

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

TAGRISO/ТАГРИСО 40 mg филм-обложени таблети
TAGRISO/ТАГРИСО 80 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ТАГРИСО 40 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 40 mg осимертиниб (во форма на месилат).

ТАГРИСО 80 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 80 mg осимертиниб (во форма на месилат).

Експципиенси со познат ефект

ТАГРИСО 40 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 0.3 mg натриум.

ТАГРИСО 80 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 0.6 mg натриум.

За целата листа на експципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

ТАГРИСО 40 mg филм-обложени таблети

Тркалезна, биконвексна таблета со беж боја и дијаметар од 9 mm, со втисната ознака „AZ“ и „40“ на едната страна од таблетата и обична на задната страна.

ТАГРИСО 80 mg филм-обложени таблети

Овална, биконвексна таблета со беж боја и димензии, 7.25 x 14.5 mm, со втисната ознака „AZ“ и „80“ на едната страна од таблетата и обична на задната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

ТАГРИСО како монотерапија е индициран за:

- адјувантен третман по целосна ресекција на туморот кај возрасни пациенти со стадиум IB-IIIА неситноклеточен карцином на белите дробови (NSCLC) чии тумори имаат мутација на епидермалниот фактор на раст (англ. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) и тоа делеции на егзон 19 или супституција на егзон 21 (L858R) (види дел 5.1).
- третман од прва линија кај возрасни пациенти со локално напреднат или метастатски NSCLC со активирачки мутации на EGFR.
- третман на возрасни пациенти со локално напреднат или метастатски NSCLC со позитивна T790M мутација на EGFR.



4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со ТАГРИСО треба да се воведува и спроведува само под надзор на доктор специјалист онколог, со искуство во терапија на рак.

Кога се размислува за употреба на ТАГРИСО, статусот на мутација на EGFR (во примероци на тумор за адјувантен третман и примероци од тумор или плазма за локално напреднат или метастатски NSCLC) треба да се определи со користење на валидиран тест метод (види дел 4.4).

Дозирање

Препорачаната доза е 80 mg осимертиниб еднаш на ден.

Пациентите во адјувантниот протокол треба да примаат третман до рекурентност на болеста или до појава на знаци на неприфатлива токсичност. Не било испитано времетраење на третманот повеќе од 3 години.

Пациентите со локално напреднат или метастатски карцином на белите дробови треба да примаат третман до прогресија на болеста или до појава на знаци на неприфатлива токсичност.

Доколку се пропушти доза на ТАГРИСО, дозата треба да се надополни освен доколку времето до апликација на следната доза не е помалку од 12 часа.

ТАГРИСО може да се зема со или без храна, во исто време секој ден.

Прилагодување на дозата

Во зависност од индивидуалната безбедност и подносливост, може да е потребен привремен прекин на третманот и/или намалување на дозата. Доколку е потребно намалување на дозата, тогаш дозата треба да се намали на 40 mg, еднаш на ден.

Инструкциите за намалување на дозата во случај на за токсичност од несаканите реакции се наведени во Табела 1.

Табела 1. Препорачани прилагодувања на дозата за ТАГРИСО

Целен орган	Несакано дејство ^a	Прилагодување на дозата
Пулмонарни ^b	Интерстицијска белодробна болест/Пневмонитис	Траен прекин на третманот со ТАГРИСО (види дел 4.4)
Кардијални ^b	QTc интервал поголем од 500 msec на најмалку 2 различни ЕКГ	Привремен прекин на ТАГРИСО додека QTc интервалот не е под 481 msec или додека не се врати на почетната вредност доколку почетниот QTc бил ≥ 481 msec, потоа повторно да се почне терапијата со примена на пониска доза (40 mg)
	Пролонгација на QTc интервалот со знаци/симптоми на сериозна аритмија	Траен прекин на третманот со ТАГРИСО
Кутани ^b	Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза	Траен прекин на третманот со ТАГРИСО
Крв и лимфен систем ^b	Апластична анемија	Траен прекин на третманот со ТАГРИСО
Друго	Несакани дејства од $\geq$ Степен 3	Привремен прекин на третманот со

		ТАГРИСО во период до 3 недели
	Ако во период до 3 недели несаканите дејства од $\geq$ Степен 3 се подобрат до Степен 2 по привремен прекин на третманот со ТАГРИСО	Третманот со ТАГРИСО може повторно да се почне со истата (80 mg) или со пониска (40 mg) доза
	Несакани дејства од $\geq$ Степен 3 кои во период до 3 недели не се подобруваат до Степен 2 со привремен прекин на третманот со ТАГРИСО	Траен прекин на третманот со ТАГРИСО

^a. Забелешка: Интензитетот на клиничките несакани дејства проценет според Заедничките терминологички критериуми за несакани дејства (CTCAE) верзија 4.0 на Националниот институт за рак (NCI).

^b. За повеќе детали погледнете во Дел 4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост при употреба ЕКГ: Електрокардиограми; QTс: QT интервал коригиран според срцевата фреквенција

Посебни популации

Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на возраста на пациентот, телесната тежина, полот, етничката припадност и статусот на пушач (види дел 5.2).

Хепатално оштетување

Врз основа на клиничките студии, не се потребни прилагодувања на дозата кај пациенти со благо хепатално оштетување (Child Pugh класа A) или умерено хепатално оштетување (Child Pugh класа B). Слично на тоа, врз основа на популационата фармакокинетска анализа, не се препорачува прилагодување на дозата кај пациенти со благо хепатално оштетување (вкупен билирубин $\leq$ горната граница на нормалните врдености (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN или вкупен билирубин $> 1,0$ до $1,5 \times$ ULN и било која вредност за AST) или умерено хепатално оштетување (вкупен билирубин помеѓу $1,5$ до $3 \times$ ULN и било која вредност за AST). Безбедноста и ефикасноста на овој медицински производ не се утврдени кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Во отсуство на дополнителни достапни податоци, ТАГРИСО не се препорачува за употреба кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 5.2).

Ренално оштетување

Врз основа на клиничките студии и популационата фармакокинетска анализа, не се потребни прилагодувања на дозата кај пациенти со благо, умерено или тешко ренално оштетување. Безбедноста и ефикасноста на овој медицински производ не се утврдени кај пациенти со краен стадиум на ренална болест [клиренс на креатинин (CL_{Cr}) под 15 mL/мин, пресметан со равенката Cockcroft и Gault] или на дијализа. При третман на пациенти со тешко ренално оштетување и крајна фаза на ренална болест, потребна е зголемена претпазливост (види дел 5.2).

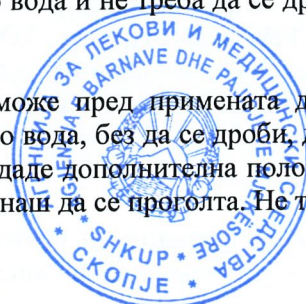
Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на ТАГРИСО кај деца или адолесценти на возраст помала од 18 години. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Овој лек е за орална употреба. Таблетата треба да се проголта цела со вода и не треба да се дроби, дели или цвака.

Доколку пациентот не може да ја проголта таблетата, таблетата може пред примената да се диспергира (распрсне) во 50 mL негазирана вода. Треба да се пушти во вода, без да се дроби, да се меша додека не се распрсне и веднаш да се проголта. Треба да се додаде дополнителна половина чаша вода за да се осигура дека нема заостаната содржина и потоа веднаш да се проголта. Не треба да се додаваат други течности.



Доколку е потребна администрација преку назогастрична сонда, треба да се следи процесот опишан погоре, но со користење на волумени од 15 mL за почетна дисперзија и 15 mL за плакнење на преостанатата содржина. Добиените 30 mL течност треба да се администрираат според упатствата на производителот на назогастричната сонда со соодветно испирање со вода. Дисперзијата и преостанатата содржина треба да се администрираат во рок од 30 минути по додавањето на таблетите во вода.

4.3 Контрандикации

Пациенти со преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

St. John's Wort (кантарион) не треба да се употребува во комбинација со ТАГРИСО (види дел 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот

Проценка на статусот на EGFR мутација

Кога се разгледува употребата на ТАГРИСО како адјувантен третман по целосна ресекција на тумор кај пациенти со NSCLC, важно е позитивниот статус на EGFR мутација (делеција на егзон 19 (Ex19del) или супституција на егзон 21 L858R (L858R)) да индицира на подобност на третманот. Потребно е во клиничка лабораторија да се направи потврден тест со користење на ДНК од туморското ткиво добиено со биопсија или од хируршки примерок.

Кога се размислува за употреба на ТАГРИСО како третман за локално напреднат или метастатски NSCLC, важно е да се утврди позитивниот статус на EGFR мутација. Потребно е да се направи потврден тест со користење или на туморска ДНК добиена од примерок од ткиво или на циркулирачка туморска ДНК (ctDNA) добиена од примерок од плазма.

Позитивен статус на мутација на EGFR (активирачки EGFR мутации за третман од прва линија или мутации на T790M по прогресија на или по терапијата со EGFR TKI) со користење на тест базиран на примерок од ткиво или на плазма, укажува на подобност за третман со ТАГРИСО. Меѓутоа, ако се користи ctDNA тест заснован на примерок од плазма и резултатот е негативен, препорачливо е, секогаш кога е можно да се направи и тест на примерок од ткиво поради потенцијалот за лажно негативни резултати со користење на тест базиран на плазма.

Треба да се користат само робусни, сигурни и сензитивни тестови со докажана корисност за одредување на статусот на мутација на EGFR.

Интерстицијална белодробна болест (ILD)

Кај пациенти третирани со ТАГРИСО во клиничките студии забележани се тешки, опасни по живот или фатални несакани реакции слични на ILD (на пример, пневмонитис). Повеќето случаи се подобриле или се повлекле со прекин на третманот. Пациентите со медицинска историја на ILD, ILD индуцирана од лекови, радијациски пневмонитис за кој бил потребен стероиден третман или било какви докази за клинички активна ILD биле исклучени од клиничките студии (види дел 4.8).

ILD или несакани реакции слични на ILD биле пријавени кај 3,8% од 1479 пациенти кои примиле ТАГРИСО во студиите ADAURA, FLAURA и AURA. Биле пријавени пет фатални случаи кај пациенти со локално напреднат или метастатски карцином. Не биле пријавени фатални случаи со адјувантниот протокол. Инциденцата на ILD била 11,3% кај пациентите од јапонска етничка припадност, 1,6% кај пациенти од азиска етничка припадност и 2,5% кај пациенти кои не се Азијати (види дел 4.8).

На сите пациенти со акутен почеток и/или необјаснето влошување на белодробните симптоми (отежнато дишење, кашлица, треска) треба да се изврши внимателна проценка со цел да се исклучи

ILD. Третманот со овој лек треба да се прекине додека не се испитаат наведените симптоми. Доколку се дијагностицира ILD, третманот со ТАГРИСО треба да се прекине и да се започне со соодветен третман според потребата. Повторното воведување на ТАГРИСО може да се земе во предвид само по внимателно разгледување на придобивките наспроти ризикот за поединечниот пациент.

Тешки кожни несакани реакции (англ. *Severe Cutaneous Adverse Reactions SCAR*)

Пријавени се случаи на Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) со ретка и непозната фреквенција на јавување, соодветно, поврзани со третманот со ТАГРИСО. Пред започнување на третманот, пациентите треба да се информираат за знаците и симптомите на SJS и TEN. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на SJS или TEN, третманот со ТАГРИСО треба да се прекине. ТАГРИСО треба веднаш да се прекине доколку се дијагностицираат SJS или TEN.

Продолжување на QTc интервалот

Кај пациенти третирани со ТАГРИСО се јавува продолжување на QTc интервалот. Пролонгацијата на QTc интервалот може да доведе до зголемен ризик од вентрикуларни тахиаритмии (на пр. torsade de pointes) или ненадејна смрт. Не биле пријавени аритмички настани во студиите на ADAURA, FLAURA или AURA (види дел 4.8). Пациентите со клинички важни абнормалности во ритмот и спроводливоста регистрирани со електрокардиограм во мирување (ЕКГ) (на пр. QTc интервал поголем од 470 msec) биле исклучени од овие студии (види дел 4.8).

Доколку е можно, употребата на осимертиниб треба да се избегнува кај пациенти со конгенитален долг QT синдром. Кај пациентите со конгестивна срцева слабост, електролитни абнормалности или оние кои употребуваат медицински производи за кои е познато дека го продолжуваат QTc интервалот, треба да се земе предвид периодично следење со електрокардиограмот (ЕКГ) и електролитниот статус. Кај пациентите кои развиваат QTc интервал поголем од 500 msec на најмалку 2 посебни ЕКГ третманот треба да се прекине се додека за QTc интервалот не се достигне вредност помала од 481 msec или додека QTc интервалот не се врати на почетната вредност во случај да е поголем или еднаков на 481 msec, а потоа третманот со ТАГРИСО треба да се продолжи со примена на пониска доза според препораките во Табела 1. Осимертиниб треба трајно да се прекине кај пациентите кои ќе развијат продолжување на QTc интервалот во комбинација со било кое од следниве: Torsade de pointes, полиморфна вентрикуларна тахикардија, знаци/симптоми на сериозна аритмија.

Промени во контрактилноста на срцето

Низ клиничките студии, било пријавено намалување на левата вентрикуларна ежекциона фракција (LVEF) од ≥ 10 процентни поени и пад на на LVEF под 50% кај 3,2% (40/1233) од пациентите третирани со ТАГРИСО на кои им била направена проценка на LVEF на почеток од студијата и најмалку една евалуација на LVEF покасно. Кај пациентите со срцеви фактори на ризик и оние со состојби кои можат да влијаат на LVEF, треба да се земе предвид срцев мониторинг, вклучително проценка на LVEF на почетокот и за време на третманот. Кај пациенти кои развиваат релевантни кардијални знаци/симптоми за време на третманот, треба да се земе предвид срцев мониторинг вклучително проценка на LVEF. Во адјувантната плацебо контролирана студија (ADAURA), кај 1,6% (5/312) од пациентите третирани со ТАГРИСО и кај 1,5% (5/331) од пациентите третирани со плацебо дошло до намалување на LVEF од ≥ 10 процентни поени и пад на на LVEF $< 50\%$.

Кератитис

Кератитис бил пријавен кај 0,7% (n=10) од 1479 пациенти третирани со ТАГРИСО во студиите ADAURA, FLAURA и AURA. Пациентите со знаци и симптоми индикативни на кератитис, како што е акутна или влошена: инфламација на очите, лакримација, осетливост на светлина, заматеност

на видот, болка во очите и/или црвени очи треба веднаш да се упатат кај специјалист офталмолог (види дел 4.2 Табела 1).

Апластична анемија

Пријавени се ретки случаи на апластична анемија, вклучително и фатални настани поврзани со третманот со осимертиниб. Пред да се започне со третманот, пациентите треба да се информираат за знаците и симптомите на апластична анемија, вклучувајќи, но не ограничувајќи се на перзистентна треска, модринки, крварење, бледило, инфекција и замор. Доколку се развијат знаци и симптоми кои укажуваат на апластична анемија, треба да се размисли за внимателно следење на пациентот и привремен или траен прекин на третманот со осимертиниб. Кај пациентите со потврдена апластична анемија, осимертиниб треба трајно да се прекине (види дел 4.2).

Возраст и телесна тежина

Постарите пациенти (> 65 години) или пациентите со мала телесна тежина (< 50 kg) може да се изложени на зголемен ризик од развој на несакани дејства од Степен 3 или повисок. Се препорачува внимателно следење на овие пациенти (види дел 4.8).

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи незначителна количина на натриум или „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Фармакокинетски интеракции

Силните индуктори на CYP3A4 може да ја намалат изложеноста на осимертиниб. Осимертиниб може да ја зголеми изложеноста на супстратите на BCRP и P-гликопротеинот (P-gp).

Активни супстанции кои може да ги зголемат плазматските концентрации на осимертиниб

In vitro студиите покажале дека фазата I метаболизмот на осимертиниб се одвива воглавно преку CYP3A4 и CYP3A5. Во клиничка фармакокинетска студија кај пациенти, истовремената администрација со 200 mg итраконазол два пати на ден (силен инхибитор на CYP3A4) немала клинички значаен ефект врз изложеноста на осимертиниб (површината под кривата (AUC) се зголемила за 24%, а C_{max} се намалила за 20%); заради тоа, инхибиторите на CYP3A4 не е веројатно да влијаат на изложеноста на осимертиниб. Други каталитички ензими не биле идентификувани.

Активни супстанции кои може да ги намалат плазматските концентрации на осимертиниб

Во една клиничка фармакокинетска студија кај пациенти, ко-администрацијата со рифампицин (600 mg на ден во тек на 21 ден) ја намалила вредноста на AUC на осимертиниб за 78% при состојба на динамичка рамнотежа. Слично на тоа, изложеноста на метаболитот AZ5104 се намалила за 82% за вредноста на AUC и 78% за вредноста на C_{max} . Се препорачува да се избегнува истовремена употреба на силни индуктори на CYP3A (на пример, фенитоин, рифампицин и карбамазепин) со ТАГРИСО. Умерените индуктори на CYP3A4 (на пр. бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил) исто така може да ја намалат изложеноста на осимертиниб и треба внимателно да се користат или доколку е можно да се избегнуваат. Нема достапни клинички податоци за да се дадат препораки за прилагодување на дозата на ТАГРИСО. Истовремената употреба на кантарион е контраиндицирана (види дел 4.3).

Ефект на активните супстанции кои ја намалуваат гастричната киселина врз осимертиниб

Во клиничка фармакокинетска студија, истовремената администрација на омепразол не резултирала со клинички релевантни промени во изложеноста на осимертиниб. Средствата за модифицирање на рН на желудникот може да се користат истовремено со ТАГРИСО без никакви ограничувања.

Активни супстанции врз чиито плазматски концентрации може да влијае ТАГРИСО

Врз основа на *in vitro* студиите, осимертиниб е конкурентен инхибитор на транспортерите на BCRP.

Во една клиничка фармакокинетска студија, истовремената администрација на ТАГРИСО со росувастатин (чувствителен BCRP супстрат) ги зголемила AUC и C_{max} на росувастатин за 35% и 72%, соодветно. Пациентите кои се на истовремена терапија со лекови чија диспозиција зависи од BCRP и со тесен терапевтски индекс треба внимателно да се следат за знаци на променета подносливост на конкомитантниот лек која е последица на зголемена изложеност додека употребуваат ТАГРИСО (види дел 5.2).

Во клиничка РК студија, истовремената администрација на ТАГРИСО со симвастатин (чувствителен CYP3A4 супстрат) ги намалила AUC и C_{max} на симвастатин за 9% и 23%, соодветно. Овие промени се мали и веројатно нема да имаат клиничка сигнификантност. Не се веројатни клинички фармакокинетски интеракции со супстратите на CYP3A4. Не може да се исклучи ризикот од намалена изложеност на хормонски контрацептиви.

Во една клиничка студија за интеракција со Pregnane X рецептори (PXR), истовремената администрација на ТАГРИСО со фексофенадин (P-гр супстрат) ги зголемила AUC и C_{max} на фексофенадин за 56% (90% CI 35, 79) и 76% (90% CI 49, 108) по единечна доза и 27% (90% CI 11, 46) и 25% (90% CI 6, 48) во состојба на динамичка рамнотежа, соодветно. Пациентите кои се на истовремена терапија со лекови чија диспозиција зависи од P-гр и со тесен терапевтски индекс (на пр. дигоксин, дабигатран, алискирен) треба внимателно да се следат за знаци на променета подносливост како резултат на зголемената изложеност на конкомитантниот лек додека употребуваат ТАГРИСО2 (види дел 5.2).

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Жени со репродуктивен потенцијал/Контрацепција кај мажи и жени

Жените во репродуктивна возраст треба да се советуваат да избегнуваат да забременат додека се на терапија со ТАГРИСО. Пациентите треба да се советуваат да користат ефикасна контрацепција за време на следните периоди по завршување на третманот со овој лек: најмалку 2 месеци за жени и 4 месеци за мажи. Не може да се исклучи ризикот од намалена изложеност на хормонски контрацептиви.

Бременост

Нема или достапни се ограничени податоци од употребата на осимертиниб кај бремени жени. Студиите изведени кај животни покажаа репродуктивна токсичност (ембриолеталност, намален раст на фетусот и неонатална смрт, види дел 5.3). Врз основа на механизмот на дејство и претклиничките податоци, осимертиниб може да предизвика штета на фетусот кога се дава за време на бременост. ТАГРИСО не треба да се користи за време на бременост освен доколку не постојат строги клинички индикации за негова употреба.

Доене

Не е познато дали осимертиниб/метаболитите се излачуваат во мајчиното млеко. Нема доволно податоци за излачувањето на осимертиниб/метаболитите во млекото кај животни. Осимертиниб и неговите метаболити биле детектирани кај доени младенчиња од кучиња и бил забележан слаб раст

на кученцата и намалување на преживувањето на младенчињата (види дел 5.3). Не може да се исклучи ризикот за доенче. Доењето треба да се прекине за време на третманот со ТАГРИСО.

Фертилитет

Нема податоци за ефектот на ТАГРИСО врз плодноста кај луѓе. Резултатите од студиите на животни покажаа дека осимертиниб има ефекти врз машките и женските репродуктивни органи и може да ја наруши плодноста (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

ТАГРИСО нема или има минорно влијание врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен приказ на безбедносниот профил

Студии кај пациенти со NSCLC позитивни за мутација на EGFR

Податоците наведени подолу се од примената на ТАГРИСО кај 1479 пациенти со неситноклеточен карцином на белите дробови, позитивен на EGFR мутација. Овие пациенти примале ТАГРИСО во доза од 80 mg дневно во три рандомизирани студии од Фаза 3 (ADAURA, адјувантна; FLAURA, прва линија и AURA3, само втора линија), две студии со еден протокол (AURAex и AURA2, втора линија или подоцна) и една студија од Фаза 1 (AURA1, прва линија или подоцна) (види дел 5.1). Повеќето несакани реакции биле по сериозност Степен 1 или 2. Најчесто пријавени несакани дејства на лекот (англ. adverse drug reactions ADR) биле дијареа (47%), осип (45%), паронихија (33%), сува кожа (32%) и стоматитис (24%). За време на студиите несакани реакции од Степен 3 и 4 биле 10% и 0,1%, соодветно. На 3,4% од пациентите третирани со ТАГРИСО 80 mg еднаш на ден им била намалена дозата поради несакани ефекти додека на 4,8% од пациентите третманот им бил прекинат.

Пациентите со медицинска историја на ILD, ILD индуцирана од лекови, радијациски пневмонитис за кој е потребен стероиден третман или пациенти со било какви докази за клинички активна ILD биле исклучени од клиничките студии. Пациентите со клинички значајни абнормалности во ритмот и спроводливоста детектирани со електрокардиограм во мирување (ЕКГ) (на пр. QTc интервал поголем од 470 msec) биле исклучени од студиите. На пациентите им била одредена LVEF при скринингот и на секои 12 недели потоа.

Табеларен список на несаканите дејства

Во Табела 2 се прикажани фреквенциите на несаканите реакции, врз основа на инциденцата на споредливи пријави за несакани ефекти (каде што е можно) од збирната база на податоци од 1479 NSCLC пациенти со позитивна мутација на EGFR кои примале ТАГРИСО во дневна доза од 80 mg во студиите ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 и AURA1.

Несаканите реакции се наведени според MedDRA класификацијата на органи и системи (англ. system organ class - SOC). Во секоја класа, несаканите реакции на лекот се наведени според фреквенцијата, со најчестите реакции на прво место. Во секоја група на зачестеност, несаканите ефекти се прикажани според опаѓање на интензитетот. Дополнително, соодветните категории на зачестеност за сите несакани дејства се засновани на конвенцијата CIOMS III и се дефинирани како: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаено ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретко ($< 1/10.000$); не е познато (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 2. Несакани дејства пријавени во студиите ADAURA, FLAURA and и AURA^a

Органски систем според MedDRA класификација	Назив според MedDRA	Вкупна фреквенција според CIOMS конвенцијата (сите степени според CTCAE) ^b	Фреквенција на несакани дејства од Степен 3 или повисок според CTCAE ^b
Нарушувања на крвниот и лимфниот систем	Апластична анемија	Ретко (0.07%)	0.07%
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Намален апетит	Многу често (19%)	1.1%
Нарушувања на очите	Кератитис ^c	Невообичаено (0.7%)	0.1%
Срцеви нарушувања	Срцево затајување	Невообичаено (0.3%)	0.1%
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Епистакса	Често (5%)	0
	Интерстицијална белодробна болест ^d	Често (3.8%) ^e	1.1%
Нарушувања на гастроинтестинален систем	Дијареа	Многу често (47%)	1.4%
	Стоматитис ^f	Многу често (24%)	0.5%
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Осип ^g	Многу често (45%)	0.7%
	Паронихиа ^h	Многу често (33%)	0.4%
	Сува кожа ⁱ	Многу често (32%)	0.1%
	Пруритус ^j	Многу често (17%)	0.1%
	Алопесија	Често (4.6%)	0
	Уртикарија	Често (1.9%)	0.1%
	Синдром на палмо-плантарна еритродисестезија	Често (1.7%)	0
	Мултиформен еиртем ^k	Невообичаено (0.3%)	0
	Кутан васкулитис ^l	Невообичаено (0.3%)	0
	Токсична епидермална некролиза ^m	Непознато	
	Stevens-Johnson-ов синдром ⁿ	Ретко (0.02%)	
Испитувања	Пролонгација на QTc интервалот ^o	Невообичаено (0.8%)	
	Зголемено ниво на креатинин фосфокиназа во крвта	Често (1.6%)	0.3%

Органски систем според MedDRA класификација	Назив според MedDRA	Вкупна фреквенција според CIOMS конвенцијата (сите степени според CTCAE) ^b	Фреквенција на несакани дејства од Степен 3 или повисок според CTCAE ^b
	Намалена левовентрикуларна ејекциона фракција ^{p,q}	Често (3.2%)	
(Наоди засновани на резултатите од анализите, претставени како промени во степенот според CTCAE)	Намален број на леукоцити ^p	Многу често (65%)	1.2%
	Намален број на лимфоцити ^p	Многу често (62%)	6%
	Намален број на тромбоцити ^p	Многу често (53%)	1.2%
	Намален број на неутрофили ^p	Многу често (33%)	3.2%
	Зголемено ниво на креатинин во крвта ^p	Често (9%)	0
Нарушувања на мускулно-скелетните и сврзните ткива	Миозитис	Ретко (0.07%)	

a. Податоците се кумулативни од студиите ADAURA, FLAURA и AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 и AURA1); прикажани се само настаните за пациентите кои примале најмалку една доза на TAGRISO како нивен рандомизиран третман.

b. Заеднички терминологички критериуми за несакани настани на Националниот институт за рак, верзија 4.0.

c. Вклучува: дефект на епителот на рожницата, ерозија на рожницата, кератитис, точкаст кератитис.

d. Вклучува: интерстицијална белодробна болест (1,8%), пневмонитис (1,9%), организирана пневмонија (0,07%).

e. Биле пријавени 5 настани од Степен 5 на CTCAE (со фатален исход).

f. Вклучува: улцерации во устата, стоматитис.

g. Вклучува: акни, дерматитис, акнеиформен дерматитис, ерупција од лекот, еритем, фоликулитис, пустула, осип, еритематозен осип, фоликуларен осип, генерализиран осип, макуларен осип, макуло-папуларен осип, папуларен осип, пустуларен осип, везикуларен осип, ерозија на кожата.

h. Вклучува: нарушување на лежиштето на ноктите, инфекција на лежиштето на ноктите, воспаление на лежиштето на ноктите, промена на бојата на ноктите, нарушување на ноктите, дистрофија на ноктите, инфекција на ноктите, пигментација на ноктите, гребене на ноктите, токсичност на ноктите, онихалгија, онихоклаза, онихолиза, онихомадеза, онихомалација, паронихија.

i. Вклучува: сува кожа, егзем, пукнатини на кожата, ксеродерма, ксероза.

j. Вклучува: чешање на очните капаци, пруритус, генерализиран пруритус.

k. Пет од 1479 пациенти во студиите ADAURA, AURA и FLAURA пријавиле појава на мултиформен еритем. Примени се и постмаркетиншки извештаи за мултиформен еритем, вклучително и 7 пријави од постмаркетиншката студија за надзор (N=3578).

l. Проценета фреквенција. Горната граница на 95% CI за проценката на бодови е 3/1142 (0,3%).

m. Пријавено за време на употребата по пуштање на лекот во промет.

n. Еден настан бил пријавен во постмаркетиншката студија, а фреквенцијата е изведена од студиите ADAURA, FLAURA и AURA и постмаркетиншката студија (N=5057).

o. Ја претставува инциденцата на пациенти кои имале продолжување на QTcF >500 msec.

p. Ја претставува инциденцата на лабораториски наоди, а не на пријавени несакани дејства.

q. Претставува намалувања ≥ 10 процентни поени и пад на помалку од 50%.

Опис на избрани несакани дејства

Интерстицијална белодробна болест (ILD)



Во студиите ADAURA, FLAURA и AURA, инциденцата на ILD била 11% кај пациенти од јапонска етничка припадност, 1,6% кај пациенти од не-јапонска азиска етничка припадност и 2,5% кај не-азиски пациенти. Просечното време до појава на ILD или несакани реакции слични на ILD било 84 дена (види дел 4.4).

Продолжување на QTc интервалот

Од 1479 пациенти третирани со ТАГРИСО 80 mg во студиите ADAURA, FLAURA и AURA, кај 0,8% од пациентите (n=12) бил детектиран QTc поголем од 500 msec, а 3,1% од пациентите (n=46) имале зголемување од 60 msec во однос на почетениот QTc. Фармакокинетската/фармакодинамска анализа со ТАГРИСО предвидела зголемување на пролонгацијата на QTc интервалот зависно од концентрацијата. Во студиите ADAURA, FLAURA или AURA не биле пријавени аритмии поврзани со QTc (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Гастроинтестинални ефекти

Кај 47% од пациентите во студиите ADAURA, FLAURA и AURA, била пријавена дијареа при што 38% биле настани од Степен 1, 7,9% од Степен 2 и 1,4% биле од Степен 3; не биле пријавени настани од Степен 4 или 5. Кај 0,3% од пациентите било потребно намалување на дозата, привремен прекин на терапијата кај 2% а четири настани (0,3%) довеле до траен прекин на третманот. Во ADAURA, FLAURA и AURA3 средното време до почеток на симптомите било 22 дена, 19 дена и 22 дена, соодветно а средното времетраење на настаните од Степен 2 било 11 дена, 19 дена и 6 дена, соодветно.

Хематолошки ефекти

Кај пациентите третирани со ТАГРИСО забележани се рани намалувања на просечните лабораториски броеви на леукоцити, лимфоцити, неутрофили и тромбоцити, кои се стабилизираше со текот на времето, а потоа останале над долната граница на нормалните вредности. Пријавени се леукопенија, лимфопенија, неутропенија и тромбоцитопенија, од кои повеќето биле со благ или умерен интензитет и не биле причина за привремен прекин на дозирањето. Пријавени се ретки случаи на апластична анемија, вклучително и случаи со фатален исход поврзани со третманот со осимертиниб. Кај пациенти со потврдена апластична анемија (види дел 4.2 и 4.4), третманот со осимертиниб треба трајно да се прекине.

Постари

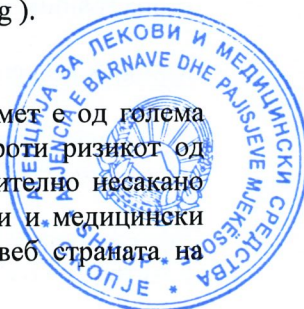
Во ADAURA, FLAURA и AURA3 (N=1479) студиите, 43% од пациентите биле на возраст од 65 години и постари, а 12% биле на возраст од 75 години и постари. Споредено со помладите испитаници (<65), кај повеќето испитаници постари од 65 години биле регистрирани несакани реакции кои биле причина за прилагодување на дозата на испитуваниот лек (привремен прекин или намалување) (16% наспроти 9%). Типовите на пријавени несакани дејства биле слични без разлика на возраста. Постарите пациенти пријавиле повеќе несакани реакции од Степен 3 или повисок во споредба со помладите пациенти (13% наспроти 8%). Не биле забележани вкупни разлики во ефикасноста на лекот помеѓу постарите и помладите испитаници. Во анализата на студиите од Фаза 2 на AURA била забележана конзистентност во резултатите за безбедност и ефикасност.

Ниска телесна тежина

Кај пациентите со мала телесна тежина (<50 kg) кои примале ТАГРИСО 80 mg била регистрирани повисоки фреквенции на несакани ефекти од Степен ≥ 3 (46% наспроти 31%) и продолжување на QTc (12% наспроти 5%) отколку кај пациентите со поголема телесна тежина (≥ 50 kg).

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Во клиничките студии со ТАГРИСО, ограничен број на пациенти биле третирани со дневни дози до 240 mg без токсичност која ја ограничува дозата. Во овие студии, кај пациентите кои биле третирани со ТАГРИСО во дневни дози од 160 mg и 240 mg бил забележан пораст на фреквенцијата и сериозноста на голем број несакани ефекти типично индуцирани од EGFR TKI (првенствено дијареа и осип на кожата) споредено со дозата од 80 mg. Искуството со случајно предозирање кај луѓе е ограничено. Сите случаи биле изолирани инциденти на пациенти кои по грешка зеле дополнителна дневна доза на ТАГРИСО, без никакви клинички последици.

Не постои специфичен третман во случај на предозирање со ТАГРИСО. Во случај на сомнение за предозирање, треба да се прекине со употреба на лекот ТАГРИСО и да се започне симптоматска терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антинеопластични агенси, инхибитори на протеин киназа;
АТС код: L01EB04.

Механизам на дејство

Осимертиниб е инхибитор на тирозин киназа (TKI). Тој е ирверзибилен инхибитор на рецепторите на епидермалниот фактор на раст (EGFR) кои содржат сензибилизирачки мутации (EGFRm) и T790M мутација на резистенција на инхибитори на тирозин киназа.

Фармакодинамски ефекти

In vitro студиите покажале дека осимертиниб има висока моќност и инхибиторна активност кон EGFR во клеточни линии на NSCLC во опсег на сите клинички релевантни EGFR сензибилизирачки мутации и T790M мутации на EGFR (утврдени вредности IC₅₀ од 6 nM до 54 nM за фосфо-EGFR). Ова води до инхибиција на клеточниот раст, а истовремено покажува значително помала активност против EGFR во клеточните линии од див тип (утврдени вредности IC₅₀ од 480 nM до 1,8 µM за фосфо-EGFR). *In vivo* оралната администрација на осимертиниб кај глупци доведува до намалување на туморот и кај EGFRm и T790M ксенографт на NSCLC и во случај на трансгенетски модел на рак на белите дробови.

Електрофизиологија на срцето

Потенцијалот за продолжување на QTc интервалот на ТАГРИСО бил проценет кај 210 пациенти кои примале дневна доза од 80 mg дневно осимертиниб во AURA2 студиите. Биле собрани сериски ЕКГ по апликација на единечна доза и во состојба на динамичка рамнотежа со цел да се процени ефектот на осимертиниб на QTc интервалите. Фармакокинетската/фармакодинамска анализа предвидела продолжување на QTc интервалот од 14 msec поврзано со доза од лекот од 80 mg со горна граница од 16 msec (90% CI).

Клиничка ефикасност и безбедност

Адјувантен третман на неситноклеточен карцином на белите дробови (NSCLC) позитивен за мутација на EGFR, со или без претходна адјувантна хемотерапија - ADAURA

Ефикасноста и безбедноста на ТАГРИСО како адјувантен третман на пациенти со EGFR мутација-позитивен (Ex19del или L858R) NSCLC кои имале целосна ресекција на туморот со или без

претходна адјувантна хемотерапија била докажана во рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (ADAURA).

Подобни пациентите со ресектабилен тумор во стадиум IB - IIIA (според Американската заедничка комисија за рак [AJCC] 7-то издание) требало да имаат мутации на EGFR (Ex19del или L858R), идентификувани со cobas EGFR тестот за мутација, изведен проспективно на биоптичен материјал или хируршки примерок во централна лабораторија.

Пациентите биле рандомизирани 1:1 да примаат ТАГРИСО (n=339, 80 mg, орално еднаш на ден) или плацебо (n=343) по закрепнување од операцијата и стандардна адјувантна хемотерапија каде што била дадена. Пациентите кои не примале адјувантна хемотерапија биле рандомизирани во период од 10 недели, а пациентите кои примале адјувантна хемотерапија во период од 26 недели по операцијата. Рандомизацијата била стратифицирана според типот на EGFR мутација (Ex19del или L858R), етничката припадност (азиска или не-азиска) и стадиумот на болеста врз основа на перкутана трансторакална иглена биопсија (pTNM) (IB или II или IIIA) според AJCC 7-то издание. Третманот се давал до повторување на болеста, појава на знаци на неприфатлива токсичност или 3 години.

Во популационата група со Стадиум II-IIIА главна мерка за ефикасноста на исходот била преживување без болест (англ. disease-free survival-DFS) според проценка на истражувачот. DFS според проценка на истражувач во популацијата со Стадиум IB-IIIА (вкупната популација) била дополнителна мерка за ефикасност на исходот. Другите дополнителни мерки за ефикасност на исходот вклучувале стапка на DFS, вкупно преживување (англ. overall survival-OS), стапка на OS и време до влошување на квалитетот на живот поврзан со здравјето (англ. health-related quality of life -HRQoL) SF-36.

Основните демографски карактеристики и карактеристиките на болеста на целокупната популација биле: средна возраст 63 години (опсег 30-86 години), ≥ 75 години (11%), женски пол (70%), Азијати (64%), никогаш пушачи (72%), Статус на перформанси на Светската здравствена организација (C30) од 0 (64%) или 1 (36%), стадиум IB (31%), стадиум II (34%) и IIIA (35%). Во однос на статусот на мутација на EGFR, 55% биле делеција на егзон 19 и 45% биле мутации на супституција на егзон 21 L858R; 9 пациенти (1%), исто така, имале истовремена de novo T790M мутација. Мнозинството (60%) од пациентите примиле адјувантна хемотерапија пред рандомизацијата (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIA). Во времето на пресечната точка (време до кое се собирани податоците), 205 (61%) пациенти сè уште биле на активен третман; од 73 (11%) пациенти кои имале можност да го завршат 3-годишниот период на лекување, 40 (12%) биле во групата која примала осимертиниб и 33 (10%) во плацебо групата.

Кај 37 пациенти бил утврден релапс на болеста со ТАГРИСО. Најчесто пријавени места на повторување на болеста биле: белите дробови (19 пациенти); лимфните јазли (10 пациенти) и централниот нервен систем (ЦНС) (5 пациенти). Кај 157 пациенти кои примале плацебо имало релапс на болеста. Најчесто пријавени места биле: белите дробови (61 пациент); лимфните јазли (48 пациенти) и ЦНС (34 пациенти).

Во ADAURA било утврдено статистички значајно намалување на ризикот од повторување на болеста или смрт кај пациентите третирани со ТАГРИСО споредено со пациентите третирани со плацебо во популацијата со стадиум II-III. Слични резултати биле забележани кај популационата група со стадиум IB-IIIА. Податоците за целокупното преживување (OS) не биле комплетни во времето на DFS анализата. Резултатите за ефикасноста од ADAURA според проценката на истражувач се сумирани во Табела 3.



Табела 3. Резултати за ефикасност од ADAURA според проценката на истражувач

	Популација со Стадиум II-IIIА		Популација со Стадиум IV-IIIА	
Параметар за ефикасност	ТАГРИСО (N=233)	Плацебо (N=237)	ТАГРИСО (N=339)	Плацебо (N=343)
Преживување без болест				
Број на настани (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Рекурентна болест (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Смртни случаи (%)	0	1 (0.4)	0	2 (0.6)
Медијана, месеци (95% CI)	NC (38.8, NC)	19.6 (16.6, 24.5)	NC (NC, NC)	27.5 (22.0, 35.0)
HR (99.06% CI); Р-вредност	0.17 (0.11, 0.26); <0.0001 ^a		0.20 (0.14, 0.30); <0.0001 ^b	
Стапка на DFS на 12 месеци (%) (95% CI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Стапка на DFS на 24 месеци (%) (95% CI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Стапка на DFS на 36 месеци (%) (95% CI) ^{c, d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR=Однос на ризик; CI=Интервал на доверливост; NC=не може да се одреди

Резултати за врз основа на проценка на истражувачот

А HR < 1 оди во прилог на ТАГРИСО

Просечното време на следење за DFS било 22,1 месеци за пациентите кои примале ТАГРИСО, 14,9 месеци за пациентите кои примале плацебо (популација со Стадиум II-IIIА) и 16,6 месеци за пациентите кои примале плацебо (популација со Стадиум IV-IIIА).

^a. Прилагодено за привремена анализа (33% зрелост) била потребна р-вредност < 0,0094 за да се постигне статистичка сигнификантност.

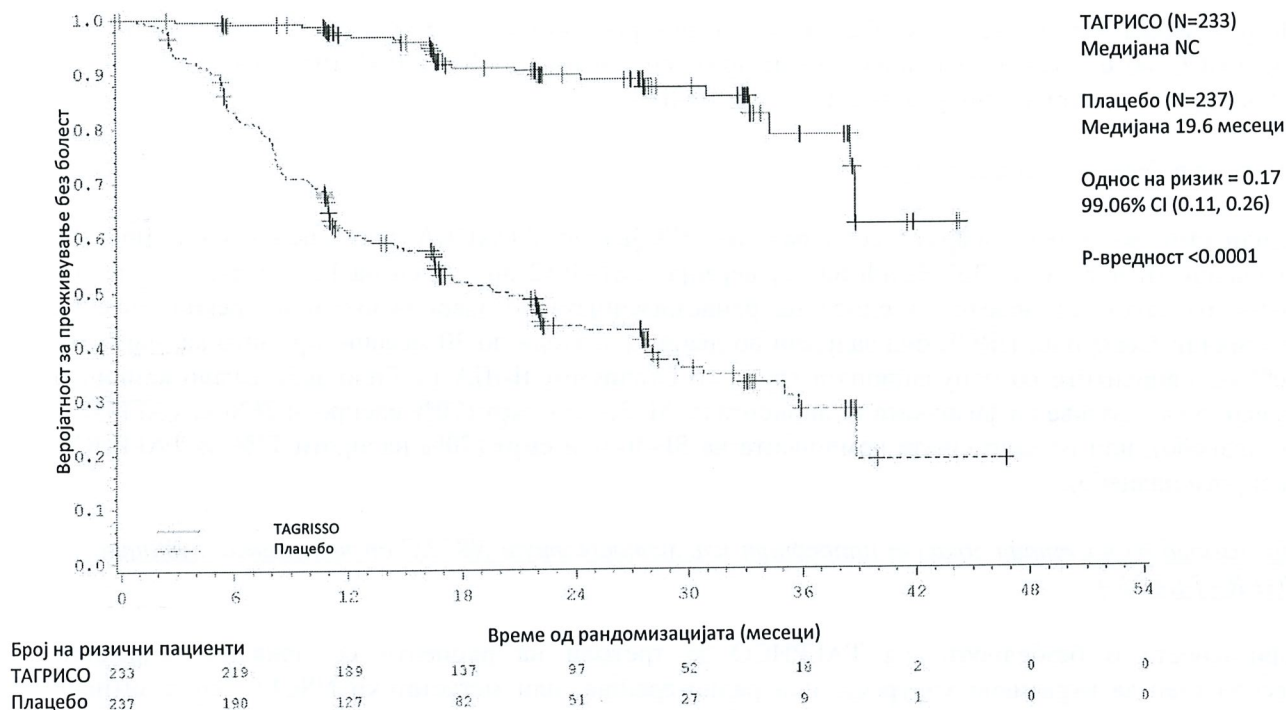
^b. Прилагодено за привремена анализа (29% зрелост) била потребна р-вредност <0,0088 за да се постигне статистичка сигнификантност.

^c. Бројот на пациенти изложени на ризик на 36 месеци бил 18 пациенти во осимертиниб групата и 9 пациенти во плацебо групата (популација со Стадиум II-IIIА).

^d. Бројот на пациенти изложени на ризик на 36 месеци бил 27 пациенти во осимертиниб групата и 20 пациенти во плацебо групата (популација со Стадиум IV-IIIА).



Слика 1. Каплан-Мајерови криви на преживување без болест кај пациенти со Стадиум II-III според проценка на истражувачот

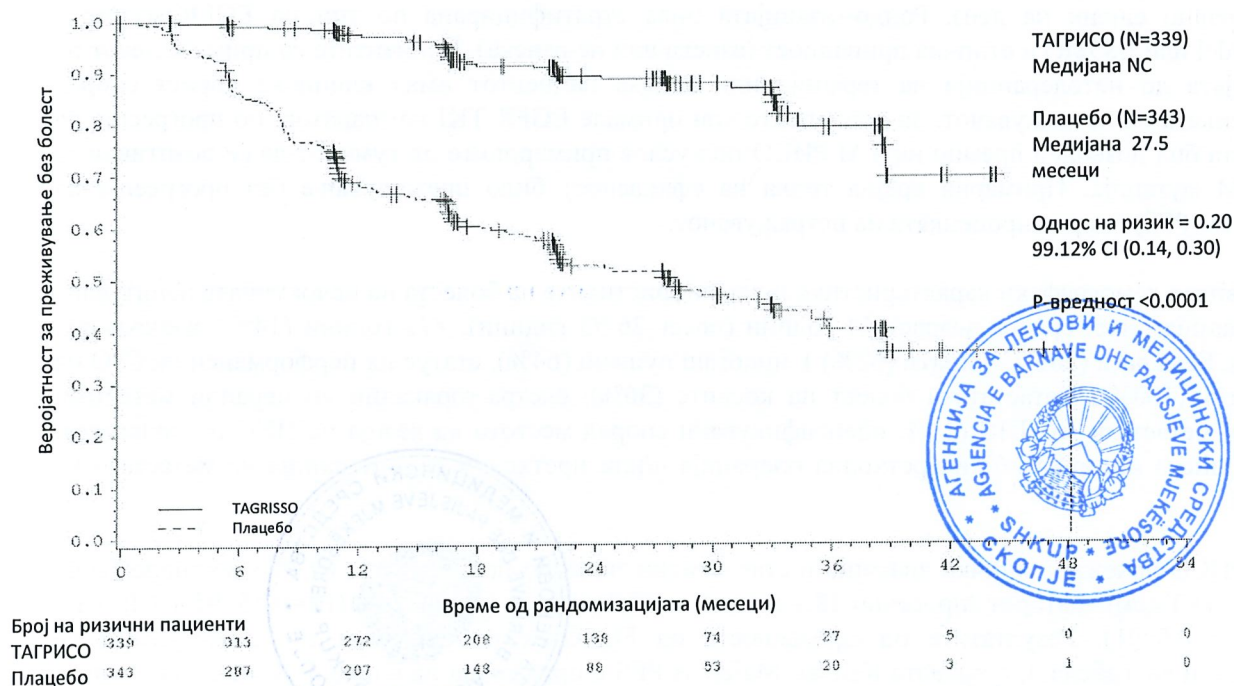


+ Цензурирани пациенти.

Вредностите на долниот дел од сликата го покажуваат бројот на ризични испитаници.

NC = не може да се одреди.

Слика 2. Каплан-Мајерови криви на преживување без болест кај пациенти со Стадиум IV-III (целокупна популација) според проценка на истражувачот



+ Цензурирани пациенти.

Вредностите на долниот дел од сликата го покажуваат бројот на ризични испитаници.

NC = не може да се одреди.

Придобивката за DFS од ТАГРИСО во споредба со плацебо била конзистентна низ сите претходно дефинирани анализирани подгрупи, вклучувајќи ја етничката припадност, возраста, полот и типот на мутација на EGFR (Ex19Del или L858R).

Истражувачка анализа на CNS DFS (време до рекурентност на CNS или смрт) за пациентите на ТАГРИСО во споредба со пациентите на плацебо покажала HR од 0,18 (95% CI: 0,10, 0,33; $p < 0,0001$) за целокупната популација (Стадиум IB-IIIА).

Исходи пријавени од пациентите

Квалитетот на живот поврзан со здравјето (HRQL) во ADAURA бил оценет со помош на прашалникот hort Form (36) Health Survey верзија 2. SF-36v2 бил даден на 12 недели, 24 недели а потоа на секои 24 недели во однос на рандомизацијата до завршување или прекинување на третманот. Свкупно, HRQL бил задржан во двата протоколи до 30 месеци, при што кај најмалку 70% од пациентите во популационата група со Стадиумот II-IIIА не било забележано клинички значајно влошување на физичката компонента на SF-36 или смрт (70% наспроти 76% за ТАГРИСО нс плацебо), или во менталната компонента на SF-36 или смрт (70% наспроти 71% за ТАГРИСО наспроти плацебо).

Претходно нетретиран локално напреднат или метастатски NSCLC со позитивна мутација на EGFR - FLAURA

Ефикасноста и безбедноста на ТАГРИСО за третман на пациенти со локално напреднат, несоодветен за куративна хирургија или радиотерапија, или метастатски NSCLC, со позитивна мутација на EGFR, кои не примиле претходен системски третман за напредната болест, била докажана во рандомизирана, двојно слепа, активно контролирана студија (FLAURA). Примероците на туморското ткиво од пациентот требало да имаат една од двете вообичаени EGFR мутации за кои е познато дека се поврзани со чувствителност на EGFR на TKI (Ex19del или L858R), утврдено со локално или централно тестирање.

Пациентите биле 1:1 рандомизирани да примаат или ТАГРИСО ($n=279$, 80 mg орално еднаш на ден) или EGFR TKI компаратор ($n=277$; гефитиниб 250 mg орално еднаш на ден или ерлотиниб 150 mg орално еднаш на ден). Рандомизацијата била стратифицирана по тип на EGFR мутација (Ex19del или L858R) и етничка припадност (азиска или не-азиска). Пациентите го примале лекот од студијата до нетолеранција на терапија или додека пациентот имал клиничка корист според проценката на истражувачот. За пациентите кои примале EGFR TKI компаратор, по прогресија на болеста бил дозволен премин на ТАГРИСО под услов примероците од туморот да се позитивни за T790M мутација. Примарна крајна точка на ефикасност било преживување без прогресија на болеста (PFS) според проценката на истражувачот.

Основните демографски карактеристики и карактеристиките на болеста на целокупната испитувана популација биле: средна возраст 64 години (опсег 26-93 години), ≥ 75 години (14%), женски пол (63%), Бела раса (36%), Азијати (62%), никогаш пушачи (64%), статус на перформанси на СЗО од 0 или 1 (100%), метастатска болест на коските (36%), екстра-торакални висцерални метастази (35%), метастази на ЦНС (21%, идентификувани според местото на лезија на ЦНС на почетокот, медицинска историја и/или претходна операција и/или претходна радиотерапија на метастази на ЦНС).

ТАГРИСО покажа клинички значајно и статистички значајно подобрување на PFS во споредба со EGFR TKI компараторот (просечно 18,9 месеци и 10,2 месеци, соодветно, HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57; $P < 0,0001$). Резултатите од ефикасноста од FLAURA по проценка на истражувачот се сумирани во Табела 4, а кривата Каплан-Мајер за PFS е прикажана на слика 3. Конечната анализа на вкупното преживување (OS, 58% зрелост) покажа статистички значајно подобрување со HR од

0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) и клинички значајно подолго средно време на преживување кај пациенти рандомизирани на ТАГРИСО во споредба со EGFR TKI компаратор (Табела 4 и Слика 4). Погolem дел од пациентите третирани со ТАГРИСО биле живи на 12, 18, 24 и 36 месеци (89%, 81%, 74% и 54% соодветно) во споредба со пациентите третирани со EGFR TKI компаратор (83%, 71%, 59% и 44% соодветно). Анализата на крајните точки по прогресија покажа дека користа од PFS била зачувана преку следните линии на терапија.

Табела 4. Резултати за ефикасност од FLAURA според проценката на истражувачот

Параметар за ефикасност	ТАГРИСО (N=279)	EGFR TKI компаратор (гефитиниб или ерлотиниб) (N=277)
Преживување без прогресија		
Број на настани (62% зрелост)	136 (49)	206 (74)
Медијана, месеци (95% CI)	18.9 (15.2, 21.4)	10.2 (9.6, 11.1)
HR (95% CI); P-вредност	0.46 (0.37, 0.57); P<0.0001	
Севкупно преживување		
Број на смртни случаи, (58% зрелост)	155 (56)	166 (60)
Просечно OS во месеци (95% CI)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
HR (95.05% CI); P-вредност	0.799 (0.641, 0.997); P=0.0462 [†]	
Стапка на објективен одговор ^{*1}		
Број на одговори (n), Стапка на одговор (95% CI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Однос на шанси (95% CI); P-вредност	1.3 (0.9, 1.9); P=0.2421	
Времетраење на одговор (DoR) [*]		
Медијана, месеци (95% CI)	17.2 (13.8, 22.0)	8.5 (7.3, 9.8)
Второ PFS по почеток на првата последователна терапија (PFS2)		
Број на пациенти со втора прогресија (%)	73 (26)	106 (38)
Просечно PFS2, месеци (95% CI)	NC (23.7, NC)	20.0 (18.0, NC)
HR (95% CI); P-вредност	0.58 (0.44, 0.78); P=0.0004	
Време од рандомизацијата до првиот последователен третман или смрт (TFST)		
Број на пациенти кои примиле прв последователен третман или умреле (%)	115 (41)	175 (63)
Просечно TFST, месеци (95% CI)	23.5 (22.0, NC)	13.8 (12.3, 15.7)
HR (95% CI); P-вредност	0.51 (0.40, 0.64); P<0.0001	
Време од рандомизацијата до вториот последователен третман или смрт (TSST)		
Број на пациенти кои примиле втор последователен третман или умреле (%)	75 (27)	110 (40)
Просечно TSST, месеци (95% CI)	NC (NC, NC)	25.9 (20.0, NC)
HR (95% CI); P-вредност	0.60 (0.45, 0.80); P=0.0005	

HR = Однос на ризик; CI=Интервал на доверба, NC=Не може да се одреди

Резултати од PFS, ORR, DoR и PFS2 базирано на проценката на истражувачот според Критериумите за оценка на одговорот кај солидни тумори (англ. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST)

^{*}Засновано на непотврден одговор

Просечното време на следење било 15,0 месеци за пациенти кои примале ТАГРИСО и 9,7 месеци за пациентите кои примале EGFR TKI компаратор

Просечното време на следење на преживувањето било 35,8 месеци за пациенти кои примале ТАГРИСО и 27,0 месеци за пациенти кои примале EGFR TKI компаратор.

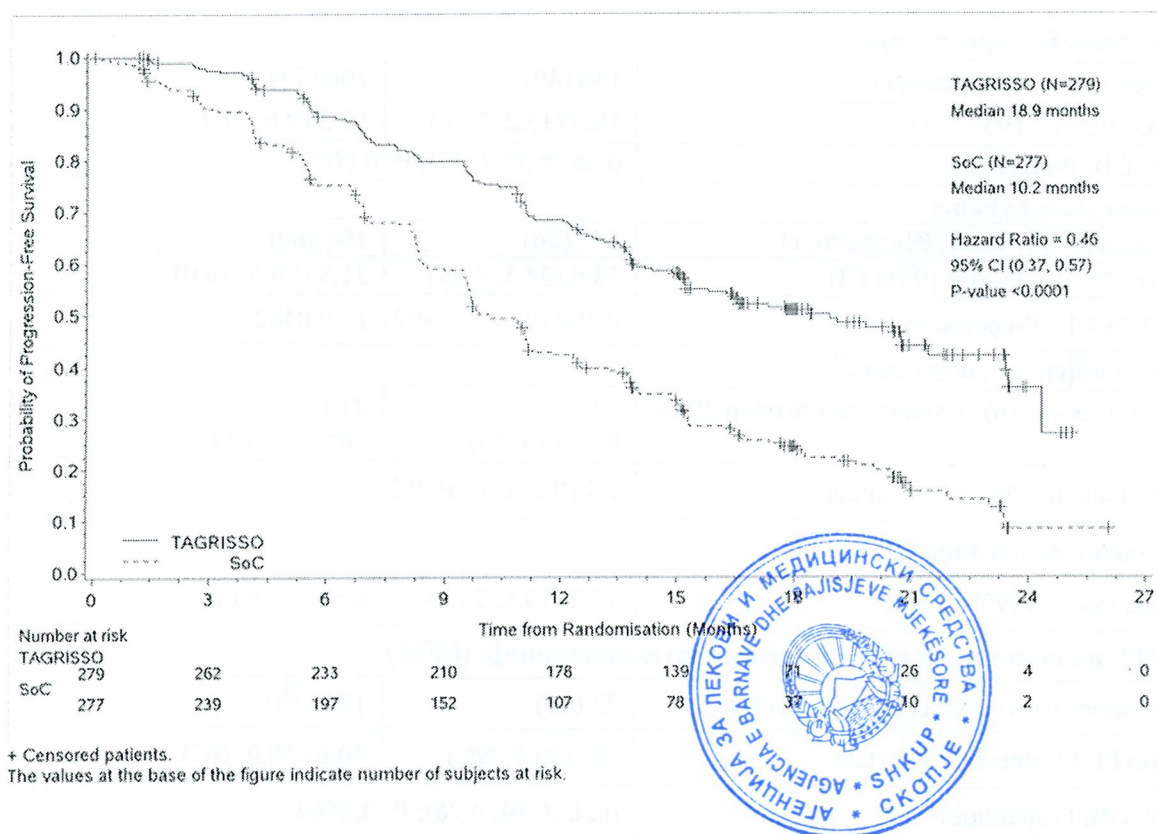
Краен датум за собирање податоци за резултатите од PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST и TSST бил 12 јуни 2017 година. Краен датум за собирање податоци за резултатите од OS бил 25 јуни 2019 година.

HR <1 оди во прилог на ТАГРИСО, Соодносот на шанси од >1 оди во прилог на ТАГРИСО

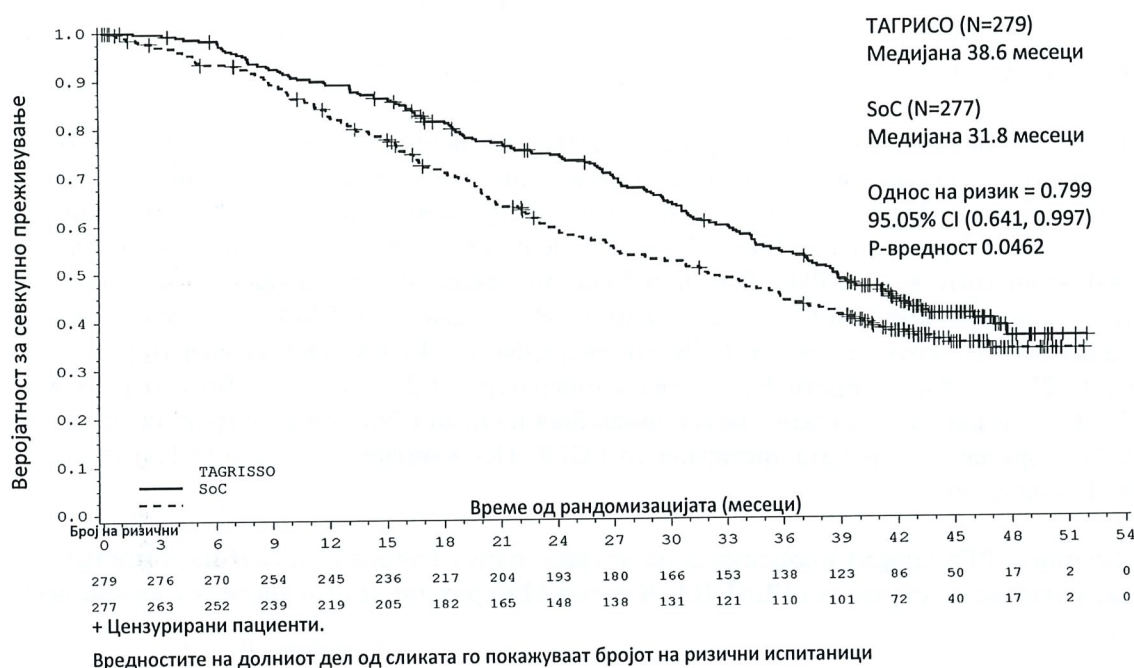
† Приспособено за привремена анализа (25% зрелост); била потребна р-вредност <0,0495 за да се постигне статистичка сигнификантност.

1 Резултатите за објективната стапка на одговор (ORR) од Заслепениот Независен Централен Преглед (Blinded Independent Central Review-BICR) биле конзистентни со резултатите од проценката на истражувачот; Објективната стапка на одговор според проценката на BICR била 78% (95% CI:73, 83) за ТАГРИСО и 70% (95% CI:65, 76) за EGFR TKI компаратор.

Слика 3. Каплан-Мајерови криви на преживување без прогресија на болеста според проценка на истражувачот во FLAURA



Слика 4. Каплан-Мајерови криви на вкупното преживување во FLAURA



Придобивката за PFS од ТАГРИСО во споредба со EGFR TKI компараторот била конзистентна низ сите претходно дефинирани анализирани подгрупи, вклучувајќи ја етничката припадност, возраста, полот, историјата на пушење, статусот на метастази на ЦНС при вклучување во студијата и типот на мутација на EGFR (делеција на Exon 19 или L858R).

Студија FLAURA: Податоци за ефикасноста врз метастази на CNS

Пациентите со метастази на CNS на кои не им биле потребни стероиди и кои биле со стабилен невролошки статус најмалку две недели по завршувањето на дефинитивната терапија и стероиди биле подобни да за рандомизација во студијата FLAURA. Од 556 пациенти, 200 пациенти имале направен скен на мозокот на почеток од студијата. BICR проценката на овие скенови резултирала со подгрупа од 128/556 (23%) пациенти со метастази на CNS и овие податоци се сумирани во Табела 5. Проценката на ефикасноста врз CNS според RECIST v1.1 во FLAURA покажала статистички значајно подобрување на CNS PFS (HR =0,48, 95% CI 0,26, 0,86; P=0,014).

Табела 5. Ефикасност кај CNS според BICR кај пациенти со метастази на CNS со скен на мозокот направен на почеток од студијата FLAURA

Параметар за ефикасност	ТАГРИСО N=61	EGFR TKI компаратор (гефитиниб или ерлотиниб) N=67
Преживување без прогресија на болеста во CNS ¹		
Број на настани (%)	18 (30)	30 (45)
Медијана, месеци (95% CI)	NC (16.5, NC)	13.9 (8.3, NC)
HR (95% CI); P-вредност	0.48 (0.26, 0.86); P=0.014	
Без прогресија на болеста во CNS и живи по 6 месеци (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)

Без прогресија на болеста во CNS и живи по 12 месеци (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)
---	-------------	-------------

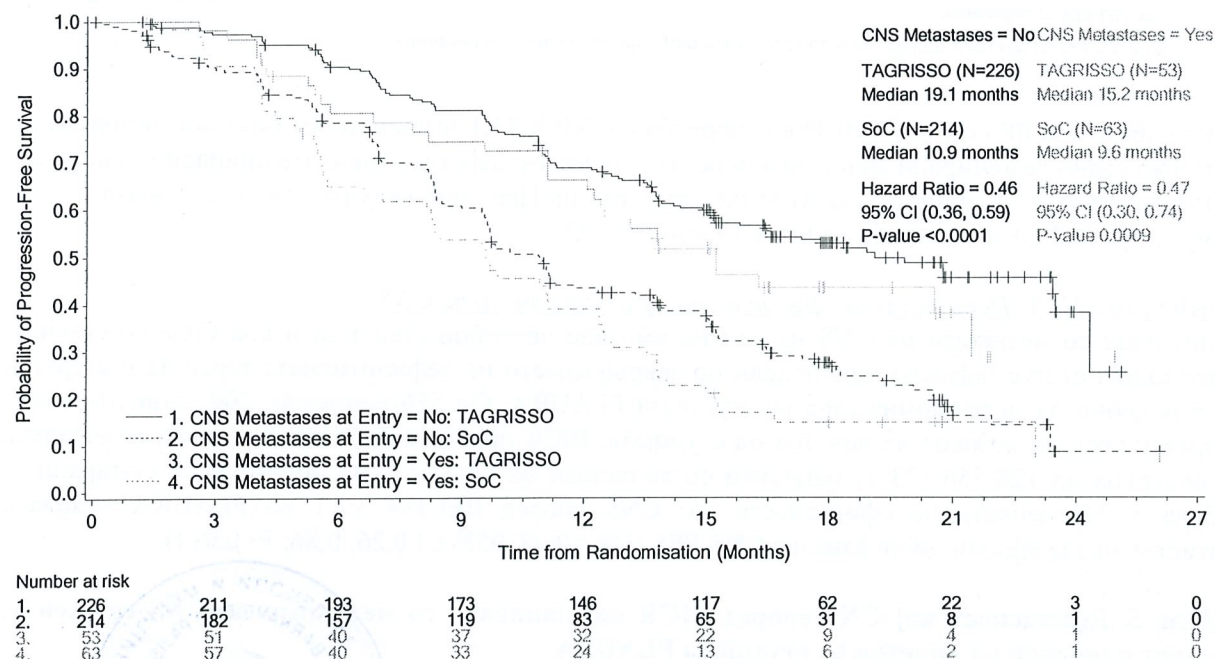
HR=Однос на ризик; CI=Интервал на доверливост; NC=не може да се одреди

HR <1 оди во прилог на ТАГРИСО, Соодносот на шанси од >1 оди во прилог на ТАГРИСО

¹ CNS PFS според RECIST v1.1 од CNS BICR (мерливи и немерливи лезии на CNS почеток од студијата, според BICR) n=61 за ТАГРИСО и n=67 за EGFR TKI компаратор; одговорите се непотврдени

При влез во студијата FLAURA била направена претходно специфицирана подгрупа на PFS врз основа на статусот на метастази на CNS (идентификувани според местото на лезија на CNS на почетокот, медицинска историја и/или претходна операција и/или претходна радиотерапија на метастази на CNS) и е прикажана на Слика 5. Независно од статусот на лезија на CNS при влез во студијата, кај пациентите во ТАГРИСО групата била забележана поголема ефикасност споредено со пациентите кои примале EGFR TKI компаратор. Исто така, во ТАГРИСО групата имало помалку пациенти со нови лезии на CNS во споредба со EGFR TKI компаратор групата (ТАГРИСО, 11/279 [3,9%] наспроти EGFR TKI компаратор, 34/277 [12,3%]). Во подгрупата на пациенти без CNS лезии на почетокот, имало помал број на нови CNS лезии во групата третирана со ТАГРИСО споредено со групата третирана со EGFR TKI компаратор (7/226 [3,1%] наспроти 15/214 [7,0%], соодветно).

Слика 5. Вкупното PFS според проценката на истражувачот според статусот на метастази на CNS при вклучување во студијата FLAURA, Каплан-Мајеров заплет (целосен сет на анализа)



+ Censored patients.

The values at the base of the figure indicate number of subjects at risk.

Исходи пријавени од пациентите

Симптомите пријавени од пациентот и квалитетот на живот поврзан со здравјето (HRQL) биле собрани електронски со примена на EORTC QLQ-C30 и неговиот модул за рак на бели дробови (EORTC QLQ-LC13). LC13 првично бил даван еднаш неделно во текот на првите 6 недели, потоа на секои 3 недели пред и по прогресијата. C30 бил оценет на секои 6 недели пред и по прогресијата. На почетокот, не биле регистрирани разлики во симптомите пријавени од пациентите, функционалноста или HRQL помеѓу ТАГРИСО групата и EGFR TKI компаратор (гефитиниб или ерлотиниб) групата. Во првите 9 месеци имало воглавно висока ($\geq 70\%$) усогласеност која била слична во двете групи.

Анализа на клучните симптоми на карцином на бели дробови

Податоците собрани од почеток на студијата до 9-тиот месец покажале слични подобрувања во ТАГРИСО групата и EGFR TKI компаратор групата за петте претходно специфицирани примарни PRO симптоми (кашлица, диспнеа, болка во градите, замор и губење на апетит) со подобрување на кашлицата до утврдената клинички релевантна пресечна точка. До 9-тиот месец немало клинички значајни разлики во симптомите пријавени од пациентите помеѓу ТАГРИСО групата и EGFR TKI компаратор групата (проценето со разлика од ≥ 10 поени).

HRQL и анализа за подобрувањето на физичката функционалност

Двете групи пријавиле слични подобрувања во повеќето функционални домени и глобалниот здравствен статус/HRQL, што укажува дека севкупниот здравствен статус на пациентите се подобрил. До 9-тиот месец, немало клинички значајни разлики помеѓу ТАГРИСО групата и EGFR TKI компаратор групата во функционирањето или HRQL.

Претходно третирани T790M позитивни NSCLC пациенти-AURA3

Ефикасноста и безбедноста на ТАГРИСО за третман на пациенти со локално напреднат или метастатски T790M NSCLC чија болест прогредирала за време на или по терапијата со EGFR TKI, била докажана во рандомизирана, отворена, активно контролирана студија од Фаза 3 (AURA3). Сите пациенти требало да имаат NSCLC со позитивна T790M мутација на EGFR докажано со тестот за мутација на cobas EGFR, изведен во централна лабораторија пред рандомизацијата. Статусот на мутација на T790M исто така бил проценет со користење на ctDNA екстрахирана од примерок од плазма земен за време на скринингот. Примарен исход на ефикасност било преживување без прогресија на болеста (PFS) според проценка на истражувачот. Дополнителните мерки за исходот на ефикасноста вклучувале стапка на објективен одговор (ORR), времетраење на одговорот (DoR) и целокупно преживување (OS) според проценка на истражувачот.

Пациентите биле рандомизирани во сооднос 2:1 (ТАГРИСО: двојна хемотерапија базирана на платина) за да примаат ТАГРИСО (n=279) или двојна хемотерапија базирана на платина (n=140). Рандомизацијата била стратифицирана по етничка припадност (азиска и не-азиска). Пациентите во ТАГРИСО групата примале единечна дневна доза од ТАГРИСО 80 mg до нетолеранција на терапијата или до проценка испитувачот дека пациентот повеќе нема клиничка корист од третманот. Хемотерапијата се состоела од пеметрексед 500 mg/m² со карбоплатин AUC5 или пеметрексед 500 mg/m² со цисплатин 75 mg/m² на Ден 1 од секој 21-дневен циклус до 6 циклуси. Пациентите чија болест не напредувала по четири циклуси хемотерапија базирана на платина можеле да примаат терапија за одржување со пеметрексед (пеметрексед 500 mg/m² на Ден 1 од секој 21-дневен циклус). На испитаниците од групата за хемотерапија кои имале објективна радиолошка прогресија (според проценка на истражувачот и потврдена со независен централен преглед) им била дадена можност да започнат третман со ТАГРИСО.

Основните демографски карактеристики и карактеристиките на болеста на целокупната испитувана популација биле: средна возраст 62 години, ≥ 75 години (15%), женски пол (64%), бела раса (32%), Азијати (65%), никогаш пушачи (68%), статус на перформанси на СЗО 0 или I (100%). Педесет и четири проценти (54%) од пациентите имале екстра-торакални висцерални метастази, вклучително и 34% со метастази на CNS (идентификувани според местото на лезија на CNS на почеток од студијата, медицинска историја и/или претходна операција и/или претходна радиотерапија на метастази на CNS) и 23% имале метастази во црниот дроб. Четириесет и два проценти (42%) од пациентите имале метастатска болест на коските.

AURA3 покажала статистички значајно подобрување на PFS кај пациентите третирани со ТАГРИСО во споредба со хемотерапијата базирана на платина. Резултатите за ефикасноста од AURA3 според проценката на истражувачот се сумирани во Табела 6, а Каплан-Мајеровата крива

за PFS е прикажана на Слика 6. Не била забележана статистички значајна сигнификантна разлика помеѓу третираните групи при конечната OS анализа.

Табела 6. Резултати за ефикасност од AURA3 според проценка на истражувачот

Параметар за ефикасност	ТАГРИСО (N=279)	Хемотерапија (Пеметрексед/Цисплатин или Пеметрексед/Карбоплатин) (N=140)
Преживување без прогресија		
Број на настани (% зрелост)	140 (50)	110 (79)
Медијана, месеци (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
HR (95% CI); P-вредност	0.30 (0.23,0.41); P<0.001	
Севкупно преживување¹		
Број на смртни случаи, (% зрелост)	188 (67.4)	93 (66.4)
Просечно OS во месеци (95% CI)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
HR (95.56% CI); P-вредност	0.87 (0.67, 1.13); P=0.277	
Objective response rate²		
Број на одговори, Стапка на одговор (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Сооднос на шанси (95% CI); P-вредност	5.4 (3.5, 8.5); P<0.001	
Времетраење на одговорот (DoR)²		
Медијана, месеци (95% CI)	9.7 (8.3, 11.6)	4.1 (3.0, 5.6)

HR = Однос на ризик; CI=Интервал на доверба, NC=Не може да се одреди; OS вкупно=преживување

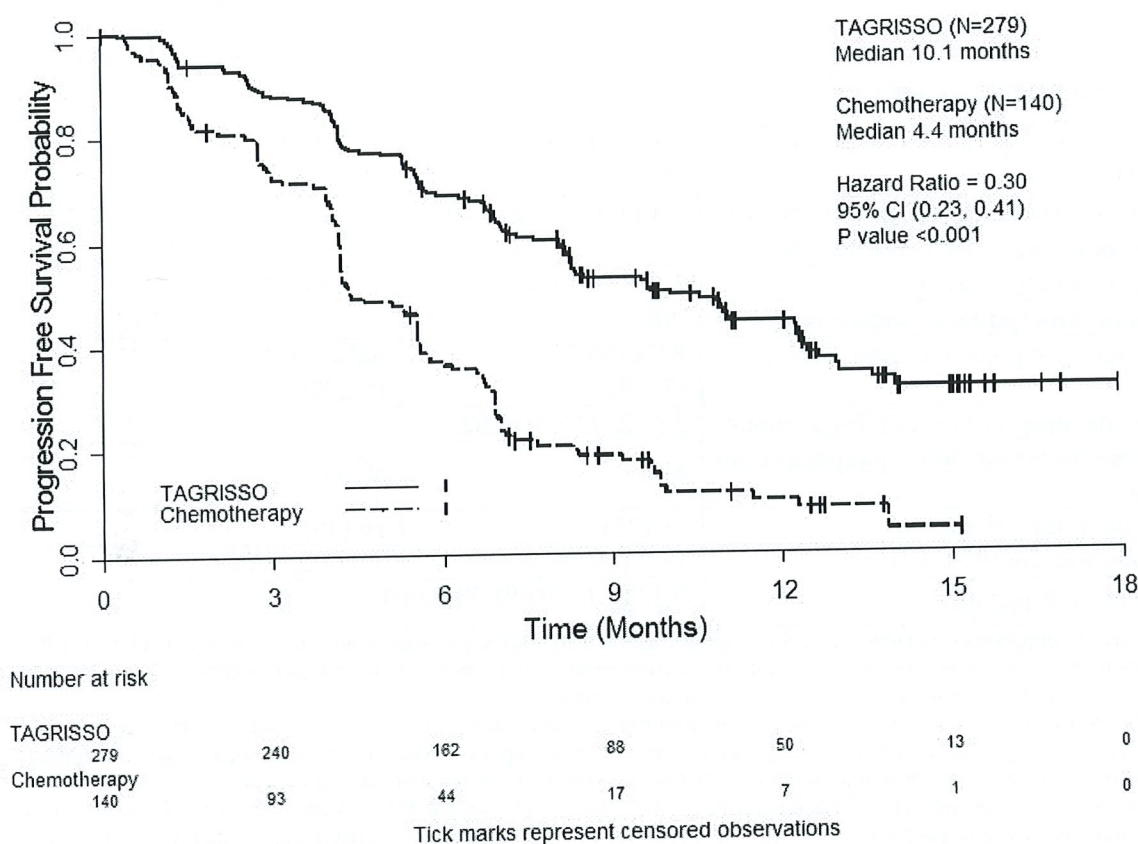
Сите резултати за ефикасност се засноваат на проценка на истражувачот според RECIST

¹Конечната анализа на вкупното преживување била направена со зрелост од 67%. Интервалот на доверба за HR бил прилагоден за претходните привремени анализи. Анализата на OS не била прилагодена за потенцијално збунувачките ефекти на вкрстувањето (99 [71%] од пациенти во групата на хемотерапија примиле последователен третман со осимертиниб).

²Резултатите за ORR и DoR според проценката на истражувачот биле конзистентни со оние пријавени од заслепениот независен централен преглед (англ. Blinded Independent Central Review-BICR); според проценката на BICR, ORR била 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] за осимертиниб и 34,3 % [95% CI: 26,5, 42,8] за хемотерапија; според проценката на BICR DoR било 11,2 месеци (95% CI: 8,3, NC) за осимертиниб и 3,1 месеци (95% CI: 2,9, 4,3) за хемотерапија.



Слика 6. Каплан-Мајерови криви на преживување без прогресија на болеста според проценката на истражувачот во AURA3



Од BICR била спроведена анализа на сензитивноста на PFS и било утврдено просечно PFS од 11,0 месеци со ТАГРИСО споредено со 4,2 месеци со хемотерапијата. Оваа анализа покажала ефект на третманот (HR 0,28; 95% CI: 0,20, 0,38) конзистентен со оној забележан според проценката на истражувачот.

Клинички значајни подобрувања во PFS со HR помалку од 0,50 во прилог на пациентите кои примале ТАГРИСО споредено со оние кои биле на хемотерапија постојано биле забележани во сите претходно дефинирани анализирани подгрупи, вклучително етничка припадност, возраст, пол, историја на пушење и мутација на EGFR (делеција на егзон 19 и L85).

Податоци за ефикасноста врз метастазите на CNS во студијата AURA3

Пациентите со асимптоматски, стабилни метастази на мозокот на кои не им било потребно да примат стероиди најмалку 4 недели пред почетокот на третманот од студијата биле подобни за рандомизација во студијата. Проценката за ефикасноста врз CNS според RECIST v1.1 во подгрупата од 116/419 (28%) пациенти со потврдени метастази на CNS на почетниот скен на мозокот е сумирана во Табела 7.

Табела 7. Ефикасност врз CNS според BICR кај пациенти со CNS метастази на скен на мозок направен на почеток на AURA3

Параметар за ефикасност	ТАГРИСО	Хемотерапија (Пеметрексед/Цисплатин или Пеметрексед/Карбоплатин)
Објективна стапка на одговор на CNS ¹		
Стапка на одговор на CNS % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Сооднос на шанси (95% CI); P-вредност	5.1 (1.4, 21); P=0.015	
Времетраење на одговорот на CNS ²		
Медијана, месеци (95% CI)	8.9 (4.3, NC)	5.7 (NC, NC)
Стапка на контрола на зафатеноста на CNS		
Стапка на контрола на зафатеноста на CNS	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Сооднос на шанси (95% CI); P-вредност	3 (1.2, 7.9); P=0.021	
CNS преживување без прогресија на болеста ³	N=75	N=41
Број на настани (% зрелост)	19 (25)	16 (39)
Медијана, месеци (95% CI)	11.7 (10, NC)	5.6 (4.2, 9.7)
HR (95% CI); P-вредност	0.32 (0.15, 0.69); P=0.004	

1 Стапката на објективен одговор на CNS и времетраењето на одговорот одредени според RECIST v1.1 со BICR на ефикасност врз CNS во популацијата која била соодветна за евалуација на одговорот (мерливи лезии на CNS на почетокот со BICR) n=30 за ТАГРИСО и n=16 за хемотерапија

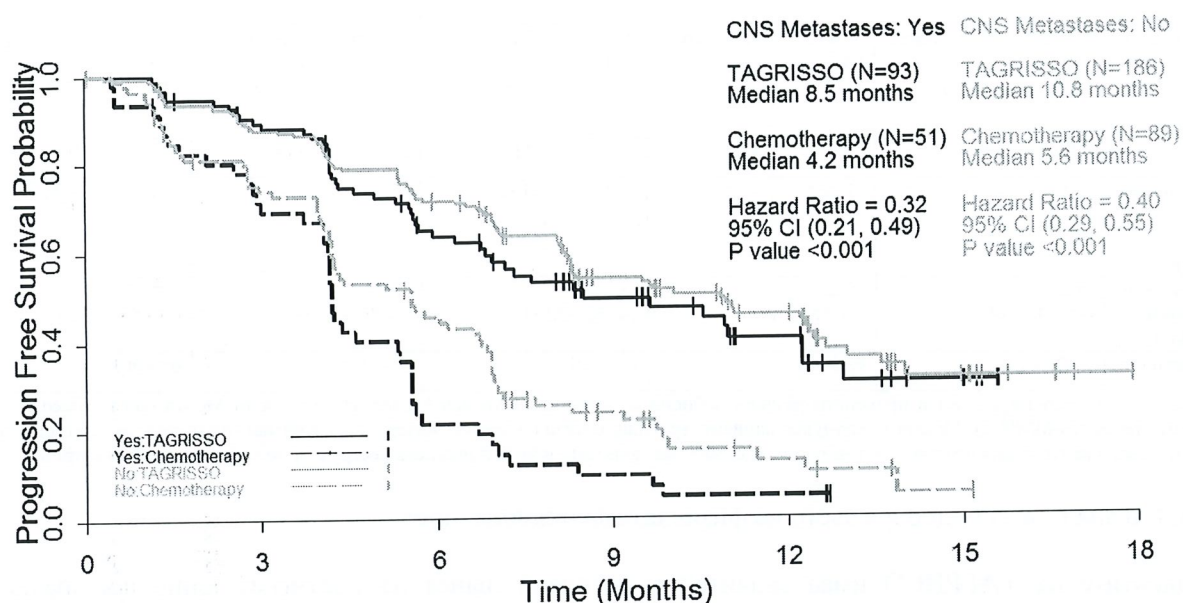
2 Засновано само на пациенти со одговор; DoR дефинирано како време од датумот на првиот документиран одговор (целосен одговор или делумен одговор) до прогресија или смртен случај; DCR дефиниран како пропорција на пациенти со одговор (целосен одговор или делумен одговор) или стабилна болест ≥ 6 недели

3 Преживување без прогресија на CNS одредено според RECIST v1.1 со BICR на ефикасност врз CNS во анализата на целосната популација (мерливи и немерливи лезии на CNS на почетокот со BICR) n=75 за ТАГРИСО и n=41 за хемотерапија

HR <1 е во прилог на ТАГРИСО

Во AURA3 била изведена претходно специфицирана анализа на PFS врз основа на статусот на метастази на CNS при влез во студијата која е прикажана на Слика 7

Слика 7. Вкупно PFS според проценката на истражувачот според статусот на метастази на CNS при вклучување во студијата, Каплан-Мајеров заплет (целосен сте на анализа) во AURA3



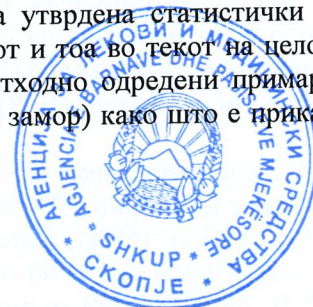
AURA3 покажала статистички сигнификантно подобрување на PFS за пациентите кои примале ТАГРИСО во споредба со пациентите кои примале хемотерапија независно од статусот на метастази на CNS при влез во студијата.

Исходи пријавени од пациентите

Симптомите пријавени од пациентот и квалитетот на живот поврзан со здравјето (HRQL) биле собрани електронски со примена на EORTC QLQ-C30 и неговиот модул за рак на бели дробови (EORTC QLQ-LC13). LC13 првично бил даван еднаш неделно во текот на првите 6 недели, потоа на секои 3 недели пред и по прогресијата. C30 бил оценет на секои 6 недели пред и по прогресијата.

Анализа на клучните симптоми на карцином на бели дробови

ТАГРИСО ги подобрил симптомите на канцер на белите дробови пријавени од пациентите споредено со хемотерапијата, и во прилог на ТАГРИСО била утврдена статистички значајна разлика во средната промена во однос на почетокот на третманот и тоа во текот на целокупниот временски период, од рандомизација до 6 месеци за петте претходно одредени примарни PRO симптоми (губење апетит, кашлица, болка во градите, диспнеа и замор) како што е прикажано во Табела 8.



Табела 8. Мешан Модел на Повторени Мерки – Клучни симптоми на канцер на бели дробови – средна промена од почетната состојба кај пациенти со ТАГРИСО во споредба со хемотерапија

	Губиток на апетит		Кашлица		Градна болка		Диспнеа		Малаксаност	
Протоколи	ТАГРИСО (279)	Хемотерапија (140)	ТАГРИСО (279)	Хемотерапија (140)	ТАГРИСО (279)	Хемотерапија (140)	ТАГРИСО (279)	Хемотерапија (140)	ТАГРИСО (279)	Хемотерапија (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Приспособена средна вредност	-5.51	2.73	-12.22	-6.69	-5.15	0.22	-5.61	1.48	-5.68	4.71
Проценети разлики (95%CI)	-8.24 (-12.88, 3.60)		-5.53 (-8.89, -2.17)		-5.36 (-8.20, -2.53)		-7.09 (-9.86, -4.33)		-10.39 (-14.55, -6.23)	
p-вредност	p < 0.001		p = 0.001		p < 0.001		p < 0.001		p < 0.001	

Приспособена средна вредност и проценети разлики добиени со анализа на Мешан Модел на Повторени Мерки (англ. Mixed Model Repeated Measures-MMRM). Моделот вклучувал пациент, третман, посета на доктор, интеракција третман -по посета, почетен резултат за симптоми и интеракција на почетниот резултат за симптоми-по посета и била применета неструктурирана коваријансна матрица.

HRQL и анализа за подобрувањето на физичката функционалност

Пациентите на ТАГРИСО имаа значително поголема шанса да постигнат клинички значајно подобрување од ≥ 10 поени на глобалниот здравствен статус и физичката функционалност на EORTC C30 прашалникот споредено со хемотерапијата за време на студијата; сооднос на шанси (OR): 2,11, (95% CI 1,24, 3,67, $p=0,007$); OR физичка функционалност 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, $p=0,002$).

Претходно третирани T790M позитивни NSCLC пациенти-AURAex и AURA2

Биле спроведени две отворени клинички студии со еден протокол, AURAex (кохортна екстензија на фаза 2, ($n=201$)) и AURA2 ($n=210$) кај пациенти со белодробен карцином позитивен за T790M мутација на EGFR кои напредувале за време на претходните една или повеќе системски терапии, кои вклучувале и EGFR инхибитори на тирозин киназа. Сите пациенти морало да имаат NSCLC позитивен за T790M мутација на EGFR идентификувана со помош на cobas тестот за мутација на EGFR, изведен во централна лабораторија пред почеток на третманот. Статусот на T790M мутација исто така бил проценет ретроспективно со користење на ctDNA екстрахирана од примерок од плазма земен за време на скринингот. Сите пациенти примале ТАГРИСО во доза од 80 mg еднаш на ден. Мерка за примарен исход на ефикасноста на овие две студии била ORR според Критериумите за проценка на одговорот кај солидни тумори (RECIST) v1.1 проценета во слепа независна централна проценка (BICR). Мерките за секундарните исходи на ефикасност вклучувале Времетраење на одговорот (DoR) и Преживување без прогресија на болеста (PFS).

Основните карактеристики на целокупната испитувана популација (AURAex и AURA2) биле: средна возраст 63 години, 13% од пациентите биле на возраст ≥ 75 години, женски пол (68%), бела раса (36%), Азијати (60%). Сите пациенти примиле најмалку една претходна линија на терапија. Триесет и еден процент (31%) ($N=129$) примиле 1 претходна линија на терапија (само третман со EGFR-TKI), 69% ($N=282$) примиле 2 или повеќе претходни линии терапија. Седумдесет и два проценти (72%) од пациентите никогаш не биле пушачи, 100% од пациентите имале статус на перформанси од Светската здравствена организација (C30) од 0 или 1. Педесет и девет проценти (59%) од пациентите имале екстра-торакални висцерални метастази, вклучувајќи 39% со метастази на централниот нервен систем (идентификувани според местото на лезија на CNS на почеток од студијата, медицинска историја и/или претходна операција и/или претходна радиотерапија за метастази на CNS) и 29% биле со метастази на црниот дроб. Четириесет и седум проценти (47%) од

пациентите имале метастатска болест на коските. Просечното времетраење на следењето за PFS беше 12,6 месеци.

Кај 411 претходно третирани пациенти со позитивна T790M мутација на EGFR, вкупната ORR проценета од BICR била 66% (95% CI: 61, 71). Кај пациентите со потврден одговор според BICR, просечното DoR било 12,5 месеци (95% CI: 11,1, NE). Објективната стапка на одговор (ORR) проценета од BICR во AURAex била 62% (95% CI: 55, 68) и 70% (95% CI: 63, 77) во AURA2. Просечното PFS било 11,0 месеци 95% CI (9,6, 12,4).

Во сите претходно дефинирани анализирани подгрупи, вклучително според линијата на терапија, етничката припадност, возраста и регионот биле регистрирани (според BICR) објективни стапки на одговор над 50%.

Во популацијата која можела да биде проценета за одговор на третманот, 85% (223/262) имале документиран одговор во времето на првиот скен (6 недели); 94% (247/262) имале документиран одговор во времето на вториот скен (12 недели).

Студии од фаза 2 (AURAex и AURA2): Податоци за ефикасноста врз метастази на CNS

Проценката на BICR за ефикасноста врз CNS според RECIST v 1.1 била извршена во подгрупа од 50 (од вкупно 411) пациенти со потврдени мерливи метастази на CNS на почетниот скен на мозокот. Кај 54% (27/50 пациенти; 95% CI: 39,3, 68,2) била забележана објективна стапка на одговор за CNS, при што 12% од овие одговори биле целосни одговори.

Не се спроведени клинички студии кај de novo EGFR T790M позитивни NSCLC пациенти.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложила обврската за поднесување на резултатите од студиите со ТАГРИСО во сите подгрупи на педијатриската популација со NSCLC (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетските параметри на осимертиниб биле утврдени кај здрави испитаници и пациенти со NSCLC. Врз основа на популационата фармакокинетска анализа, видливиот плазматски клиренс на осимертиниб бил 14,2 L/h, видливиот волумен на дистрибуција бил 986 L, а крајниот полуживот бил околу 48 часа. Вредностите на AUC и C_{max} се зголемуваат пропорционално на дозата во опсег на дози од 20 mg до 240 mg. Администрацијата на осимертиниб еднаш на ден резултирала со приближно трикратна акумулација а состојба на динамичка рамнотежа била постигната по 15 дена дозирање. При состојба на динамичка рамнотежа, плазматските концентрации на циркуирачки лек обично се одржуваат во опсег од 1,6 пати во текот на 24-часовен интервал на дозирање.

Апсорпција

По орална администрација на ТАГРИСО, максималните концентрации на осимертиниб во плазмата биле постигнати во просечен (мин-макс) t_{max} од 6 (3-24) часа, со неколку пикови забележани во текот на првите 24 часа кај некои пациенти. Апсолутната биорасположивост на лекот ТАГРИСО не е утврдена. Врз основа на клиничка фармакокинетска студија кај пациенти третирани со доза од 80 mg, храната нема клинички значаен ефект врз биорасположивоста на осимертиниб (зголемување на AUC за 6% (90% CI -5, 19) и намалување на C_{max} за 7% (90% CI -19, 6)). Кај здрави доброволци кои ја примале таблетата од 80 mg и кај кои гастричната pH вредност била зголемена со дозирање на омепразол во текот на 5 дена, не бил забележан ефект врз изложеноста на осимертиниб (7% и 2% зголемување на AUC и C_{max} , соодветно), со 90% CI за сооднос на изложеност задржан во границите од 80-125%.

Дистрибуција

Проценетиот среден волумен на дистрибуција (V_{ss}/F) на осимертиниб при состојба на динамичка рамнотежа е 986 L, што укажува на екстензивна дистрибуција во ткивата. *In vitro* врзувањето за плазматските протеини на осимертиниб е 94.7% (5.3% слободен лек). Исто така, било утврдено дека осимертиниб ковалентно се врзува за плазматските протеини кај луѓе и стаорци, хуманиот серумски албумин и хепатоцитите на стаорци и луѓе.

Биотрансформација

In vitro студиите покажуваат дека осимертиниб воглавно се метаболизира преку CYP3A4 и CYP3A5. Метаболизмот посредуван преку CYP3A4 може да е помалку важен. Може да постојат алтернативни метаболни патишта кои сè уште не се целосно разјаснети. Врз основа на *in vitro* испитувањата, во плазмата на неклиничките видови и кај луѓето, по орална администрација на осимертиниб дополнително биле идентификувани 2 фармаколошки активни метаболити (AZ7550 и AZ5104); AZ7550 покажува сличен фармаколошки профил на ТАГРИСО, додека AZ5104 има поголема потентност и против мутираниот и дивиот тип EGFR. По администрација на лекот ТАГРИСО двата метаболити полека се појавиле во плазмата на пациентот, со просечен (мин-макс) t_{max} од 24 (4-72) и 24 (6-72) часа, соодветно. Во човечката плазма, основниот лек осимертиниб придонел со 0,8%, додека 2-те метаболита со 0,08% и 0,07%, соодветно, во вкупната радиоактивност додека најголем дел од радиоактивноста била ковалентно врзана за плазматските протеини. Геометриската средина за изложеноста и за AZ5104 и за AZ7550, врз основа на вредностите на AUC, изнесувала околу 10% за секој од изложеноста на осимертиниб во состојба на динамичка рамнотежа.

Главен метаболен пат на осимертиниб бил оксидација и деалкилација. Во здружените примероци на урина и и фецес кај луѓе биле регистрирани најмалку 12 компоненти, при што 5 компоненти сочинувале >1% од дозата, непроменет осимертиниб, AZ5104 и AZ7660 сочинувале околу 1,9, 6,6 и 2,7% од дозата, соодветно, додека цистеинил аддукт (M21) и непознат метаболит (M25) сочинувале 1,5% и 1,9% од дозата, соодветно.

Врз основа на *in vitro* студиите, при клинички релевантни концентрации, осимертиниб е конкурентен инхибитор на CYP3A4/5, но не и на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Врз основа на *in vitro* студиите, при клинички релевантни концентрации во црниот дроб, осимертиниб не е инхибитор на UGT1A1 и UGT2B7. Можна е инхибиција на UGT1A1 во цревата, но клиничкиот ефект е непознат.

Елиминација

По перорална апликација на единечна доза од 20 mg, 67,8% од дозата се излачува во фецесот (1,2% во форма на основното соединение), додека 14,2% од администрираната доза (0,8% во форма на основно соединение) биле детектирани во урината до 84-тиот ден од собирање на примерокот. Непроменетиот осимертиниб учествува со приближно 2% од елиминацијата, од кои 0,8% е во урината и 1,2% во изметот.

Интеракции со транспортните протеини

In vitro студиите покажаа дека осимертиниб не е супстрат на OATP1B1 и OATP1B3. *In vitro*, осимертиниб во клинички релевантни концентрации не ги инхибира OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2K. И покрај тоа, не може да се исклучат, интеракциите со супстратите MATE1 и OCT2.

Врз основа на *in vitro* студиите, осимертиниб е супстрат на Р-гликопротеин и BCRP, но, тоа веројатно нема да резултира со клинички релевантни интеракции при употреба на клинички дози. Врз основа на *in vitro* податоците, осимертиниб е инхибитор на BCRP и P-gp (види дел 4.5).

Посебни популации

Во популационата фармакокинетска анализа (n=778), не била утврдена клинички значајна асоцираност помеѓу предвидената изложеност при состојба на динамичка рамнотежа (AUC_{ss}) и

возраста на пациентот (опсег: 21 до 89 години), полот, етничката припадност (вклучително белци, Азијати, Јапонци, Кинези и пациенти кои не се белци но не се со азиско потекло) и статус на пушач (n=24 актуелни пушачи, n=232 поранешни пушачи).

Популационата фармакокинетска анализа покажала дека телесната тежина е значајна коваријанта, со очекувана промена на AUC_{ss} на осимертиниб од >20% за опсег на телесна тежина од 88 kg до 43 kg, соодветно (95% до 5% квантил), во споредба со вредностите на AUC_{ss} за просечна телесна тежина од 62 kg. Земајќи ги предвид екстремите на телесна тежина, од <43 kg до >88 kg, односите на метаболитот AZ5104 се движеле во опсег од од 11,8% до 9,6%, додека за метаболитот AZ7550 во опсег од 12,8% до 9,9%. Според популационата фармакокинетска анализа серумскиот албумин е идентификуван како значајна коваријанта, со очекувана промена на AUC_{ss} на осимертиниб од <30% за опсег на албумин од 29 до 46 g/L, соодветно (95% до 5% квантил), во споредба со вредностите на AUC_{ss} за средна просечна вредност на албумин од 39 g/L. Овие промени во изложеноста поради разликите во телесната тежина или почетните вредности на албумин, не се сметаат за клинички значајни.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Осимертиниб воглавно се елиминира преку црниот дроб. Во клиничка студија, кај пациентите со различни типови на напреднати солидни тумори и со благо хепатално оштетување (Child Pugh класа A, среден резултат =5,3, n=7) или умерено хепатално оштетување (Child Pugh класа B, среден резултат =8,2, n=5) по апликација на единечна доза од 80 mg ТАГРИСО не било регистрирано зголемување на изложеноста во споредба со пациентите со нормална хепатална функција (n=10). Геометрискиот просечен сооднос (90% CI) на AUC и C_{max} на осимертиниб бил 63,3% (47,3, 84,5) и 51,4% (36,6, 72,3) кај пациенти со благо хепатално оштетување и 68,4% (49,6, 94,2) и 60,7% (41,6, 88,6) кај пациенти со умерено хепатално оштетување; за метаболитот AZ5104, AUC и C_{max} биле 66,5% (43,4, 101,9) и 66,3% (45,3, 96,9) кај пациенти со благо хепатално оштетување и 50,9% (31,7, 81,6) и 44,0% (28,9, 67,1) кај пациенти со умерено хепатално оштетување, во споредба со изложеноста кај пациенти со нормална функција на црниот дроб. Врз основа на популационата фармакокинетска анализа, немало поврзаност помеѓу маркерите за функцијата на црниот дроб (ALT, AST, билирубин) и изложеноста на осимертиниб. Се покажало дека индикаторот за хепатално оштетување, серумскиот албумин, има ефект врз фармакокинетиката на осимертиниб. Од спроведените клинички испитувања биле исклучени пациентите со вредности на AST или ALT >2,5 x горната граница на нормалните вредности (ULN), или ако заради основниот малигнитет, >5,0 x ULN или со вкупен билирубин >1,5 x ULN. Врз основа на фармакокинетските анализи кај 134 пациенти со благо хепатално оштетување, 8 пациенти со умерено хепатално оштетување и 1216 пациенти со нормална хепатална функција, изложеноста на осимертиниб била слична. Нема достапни податоци за пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.2).

Оштетување на функцијата на бубрезите

Во клиничка студија, кај пациентите со тешко ренално оштетување (CL_{Cr} 15 до < 30 mL/min; n=7) во споредба со пациенти со нормална ренална функција ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min; n=8) по перорална апликација на ТАГРИСО во единечна од 80 mg било утврдено 1,85-кратно зголемување на AUC (90% CI: 0,94, 3,64) и 1,19-кратно зголемување на C_{max} (90% CI: 0,69, 2,07). Дополнително, врз основа на популационата фармакокинетска анализа на 593 пациенти со благо оштетување на реналната функција (CL_{Cr} од 60 до < 90 mL/min), 254 пациенти со умерено ренално оштетување (CL_{Cr} од 30 до < 60 mL/min), 5 пациенти со тешко ренално оштетување (CL_{Cr} од 15 до < 30 mL/min) и 502 пациенти со нормална функција на бубрезите ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min), изложеноста на осимертиниб била слична. Пациентите со CL_{Cr} помал од 15 mL/min не биле вклучени во клиничките испитувања.

Пациенти со метастази на мозокот

PET скеновите по администрација на микродоза на [^{11}C]осимертиниб кај NSCLC пациенти со позитивна EGFR мутација и со мозочни метастази (n=4) и здрави доброволци (n=7) покажале дека односот на мозок наспроти плазма концентрации на лекот (Kp) е сличен и дека [^{11}C] осимертиниб брзо ја минува хемато-енцефаличната бариера и хомогено се дистрибуиран низ сите делови на мозокот и кај пациенти и кај здрави доброволци.



5.3 Претклинички податоци за безбедност

Главните наоди забележани во студиите за токсичност со повторени дози кај стаорци и кучиња вклучувале атрофични, воспалителни и/или дегенеративни промени на епителот на рожницата (придружени со транслуценција и заматеност на рожницата кај кучињата при офталмолошки преглед), гастроинтестиналниот тракт (вклучувајќи го и јазикот), кожата и машкиот и женскиот репродуктивен систем со секундарни промени во слезината. Овие наоди се појавиле при плазматски концентрации пониски од измерените кај пациенти при внес на терапевтска доза од 80 mg. Повеќето од промените кои се јавиле по еден месец од дозирањето биле реверзibilни во рок од 1 месец од прекилот на дозирањето, со исклучок на делумно закрепнување за некои промени во рожницата.

Во 104-неделна студија за канцерогеност кај стаорци била забележана дегенерација на влакната на леката при изложеност за 0,2 пати поголема од AUC кај луѓе, при внес на препорачана клиничка доза од 80 mg еднаш на ден. Во 52-та недела од оваа студија за прв пат била забележана заматеност на леката со постепен пораст на инциденцата и сериозноста на промените со зголемување на времетраење на дозирање. Не може да се исклучи клиничката важност на овој наод.

Осимертиниб навлегол низ интактната хемато-енцефалична бариера кај циномолгус мајмуни (при интравенозно дозирање), стаорец и глушец (орална администрација).

Претклиничките податоци покажуваат дека осимертиниб и неговиот метаболит (AZ5104) го инхибираат h-ERG каналот и не може да се исклучи ефектот на продолжување на QTc.

Осимертиниб не предизвикал генетско оштетување во *in vitro* и *in vivo* анализите. Осимертиниб немал канцероген потенцијал при орална апликација кај Tg rasH2 трансгенски глвци во текот на 26 недели.

Во 104-неделната студија за канцерогеност кај стаорци била забележана зголемена инциденца на пролиферативни васкуларни лезии (ангиоматозна хиперплазија и хемангиом) во мезентеричните лимфни јазли при изложеност 0,2 пати x AUC при внес на препорачана клиничка доза од 80 mg еднаш на ден, и веројатно нема да се релевантни за луѓето.

Репродуктивна токсичност

Кај стаорци и кучиња изложени на осимертиниб во период од ≥ 1 месец, во тестовите имало присутни дегенеративни промени а било утврдено и намалување на плодноста кај машките стаорци по изложување на осимертиниб во текот на 3 месеци. Овие наоди биле забележани при клинички релевантни плазматски концентрации.

Патолошките промени на тетстисите кај експерименталните животни забележани по еден месец од дозирањето биле реверзibilни кај стаорците; додека пак реверзibilноста на овие лезии кај кучињата не можела дефинитивно да се утврди.

Врз основа на студиите кај животни, терапијата со осимертиниб може да ја намали плодноста кај жени. Во студиите за токсичност со повторени дози, била забележана зголемена инциденца на анеструс, дегенерација на жолтото тело во овариумите и истенчување на епителот на матката и вагината кај стаорци изложени на осимертиниб ≥ 1 месец при клинички релевантни плазматски концентрации. Промените во јајниците по еден месец од дозирањето биле реверзibilни. Во студија за плодност кај женски стаорци, администрацијата на осимертиниб во доза од 20 mg/kg/ден (приближно еквивалентно на препорачаната дневна клиничка доза од 80 mg) немала ефект врз естроусниот циклус или бројот на женките кои останале плодни, но предизвикала рана смрт на ембрионот. Овие наоди се покажале како реверзibilни 1 месец по прекин на дозирањето.

Во модифицирана студија за ембриофетален развој на стаорци, осимертиниб предизвикал ембриолеталност при администрација на бремени женски стаорци пред имплантацијата на ембрионот. Овие ефекти беа забележани при дози подносливи за мајката од 20 mg/kg, при што

изложеноста била еквивалентна на изложеноста кај луѓе при внес на препорачаната доза од 80 mg/ден (врз основа на вкупната AUC).

Изложеноста во дози од 20 mg/kg и повисоки за време на органогенезата резултирала со намалена телесна тежина на фетусот, но без негативни ефекти врз надворешната и висцералната морфологија на фетусот. При апликација на осимертиниб кај бремени женски стаорци за време на бременоста, а потоа за време на раната лактација, била докажана изложеност на осимертиниб и неговите метаболити кај младенчињата кои цицаат со намалено преживување и забавен раст на младенчињата (во дози од 20 mg/kg и повисоки).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата

Манитол
Микрокристална целулоза
Ниско-супституирана хидроксипропил целулоза
Натриум стеарил фумарат

Филм-обложување

Поливинил алкохол
Титаниум диоксид (E 171)
Макрогол 3350
Талк
Жолт железен оксид (E 172)
Црвен железен оксид (E 172)
Црн железен оксид (E 172)

6.2 Инкопатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Al/Al перфорирани блистери деливи на единечни дози. Кутија со 30 x 1 таблета (3 блистери).
Al/Al перфорирани блистери деливи на единечни дози. Кутија со 28 x 1 таблета (4 блистери).

На пазарот може да не се достапни сите пакувања на лекот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените лекови односно отпадните материјали

Неупотребената количина од лекот и отпадниот материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Амикус Фарма д.о.о.е.л
бул. Партизански Одреди бр. 62 ламела Ц, мезанин бр. 3, влез 1
1000 Скопје, Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ТАГРИСО 40 mg 30 филм-обложени таблети
ТАГРИСО 80 mg 30 филм-обложени таблети

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на првата авторизација:

Датум на последното обновување:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2024 година

Детални информации за овој лек се достапни на веб страната на Европската Агенција за Лекови:
<http://www.ema.europa.eu>.

