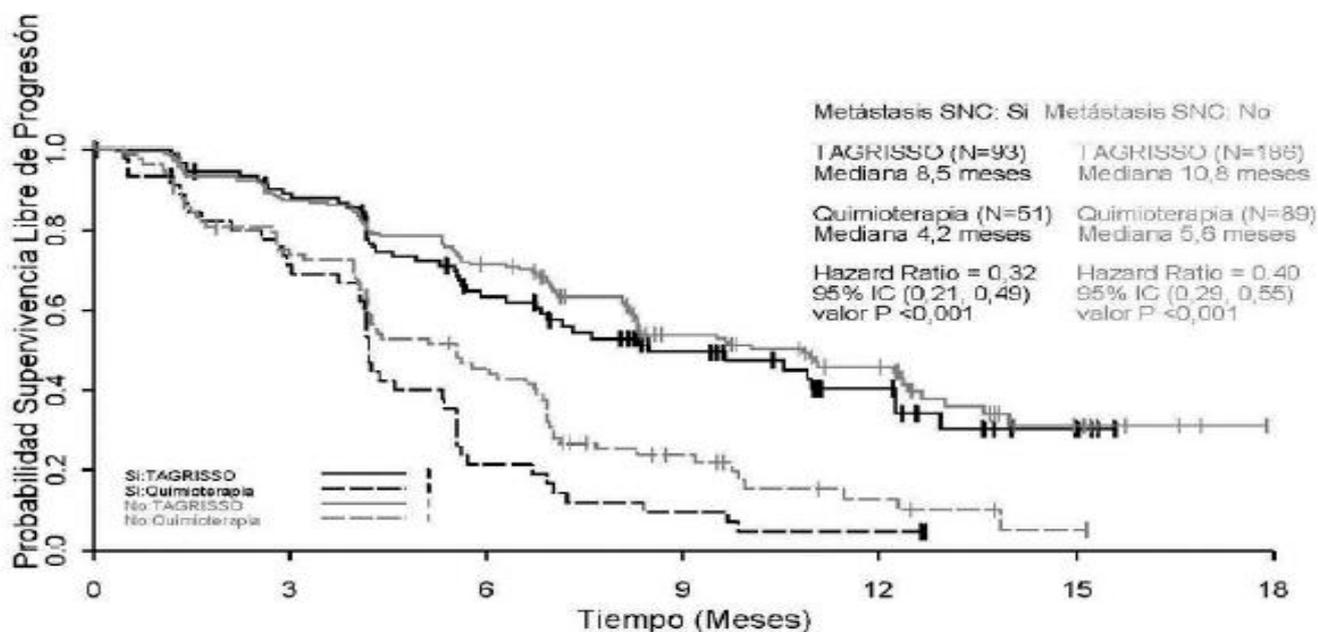
Parámetro de Eficacia	TAGRISSO [®]	Quimioterapia
Tasa Objetiva de Respuesta en SNC¹		
Tasa de respuesta en SNC % (n/N) (IC del 95%)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	5,1 (1,4, 21); 0,015	
Duración de Respuesta en SNC²		

Mediana, Meses (IC del 95%)	8,9 (4,3, NE)	5,7 (NE, NE)
Tasa de control de la enfermedad SNC		
Número con control de enfermedad del SNC	87% (65/75)	68% (28/41)
Tasa de control de la enfermedad	(77, 93)	(52, 82)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	3 (1,2, 7,9); 0,021	
Sobrevida libre de progresión en SNC	N=75	N=41
Número de Eventos (% madurez)	19 (25)	16 (39)
Mediana, Meses (IC del 95%)	11.7 (10, NC)	5.6 (4,2, 9,7)
HR (IC del 95%); valor-P	0,32 (0,15, 0,69); 0,004	

1 Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de Respuesta en SNC determinada por RECIST v1.1 por SNC RCIE en la población evaluable para respuesta (lesiones SNC medibles en la basal por RCIE) n=30 para **Tagrisso**[®] y n=16 para Quimioterapia
2 Basado solamente en pacientes con respuesta; DdR definida como tiempo desde la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o acontecimiento de fallecimiento; TCE definida como proporción de pacientes con respuesta (respuesta completa o respuesta parcial), o enfermedad estable \geq 6 semanas
3 Sobrevida Libre de Progresión SNC determinada por RECIST v1.1 por el CNS RCIE en el análisis del conjunto completo de población (lesiones SNC medibles y no medibles en la basal por RCIE) n=75 para **Tagrisso**[®] y n=41 para Quimioterapia Un HR<1 a favor de **Tagrisso**[®].

En AURA3 se realizó un análisis preespecificado en un subgrupo de SLP basado en el estado de la metástasis SNC a la entrada en el estudio y se muestra en la Figura 5.

Figura 5. SLP global de acuerdo a la revisión del investigador por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en AURA3



AURA3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes que recibieron **Tagrisso**[®] comparado con los que recibieron quimioterapia, independientemente, del estado de metástasis del SNC en el momento de entrar en el estudio.

Resultados Comunicados por el Paciente

Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud comunicadas por el paciente (HRQL) fueron recogidos electrónicamente utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 se administró inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas, luego cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión.

Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón

Tagrisso® mejoró los síntomas de cáncer de pulmón comunicados por el paciente comparado con la quimioterapia, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la media del cambio con respecto a la basal, comparado con la quimioterapia durante todo el periodo de tiempo desde la aleatorización hasta 6 meses para 5 síntomas principales PRO pre-especificados (pérdida de apetito, tos, dolor de pecho, disnea y fatiga) tal y como se muestra en la Tabla 5.

Table 5. Modelo Mixto Medidas Repetidas – Síntomas clave de cáncer de pulmón – cambio medio con respecto a la basal en los pacientes con Tagrisso® comparado con quimioterapia

Brazos	Pérdida de		Tos		Dolor de Pecho		Dis		Fatiga	
	Tagrisso® (279)	Quimioterapia (97)	Tagrisso® (279)	Quimioterapia (140)	Tagrisso® (279)	Quimioterapia (140)	Tagrisso® (279)	Quimioterapia (140)	Tagrisso® (279)	Quimioterapia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Media Ajust.	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferencia Estimada (IC del 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)	
Valor-p	p <0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

La media ajustada y las diferencias estimadas obtenidas con el análisis del Modelo Mixto Medidas Repetidas (MMRM). El modelo incluyó pacientes, tratamiento, visita tratamiento por interacción de visita, puntuación de síntomas basales, y puntuación de síntomas basales por interacción de visita y utilizó una matrix de covarianza no estructurada.

HRQL y análisis de la mejoría funcional física

Los pacientes con **Tagrisso®** tuvieron oportunidades significativamente mayores de conseguir una mejoría clínicamente significativa mayor o igual a 10 puntos en el estado de salud general y en la funcionalidad física del cuestionario EORTC-C30 comparado con quimioterapia durante el periodo del estudio en la Odds Ratio (OR) del estado general de salud: 2,11, (IC del 95% 1,24, 3,67, p=0,007); OR de la funcionalidad física 2,79 (IC del 95% 1,50, 5,46, p=0,002).

Pacientes CPCNP T790M positivos pretratados - AURAex y AURA2

Se realizaron dos estudios clínicos abiertos y no randomizados, AURAex (cohorte de extensión fase 2, n=201) y AURA2 (n=210) en pacientes con cáncer de pulmón con mutación positiva del EGFR T790M que habían progresado con uno o más tratamientos sistémicos previos, incluyendo un TKI del EGFR. Todos los pacientes debían presentar CPCNP con mutación positiva del EGFR T790M, identificada mediante el test cobas de mutación del EGFR, llevado a cabo en un laboratorio central antes del tratamiento. El estado de la mutación T790M fue también determinado retrospectivamente utilizando ctDNA extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. Todos los pacientes recibieron **Tagrisso®** a una dosis de 80 mg una vez al día. EL objetivo principal de eficacia de estos dos ensayos fue la TRO de acuerdo con los RECIST v1.1, evaluada por una Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE). Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DdR) y la sobrevida libre de progresión (SLP).

Las características basales de la población global del estudio (AURAex y AURA2) fueron las siguientes: mediana de edad, 63 años, el 13% de los pacientes tenían ≥ 75 años, mujeres (68%), blancos (36%), asiáticos (60%). Todos los pacientes recibieron al menos una línea de tratamiento previa. El treinta y uno por ciento (31%) (N=129) había recibido una línea de tratamiento previa (exclusivamente tratamiento con EGFR- ITK), el 69% (N=282) había recibido 2 o más líneas previas. El setenta y dos por ciento (72%) de los pacientes no había fumado nunca, el 100% de los pacientes tenía un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 ó 1. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, incluyendo 39% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal del SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 29% con metástasis hepática. El cuarenta y siete por ciento (47%) de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento para SLP fue de 12,6 meses.

En los 411 pacientes con mutación T790M del EGFR positiva pretratados, la tasa de respuesta global (TRG) de acuerdo a la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) fue 66% (IC del 95%: 61, 71).

En pacientes con respuesta confirmada por RCIE, la mediana de la DdR fue 12,5 meses (IC del 95%: 11,1, NE). La TRO de acuerdo a RCIE en AURAex fue 62% (IC del 95%: 55, 68) y 70% (IC del 95%: 63, 77) en AURA2. La mediana de SLP fue 11,0 meses IC del 95% (9,6, 12,4).

En todos los subgrupos predefinidos analizados se observaron tasas de respuesta objetiva superiores al 50%, incluyendo línea de terapia, origen étnico, edad y región.

En la población evaluable para respuesta el 85% (223/ 262) tenía documentación de respuesta en el momento de la primera evaluación (6 semanas); el 94% (247/ 262) tenía documentación de respuesta en el momento de la segunda exploración (12 semanas).

Datos de eficacia en metástasis en SNC en los estudios Fase 2 (AURAex y AURA2)

Se realizó una revisión RCIE de eficacia en SNC por RECISTv 1.1 en un subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados por presentar metástasis medible en SNC en un estudio de imagen cerebral basal. Se observó una TRO SNC del 54% (27/50 pacientes; IC del 95%: 39,3, 68,2), siendo respuestas completas el 12% de estas respuestas.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con CPCNP con mutación positiva T790M del EGFR de novo.

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con **Tagrisso**[®] en todos los subconjuntos de la población pediátrica en CPCNP.

Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos de osimertinib han sido caracterizados en sujetos sanos y en pacientes con CPCNP. Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, la depuración plasmática aparente de osimertinib es de 14,3 l/h, el volumen de distribución aparente es de 918 L y la vida media terminal de aproximadamente 44 horas. El ABC (Área bajo la Curva) y la $C_{m\acute{a}x}$ aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 20 a 240 mg. La administración de osimertinib una vez por día produce aproximadamente una acumulación de 3 veces con exposiciones en estado de equilibrio alcanzadas con 15 días de dosificación. En estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen normalmente dentro de un rango de 1,6 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Absorción:

Después de la administración oral de **Tagrisso**[®], las concentraciones plasmáticas máximas de osimertinib se alcanzaron con una mediana (min - máx) $t_{m\acute{a}x}$ de 6 (3 - 24) horas, con varios picos observados durante las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de **Tagrisso**[®] es del 70% (IC del 90% -67, 73). Sobre la base de un estudio de farmacocinética clínica en pacientes a 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de osimertinib de forma clínicamente significativa. (Aumento del ABC en un 6% (IC del 90% -5, 19) y la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 7% (IC del 90% -19, 6)). En voluntarios sanos a quienes se les

administró un comprimido de 80 mg donde el pH gástrico estaba elevado por la dosificación de omeprazol durante 5 días, la exposición al osimertinib no se vio afectada (aumento del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del 7% y 2%, respectivamente) con el IC del 90% para la relación de la exposición contenida dentro del límite del 80 - 125%.

Distribución:

La media estimada del volumen medio de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}/F) de osimertinib en la población es de 918 L indicando una extensa distribución en el tejido. *In vitro*, la unión de osimertinib a proteínas plasmáticas es del 94,7% (5,3% libre). También se ha demostrado que osimertinib se une de forma covalente a proteínas plasmáticas de la rata y del ser humano, a la albúmina de suero humano y a los hepatocitos de la rata y del ser humano.

Biotransformación:

Los estudios *in vitro* indican que osimertinib es metabolizado predominantemente por el CYP3A4, y CYP3A5. Pueden existir vías metabólicas alternativas que no han sido completamente caracterizadas. Sobre la base de los estudios *in vitro*, posteriormente se han identificado 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la dosificación oral de osimertinib; AZ7550 demostró un perfil farmacológico similar a **Tagrisso**[®] mientras que AZ5104 demostró una mayor potencia en el EGFR tanto mutante como en el EGFR no mutado. Ambos metabolitos aparecieron en plasma lentamente después de la administración de **Tagrisso**[®] a pacientes, con medianas (min - máx) $t_{m\acute{a}x}$ de 24 (4 - 72) y 24 (6 - 72) horas, respectivamente. En plasma humano, osimertinib original representó el 0,8%, con los 2 metabolitos contribuyendo con un 0,08% y 0,07% de la radioactividad total con la mayoría de la radioactividad estando unida de forma covalente a las proteínas plasmáticas. La media geométrica de exposición a ambos AZ5104 y AZ7550, en base al ABC, fue de aproximadamente el 10% para cada uno ante la exposición a osimertinib en estado de equilibrio.

La vía metabólica principal de osimertinib fue la oxidación y la desalquilación. Se observaron por lo menos 12 componentes en las muestras de orina y heces agrupadas en seres humanos con 5 componentes representando > 1% de la dosis, de lo cual osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550, representaron aproximadamente el 1,9, 6,6 y 2,7% de la dosis mientras que un aducto cisteinil (M21) y un metabolito no conocido (M25) representaron el 1,5% y 1.9% de la dosis, respectivamente.

En base a los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo del CYP3A4/5, pero no del CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. En base a los estudios *in vitro*, osimertinib no es un inhibidor de la UGT1A1 y UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes a nivel hepático. La inhibición intestinal de la UGT1A1 es posible, pero el impacto clínico no se conoce.

Eliminación:

Después de una dosis oral única de 20 mg, el 67,8% de la dosis se recuperó en las heces (1,2% como fármaco original), mientras que el 14,2% de la dosis administrada (0,8% como fármaco original) se encontró en la orina a los 84 días de la obtención de las muestras. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% de la eliminación con el 0,8% en la orina y el 1,2% en las heces.

Interacciones con proteínas transportadoras:

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib no es un sustrato de la OATP1B1 y OATP1B3. *In vitro*, osimertinib no inhibe a OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, no se pueden excluir las interacciones con, MATE1 y sustratos OCT2.

Efectos de osimertinib sobre la P-gp y la BCRP:

Sobre la base de los estudios *in vitro*, osimertinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, *breast cancer resistant protein*), pero es

poco probable que osimertinib resulte en interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con principios activos a las dosis clínicas. En base a los datos *in vitro*, osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de P-gp.

Poblaciones especiales:

En los análisis de farmacocinética basados en la población (n = 1467), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición prevista en estado de equilibrio (ABC_{ss}) y la edad del paciente (rango: 25 a 91 años), el sexo (65 % femenino), el origen étnico (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y no asiáticos no-blancos) y el tabaquismo (n = 34 fumadores actuales, n = 419 ex fumadores). El análisis de FC poblacional indicó que el peso corporal fue una covariable significativa con un cambio de 20% en el ABC_{ss} de osimertinib esperado a través de un intervalo de peso corporal de 88 kg a 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) en comparación con el ABC_{ss} para la mediana de peso corporal de 61 kg. Tomando en consideración los extremos del peso corporal, de < 43 kg a > 88 kg, las proporciones del metabolito AZ5104 variaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 osciló entre el 12,8% y el 8,1%, respectivamente. En base al análisis farmacocinético de población, se identificó la albúmina sérica como una covariable significativa con un <30% de cambio en el AUC_{ss} de osimertinib esperado a lo largo del intervalo de albúmina de 29 a 46 g/L de forma respectiva (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUC_{ss} para la mediana de albúmina basal de 39 g/L. Estos cambios en la 19 exposición debido a las diferencias de peso corporal o en la albúmina basal no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática:

Osimertinib se elimina principalmente a través del hígado. En un ensayo clínico, los pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos avanzados y con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A, valor medio = 5,3, n=7) o insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B, valor medio = 8,2, n=5) no se incrementó la exposición en comparación con pacientes con función hepática normal (n=10), tras una dosis única de 80 mg de **Tagrisso**[®]. La media geométrica de la proporción (IC 90%) del AUC y C_{max} de osimertinib fue del 63,3% (47,3, 84,5) y 51,4% (36,6, 72,3) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 68,4% (49,6, 94,2) y 60,7% (41,6, 88,6) en pacientes con insuficiencia hepática moderada; para el metabolito AZ5104, el AUC y C_{max} fueron del 66,5% (43,4, 101,9) y 66,3% (45,3, 96,9) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 50,9% (31,7, 81,6) y 44,0% (28,9, 67,1) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. En base al análisis de farmacocinética poblacional, no hubo relación entre los marcadores de función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición al osimertinib. Como marcador de insuficiencia hepática, la albúmina sérica mostró un efecto sobre la FC de osimertinib. En los estudios clínicos que se realizaron se excluyó a los pacientes con AST o ALT > 2,5 veces el límite superior de normalidad (LSN), o si debida a la enfermedad maligna subyacente, > 5,0 veces el LSN o con una bilirrubina total > 1,5 veces el LSN. En base a un análisis de farmacocinética en 104 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 1216 pacientes con función hepática normal, las exposiciones al osimertinib fueron similares. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (*ver Posología y modo de administración*).

Insuficiencia renal: En un ensayo clínico, pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} < 30 ml/min n= 7) mostraron, tras la exposiciones a 80 mg de osimertinib un incremento del AUC del orden de 1,85 veces (90% CI; 0,94, 3,64) y un incremento de la C_{max} del orden de 1,19 veces (90% CI; 0,69, 2,07), en comparación con los pacientes con función renal normal (CL_{Cr} mayor que o igual a 90 ml/min; n=8). Además, de acuerdo con un análisis de farmacocinética de población de 593 pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{Cr} de 60 a menos de 90 ml/min), 254 pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} de 30 a menos de 60 ml/min), 5 pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} de 15 a menos de 30 ml/min) y 502 pacientes con función renal normal (mayor o igual a 90 ml/min), las exposiciones a osimertinib fueron

similares. Los pacientes con un AclCr menor de o igual a 10 ml/min no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

Datos de seguridad preclínica:

Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros incluyeron cambios atróficos, inflamatorios y/ o degenerativos que afectan al epitelio de la córnea (acompañados por translucencias y opacidades de la córnea en el examen oftalmológico en perros), tracto GI (incluyendo la boca), la piel y los aparatos reproductivos masculinos y femeninos, con cambios secundarios en el bazo. Estos hallazgos se produjeron a concentraciones plasmáticas que estaban por debajo de los observados en los pacientes con la dosis terapéutica de 80 mg. Los hallazgos presentes después de 1 mes de dosificación fueron en gran medida reversibles dentro de 1 mes del cese de la dosificación con la excepción de la recuperación parcial de algunos de los cambios de la córnea.

Osimertinib atraviesa la barrera hematoencefálica intacta del mono cynomolgus (administración i.v.), de la rata y del ratón (administración oral).

Los datos no clínicos indican que osimertinib y su metabolito (AZ5104) inhiben el canal h-ERG, y no se puede excluir el efecto de la prolongación del QTc.

Carcinogénesis y mutagénesis:

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con osimertinib. En ensayos *in vitro* e *in vivo* osimertinib no causó daño genético.

Toxicidad reproductiva:

Los cambios degenerativos estaban presentes en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante ≥ 1 mes y después de la exposición a osimertinib durante 3 meses hubo una reducción de la fertilidad de los machos en ratas. Estos hallazgos se observaron a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos en los testículos observados después de 1 mes de dosificación fueron reversibles en las ratas; sin embargo, no se puede hacer una declaración definitiva sobre la reversibilidad de estas lesiones en los perros.

De acuerdo a los estudios en animales, el tratamiento con osimertinib puede alterar la fertilidad femenina. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas se observó una mayor incidencia de anestro, degeneración de los cuerpos lúteos en los ovarios y adelgazamiento del epitelio en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante ≥ 1 mes a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos en los ovarios observados después de 1 mes de dosificación fueron reversibles.

En un estudio de fertilidad femenina en ratas, la administración de 20 mg/kg/día de osimertinib (aproximadamente equivalente a la dosis clínica diaria recomendada de 80 mg) no tuvo efectos en el ciclo estral o en el número de hembras preñadas, pero causó muertes embrionarias tempranas. Estos hallazgos mostraron evidencia de reversibilidad después de 1 mes sin tratamiento.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal modificado en ratas, osimertinib produjo mortalidad embrionaria cuando se administró a ratas preñadas antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron a dosis maternas toleradas de 20 mg/kg, donde la exposición fue equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada de 80 mg diarios (basado en el ABC total). La exposición a dosis de 20 mg/kg y superiores durante la organogénesis causó disminución del peso fetal, pero no produjo efectos adversos sobre la morfología fetal externa o visceral. Cuando osimertinib se administró a ratas hembras preñadas a lo largo de toda la gestación y después durante la lactancia temprana, hubo exposición demostrable a osimertinib y sus metabolitos en las crías lactantes además de una reducción en la sobrevivencia y bajo crecimiento de las crías (a dosis de 20 mg/kg y superiores).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **Tagrisso**[®] debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al considerar el uso de **Tagrisso®** como un tratamiento para el estado de la mutación de EGFR en muestras de tumor o plasma debe ser determinado por un laboratorio clínico utilizando un método de ensayo validado (*ver Advertencias y precauciones*).

Posología:

La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez por día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si se omite una dosis de **Tagrisso®**, la dosis se debe recuperar a menos que la dosis siguiente se deba recibir dentro de las 12 horas.

Tagrisso® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis:

Se puede requerir la interrupción de la dosificación y/ o la reducción de la dosis sobre la base de la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesario realizar una reducción de la dosis, entonces la dosis se debe reducir a 40 mg tomados una vez por día.

Los lineamientos para la reducción de la dosis por reacciones adversas, toxicidades se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Modificaciones de las dosis recomendadas para Tagrisso®

Órgano objetivo	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/ Neumonitis	Discontinuar Tagrisso® de forma permanente
Cardíaco	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en por lo menos 2 ECG por separado	Suspender Tagrisso® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o hasta la recuperación al valor basal, si el QTc basal es mayor o igual a 481 mseg, entonces reiniciar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/ síntomas de arritmia grave	Discontinuar Tagrisso® de forma permanente
Otro	Reacción adversa de Grado 3 o superior	Suspender Tagrisso® por hasta 3 semanas
	Si la reacción adversa de Grado 3 o superior mejora a Grado 0 – 2 después de la suspensión de Tagrisso® por hasta 3 semanas	Tagrisso® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg)
	La reacción adversa de Grado 3 o superior no mejora a Grado 0 – 2 después de la suspensión por hasta 3 semanas	Discontinuar Tagrisso® de forma permanente

^a Nota: La intensidad de los eventos adversos clínicos es calificada en grados por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI *National Cancer Institute*), versión 4.0.

ECG: Electrocardiogramas; QTc: intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca

Poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, origen étnico y tabaquismo del paciente (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática:

Según los ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). De manera similar, según el análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y aspartato aminotransferasa (AST) >ULN o bilirrubina total >1,0 a 1,5 x ULN y cualquier AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces ULN y cualquier AST). No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal:

. Según los ensayos clínicos y el análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con enfermedad renal

terminal [aclaramiento de creatinina (AclCr) <15 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault] o que estén sometidos a diálisis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave y terminal (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de **Tagrisso**[®] en niños o adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto farmacéutico es para administración oral. El comprimido se debe tragar entero con agua y no se debe aplastar, partir o masticar.

Si el paciente no puede tragar el comprimido, el mismo puede ser dispersado primero en 50 ml de agua no gasificada (agua sin gas). Se debe colocar en el agua, sin aplastar, se agita hasta que se disperse y se ingiere de inmediato. Se debe agregar una mitad adicional en el vaso de agua para asegurarse que no quede ningún residuo y luego se ingiere de inmediato. No se debe agregar ningún otro líquido.

Si se requiere la administración por sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso que el anterior, pero utilizando volúmenes de 15 ml para la dispersión inicial y 15 ml para los enjuagues de residuos. Los resultantes 30 ml de líquido se deben administrar de acuerdo con las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con enjuagues de agua apropiados. La dispersión y los residuos se deben administrar dentro de los 30 minutos del agregado de los comprimidos en el agua.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe usar hierba de San Juan (*St. John's Wort*) junto con **Tagrisso**[®] (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Determinación del estado de la mutación EGFR:

Al considerar el uso de **Tagrisso**[®] como un tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado positivo de la mutación EGFR. Se debe realizar una prueba validada utilizando ya sea ADN derivado del tumor a partir de una muestra de tejido, o ADN circulante tumor (ADNct) obtenido a partir de una muestra de plasma.

Sólo se deben utilizar pruebas potentes, confiables y sensibles con utilidad demostrada para la determinación del estado de la mutación EGFR del ADN derivado del tumor (de una muestra de tejido o de plasma).

La determinación positiva del estado de la mutación EGFR utilizando una prueba en base a tejido o en base a plasma (ct DNA), indica la elegibilidad para el tratamiento con **Tagrisso**[®]. Sin embargo, si se utiliza una prueba en base a ADNct en plasma y el resultado es negativo, es aconsejable el seguimiento con una prueba en tejido siempre que sea posible debido a la posibilidad de resultados falsos negativos utilizando una prueba a base de plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

La Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) severa, potencialmente fatal o fatal o las reacciones adversas similares a la EPI (por ej., neumonitis) se han observado en estudios clínicos en pacientes tratados con **Tagrisso**[®]. La mayoría de los casos mejoraron o se resolvieron con la interrupción del tratamiento. Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa se excluyeron de los estudios clínicos (*ver Reacciones adversas*).

En los ensayos clínicos la enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas de tipo EPI (p. ej., neumonitis) fueron notificadas en el 3,9 % de los 1.142 pacientes que recibieron **Tagrisso**[®] en los estudios FLAURA y AURA, resultandos mortales en el 0,4%. La incidencia de EPI fue del 10,4% en pacientes de etnia japonesa, del 1,8% en los pacientes de origen asiático y del 2,8 % en los pacientes no asiáticos. (*ver Reacciones adversas*).

Se debe realizar la evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo y/ o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir EPI. El tratamiento con este producto farmacéutico se debe interrumpir a la espera de una investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, **Tagrisso**[®] debe ser discontinuado de forma permanente y se debe iniciar el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Síndrome de Stevens-Johnson:

Raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) asociados con el tratamiento con **Tagrisso**[®]. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de SJS. Si aparecieran signos y síntomas que sugieran SJS, **Tagrisso**[®] debe interrumpirse o suspenderse inmediatamente.

Prolongación del intervalo QTc:

En pacientes tratados con **Tagrisso**[®] ocurre prolongación del intervalo QTc. La prolongación del intervalo QTc puede conducir a un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, taquicardia ventricular polimorfa tipo *torsade de pointes* o muerte súbita. En FLAURA o AURA no se informaron eventos arrítmicos.

Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y la conducción medidos mediante un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTc mayor de 470 msec) fueron excluidos de estos estudios.

Cuando sea posible, se debe evitar la administración de osimertinib en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se debe realizar el monitoreo periódico con ECG y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que se encuentran recibiendo productos farmacéuticos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. El tratamiento se debe suspender en los pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 msec en por lo menos 2 ECG separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 msec o la recuperación del valor basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 msec, luego, reanudar **Tagrisso**[®] a una dosis reducida como se describe en la Tabla 6. Osimertinib se debe discontinuar de forma permanente en pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de los siguientes: taquicardia ventricular polimorfa de tipo *torsade de pointes*, taquicardia ventricular polimorfa, signos/ síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) mayores o iguales al 10% y un descenso de menos del 50% en el 3,9% (35/908) de los pacientes tratados con **Tagrisso**[®] con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En base a los datos disponibles de los ensayos clínicos, no es posible determinar una relación causal entre los efectos en los cambios en la contractilidad cardíaca y **Tagrisso**[®]. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y en aquellos con condiciones que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización cardíaca, incluida una evaluación basal de la FEVI y durante el tratamiento. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la monitorización cardíaca incluido la evaluación de la FEVI.

Queratitis

Se notificó queratitis en el 0,7% (n =8) de los 1.142 pacientes tratados con **Tagrisso**[®] en los estudios FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis ya sea aguda o empeoramiento: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser derivados de inmediato a un especialista en oftalmología (ver *Reacciones Adversas*, Tabla 7).

Edad y peso corporal

Los pacientes de edad avanzada (>65 años) o los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) pueden tener mayor riesgo de desarrollar acontecimientos de grado 3 o mayor. Se recomienda una monitorización estrecha en estos pacientes (ver *Reacciones Adversas*).

Sodio

Este medicamento contiene <1mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 40 mg u 80 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones de farmacocinética:

Los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la exposición al osimertinib. Osimertinib puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP y de la P-gp.

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de osimertinib:

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de fase I de osimertinib es predominantemente a través del CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio de farmacocinética clínica en pacientes, la administración concomitante con 200 mg de itraconazol dos veces por día (un inhibidor potente del CYP3A4) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al osimertinib (el área bajo la curva (ABC) aumentó en un 24% y la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 20%). Por lo tanto, no es probable que los inhibidores del CYP3A4 puedan afectar a la exposición al osimertinib. No se han identificado otras enzimas catalizadoras.

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de osimertinib:

En un estudio de farmacocinética clínica en pacientes, el ABC en estado de equilibrio de osimertinib se redujo en un 78% cuando se administró juntamente con rifampicina (600 mg diarios durante 21 días). Del mismo modo, la exposición al metabolito, AZ5104 disminuyó en un 82% para las ABC y un 78% para la $C_{m\acute{a}x}$. Se recomienda evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina y carbamazepina) con **Tagrisso**[®]. Los inductores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo) también pueden disminuir la exposición al osimertinib y se deben usar con precaución o evitar cuando sea posible. No hay datos clínicos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de **Tagrisso**[®]. La administración concomitante con hierba de San Juan está contraindicada (ver *Contraindicaciones*).

Efecto de principios activos reductores del ácido gástrico sobre osimertinib:

En un estudio de farmacocinética clínica, la administración concomitante de omeprazol no dio como resultado cambios clínicamente relevantes en las exposiciones de osimertinib. Los agentes que modifican el pH gástrico se pueden administrar concomitantemente con **Tagrisso**[®] sin ninguna restricción.

Principios activos cuya concentración plasmática puede ser alterada por Tagrisso[®]:

Sobre la base de los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP.

En un estudio de FC clínica, la administración concomitante de **Tagrisso**[®] con rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina en un 35% y 72%, respectivamente. Los pacientes que reciben medicamentos concomitantes con disposición dependiente de la BCRP y un índice terapéutico estrecho deben ser cuidadosamente monitoreados por signos de cambios en la tolerabilidad del medicamento concomitante como consecuencia de la exposición aumentada mientras reciben **Tagrisso**[®] (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

En un estudio de FC clínica, la administración concomitante de **Tagrisso**[®] con simvastatina (sustrato sensible del CYP3A4) disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina en un 9% y 23% respectivamente. Estos cambios son pequeños y probablemente no sean de significación clínica. Las interacciones de FC clínica con sustratos del CYP3A4 son poco probables. Las interacciones enzimáticas reguladas por el Receptor X de Pregnano (PXR) que sean diferentes del CYP3A4 no han sido estudiadas. No se puede excluir un riesgo de disminución de la exposición a los anticonceptivos hormonales.

En un estudio clínico de interacción con el receptor Pregnane X (PXR), la administración concomitante de **Tagrisso**[®] con fexofenadina (sustrato de P-gp) aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de fexofenadina en un 56% (90% IC 35, 79) y 76% (90% IC 49, 108) después de una sola dosis y 27% (90% IC 11, 46) y 25% (90% IC 6, 48) en estado estacionario, respectivamente. Los pacientes que toman medicamentos concomitantes con disposición dependiente de P-gp y con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, aliskiren) deben controlarse estrechamente para detectar signos de tolerabilidad modificada como resultado de una mayor exposición de la medicación concomitante mientras reciben **Tagrisso**[®]. (ver *Propiedades farmacocinéticas*)

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres:

A las mujeres en edad fértil se les debe advertir que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben **Tagrisso**[®]. A los pacientes se les debe advertir que además utilicen una anticoncepción eficaz durante los períodos siguientes después de la finalización del tratamiento con este producto farmacéutico: por lo menos 2 meses en las mujeres y 4 meses en los hombres. No se puede excluir un riesgo de disminución de la exposición a los anticonceptivos hormonales.

Embarazo:

No hay o hay una limitada cantidad de datos sobre el uso de osimertinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (letalidad embrionaria, crecimiento fetal reducido y muerte neonatal, *ver Datos de seguridad preclínica*). Sobre la base de su mecanismo de acción y de los datos preclínicos, osimertinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. **Tagrisso**[®] no se debe administrar durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con osimertinib.

Lactancia:

No se conoce si osimertinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Hay información insuficiente sobre la excreción de osimertinib o sus metabolitos en la leche animal. Sin embargo, osimertinib y sus metabolitos se detectaron en cachorros lactantes y hubo efectos adversos sobre el crecimiento y la sobrevida de los cachorros (*ver Datos de seguridad preclínica*). No se puede excluir un riesgo para los niños lactantes. Durante el tratamiento con **Tagrisso**[®] se debe discontinuar la lactancia.

Fertilidad:

No hay datos sobre el efecto de **Tagrisso**[®] en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales han demostrado que osimertinib posee efectos sobre los órganos reproductivos de los machos y hembras y podría alterar la fertilidad (*ver Datos de seguridad preclínica*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Tagrisso[®] no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con CPCNP con mutación EGFR positiva.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a **Tagrisso**[®] en 1.142 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas con mutación EGFR positiva. Estos pacientes recibieron **Tagrisso**[®] a una dosis de 80 mg diarios en un estudio aleatorizado de Fase 3 (FLAURA primera línea y AURA3-segunda línea solamente) y 2 estudios de un único brazo (AURAex y AURA2-segunda línea o posterior) y un estudio de Fase 1 (AURA1. Primera línea o posterior) (*ver Propiedades Farmacodinámicas*). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 ó 2 en cuanto a su gravedad. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (49%) y erupción (47%). La incidencia de los acontecimientos adversos de Grado 3 y Grado 4 en ambos estudios fue del 9,7% y el 0,9%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg de **Tagrisso**[®] una vez al día, las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 2,1% de los pacientes. La suspensión por reacciones adversas o anomalías en los parámetros de laboratorio fue del 4,3%.

Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con esteroides o con cualquier evidencia de EPI clínicamente activa fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con anomalías clínicamente relevantes en el ritmo y la conducción medida por electrocardiograma en reposo (por ejemplo, intervalo QTc superior a 470 ms) fueron excluidos de estos estudios. Los pacientes fueron evaluados para la FEVI en el screening y después cada 12 semanas.

Lista en tablas de las reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido asignadas a las categorías de frecuencia de la Tabla 7 basadas, cuando es posible, en la incidencia de notificaciones de acontecimientos adversos comparables en un conjunto de datos agrupados de 690 pacientes con mutación EGFR positiva, previamente tratados, que recibieron **Tagrisso**[®] a una dosis de 80 mg diarios en el FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 y AURA1.

Las reacciones adversas medicamentosas están enumeradas de acuerdo con la clase de sistema y órganos (SOC, *system organ class*) del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema y órganos, las reacciones adversas medicamentosas están clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas medicamentosas se presentan en orden decreciente de seriedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM está basada en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); no conocida (no puede ser estimada de los datos disponibles).

Tabla 7. Reacciones adversas medicamentosas informadas en los estudios FLAURA y AURA^a

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS / Frecuencia global (CTCAE todos los grados) ^b	Frecuencia de CTCAE ^c grado 3 o mayor 4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuente (3,9%) ^d	1,5%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (49%)	1,2%
	Estomatitis	Muy frecuente (20%)	0,2%
Trastornos oculares Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Queratitis ^e	Poco frecuente (0,7%)	0,1%
	Erupción ^f	Muy frecuente (47%)	0,9%
	Piel seca ^g	Muy frecuente (33%)	0,1%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (31%)	0,3%
	Prurito ⁱ	Muy frecuente (17%)	0,1%
	Eritema Multiforme ^j	Poco frecuente (0,35%)	0
	Síndrome de Stevens-Johnson ^k	Raro (0,02%)	
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc ^l	Poco frecuente (0,9%)	
(Hallazgos basados en los resultados de los tests presentados como cambios en el grado de los CTCAE)	Disminución del recuento de plaquetas ^m	Muy frecuente (54%)	1,6%
	Disminución de los leucocitos ^m	Muy frecuentes (68%)	1,5%
	Disminución de los linfocitos ^m	Muy frecuentes (67%)	7,2%
	Disminución de los neutrófilos ^m	Muy frecuentes (35%)	4,1%

a Los datos son acumulados a partir de los estudios FLAURA y AURA (AURA3, AURA-ex, AURA 2 y AURA1); sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de **Tagrisso**[®] como tratamiento aleatorizado.

b Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute, versión 4.0

c Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

d Se notificaron 5 acontecimientos de grado 5 de los CTCAE (mortales).

e Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

f Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados para los AA de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema prurítico, eritema, eritema vesicular, eritema folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción farmacológica, erosión de la piel.

g Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xeroderma.

h Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, dolor del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, alteración de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia de las uñas, infección de las uñas, estrías en las uñas, onicogénesis, onicoclisis, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

l Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito parpebral.

j Se ha notificado eritema multiforme en cuatro de los 1.142 pacientes en los estudios AURA y FLAURA. También se han recibido notificaciones post-comercialización de eritema multiforme, incluidos 7 notificaciones de un estudio de vigilancia post-comercialización (N = 3.578).

k Se ha notificado un acontecimiento en un estudio post-comercialización, y la frecuencia deriva de los estudios FLAURA y AURA y del estudio post-comercialización (N=4720)

l Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación QTcF > 500mseg

m Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios de Fase 2 AURAex y AURA2 de un único brazo fueron generalmente consistentes con los observados en el brazo de **Tagrisso**[®] del AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los acontecimientos adversos están alineados en tipo, gravedad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En los estudios de FLAURA y AURA, la incidencia de EPI fue del 10,4 % en pacientes de origen étnico japonés, del 1,8% en pacientes de origen étnico asiático no japoneses y del 2,8% en pacientes no asiáticos. La mediana del tiempo hasta el comienzo de la EPI o de reacciones adversas similares a la EPI fue de 85 días (*ver Advertencias y precauciones*).

Prolongación del intervalo QTc

De los 1142 pacientes de los estudios FLAURA y AURA tratados con **Tagrisso**[®] 80 mg, se encontró que el 0,9 % de los pacientes (n=10), presentaban un QTc superior a 500 ms, y el 3,6 % de los pacientes (n=41) tenían un aumento del QTc basal superior a 60 ms. Un análisis de farmacocinética con **Tagrisso**[®] predijo un aumento de la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se notificaron arritmias relacionadas con el QTc en los estudios FLAURA o AURA (*véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales de uso – Propiedades Farmacológicas*).

Efectos gastrointestinales

En los estudios FLAURA y AURA, se notificó diarrea en el 49% de los pacientes, de los cuales, el 39% fueron de Grado 1, el 8,0% de Grado 2 y el 1,2 % de Grado 3; No se notificaron acontecimientos de Grado 4 ó 5. Se requirió reducción de dosis en el 0,2 % de los pacientes e interrupción de la dosis en el 1,4%. Un acontecimiento (0,1%) condujo a la suspensión. En el estudio FLAURA y AURA3 la mediana del tiempo hasta la aparición de acontecimientos de Grado 2 fue de 19 días y 22 días respectivamente, y la mediana de la duración fue de 19 y 6 días, respectivamente.

Eventos Hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos medios de laboratorio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en pacientes tratados con **Tagrisso**[®], que se estabilizó con el tiempo y luego se mantuvo por encima del límite inferior de lo normal. Se han notificado Eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron leves o moderados en gravedad y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Ancianos:

En FLAURA y AURA 3 del número total de pacientes en los estudios clínicos de osimertinib (N = 1142), el 43% tenían 65 años y más, de los cuales el 13% tenían 75 años y más. En

comparación con los sujetos más jóvenes (< 65), más sujetos ≥ 65 años reportaron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (13.4% versus 7,6 %). Los tipos de eventos adversos fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes mayores reportaron más reacciones adversas de Grado 3 o superior en comparación con los pacientes más jóvenes (13,4 % versus 9,3 %). Entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales en la eficacia. En el análisis de los estudios AURA Fase 2 se observó un patrón consistente en los resultados de seguridad y eficacia.

Peso corporal bajo

En los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) que recibían tratamiento con TAGRISSO 80 mg se notificaron frecuencias mayores de acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (52% frente al 35%) y de prolongación QTc (14% frente al 4%) que en los pacientes con mayor peso corporal (≥ 50 kg).

SOBREDOSIS:

En los estudios clínicos de **Tagrisso**[®], se trató una cantidad limitada de pacientes con dosis diarias de hasta 240 mg sin toxicidades limitantes de la dosis. En estos estudios, los pacientes que fueron tratados con dosis diarias de **Tagrisso**[®] de 160 mg y 240 mg experimentaron un incremento de la frecuencia y severidad de una cantidad de EA típicos relacionados al EGFR (principalmente diarrea y erupción cutánea) en comparación con la dosis de 80 mg. En seres humanos existe limitada experiencia con sobredosis accidentales. Todos los casos fueron incidentes aislados de pacientes que tomaron una dosis diaria adicional de **Tagrisso**[®] por error, sin ninguna consecuencia clínica resultante.

En el caso de sobredosis con **Tagrisso**[®] no hay un tratamiento específico. En caso de sospecha de sobredosis, **Tagrisso**[®] se debe suspender y se debe iniciar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: **Tagrisso**[®] se presenta envasado en cajas que contienen 3 blísteres de 10 comprimidos cada uno.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. - Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.408. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Tagrisso[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-62124951 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 11:20:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 11:20:10 -03:00