

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISSO comprimidos recubiertos Osimertinib 40 mg
TAGRISSO comprimidos recubiertos Osimertinib 80 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TAGRISSO 40 mg en comprimidos

Cada comprimido contiene 40 mg de Osimertinib (como mesilato).

TAGRISSO 80 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 80 mg de Osimertinib (como mesilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

TAGRISSO (Osimertinib) está indicado para:

- **El tratamiento adyuvante después de una resección completa del tumor en pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (NSCLC) cuyos tumores presentan delecciones en el exón 19 o mutaciones de substitución en el exón 21 (L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).**
- Tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, portadores de mutaciones en el gen del EGFR, cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21 del gen EGFR.
- Tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad haya progresado durante o después de una terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR y que sean portadores de la mutación T790M del gen EGFR.

4.2. Posología y método de administración

El tratamiento con TAGRISSO lo debiera iniciar un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al momento de considerar el uso de TAGRISSO, el estado de mutación de EGFR se debe determinar utilizando un método de prueba validado (Ver sección 4.4) para:

- Delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) (en muestras tumorales para tratamiento adyuvante y muestras tumorales o de plasma para tratamiento de primera línea).
- Mutaciones T790 (en muestras tumorales o de plasma después de la progresión durante o después de la terapia con un TKI del EGFR)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS

12 ENE 2021

Firma Profesional



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO es de 80 mg una vez al día.

Duración del tratamiento

Los pacientes en el entorno adyuvante deben recibir tratamiento hasta la reaparición de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se estudió la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de TAGRISSO, ésta debiera administrarse dentro de las primeras 12 horas de olvidada la dosis.

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

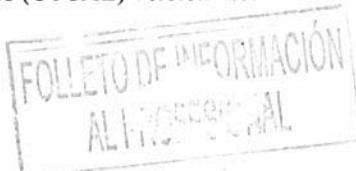
Ajustes de la dosis

Sobre la base de la seguridad y tolerabilidad individual, es posible que sea necesario interrumpir la administración y/o disminuir la dosis. Si es necesario reducir la dosis de TAGRISSO, se debiera disminuir a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se entregan pautas para la reducción de la dosis en caso de reacciones adversas tóxicas.

TABLA 1. Modificaciones a la dosis recomendada de TAGRISSO

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Pulmón	ILD/neumonitis	Discontinuar TAGRISSO permanentemente
Corazón	Intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 diferentes ECGs	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea < 481 ms o regrese al valor basal si el QTc basal es \geq 481 ms, entonces reiniciar con una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia seria	Discontinuar TAGRISSO permanentemente
Otro	Reacción adversa de Grado 3 o mayor	Suspender TAGRISSO durante un tiempo máximo de 3 semanas
	Si la reacción adversa de Grado 3 o mayor mejora a Grado 0 –2 después de suspender TAGRISSO por un máximo de 3 semanas	Es posible reiniciar la administración de TAGRISSO utilizando la misma dosis (80 mg) o una dosis más baja (40 mg)
	Reacción adversa de Grado 3 o mayor que no mejora a Grado 0 – 2 después de un máximo de 3 semanas	Discontinuar permanentemente TAGRISSO

^a Nota: Intensidad de los eventos adversos clínicos clasificados en grados utilizando los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis, de acuerdo con la edad, peso corporal, sexo, etnia y hábito de fumar (ver la sección 5.2).

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y eficacia de TAGRISSO en niños ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Método de administración

Este medicamento se administra por vía oral. El comprimido debe tragarse entero con agua. No se debiera triturar, partir ni masticar.

Si el paciente no puede tragar el comprimido, éste se puede dispersar en 50 mL de agua sin gas. El comprimido se debe dejar caer en el agua sin triturarlo, agitando hasta dispersión y tragar inmediatamente. Agregar la misma cantidad de agua al vaso para tener la seguridad de que no queden residuos y entonces beberla. No se deben utilizar otros líquidos.

Si es necesario administrar el medicamento vía sonda nasogástrica se debe seguir el mismo procedimiento anterior, pero usando 15 mL de agua para la dispersión inicial y 15 mL para el enjuague del residuo. Los 30 mL resultantes de líquido se deben administrar de acuerdo con las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica, con un adecuado enjuague con agua. La dispersión y los residuos se debieran administrar dentro de los 30 minutos posteriores a la adición del comprimido al agua.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad no afecta la exposición a Osimertinib y, por lo tanto, este medicamento se puede utilizar en adultos sin considerar la edad.

Insuficiencia hepática

Basado en estudios clínicos, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), no es necesario un ajuste de dosis. En forma similar sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq al Límite Superior Normal (ULN) y Aspartato aminotransfereasa (AST) $>$ ULN o bilirrubina total entre 1,0 y 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis adecuada de TAGRISSO a utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver la sección 5.2).

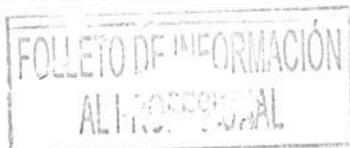
Insuficiencia renal

Según los estudios clínicos y el análisis de PK (farmacocinética) de la población, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La seguridad y eficacia de TAGRISSO no se ha establecido en pacientes con enfermedad renal terminal [clearance de creatinina (CLcr) $<$ 15 mL/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault] o sometidos a diálisis. En pacientes con enfermedad renal grave y terminal, el tratamiento se debiera realizar con precaución (ver la sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Ninguna.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Evaluación del estado de mutación de EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al momento de considerar el uso de TAGRISSO, como tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado positivo de la mutación del EGFR. Para su determinación, se debe realizar un análisis validado utilizando ya sea el ADN tumoral derivado de una muestra tisular o el ADN tumoral circulante (ctADN) obtenido de una muestra plasmática.

Solamente deberían usarse test robustos, confiables y sensibles con demostrada utilidad para determinar el estatus de mutación del EGFR.

La determinación positiva del estado de la mutación de EGFR (deleción del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) para el tratamiento de primera línea o mutaciones de T790M después de la progresión en o después de la terapia con TKI) a partir del tejido o plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO. Sin embargo, si se analiza el plasma (ctADN) y el resultado es negativo, se recomienda analizar el tejido tumoral siempre que sea posible, debido a la posibilidad de resultados falsos negativos en el análisis del plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

La Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD) o las reacciones adversas tipo ILD (por ejemplo, neumonitis) se informaron en un 3,7% y resultaron en desenlace fatal en 0,3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de ILD fue de 10,9% en pacientes de la etnia japonesa, 1,6% en pacientes asiáticos no japoneses y 2,5% en pacientes no asiáticos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de ILD o reacciones adversas tipo ILD fue de 2,8 meses.

Se recomienda suspender TAGRISSO e investigar de inmediato a todos los pacientes que presenten empeoramiento de los síntomas respiratorios (por ejemplo: disnea, tos y fiebre), ya que podrían tener una ILD. Se debe discontinuar permanentemente TAGRISSO si se confirma la presencia de una ILD.

Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson

Los informes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SJS. Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización cercana del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SJS, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc

Siempre que resulte posible, se debiera evitar el uso de TAGRISSO en pacientes con síndrome congénito del intervalo QT prolongado (ver sección 4.8). Se debiera considerar el control periódico con electrocardiogramas (ECGs) y análisis de electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones en los niveles de electrolitos o en aquellos que están tomando medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QTc. Se debiera suspender el tratamiento con TAGRISSO en pacientes que presenten un intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 ECGs diferentes, hasta que el intervalo QTc

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

sea menor a 481 ms o regrese al valor basal si éste es mayor o igual a 481 ms, luego reanudar la administración de TAGRISSO utilizando una dosis reducida, tal como se describe en la Tabla 1. Discontinuar en forma permanente TAGRISSO en pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de los siguientes: Torsade de Pointes, taquicardia polimórfica ventricular, signos/síntomas de arritmia seria.

Cambios en la contractibilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) presentó disminuciones mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una caída por debajo del 50% en el 3,2% (40/1233) de los pacientes tratados con Tagrisso que tenían una evaluación de LVEF basal y al menos un control posterior. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la LVEF mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%

Basado en los datos clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractibilidad cardíaca y TAGRISSO. En pacientes que presentan factores de riesgo cardíaco y aquellos con enfermedades que pueden afectar la LVEF se debiera considerar un seguimiento cardíaco, incluyendo una determinación de la LVEF al inicio (basal) y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos de importancia durante el tratamiento se debiera considerar un seguimiento cardíaco, incluyendo una determinación de la LVEF.

Queratitis

En los estudios ADAURA, FLAURA y AURA, un 0,7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO presentó queratitis. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugerentes de queratitis tal como un episodio agudo o empeoramiento de la inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos debieran derivarse inmediatamente a un médico oftalmólogo (ver la sección 4.2).

Vasculitis cutánea

Se han notificado casos de vasculitis cutánea posteriores a la comercialización, incluida vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticaria y vasculitis por IgA, en pacientes que recibieron Tagrisso. Suspenda Tagrisso si se sospecha de vasculitis cutánea, evalúe la afectación sistémica y considere la consulta dermatológica. Si no se puede identificar otra etiología, considere la interrupción permanente de Tagrisso según la gravedad.

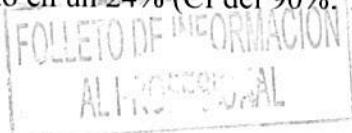
4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores fuertes de CYP3A4 pueden disminuir la exposición a Osimertinib. Es posible que este medicamento aumente la exposición a sustratos de la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP) y glicoproteína-P (P-gp).

Ingredientes activos que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

Estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se realiza principalmente a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico acerca de la farmacocinética realizado en pacientes, la administración concomitante de 200 mg de Itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente de CYP3A4), no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a Osimertinib (el área bajo la curva [AUC] aumentó en un 24% (CI del 90%: 15; 35) y la C_{max} disminuyó



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

en -20% (CI del 90%: -27; -13)). Por lo tanto, no es probable que los inhibidores CYP3A4 afecten la exposición a Osimertinib.

Ingredientes activos que podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

En un estudio clínico sobre farmacocinética en pacientes, el AUC en el estado estacionario de osimertinib se redujo, -78% (CI del 90%: -81, -76), con la administración concomitante de rifampicina (600 mg diarios durante 21 días). Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina y hierba de San Juan) con TAGRISSO. Si no es posible, se deberá incrementar la dosis de TAGRISSO a 160 mg durante el tratamiento con fuertes inductores de CYP3A y reanudar a 80 mg 3 semanas después de interrumpir el tratamiento con un fuerte inductor de CYP3A. Sobre la base de simulaciones en modelos farmacocinéticos fisiológicos (PBPK), no se requieren ajustes de dosis cuando se utiliza TAGRISSO con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

Efecto de los ingredientes activos reductores del ácido gástrico sobre Osimertinib

En un estudio farmacocinético clínico, la co-administración de Omeprazol no resultó en cambios clínicamente importantes en la exposición a Osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden usar sin restricciones de manera concomitante con TAGRISSO.

Ingredientes activos cuyas concentraciones plasmáticas podrían verse alteradas por TAGRISSO

Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib se comporta como un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP.

En un estudio farmacocinético clínico, la co-administración de TAGRISSO con Rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) aumentó el AUC y la C_{max} de Rosuvastatina en un 35% (CI del 90%: 15, 57) y 72% (CI del 90%: 46, 103), respectivamente. Los pacientes que toman de manera concomitante medicamentos cuyos procesos de disposición dependen de la BCRP y que tienen un índice terapéutico estrecho, debieran ser sometidos a un riguroso seguimiento para detectar signos de un cambio de tolerabilidad al medicamento concomitante como resultado de un aumento en la exposición mientras reciben TAGRISSO.

En un estudio de farmacocinética clínica, la administración concomitante de TAGRISSO con Simvastatina (sustrato sensible de CYP3A4) disminuyó el AUC y la C_{max} de Simvastatina en -9% (CI del 90%: -23, 8) y -23% (CI del 90%: -37, -6), respectivamente. Estos cambios son pequeños y es muy poco probable que sean clínicamente significativos. Es improbable que ocurran interacciones farmacocinéticas clínicas con los sustratos de CYP3A4.

En un estudio clínico de PK, la administración concomitante de Tagrisso con fexofenadina (sustrato de PXR/P-gp) aumentó el AUC y Cmax de fexofenadina en un 56% (CI del 90%: 35, 79) y en un 76% (CI del 90%: 49, 108) después de una dosis única y 27% (CI del 90%: 11, 46) y 25% (CI del 90%: 6, 48) en el estado de equilibrio, respectivamente. Pacientes que están tomando medicamentos con disposición dependiente de la P-gp y con un índice terapéutico estrecho (p. ej. Digoxina, dabigatran, aliskiren) deben ser monitoreados muy de cerca para detectar signos de cambio de tolerabilidad como resultado del aumento de la exposición del medicamento concomitante mientras reciben TAGRISSO (ver sección 5.2).

4.6. Embarazo, lactancia y fertilidadAnticoncepción en hombres y mujeres

Se debiera aconsejar a las mujeres en edad fértil respecto a evitar quedar embarazadas mientras reciben TAGRISSO. Así como también se debiera recomendar a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante los siguientes períodos después de completado el tratamiento con este

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

medicamento: al menos 6 semanas para las mujeres y 4 meses para los varones.

Embarazo

Existe una limitada cantidad de datos o ausencia de ellos acerca del uso de TAGRISSO en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad a nivel reproductivo (ver la sección 5.3). Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos preclínicos es posible que TAGRISSO cause daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. La administración de osimertinib a ratas preñadas se asoció con embriofetalidad, crecimiento fetal reducido y muerte neonatal en exposiciones similares a las esperadas en humanos (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de TAGRISSO durante el embarazo ni tampoco en mujeres fértiles que no estén usando un método anticonceptivo.

Lactancia

Existe insuficiente información acerca de la excreción de Osimertinib o sus metabolitos en la leche materna. La administración de Osimertinib, a ratas, durante la gestación y lactancia temprana, se asoció a efectos adversos, que incluyeron tasas reducidas de crecimiento y muerte neonatal. No hay suficiente información sobre la excreción de Osimertinib o sus metabolitos en la leche animal, por lo tanto, no se puede excluir un riesgo para el niño lactante. De acuerdo con los antecedentes expuestos, durante el tratamiento con TAGRISSO se debiera suspender la lactancia materna.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de TAGRISSO sobre la fertilidad en seres humanos. Los resultados provenientes de estudios en animales han demostrado que Osimertinib afecta los órganos reproductivos de machos y hembras y podría producir alteraciones de la fertilidad (ver la sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

La influencia de TAGRISSO sobre la capacidad para conducir o usar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Efectos no deseados

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC con mutación positiva en el gen del EGFR.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO en 1479 pacientes con NSCLC con mutación positiva en el gen del EGFR. Estos pacientes recibieron una dosis diaria de 80 mg de TAGRISSO, en tres estudios aleatorizados de Fase 3 (ADAURA, adyuvante; FLAURA, en tratamiento de primera línea; AURA3, sólo como tratamiento de segunda línea) y en 2 estudios de Fase 2 con una sola rama de tratamiento (AURAex; AURA2, como tratamiento de segunda línea o más) y un estudio de Fase 1 (AURA1, como tratamiento de primera línea o más) (ver sección 5.1).

La severidad de la mayor parte de las reacciones adversas fue Grado 1 o 2. Las reacciones adversas medicamentosas (ADRs) informadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y exantema (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos de Grado 3 y Grado 4 observados en los estudios fueron 8,5% y 0,1%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg diarios de TAGRISSO hubo reducción de la dosis de un 3,2% de los pacientes debido a reacciones adversas. Un 4,6% de los pacientes discontinuaron debido a reacciones adversas.

Los pacientes con antecedentes médicos de ILD, ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con corticoides o con alguna evidencia de ILD clínicamente activa fueron excluidos de los estudios. Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

conducción, medidos a través de un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTC mayor a 470 ms) fueron excluidos de estos estudios. En la selección y, cada 12 semanas, a partir de ese momento se evaluó la LVEF.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas asignadas, cuando fue posible, a las categorías de frecuencia en función de la incidencia de informes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados provenientes de 1479 pacientes positivos a la mutación EGFR que recibieron TAGRISSO en una dosis de 80 mg al día en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 y AURA1.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clasificación por órgano y sistemas, las reacciones adversas medicamentosas se clasifican por frecuencia, colocando primero las reacciones más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas medicamentosas se presentan en orden decreciente de seriedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raro ($<1/10.000$); desconocido (no se puede establecer a partir de los datos disponibles).

TABLA 2. Reacciones adversas informadas en los estudios^a ADAURA, FLAURA y AURA

SOC según MedDRA	Término según MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados según los CTCAE) ^b	Frecuencia de grado 3 o mayor según los CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Frecuente (5,3%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuente (3,7%) ^d	1,1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1,4%
	Estomatitis ^e	Muy frecuente (24%)	0,5%
Trastornos oculares	Queratitis ^f	Poco frecuente (0,7%)	0,1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ^g	Muy frecuente (45%)	0,7%
	Piel seca ^h	Muy frecuente (32%)	0,1%
	Paroniquia ⁱ	Muy frecuente (33%)	0,4%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0,1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Frecuente (1,7%)	0%
	Alopecia	Frecuente (4,6%)	0%
	Eritema multiforme ^k	Poco frecuente (0,35%)	0%
	Síndrome de Stevens-Johnson ^l	Raro (0,02%)	
	Vasculitis cutánea ^m	Poco frecuente (0,2%)	
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Poco frecuente (0,8%)	
Hallazgos basados en los resultados del análisis, presentados como cambios	Disminución en el recuento de	Muy frecuente (53%)	1,2%
	Disminución de leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1,2%
	Disminución de linfocitos ^o	Muy frecuente (62%)	6,1%



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

en los grados según los CTCAE)	Disminución de neutrófilos ^a	Muy frecuente (33%)	3,2%
	Aumento de creatinina en sangre ^b	Frecuente (9,4%)	0%

^a Los datos de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA, AURA3, AURAex y AURA2 son agrupados; se resumen sólo los eventos ocurridos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO como tratamiento aleatorizado.

^b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

^c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Se informaron 5 eventos de grado 5 (con consecuencias fatales) según los CTCAE.

^e Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.

^f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión de la córnea, defecto del epitelio de la córnea.

^g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados para los AEs de exantema: exantema, exantema generalizado, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculo-papular, exantema papular, exantema pustular, exantema purítico, exantema vesicular, exantema folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción asociada a medicamento, erosión cutánea, pústula.

^h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras de la piel, xerosis, eczema, xeroderma.

ⁱ Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Alteración de lecho ungual, inflamación del lecho ungual, decoloración de la uña, pigmentación de la uña, trastornos de las uñas, toxicidad ungual, distrofia ungual, infección de la uña, estriación ungual, onicalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

^j Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. También se han recibido informes posteriores a la comercialización de eritema multiforme, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).

^l Se informó un evento en un estudio posterior a la comercialización, y la frecuencia se ha derivado de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA y el estudio posterior a la comercialización (N = 5057).

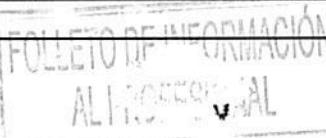
^m Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0,20%).

ⁿ Representa la incidencia de pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms.

^o Representa la incidencia de los resultados de laboratorio clínico, no de los eventos adversos informados.

TABLA 3. Reacciones adversas reportadas en el estudio ADAURA^a

SOC según MedDRA	TAGRISSO (N=337)		Gefitinib o Erlotinib (Comparadores TKI EGFR) (N=343)	
	Grado según NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c	Cualquier Grado (%)
Termino Según MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	5,6	0	0,9	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	3,0	0	0	0
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	0,6	0	0,3	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	46,3	2,4	19,8	0,3
Estomatitis ^f	28,2	1,8	6,4	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^g	39,2	0,3	19,0	0
Paroniquia ^h	36,5	0,9	3,8	0
Piel seca ⁱ	29,4	0,3	7,3	0
Prurito ^j	19,3	0	8,7	0
Alopecia	5,6	0	2,0	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	1,8	0	0	0
Exploraciones complementarias				



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Prolongación del intervalo QT ^k	0,6	0		
(Hallazgos basado en los resultados presentados como cambios en los grados según los CTCAE)				
Recuento disminuido de plaquetas ^l	47,2	0	6,6	0,3
Disminución de leucocitos ^l	54,0	0	25,4	0
Disminución de linfocitos ^l	43,8	2,2	14,4	0,9
Disminución de neutrófilos ^l	25,6	0,3	10,2	0,3
Aumento de la creatinina sanguínea ^l	9,8	0	4,5	0,3

En el estudio ADAURA, la mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo con TAGRISSO y 18,7 meses en el caso de los pacientes del grupo con placebo.

^a Solo se resumen los eventos para los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de TAGRISSO como tratamiento aleatorizado.

^b Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo fallecimientos.

^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^e Casos reportados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

^f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Estomatitis, úlcera bucal.

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para eventos adversos de exantema: Exantema, exantema generalizado, exantema eritematoso, exantema macular, exantema máculo-papular, exantema papular, exantema pustular, exantema prurítico, exantema vesicular, exantema folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión de la piel, pústula.

^h Casos reportados dentro de los términos agrupados: Alteración del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de la uña, pigmentación de la uña, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, rugosidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomomalacia, paroniquia.

ⁱ Casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xeroderma.

^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito perpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que presentaron una prolongación del QTcF >500 msec.

^l Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los eventos adversos reportados.

TABLA 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

SOC según MedDRA	TAGRISSO (N=279)		Gefitinib o Erlotinib (Comparadores TKI EGFR) (N=277)	
Grado según NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Termino Según MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	6,1	0	5,1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3,9	1,1	2,2	1,4
Trastornos oculares				
Queratitis ^d	0,4	0	1,4	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2,2	57	2,5
Estomatitis ^f	32	0,7	22	1,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash ^g	58	1,1	78	6,9
Piel seca ^h	36	0,4	36	1,1
Paroniquia ⁱ	35	0,4	33	0,7
Prurito ^j	17	0,4	17	0
Alopecia	7,2	0	13	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	1,4	0	2,5	0
Exploraciones complementarias				
Prolongación del intervalo QTc ^k	1,1		0,7	
(Hallazgos basado en los resultados presentados como cambios en los grados según los CTCAE)				
Disminución en el recuento de plaquetas ^l	51	0,7	12	0,4
Disminución de leucocitos ^l	72	0,4	31	0,4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Disminución de linfocitos ^l	63	5,6	36	4,2
Disminución de neutrófilos ^l	41	3,0	10	0
Aumento de la creatinina sanguínea ^l	8,8	0	6,7	0,4

En FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16,2 meses para la rama de pacientes que utilizaron TAGRISSO y de 11,5 meses para la rama de pacientes que utilizaron el medicamento comparador TKI EGFR.

^a Solamente se resumen eventos para pacientes que están recibiendo, al menos, una dosis de TAGRISSO como su tratamiento aleatorizado.

^b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

^c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión de la córnea, defecto del epitelio de la córnea.

^e Se informó 1 evento de grado 5 (con consecuencias fatales) según los CTCAE en la rama de pacientes que utilizaron el comparador TKI EGFR.

^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.

^g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados para los AEs de exantema: exantema, exantema generalizado, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculo-papular, exantema papular, exantema pustular, exantema prurítico, exantema vesicular, exantema folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción asociada a medicamento, erosión cutánea, pústula.

^h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras de la piel, xerosis, eczema, xeroderma.

ⁱ Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Alteración del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de la uña, pigmentación de la uña, trastornos de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección de la uña, estricación ungueal, onicália, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

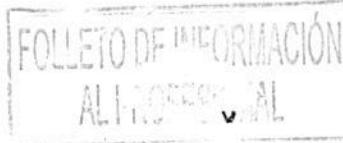
^j Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms.

^l Representa la incidencia de los resultados de laboratorio clínico, no de los eventos adversos informados.

Tabla 5. Reacciones Adversas reportadas en el estudio AURA3^a

MedDRA SOC	Frecuencia general con TAGRISSO (N=279)		Frecuencia general con quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=136)	
Grado según NCI ^b	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término según MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	5,4	0	1,5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3,6	0,4	0,7	0,7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1,1	0	0,7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1,1	11	1,5
Estomatitis ^f	45 19	0	15	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^g	34	0,7	5,9	0
Piel seca ^h	23	0	4,4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1,5	0
Prurito ^j	13	0	5,1	0
Alopecia	3,6	0	2,9	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	1,8	0	0,7	0
Exploraciones complementarias				
Prolongación del intervalo QT ^k	1,4		0	
(Hallazgos basado en los resultados presentados como cambios en los grados según los CTCAE)				



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Disminución del recuento de plaquetas ^l	46	0,7	48	7,4
Disminución del recuento del leucocitos ^l	61	1,1	75	5,3
Disminución del recuento de neutrófilos ^l	27	2,2	49	12
Aumento de la creatinina sanguínea ^l	6,5	0	9,2	0

En AURA3, la duración media del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4,2 meses para los pacientes del grupo de quimioterapia.

^a Se resumen sólo los eventos ocurridos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO.

^b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

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

^d Se informó 1 evento de grado 5 (con consecuencias fatales) según los CTCAE.

^e Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión de la córnea, defecto del epitelio de la córnea, defecto de la córnea.

^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.

^g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados para los AEs de exantema: exantema, exantema generalizado, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pustular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústulas.

^h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras de la piel, xerosis, eczema.

ⁱ Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: trastornos de las uñas, trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, lecho ungueal sensible a la palpación, decoloración de la uña, trastornos de las uñas, distrofia ungueal, infección de la uña, estriación ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.

^j Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms.

^l Representa la incidencia de los resultados de laboratorio clínico, no de los eventos adversos informados.

Los resultados de seguridad en los estudios de Fase 2, AURAex y AURA2 fueron en general consistentes con aquellos observados en la rama de pacientes que recibió TAGRISSO en el estudio AURA3. No se observaron otros efectos secundarios ni toxicidades no previstas y los eventos adversos se ordenaron de acuerdo con el tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

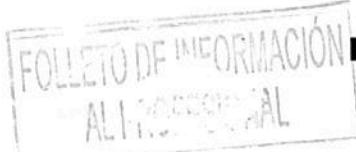
Se han observado reducciones tempranas en la media de los recuentos de laboratorio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en pacientes tratados con TAGRISSO, que se estabilizaron con el tiempo y luego se mantuvieron por encima del límite inferior de lo normal. Se han notificado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve o moderada y no dio lugar a interrupciones de la dosis.

Prolongación del intervalo QTc

De los 1479 pacientes participantes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con 80 mg de TAGRISSO se observó que un 0,8% de los pacientes (n=12) presentaban un QTc mayor a 500 ms, y 3,1% de los pacientes (n=46) presentaban un aumento mayor a 60 ms respecto del QTc basal. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un incremento, dependiente de la concentración en la prolongación del intervalo QTc. En los estudios FLAURA o AURA no se informaron eventos relacionadas con el intervalo QTc (ver sección 4.4)

Efectos gastrointestinales

En los estudios ADAURA, FLAURA y AURA, se notificó diarrea en el 47% de los pacientes, de los



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

cuales, el 38% fueron de Grado 1, el 7,9% de Grado 2 y el 1,4% de Grado 3; No se notificaron acontecimientos de Grado 4 o 5. Se requirió reducción de dosis en el 0.3% de los pacientes e interrupción de la dosis en el 2.0%. Cuatro acontecimientos (0.3%) condujo a la suspensión. En el estudio ADAURA, FLAURA y AURA3 la mediana del tiempo hasta la aparición de acontecimientos fue de 22 días, 19 días y 22 días, respectivamente, y la mediana de la duración de los eventos de Grado 2 fue de 11 días, 19 y 6 días, respectivamente.

Poblaciones especiales

Adultos Mayores

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), un 43% de los pacientes tenía 65 años o más de edad, y 12% tenían 75 años de edad o más. Comparado con sujetos más jóvenes (< 65), un número más alto de sujetos \geq 65 años de edad había informado reacciones adversas conducentes a modificaciones (interrupciones o reducciones) de la dosis del medicamento del estudio (14,3% versus 8,4%). Los tipos de eventos adversos informados fueron similares, independiente de la edad. Los pacientes de edad avanzada informaron más reacciones adversas de Grado 3 o superior comparado con los pacientes más jóvenes (10,7% versus 7,6%). En general no se observaron diferencias entre estos sujetos y sujetos más jóvenes.

Peso corporal bajo

Los pacientes que recibieron TAGRISSO 80 mg con bajo peso corporal (<50 kg) informaron frecuencias más altas de eventos adversos de Grado ≥ 3 (46% versus 31%) y prolongación del QTc (12% versus 5%) que los pacientes con mayor peso corporal (≥ 50 kg).

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera.

Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este inserto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico:

farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9. Sobre dosis

En los estudios clínicos de TAGRISSO, un número limitado de pacientes recibieron dosis diarias del medicamento de hasta 240 mg sin que se observaran toxicidades limitantes de la dosis. En estos estudios, los pacientes que fueron tratados con dosis diarias de 160 y 240 mg de TAGRISSO presentaron un aumento en la frecuencia y severidad de algunos eventos adversos habituales inducidos por la inhibición del EGFR (principalmente diarrea y exantema) comparado con la dosis de 80 mg.

No existe un tratamiento específico en el caso de una sobre dosis de TAGRISSO. Los médicos deben seguir las medidas de apoyo generales y deben tratar los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa; Código ATC: L01XE35.

TAGRISSO es un inhibidor de la Tirosina Kinasa (TKI). Este medicamento que se administra por vía oral es un potente inhibidor irreversible y selectivo de mutaciones sensibilizantes albergadas en la EGFR

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

y de la mutación T790M de resistencia a TKI.

Estudios *in vitro* han demostrado que TAGRISSO posee una alta potencia y actividad inhibitoria en líneas celulares de Cáncer de Pulmón No Microcítico con mutación sensibilizante en el EGFR y con la mutación T790M (IC₅₀s aparente entre 6 nM y 54 nM contra fosfo-EGFR). Esto conduce a una inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad contra EGFR, significativamente menor, en líneas celulares wild-type (IC₅₀s aparente entre 480 nM y 1,9 μM contra fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de Osimertinib causó una reducción del tumor tanto en modelos tumorales de pulmón de ratones transgénicos como en xenógrafos de NSCLC con EGFRm y T790M.

Sobre la base de un análisis exposición-dosis en el rango de dosis entre 20 mg (0,25 veces la dosis recomendada) y 240 mg (3 veces la dosis recomendada), no se identificó para Osimertinib ninguna relación en cuanto a la eficacia aparente (Tasa de Respuesta Objetiva (ORR), duración de la respuesta (DoR) y Sobrevida libre de Progresión (PFS)). En el mismo rango de dosis, el aumento en la exposición condujo a un incremento en la probabilidad de reacciones adversas, específicamente exantema, diarrea e ILD.

Electrofisiología cardíaca

El potencial de TAGRISSO para prolongar el intervalo QTc se determinó en 210 pacientes que recibieron 80 mg diarios de Osimertinib en AURA2. Se obtuvo una serie de ECGs luego de una dosis única y en el estado estacionario que permitieron evaluar el efecto de Osimertinib sobre los intervalos QTc. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico con TAGRISSO predijo, con una dosis de 80 mg, una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis, de 14 ms, con un límite superior de 16 ms (CI del 90 %).

Eficacia y seguridad clínica

Tratamiento adyuvante del NSCLC positivo para mutación del EGFR, con o sin quimioterapia previa adyuvante – ADAURA

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ADAURA) se demostró la eficacia y seguridad del TAGRISSO para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC positivo para mutación del EGFR (deleciones en el exón 19 o mutaciones de substitución en el L858R) que se han sometido a una resección tumoral completa con o sin quimioterapia adyuvante previa.

Los pacientes con tumores resecables (excepto aquellos en estadio IA) debían tener en el EGFR delecciones del exón 19 o mutaciones de substitución en el exón 21 (L858R) identificadas mediante la Prueba cobas de Mutación del EGFR realizada prospectivamente usando una muestra quirúrgica o de biopsia en un laboratorio central.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 80 mg de TAGRISSO por vía oral una vez al día o placebo luego de la recuperación de la cirugía y de la quimioterapia estándar adyuvante cuando se administró. Los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante fueron aleatorizados dentro de las 10 semanas posteriores a la cirugía y los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante dentro de 26 semanas. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación (deleciones del exón 19 o mutaciones de substitución en el exón 21 L858R), etnia (asiática o no asiática) y estadificación sobre la base del pTNM (IB o II o IIIA) de acuerdo con el AJCC 7^a Edición. Se administró el tratamiento hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o durante 3 años.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia sin enfermedad (DFS) evaluada por el investigador. Medidas adicionales de la eficacia incluyen la tasa de DFS, supervivencia total (OS), tasa de OS y tiempo transcurrido hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) SF-36.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Un total de 682 pacientes fueron aleatorizados para recibir TAGRISSO (n=339) o placebo (n=343). La mediana de la edad era de 63 años (rango 30-86 años), un 11% tenían ≥ 75 años de edad; 70% eran mujeres, 64% eran asiáticos y 72% nunca habían fumado. El puntaje basal del estado de desempeño según la OMS era 0 (64%) o 1 (36%); 31% estaba en estadio IB, 34% en II y 35% IIIA. Con respecto al estado de mutación del EGFR, un 55% tenía delecciones en el exón 19 y un 45% tenía mutaciones de substitución en el exón 21 L858R; 9 pacientes (1%) también tenían una mutación concurrente de novo T790M. La mayoría de los pacientes (60%) recibió quimioterapia adyuvante antes de la aleatorización (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIA).

Se llevó a cabo un análisis de la DFS para la población de estadio II-IIIA como para la población total (IB-IIIA). ADAURA demostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte en el caso de pacientes tratados con TAGRISSO comparado con pacientes tratados con placebo. Los pacientes con enfermedad en estadio II-IIIA tratados con TAGRISSO comparado con placebo, lograron un 83% de reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte (mediana no calculada (NC) y 19,6 meses, respectivamente, HR=0,17; CI del 99,06%: 0,11; 0,26; P<0,0001). La población total (IB-IIIA) tratada con TAGRISSO comparado con placebo demostró un 80% de reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte (mediana NC y 27,5 meses, respectivamente, HR=0,20; CI del 99,12%: 0,14; 0,30; P<0,0001).

Hubo 37 pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad mientras recibían TAGRISSO. Los sitios de recurrencia reportados con mayor frecuencia fueron: pulmón (19 pacientes); ganglios linfáticos (10 pacientes) y SNC (5 pacientes). Hubo 157 pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad mientras recibían placebo. Los sitios reportados con mayor frecuencia fueron: pulmón (61 pacientes); ganglios linfáticos (48 pacientes) y SNC (34 pacientes).

Los resultados de eficacia provenientes del estudio ADAURA mediante la evaluación del investigador se resumen en la Tabla 6 y 7, y la curva Kaplan-Meier para la DFS en pacientes en estadio II-IIIA y en la población total (IB-IIIA) se muestra en la Figura 1 y Figura 2, respectivamente. Los datos de supervivencia total (OS) no estaban maduros al momento del análisis de la DFS, sin embargo, en ese momento se observó una tendencia numérica preliminar que no alcanzó significancia estadística en favor de TAGRISSO.

Tabla 6. Resultados de eficacia en pacientes en estadio II-IIIA mediante la evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)
Supervivencia sin enfermedad		
Número de eventos (%)	26 (11,2)	130 (54,9)
Enfermedad recurrente (%)	26 (11,2)	129 (54,4)
Fallecimientos (%)	0	1 (0,4)
Mediana, meses (CI del 95%)	NC (38,8; NC)	19,6 (16,6; 24,5)
HR (CI del 99,06%); Valor p ^a	0,17 (0,11; 0,26); <0,0001	
Tasa de DFS a los 12 meses (%) (CI del 95%)	97,2 (93,9; 98,7)	60,8 (54,1; 66,8)
Tasa de DFS a los 24 meses (%) (CI del 95%)	89,5 (84; 93,2)	43,6 (36,5; 50,6)
Tasa de DFS a los 36 meses (%) (CI del 95%)	78,3 (64,5; 87,3)	27,9 (18,9; 37,6)

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalo de confianza; NC= No Calculable

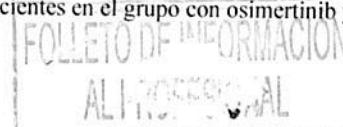
Resultados de DFS basados en la evaluación del investigador según los RECIST

Una HR < 1 favorece a TAGRISO.

La mediana del tiempo de seguimiento para la DFS fue de 22,1 meses para los pacientes que recibieron TAGRISSO y 14,9 meses para los pacientes que recibieron placebo.

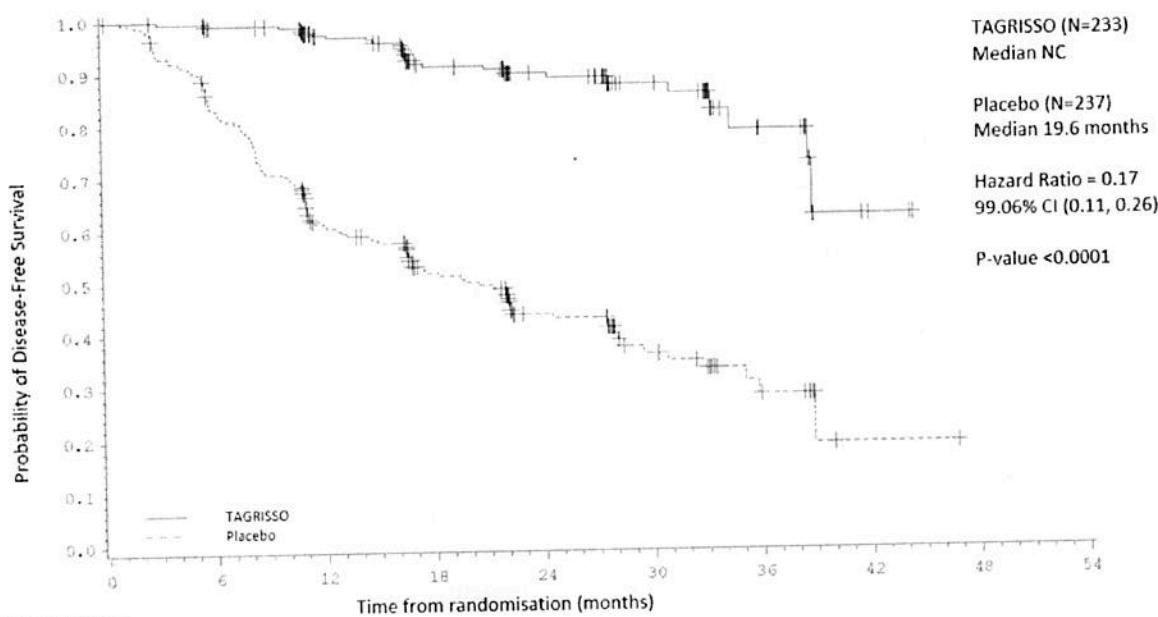
^a Ajustado para un análisis provisional (33% de madurez) fue necesario un valor p < 0,0094 para lograr significancia estadística.

El número de pacientes en riesgo a los 36 meses era de 27 pacientes en el grupo con osimertinib y 20 pacientes en el grupo con placebo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de la Supervivencia sin enfermedad (Pacientes en estadio II-IIIA) mediante la determinación del investigador



Number at risk									
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0

+ Censored patients.

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

NC = Not Calculable.

Tabla 7. Resultados de eficacia en el total de pacientes (IB-IIIA) de acuerdo con la evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Supervivencia sin enfermedad		
Número de eventos (%)	37 (10,9)	159 (46,4)
Enfermedad recurrente (%)	37 (10,9)	157 (45,8)
Fallecimientos (%)	0	2 (0,6)
Mediana; meses (CI del 95%)	NC (NC; NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (CI del 99,12%); Valor pa	0,20 (0,14; 0,30); <0,0001	
Tasa de DFS a los 12 meses (%) (CI del 95%)	97,4 (94,9; 98,7)	68,5 (63,2; 73,2)
Tasa de DFS a los 24 meses (%) (CI del 95%)	89,1 (84,5; 92,4)	52,4 (46,4; 58,1)
Tasa de DFS a los 36 meses (%) (CI del 95%)	78,9 (68,7; 86,1)	40,0 (32,1; 47,8)

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalo de confianza; NC= No Calculable

Resultados de DFS basados en la evaluación del investigador según los RECIST

Una HR < 1 favorece a TAGRISO.

La mediana del tiempo de seguimiento para la DFS fue de 22,1 meses para los pacientes que recibieron TAGRISSO y 16,6 meses para los pacientes que recibieron placebo.

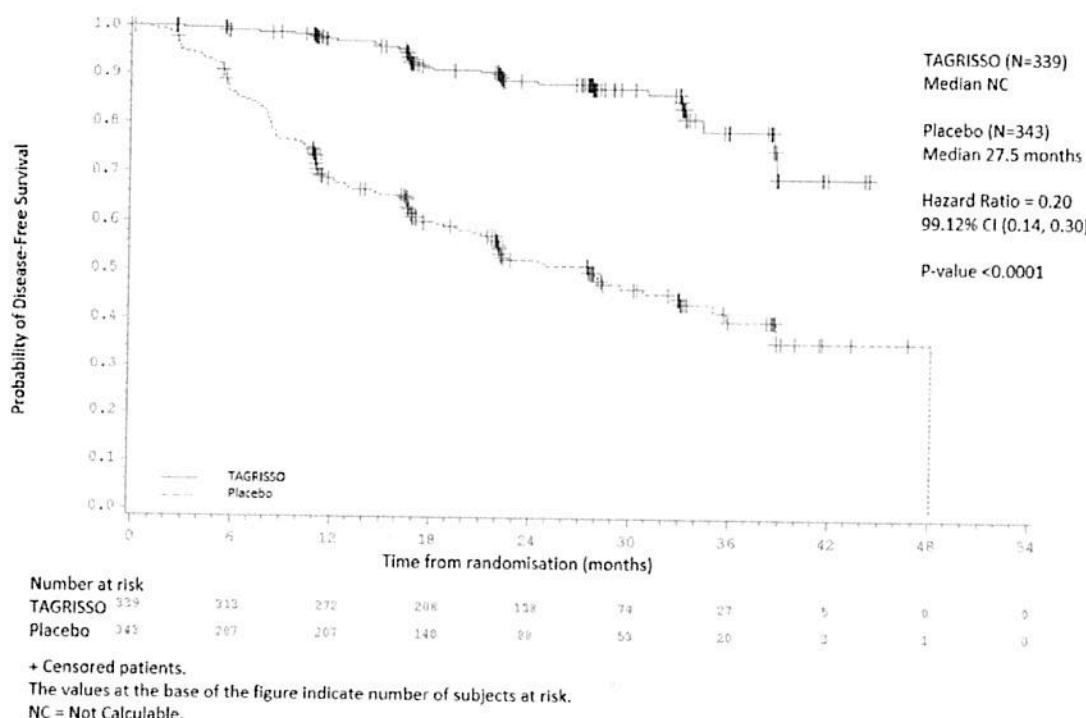
^a Ajustado para un análisis provisional (29% de madurez) fue necesario un valor p < 0,0088 para lograr significancia estadística.

^b El número de pacientes el riesgo a los 36 meses era de 27 pacientes en el grupo con osimertinib y 20 pacientes en el grupo con placebo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Figura 2. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia sin enfermedad mediante la determinación del investigador



El beneficio en la DFS que otorga TAGRISSO comparado con el placebo fue constante en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluida la etnia, edad, sexo y tipo de mutación del EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de substitución en L858R).

Se observó una mejoría clínicamente importante en un análisis exploratorio de la DFS en el SNC (tiempo transcurrido hasta recurrencia a nivel del SNC o fallecimiento) en el caso de los pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con los pacientes que recibieron placebo, con una HR de 0,18 (CI del 95%: 0,10; 0,33; $p < 0,0001$) para la población total, lo que indica una reducción del 82% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad a nivel del SNC o fallecimiento en el grupo con TAGRISSO comparado con placebo.

Resultados Reportados en el Paciente

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en ADAURA se determinó usando el Cuestionario de Salud, Formulario Abreviado (36) versión 2 (SF-36v2). El instrumento SF-36v2 se administró a las 12 semanas, 24 semanas y luego cada 24 semanas respecto de la fecha de aleatorización hasta la finalización o discontinuación del tratamiento. En total, la HRQoL se mantuvo en ambos grupos, donde más del 75% de los pacientes de la población en estadio II-IIIA no presentó un deterioro clínicamente importante en el componente físico del SF-36 o fallecimiento (75,1% vs. 83,5% para TAGRISSO vs. placebo), o en el componente mental del SF-36 o fallecimiento (77,7% vs. 78,1% para TAGRISSO vs. placebo). Se observó una tendencia a un tiempo más breve transcurrido hasta el deterioro (TTD) para el componente físico del SF-36 o fallecimiento en el grupo con TAGRISSO (HR=1,43; CI del 95%: 0,96; 2,13) con una mediana del TTD que no se alcanzó en ningún grupo. No hubo diferencia entre los grupos en el TTD para el componente mental del SF-36 o fallecimiento (HR=0,90; CI del 95%: 0,61; 1,33) con una mediana del TTD de 39,0 meses (CI del 95%: NC, NC) en el grupo con TAGRISSO y no alcanzada en el grupo con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**Cáncer de Pulmón No Microcítico (NSCLC) localmente avanzado o metastásico positivo para la mutación de EGFR no tratado previamente – FLAURA**

La eficacia y seguridad de TAGRISSO para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico positivo para la mutación de EGFR, que no habían recibido tratamiento sistémico previo, fue demostrado en un estudio activo, controlado, doble ciego y aleatorizado (FLAURA). Se requirió que las muestras de tejido tumoral de los pacientes tuvieran una de las dos mutaciones comunes de EGFR que se sabe están asociadas con mutaciones sensibilizantes del EGFR (delEx19 o L858R), como se identificó 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 el medicamento comparador TKI EGFR ($n = 277$; gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día o erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día). La aleatorización se estratificó por el tipo de mutación EGFR (delEx19 o L858R) y el origen étnico (asiático o no asiático). Los pacientes recibieron la terapia del estudio hasta la intolerancia a la droga, o cuando el investigador determinó que el paciente ya no estaba experimentando un beneficio clínico. Para los pacientes que recibían el comparador EGFR TKI, se permitió el tratamiento cruzado posterior a la progresión, sin enmascaramiento para TAGRISSO, siempre que las muestras de tumor dieran positivo para la mutación T790M.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la Sobrevida libre de progresión (PFS), según la evaluación del investigador. Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyen la Sobrevida global (OS), la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR), segunda Sobrevida libre de progresión después del comienzo del primer tratamiento posterior (PFS2), tiempo hasta el primer tratamiento posterior o la muerte (TFST) y tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión sobre el tratamiento posterior o muerte (TSST), según la evaluación del investigador. También se evaluaron CNS PFS, CNS ORR y CNS DoR según la evaluación de BICR, y los resultados reportados por los pacientes (PRO).

Las características demográficas de referencia y características de la enfermedad de la población global del estudio eran: mediana de edad 64 años (Rango 26-93 años), ≥ 75 años (14%), mujeres (63%), blancos (36%), Asiáticos (62%), no fumadores (64%). Todos los pacientes tenían un estado funcional de la OMS de 0 o 1. Un 36% de los pacientes tenía enfermedad metastásica ósea y un 35% de los pacientes tenía Metástasis visceral extra torácica. 21% de los pacientes tenía metástasis del SNC (Identificada mediante lugar de la lesión del SNC en el período inicial, historia clínica, y/o cirugía previa y/o radioterapia a la metástasis del SNC).

TAGRISSO demostró una mejora clínicamente significativa y altamente considerable estadísticamente en PFS en comparación con el comparador EGFR TKI (Mediana 18,9 meses y 10,2 meses, respectivamente, HR= 0,46, 95% CI: 0,37, 0,57; $P<0,0001$). Los resultados de eficacia a partir de FLAURA según la evaluación del investigador se resumen en la tabla 8 y la curva de Kaplan-Meier para PFS se muestra en la figura 3. El análisis final de supervivencia global (58% de madurez) demostró una mejoría estadísticamente significativa con un HR de 0.799 (95.05% CI: 0.641, 0.997; $P=0.0462$) y un tiempo de supervivencia medio más largo, clínicamente significativo, en pacientes aleatorizados a Tagrisso en comparación con un comparador EGFR TKI (Tabla 8 y Figura 4). Una mayor proporción de los pacientes tratados con TAGRISSO se encontraban vivos a los 12, 18, 24 y 36 meses (89%, 81%, 74% y 54% respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con el comparador EGFR TKI (83%, 71%, 59% y 44%, respectivamente).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

TABLA 8. Resultados de Eficacia provenientes del estudio FLAURA obtenidos mediante la evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	Gefitinib o Erlotinib (comparadores TKI EGFR) (N=277)
Sobrevida libre de progresión		
Número de Eventos (62% de madurez)	136 (49)	206 (74)
Mediana, Meses (CI del 95%)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95% CI); valor p	0,46 (0,37; 0,57); valor p < 0,0001	
Sobrevida Global (OS)		
Número de muertes (58% de madurez)	155 (56)	166 (60)
Mediana de la OS, Meses (CI del 95%)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (CI del 95,05%); valor p	0,799 (0,641, 0,997); P=0,0462 [†]	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)*		
Número de respuestas (n), Tasa de respuesta (CI del 95%)	223 80 (75, 85)	210 76 (70, 81)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Duración de la respuesta (DoR) *		
Mediana, Meses (CI del 95%)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
PFS secundaria posterior al inicio de terapia subsecuente (PFS2)		
Número de pacientes con una segunda progresión (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana de PFS2, meses (95% CI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,2, NC)
HR (CI del 95%); valor p	0,58 (0,44; 0,78); valor p = 0,0004	
Tiempo desde la aleatorización hasta el primer tratamiento posterior a la muerte (TFST)		
Número de pacientes que tuvieron primer tratamiento posterior o fallecieron (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, meses (CI del 95%)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (CI del 95%); valor p	0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001	
Tiempo desde la aleatorización hasta el segundo tratamiento posterior o la muerte (TSST)		
Número de pacientes que tuvieron Segundo tratamiento posterior o fallecieron (%)	74 (27)	110 (40)
Mediana TSST, meses (CI del 95%)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (CI del 95%); valor p	0,60 (0,45; 0,80); P = 0,0005	

HR = Hazard Ratio (Tasa de riesgos); CI = intervalo de confianza; NC = no calculable;

Resultados de PFS, ORR, DoR y PFS2 están basados en la evaluación del investigador según RECIST.

*Basado en respuesta no confirmada.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 15,0 meses para los pacientes que recibieron TAGRISSO y de 9,7 meses para los pacientes que recibieron el medicamento comparador TKI EGFR.

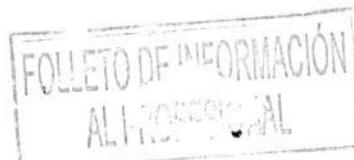
La mediana del tiempo de seguimiento de supervivencia fue de 35,8 meses para los pacientes que recibieron TAGRISSO y de 27,0 meses para los pacientes que recibieron el comparador EGFR TKI.

Los resultados de PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST y TSST son del corte de datos del 12 de junio de 2017. Los resultados del sistema operativo son del corte de datos del 25 de junio de 2019.

Una HR < 1 favorece a TAGRISSO. Una Odds ratio (tasa de riesgo estimado) > 1 favorece a TAGRISSO.

[†]Basado en un análisis interino con un 25% de madurez, se requirió un valor de p < 0,0495 para lograr una significancia estadística.

¹ Los resultados de ORR de la Revisión Central ciega independiente (BICR sigla en inglés) fueron consistentes con los informados a través de la evaluación del investigador; la evaluación de ORR por BICR fue del 78% (95% CI:73, 83) en TAGRISSO y del 70% (95% CI:65, 76) en la rama del medicamento comparador con EGFR TKI.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

FIGURA 3. Curvas Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión según lo determinado por el investigador en FLAURA

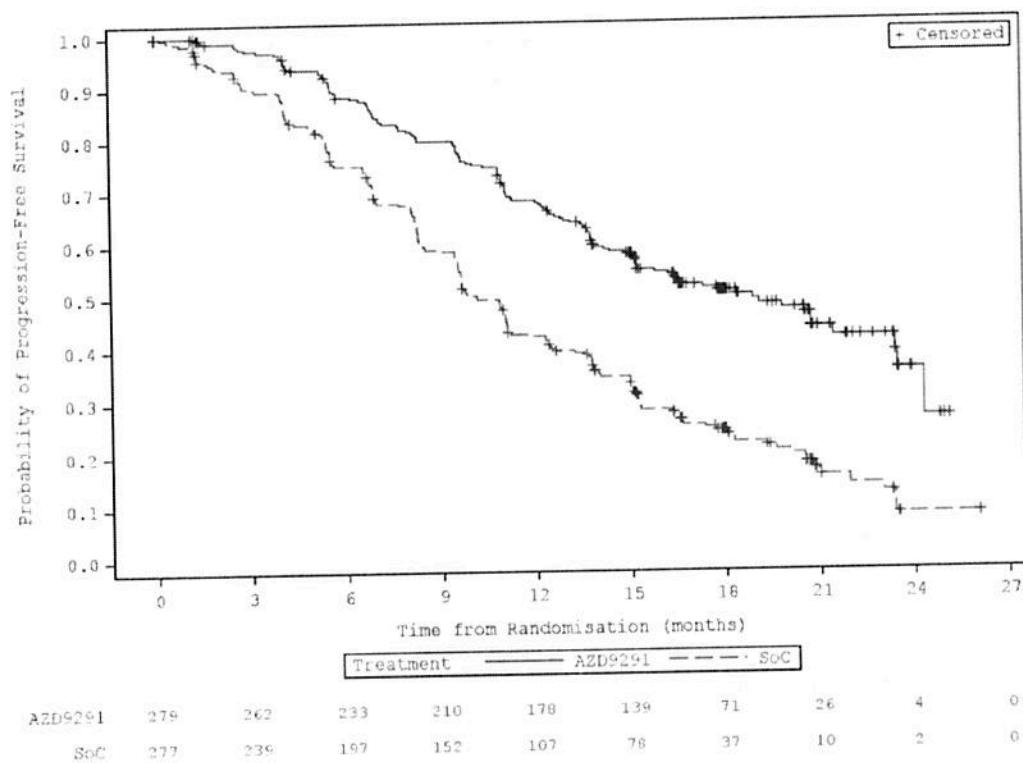
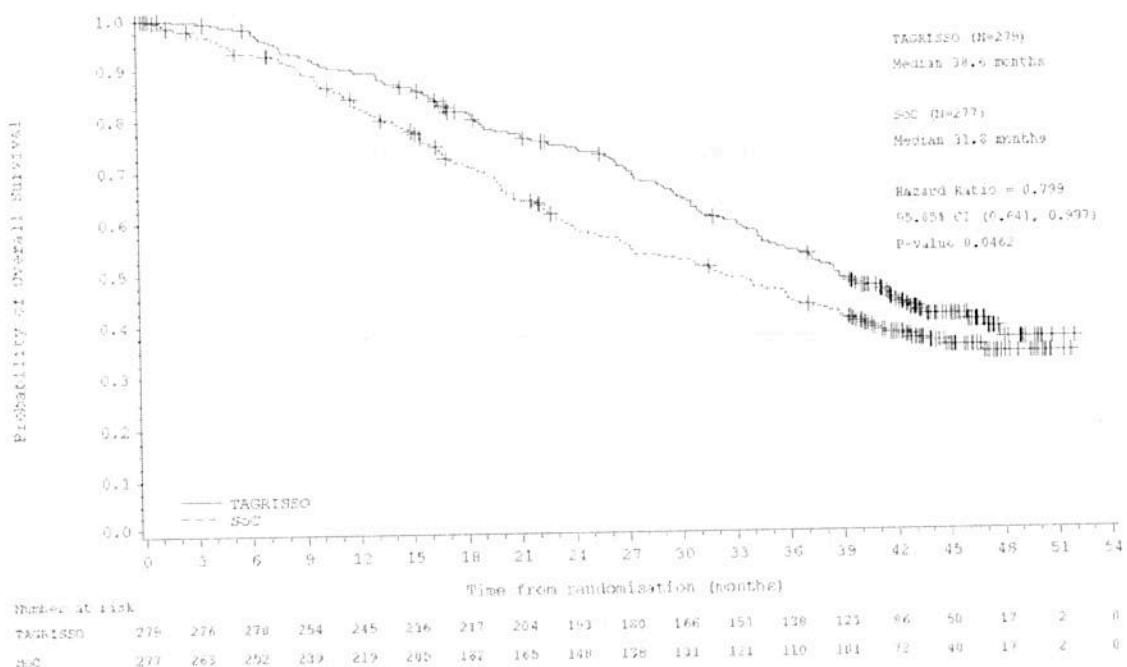
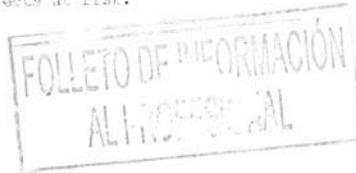


FIGURA 4. Curvas Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en FLAURA



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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

El beneficio PFS de TAGRISSO en comparación con el comparador EGFR TKI fue concordante en todos los subgrupos analizados predefinidos, incluyendo grupo étnico, edad, sexo, historial de fumador, metástasis al CNS en el inicio del estudio y mutación del tipo EGFR (eliminación de Exón 19 o L858R). Los pacientes aleatorizados con TAGRISSO como tratamiento de primera línea además presentaron mejoras clínicamente significativas en PFS2, TFST y TSST en comparación con los pacientes aleatorizados con el comparador EGFR TKI. El análisis de estos criterios de valoración posteriores a la progresión demostró que el beneficio de PFS se mantuvo en gran medida en todas las líneas de tratamiento posteriores.

En los pacientes con NSCLC localmente avanzado con mutación positiva del EGFR que no pueden someterse a cirugía curativa o radioterapia, la tasa de respuesta objetiva fue de 93% (95% CI 66, 100) para los pacientes que recibieron TAGRISSO (n=14) y 60% (95% CI 32, 84) para los pacientes que recibieron el comparador EGFR TKI (n=15).

Datos de eficacia de metástasis del Sistema Nervioso Central (CNS) en el estudio FLAURA

Los pacientes con metástasis al CNS que no requieran esteroides y con estado neurológico estable por al menos dos semanas después de finalizada la terapia definitiva y los esteroides fueron elegidos para ser aleatorizados en el estudio FLAURA. De los 556 pacientes, 200 pacientes tenían un escáner de cerebro disponible en el período inicial. Una evaluación BICR de estos escáneres resultó en un subgrupo de 128/556 (23%) pacientes con metástasis al CNS y estos datos se resumen en la tabla 9. La mutación del tipo EGFR (Ex19del o L858R) y grupo étnico (asiático o no asiático) estaban por lo general balanceados dentro de este análisis entre los grupos de tratamiento. La eficacia de CNS según RECIST v1.1 en FLAURA demostró una mejora nominal estadísticamente significativa en CNS PFS (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86; P=0,014).

TABLA 9. Eficacia a nivel del SNC mediante una BICR en pacientes con metástasis a nivel del SNC confirmada a través de un escáner basal de cerebro en el estudio FLAURA

Parámetro de eficacia	TAGRISSO N = 61	Gefitinib o Erlotinib (comparadores TKI EGFR) N = 67
Sobrevida libre de progresión en SNC¹		
Número de eventos (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, Meses (CI del 95%)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95% CI); valor p	0,48 (0,26; 0,86); p = 0,014	
Pacientes vivos y sin progresión en SNC a los 6 meses (%) (CI del 95%)	87 (74,94)	71 (57,81)
Pacientes vivos y sin progresión en SNC a los 12 meses (%) (CI del 95%)	77 (62, 86)	56 (42, 68)
Tasa de Respuesta Objetiva a nivel del SNC¹		
Tasa de Respuesta a nivel del SNC % (n) (CI del 95%)	66 (40) (52, 77)	43 (29) (31, 56)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	2,5 (1,2; 5,2); p = 0,011	
Duración de la respuesta a nivel del SNC¹		
Mediana, Meses (CI del 95%)	NC (12; NC)	14 (7, 19)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Pacientes que permanecen con respuesta a los 6 meses (%) (CI del 95%)	86 (70, 94)	76 (55, 89)
Pacientes que permanecen con respuesta a los 12 meses (%) (CI del 95%)	65 (46, 79)	67 (43, 82)

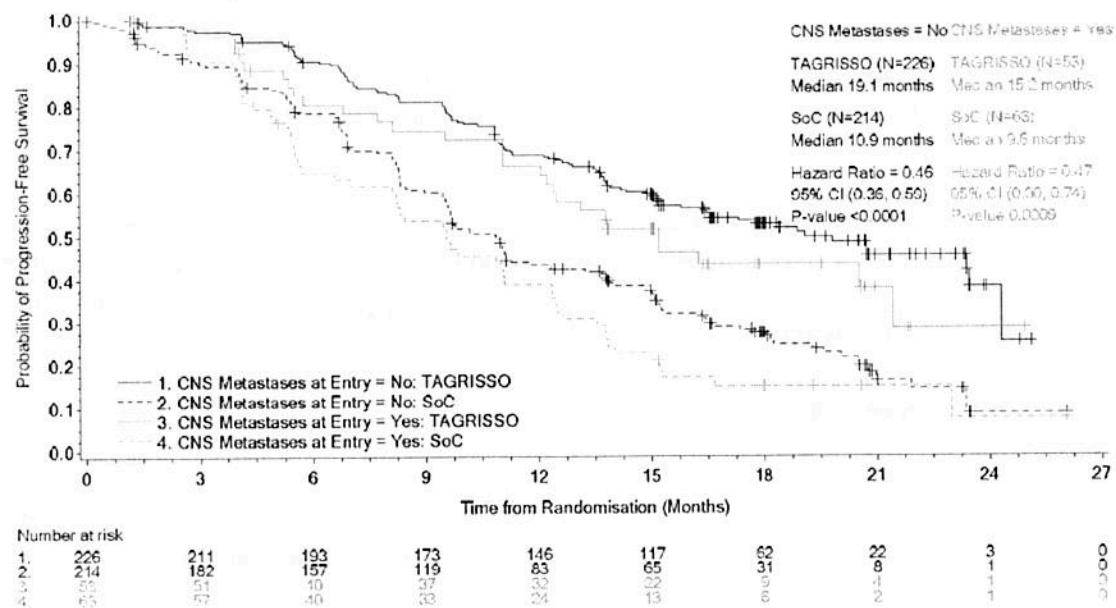
HR = Hazard Ratio (Tasa de riesgos); CI = intervalo de confianza; NC = no calculable

Una HR < 1 favorece a TAGRISSO, Una Odds ratio (tasa de riesgo estimado) > 1 favorece a TAGRISSO

¹ CNS PFS, ORR and DoR determinado por RECIST v1.1 por CNS BICR (Lesiones medibles y no medibles en el SNC al inicio del estudio por BICR) n=61 para TAGRISSO y n=67 para el medicamento comparador EGFR TKI; las respuestas no están confirmadas.

Se realizó un subgrupo pre-especificado de PFS basado en el estado de metástasis al CNS (identificado por el sitio de la lesión al CNS en el período inicial, historia clínica, y/o cirugía anterior y/o radioterapia anterior a la metástasis al CNS) en el inicio del estudio en FLAURA y se muestra en la figura 5. Independiente del estado de la lesión al CNS al inicio del estudio, los pacientes en el grupo de TAGRISSO demostraron un beneficio de eficacia por sobre aquellos que estaban en el grupo comparador EGFR TKI.

FIGURA 5. PFS global por evaluación del investigador, según estado de metástasis a nivel del SNC al ingresar al estudio FLAURA, curva de Kaplan-Meier (conjunto completo de análisis)



[†] Censored patients.

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

Independiente del estado de la lesión al CNS en el inicio del estudio, según la evaluación del investigador, hubo menos pacientes con nuevas lesiones al CNS en el grupo de TAGRISSO en comparación con el grupo comparador EGFR TKI (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] en comparación con el comparador EGFR TKI, 34/277 [12,3%]). En el subconjunto de pacientes sin lesiones al CNS en el período de inicio, hubo un número menor de lesiones nuevas al CNS en el grupo de TAGRISSO en comparación con el grupo comparador EGFR TKI (7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%], respectivamente).

Resultados reportados por los pacientes (PRO)

Los síntomas reportados por los pacientes y calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) fueron recolectados de manera electrónica utilizando EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

(EORTC QLQ-LC13). El LC13 fue inicialmente administrado una vez a la semana por las primeras 6 semanas, y después cada tres semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión. En el periodo de inicio, no se observaron diferencias en los síntomas reportados por los pacientes, función o HRQL entre los grupos TAGRISSO y comparador EGFR TKI (gefitinib o erlotinib). El cumplimiento del tratamiento durante los primeros 9 meses fue alto ($\geq 70\%$) y similar en ambos grupos.

Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón

Los datos recolectados desde el período de inicio hasta el mes 9 mostraron mejoras similares en los grupos TAGRISSO y comparador EGFR TKI, para 5 de los síntomas primarios pre-especificados reportados por los pacientes (tos, disnea, dolor en el pecho, fatiga y pérdida del apetito) con una mejoría en la tos que alcanzó el límite establecido clínicamente relevante. Hasta el mes 9 no hubo diferencias clínicamente significativas en los síntomas reportados por los pacientes entre los grupos TAGRISSO y comparador EGFR TKI (según se evaluó con una diferencia de ≥ 10 puntos). Los datos se presentan en la tabla 10.

TABLA 10. Mediciones repetidas para el modelo mixto – Principales síntomas del cáncer pulmonar - valor medio del cambio respecto del valor basal en pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron el medicamento comparador (Gefitinib Gefitinib o Erlotinib)

Grupos	Tos		Disnea		Dolor al pecho		Pérdida del apetito		Fatiga	
	TAGRISSO	Gefitinib o Erlotinib	TAGRISSO	Gefitinib o Erlotinib	TAGRISSO	Gefitinib o Erlotinib	TAGRISSO	Gefitinib o Erlotinib	TAGRISSO	Gefitinib o Erlotinib
N	248	252	248	252	248	252	252	247	252	247
Valor medio	-10,97	-11,65	-4,04	-4,14	-6,62	-6,41	-6,15	-5,64	-5,48	-4,72
Diferencia estimada (CI del 95%)	0,68 (-1,87; 3,24)		0,10 (-2,16; 2,35)		-0,21 (-2,51; 2,08)		-0,50 (-3,73; 2,73)		-0,77 (-3,59; 2,05)	

Análisis de mejoras del funcionamiento físico y HRQL

Ambos grupos reportaron mejoras similares en la mayoría de las áreas de funcionamiento y estado de salud global/HRQL, lo cual indica que el estado de salud global de los pacientes mejoró. Hasta el mes 9, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos TAGRISSO y comparador EGFR TKI en funcionamiento o HRQL.

Pacientes con NSCLC, tratados previamente y positivos para T790M en el Estudio AURA3

En un estudio de Fase 3, aleatorizado, en régimen abierto y controlado con agente activo (AURA3) se demostró la eficacia y seguridad de TAGRISSO para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad progresó luego de una terapia basada en un TKI-EGFR o después de finalizado el tratamiento con esta última terapia y que posean la mutación T790M. Se requirió que todos los pacientes tuvieran un NSCLC con mutación positiva T790M del EGFR identificada por medio de un método validado en un laboratorio central antes de la aleatorización. El estado de la mutación T790M se determinó también usando ctADN extraído de una muestra de plasma tomada durante la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

selección. La principal variable de eficacia fue la Supervivencia libre de progresión (PFS) según lo determinado por el investigador. Las otras variables fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR), la tasa de control de enfermedad (DCR) y la Sobrevida global (OS), según lo determinado por el investigador.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 (TAGRISSO (n=279): quimioterapia doble basada en platino (n=140).

La aleatorización se estratificó según la etnia (asiática y no asiática). Los pacientes del grupo con TAGRISSO recibieron 80 mg de este medicamento por vía oral una vez al día hasta intolerancia a la terapia o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no estaba obteniendo un beneficio clínico. La quimioterapia consistió en 500 mg/m² de Pemetrexed con una dosis de Carboplatino para un AUC5 o bien 500 mg/m² de Pemetrexed con 75 mg/m² de cisplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta por 6 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no progresó después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino pudieron recibir terapia de mantención con Pemetrexed (500 mg/m² de pemetrexed el Día 1 de cada ciclo de 21 días). Los sujetos del grupo que recibió quimioterapia y que mostraron una progresión radiológica objetiva (de acuerdo con la evaluación del investigador y confirmada por una revisión independiente centralizada de las imágenes) comenzaron el tratamiento con TAGRISSO.

Los datos demográficos basales y las características de la enfermedad de la población total del estudio fueron: mediana de la edad = 62 años, con ≥ 75 años de edad (15%), mujeres (64%), raza blanca (32%), asiáticos (65%). Un 68% de los pacientes nunca había fumado, un 100% de los pacientes presentaba un estado funcional según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1. Un 54% de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, incluyendo un 34% con metástasis a nivel del SNC (identificada por la existencia basal una lesión a nivel del SNC, antecedentes médicos y/o cirugía previa y/o radioterapia debida a la metástasis en el SNC) y un 23% presentaba metástasis hepática. Un 42 % de los pacientes presentaba enfermedad ósea metastásica.

El estudio AURA3 demostró una mejoría, estadísticamente significativa, en la PFS de los pacientes tratados con TAGRISSO comparado con la quimioterapia. Los resultados de eficacia provenientes del estudio AURA3 según la evaluación del investigador se resume en la Tabla 11 y en la Figura 6 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la PFS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el análisis final de OS (realizado con un 67% de madurez), momento en el cual 99 pacientes (71%) asignados al azar a quimioterapia habían pasado al tratamiento con TAGRISSO.

TABLA 11. Resultados de eficacia provenientes del estudio AURA3 obtenidos mediante evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino) o (Pemetrexed/Carboplatino) (N=140)
Sobrevida libre de progresión		
Número de Eventos (% de madurez)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Meses (CI del 95%)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95% CI); valor p		0,30 (0,23; 0,41); p < 0,001
Sobrevida Global (OS)¹		
Número de muertes (% de madurez)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediana de la OS, Meses (CI del 95%)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (CI del 95,56%); valor p		0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277
Tasa de respuesta objetiva (ORR)²		
Número de respuestas	197	44
Tasa de respuesta (CI del 95%)	71% (65, 76)	31% (24, 40)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Odds ratio (CI del 95%); valor p	5,4 (3,5; 8,5); p < 0,001	
Duración de la respuesta (DoR)²		
Mediana, Meses (CI del 95%)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)
Tasa de control de la enfermedad³		
Número de pacientes con control de la enfermedad	260	104
Tasa de respuesta (CI del 95%)	93% (90, 96)	74% (66, 81)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	4,8 (2,6; 8,8); p < 0,001	

HR = Hazard Ratio (Tasa de riesgos); CI = intervalo de confianza; OS = Sobrevida global

Todos los resultados de eficacia están basados en la evaluación del investigador según los RECIST.

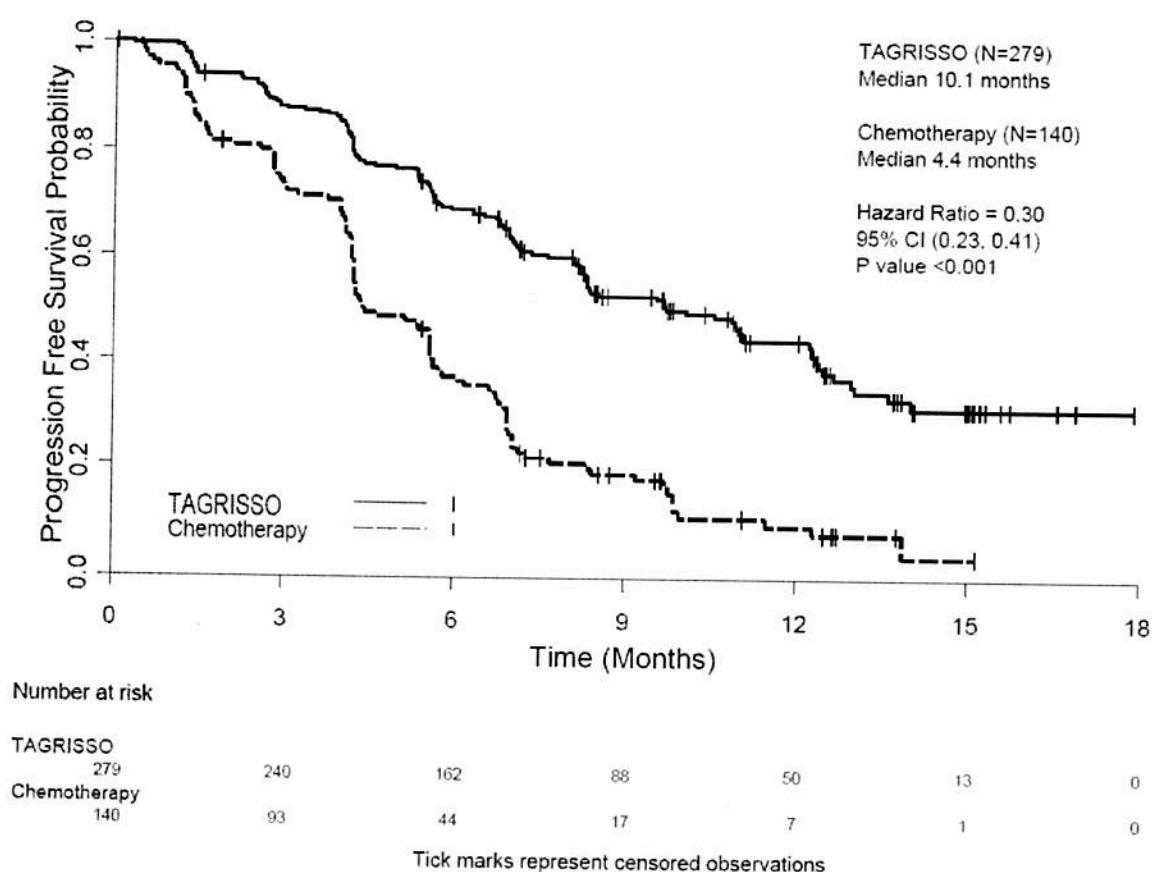
Una HR < 1 favorece a TAGRISSO. Una Odds ratio (tasa de riesgo estimado) > 1 favorece a TAGRISSO

¹ El análisis final de la OS se realizó con un 67% de madurez. El IC para el HR se ha ajustado para los análisis provisionales anteriores. El análisis de la OS no se ajustó para los posibles efectos de confusión del entrecruzamiento (99 [71%] pacientes del grupo con quimioterapia recibió posteriormente tratamiento con Osimertinib).

² Los resultados de ORR y DoR por evaluación del investigador concuerdan con aquellos informados a través de una Revisión Centralizada Independiente Cegada (BICR); la ORR mediante evaluación BICR fue de 64.9 % [CI del 95 %: 59,0; 70,5] con Osimertinib y 34,3 % [CI del 95 %: 26,5; 42,8] con quimioterapia; la DoR mediante evaluación BICR fue de 11,2 meses [CI del 95 %: 8,3; NC] con Osimertinib y de 3,1 meses [CI del 95 %: 2,9; 4,3] con quimioterapia.

³ Conjunto completo de análisis

FIGURA 6. Curvas Kaplan-Meier de la Sobrevida Libre de Progresión según lo determinado por el investigador en AURA3



Un análisis de la PFS realizado mediante una Revisión Independiente, Central y Ciega (BICR) mostró una mediana de la PFS de 11,0 meses con TAGRISSO comparado con 4,2 meses con quimioterapia. Este

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

análisis demostró un efecto del tratamiento consistente con aquello determinado por el investigador (HR=0,28; CI del 95%: 0,20; 0,38).

Las mejorías clínicamente significativas en la PFS con HRs menores a 0,50 en favor de pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron quimioterapia, se observaron sistemáticamente en todos los subgrupos analizados que fueron definidos previamente, incluyendo la etnia, edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, estado de la metástasis a nivel del SNC al ingreso del estudio, mutación del EGFR (deleciones en el exón 19 y L858R) y duración de la terapia de primera línea con un TKI del EGFR.

Datos de eficacia en metástasis a nivel del SNC en el estudio AURA3

Los pacientes con metástasis cerebral asintomática y estable que no requirieron corticoides durante al menos las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio resultaron elegibles para su aleatorización en el estudio. En la Tabla 12 se entrega un resumen de una evaluación BICR relacionada con la eficacia a nivel del SNC, mediante los criterios RECIST versión 1.1, en el subgrupo de 116/419 (28%) pacientes identificados como portadores de metástasis a nivel del SNC a partir de un escáner basal del cerebro. Independiente del estado de radiación cerebral previa, se observaron respuestas a nivel del SNC.

TABLA 12. Eficacia a nivel del SNC mediante una BICR en pacientes con metástasis a nivel del SNC confirmada a través de un escáner basal de cerebro en el estudio AURA3

Parámetro de eficacia	TAGRISSO	Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino) o (Pemetrexed/Carboplatino)
Tasa de respuesta objetiva a nivel del SNC¹		
Tasa de respuesta a nivel del SNC % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11, 59)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	5,1 (1,4; 21); p = 0,015	
Duración de la respuesta a nivel del SNC²		
Mediana, Meses (CI del 95%)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
Tasa de control de la enfermedad a nivel del SNC		
Tasa de control de la enfermedad	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	3 (1,2; 7,9); p = 0,021	
Sobrevida libre de progresión a nivel del SNC³		
Número de eventos (% de madurez)	19 (25)	16 (39)
Mediana, Meses (CI del 95%)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); valor p	0,32 (0,15; 0,69); p = 0,004	

¹ Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de la Respuesta a nivel del SNC determinada a través de los RECIST versión 1.1, utilizando una BICR del SNC en la población evaluable de acuerdo con la respuesta (lesiones medibles a nivel del SNC al inicio [basal] mediante una BICR) n=30 para TAGRISSO y n=16 para la Quimioterapia.

² Basada sólo en pacientes de la población evaluable de acuerdo con la respuesta; DoR definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable ≥ 6 semanas)

³ Sobrevida libre de progresión a nivel del SNC determinada mediante los RECIST versión 1.1 utilizando una BICR a nivel del SNC en la población del conjunto completo de análisis (lesiones a nivel del SNC medibles y no medibles al inicio [basal] mediante una BICR) n=75 para TAGRISSO y n=41 para la Quimioterapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

NC = no calculable

Una HR<1 favorece a TAGRISSO.

En el estudio AURA3 se realizó un análisis de PFS de un subgrupo, previamente especificado al inicio, en base al estado de metástasis a nivel del SNC; el que se muestra en la Figura 7 y Tabla 13.

FIGURA 7 PFS global por evaluación del investigador, por estado de metástasis a nivel del SNC al ingresar al estudio AURA3, curva de Kaplan-Meier (conjunto completo de análisis)

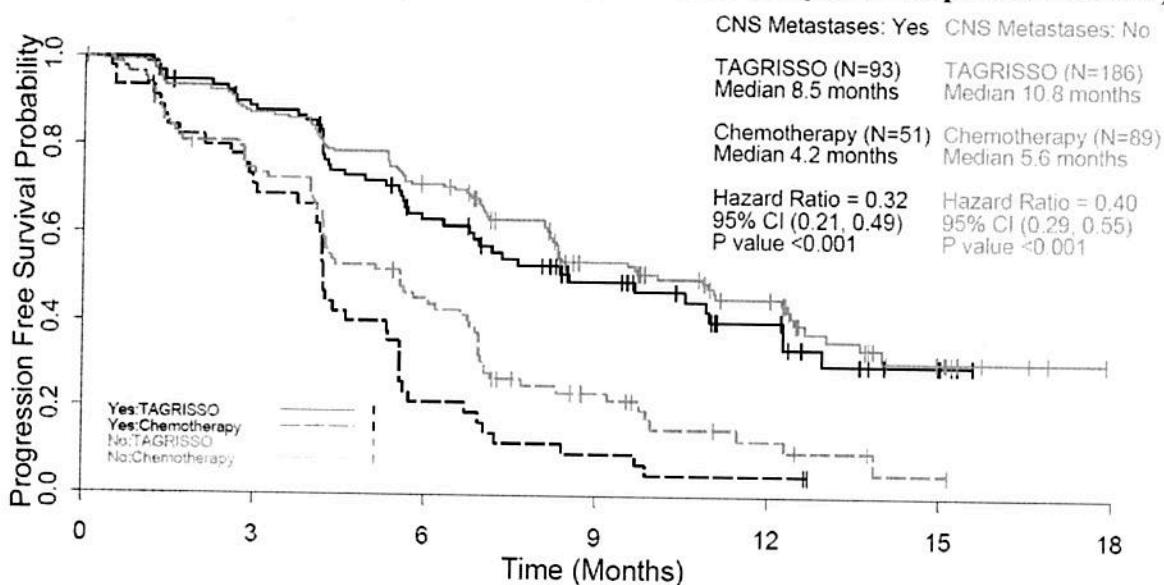


TABLA 13. PFS global por metástasis a nivel del SNC al ingresar al estudio AURA3 de acuerdo con la evaluación del investigador (conjunto completo de análisis)

Estado de metástasis a nivel del SNC	Sí		No	
	TAGRISSO N=93	Quimioterapia N=51	TAGRISSO N=186	Quimioterapia N=89
			48 (52)	92 (50)
Número de eventos (% de madurez)	48 (52)	42 (82)	92 (50)	68 (76)
Mediana, Meses (CI del 95%)	8,5 (6,8; 12,3)	4,2 (4,1; 5,4)	10,8 (8,3; 12,5)	5,6 (4,2; 6,8)
HR (CI del 95%); valor p	0,32 (0,21; 0,49); p < 0,001		0,40 (0,29; 0,55); p < 0,001	

Todos los resultados de eficacia se basan en la evaluación del investigador según los RECIST v1.1
 Una HR<1 favorece a TAGRISSO.

El estudio AURA3 demostró una mejoría significativa desde el punto de vista estadístico en la PFS en pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron quimioterapia, independiente del estado de metástasis al momento de ingresar al estudio.

TAGRISSO disminuyó la aparición de nuevas metástasis a nivel del SNC (4,7%) comparado con la quimioterapia (14,3%) de acuerdo con la evaluación del investigador según los RECIST versión 1.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Resultados informados por el paciente (PRO)

Los síntomas informados por el paciente y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) se recopilaron electrónicamente utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo para cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13). Este último se aplicó inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas y después cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 se realizó cada 6 semanas antes y después de la progresión.

Análisis de los síntomas del cáncer pulmonar

TAGRISSO mejoró los síntomas del cáncer pulmonar informados por el paciente, comparado con la quimioterapia, al demostrar una diferencia clínicamente significativa en el valor medio del cambio respecto del inicio (basal), durante todo el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta 6 meses para los 5 principales síntomas especificados previamente PRO (pérdida del apetito, tos, dolor al pecho, disnea y fatiga) tal como se muestra en la Tabla 14.

TABLA 14. Mediciones repetidas para el modelo mixto – Principales síntomas del cáncer pulmonar - valor medio del cambio respecto del valor basal en pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron quimioterapia

Grupos	Pérdida del apetito		Tos		Dolor al pecho		Disnea		Fatiga	
	Tagrisso (279)	Quimio-Terapia (140)	Tagrisso (279)	Quimio-Terapia (140)						
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Valor medio ajustado	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferencia estimada (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)	
Valor P	P < 0,001		P = 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	

Media ajustada y diferencias estimadas obtenidas de un análisis de medidas repetidas de modelo mixto (MMRM). El modelo incluyó la interacción paciente, tratamiento, visita, tratamiento por visita, puntaje de síntomas basales e interacción de puntaje de síntomas basales por visita y utilizó una matriz de covarianza no estructurada.

HRQL y análisis de la mejoría en la función física

Los pacientes que recibieron TAGRISSO obtuvieron cambios clínicamente significativos ≥ 10 puntos en el Cuestionario de estado de salud global y física EORTC-C30 comparado con la quimioterapia, durante el período del estudio, OR del estado de salud global: 2,11 (CI del 95%: 1,24; 3,67, p = 0,007); OR del estado físico: 2,79 (CI del 95%: 1,50; 5,46, p = 0,002).

Pacientes con NSCLC positivos para T790M y tratado previamente – Estudios AURAex y AURA2

Se realizaron dos estudios clínicos abiertos, AURAex (cohorte de extensión de Fase 2, (n=201) y AURA2 (n=210) en pacientes con cáncer pulmonar positivo para la mutación T790M del EGFR, cuyas neoplasias progresaron con una o más terapias sistémicas previas, incluyendo un TKI del EGFR. Previo a la administración del medicamento del estudio, todos los pacientes debían presentar la mutación T790M del EGFR identificada mediante un método validado. Esta prueba fue realizada en un laboratorio central. El estado de la mutación T790M se determinó también retrospectivamente usando ctADN extraído de una muestra de plasma obtenida durante la selección. Todos los pacientes recibieron TAGRISSO en una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

dosis de 80 mg una vez al día. La medida de la variable primaria de eficacia de estos dos estudios clínicos fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) de acuerdo con los RECIST versión 1.1 y evaluado por un BICR. Las variables secundarias incluyeron la Duración de la Respuesta (DoR) y la Sobrevida libre de Progresión (PFS).

Las características basales de la población total del estudio (AURAex y AURA2) fueron las siguientes: mediana de la edad = 63 años, un 13% de los pacientes tenían \geq 75 años de edad, mujeres (68%), raza blanca (36%), asiáticos (60%). Todos los pacientes recibieron al menos una línea previa de terapia. Un 31% (N=129) habían recibido 1 línea previa de terapia (tratamiento sólo con un TKI del EGFR, segunda línea, sin quimioterapia previa), un 69% (N=282) recibió 2 o más líneas previas. Un 72% de los pacientes nunca había fumado, un 100% de los pacientes presentaba un estado funcional según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1. Un 59% de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, incluyendo un 39% con metástasis a nivel del SNC (identificada por una lesión a nivel del SNC al inicio [basal], antecedentes médicos, y/o cirugía previa y/o radioterapia para tratar la metástasis) y un 29% presentaba metástasis hepática. Un 47 % de los pacientes presentaba enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento de la PFS fue de 12,6 meses.

En los 411 pacientes pre-tratados con mutación positiva T790M del EGFR, la ORR global mediante el BICR fue de 66% (CI del 95%: 61; 71). En pacientes con una respuesta confirmada a través de BICR, la mediana de la DoR fue de 12,5 meses (CI del 95%: 11,1; NE). La mediana de la PFS a través de BICR fue de 11,0 meses (CI del 95%: 9,6; 12,4).

En todos los subgrupos predefinidos que se analizaron, incluyendo la línea de terapia, etnia, edad y región, se observaron tasas de respuesta objetiva mediante BICR por sobre un 50%. La ORR a través de BICR en el estudio AURAex fue de 62% (CI del 95%: 55, 68) y de 70% (CI del 95%: 63, 77) en el estudio AURA2.

En la población evaluable en cuanto a su respuesta, un 85% (223/262) contaba con una respuesta documentada en el primer escáner (6 semanas); un 94% (247/262) contaba con una respuesta documentada en el segundo escáner (12 semanas).

Datos de eficacia obtenidos a partir de los estudios de Fase 2 en metástasis a nivel del SNC (AURAex y AURA2)

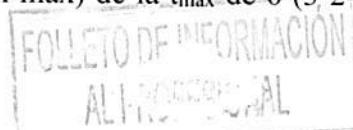
Se realizó una evaluación BICR de la eficacia a nivel del SNC, mediante los criterios RECIST versión 1.1, en un subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados como portadores de metástasis medible a nivel del SNC, a partir de un escáner basal del cerebro. Se observó una ORR a nivel del SNC de 54% (27/50 pacientes; CI del 95%: 39,3; 68,2) siendo un 12% de ellas respuestas completas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos y pacientes con NSCLC se caracterizaron los parámetros farmacocinéticos de Osimertinib. Sobre la base del análisis farmacocinético de la población, el clearance plasmático aparente de Osimertinib es de 14.3 L/h, el volumen aparente de distribución es de 918 litros y la vida media terminal es de aproximadamente 44 horas. El AUC y la C_{max} aumentaron proporcionalmente con la dosis en el rango de 20 y 240 mg. La administración de Osimertinib una vez al día resulta en una acumulación de aproximadamente 3 veces con exposiciones en el estado estacionario alcanzadas a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen habitualmente dentro de un rango de 1,6 veces durante el intervalo de administración de 24 horas.

Absorción

Después de la administración oral de TAGRISSO, las concentraciones plasmáticas máximas de Osimertinib se alcanzan con una mediana (min-max) de la t_{max} de 6 (3-24) horas con varios máximos



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

observados durante las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de TAGRISSO es de 70% (CI del 90%: 67, 73). Sobre la base de un estudio clínico de farmacocinética en pacientes que recibieron 80 mg se observó que el alimento no altera la biodisponibilidad de Osimertinib en una magnitud clínicamente importante. El AUC aumenta en un 6% (CI del 90%: -5, 19) y la C_{max} disminuye en -7% (CI del 90%: -19, 6)). En voluntarios sanos que recibieron un comprimido de 80 mg, cuyo pH gástrico aumentó con la administración de omeprazol durante 5 días, la exposición a Osimertinib no se vio afectada (AUC y C_{max} aumentan en 7% y 2%, respectivamente) con un CI del 90% para la tasa de exposición dentro del rango de 80-125%.

Distribución

El valor medio estimado del volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}/F) de Osimertinib es de 918 litros, lo que indica una amplia distribución en los tejidos. La unión *in vitro* de Osimertinib a las proteínas plasmáticas es de 94,7% (con un 5,3% de Osimertinib no enlazado). Se ha demostrado también que Osimertinib se une de manera covalente a las proteínas plasmáticas en ratas y en seres humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de ratas y de seres humanos.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que Osimertinib es metabolizado principalmente por los citocromos CYP3A4 y CYP3A5. Sobre la base de los estudios *in vitro*, se han identificado dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la administración oral de TAGRISSO; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar a TAGRISSO, mientras que AZ5104 mostró una potencia mayor tanto contra el EGFR mutado como contra el EGFR de tipo natural. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma de los pacientes después de la administración de TAGRISSO, con una mediana de t_{max} (min-max) de 24 (4-72) y 24 (6-72) horas, respectivamente. En el plasma humano, el medicamento original, Osimertinib, representó un 0,8% y los dos metabolitos contribuyeron con un 0,08% y 0,07% de la radiactividad total, observándose que la mayor parte de la radiactividad se encontraba unida covalentemente a las proteínas plasmáticas. Sobre la base del AUC, la media geométrica de la exposición tanto de AZ5104 como de AZ7550 en el estado estacionario fue aproximadamente un 10% para cada metabolito respecto de la exposición de Osimertinib.

La principal ruta metabólica de Osimertinib fue la oxidación y dealquilación. En muestras combinadas de orina y heces humanas se observaron al menos 12 componentes. De este total, 5 representaban más del 1% de la dosis, de los cuales Osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550 contabilizaron aproximadamente el 1,9%, 6,6% y 2,7% de la dosis respectivamente, mientras que un aducto de cisteína (M21) y un metabolito desconocido (M25) representaron respectivamente el 1,5% y 1,9% de la dosis.

Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib, en concentraciones clínicamente relevantes se comporta como un inhibidor competitivo de CYP3A4/5, pero no de CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib en concentraciones clínicamente relevantes a nivel hepático no es un inhibidor de UGT1A1 ni de UGT2B7. Es posible que ocurra inhibición intestinal de UGT1A1, aunque se desconoce el efecto clínico.

Eliminación

Después de una dosis oral única de 20 mg, un 67,8% de la dosis fue recuperada en las heces (1,2% como medicamento original), mientras que un 14,2% de la dosis administrada (0,8% como medicamento original) fue encontrado en la orina durante 84 días de muestreo. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% del medicamento eliminado con un 0,8% en orina y 1,2% en las heces.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* han demostrado que Osimertinib no es un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3. En concentraciones clínicamente relevantes, Osimertinib no inhibe *in vitro* a la P-gp, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 ni a MATE2K.

Efectos de Osimertinib sobre P-gp y BCRP

Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib es un sustrato de la P-gp y BCRP, pero es improbable que Osimertinib a dosis clínicas resulte en interacciones clínicas relevantes. Basado en datos *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor de BCRP (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético poblacional (n=1367), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición prevista en el estado estacionario (AUC_{ss}) y la edad del paciente (rango: 25 a 91 años), sexo (un 65% eran mujeres), etnia (incluyendo la raza blanca, asiática, japonesa, china y pacientes no asiáticos ni de raza blanca), línea de terapia y tabaquismo (fumadores n=34, exfumadores n=419). El análisis farmacocinético poblacional indicó que el peso corporal resultó ser una co-variable significativa, con un cambio menor al 20% en el AUC_{ss} esperado de Osimertinib en todo el rango de peso corporal entre 88 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUC_{ss} para la mediana del peso corporal de 61 kg. Tomando en consideración los valores extremos del peso corporal desde < 43 kg hasta > 88 kg, las proporciones del metabolito AZ5104 fluctuaron entre 11,8% y 9,6%, mientras que para AZ7550 fluctuaron entre 12,8% y 8,1%, respectivamente. Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, la albúmina sérica fue identificada como una co-variable significativa, observándose un cambio de <30% en el AUC_{ss} esperado de Osimertinib en todo el rango de la albúmina entre 29 y 46 g/L, respectivamente (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUC_{ss} para el valor mediana de la albúmina basal de 39 g/L. Estos cambios en la exposición debidos a las diferencias en el peso corporal o albúmina basal no se consideran clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática

El medicamento Osimertinib se elimina principalmente a través del hígado. En un estudio clínico, después de una dosis única de 80 mg de TAGRISSO, los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A, n=7) o con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B, n=5) no tuvieron un aumento en la exposición en comparación con los pacientes con función hepática normal (n=10). Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, no se ha observado ninguna relación entre los marcadores de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición a Osimertinib. El marcador de insuficiencia hepática, albúmina sérica, mostró un efecto sobre la farmacocinética de Osimertinib. En los estudios clínicos realizados, se excluyeron los pacientes con un valor de AST o ALT > 2,5 veces el límite superior normal (ULN) o aquellos en que debido a la neoplasia subyacente los valores de los marcadores eran > 5,0 veces el ULN o que presentaban una bilirrubina total > 1,5 veces el ULN. Sobre la base de un análisis farmacocinético en 134 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total < ULN y AST > ULN o bilirrubina total entre 1,0 y 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST), 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 veces y 3,0 veces el ULN y cualquier valor de AST) y 1216 pacientes con función hepática normal (bilirrubina ≤ ULN y AST ≤ ULN), las exposiciones a Osimertinib fueron similares. No se dispone de datos acerca de pacientes con insuficiencia hepática severa (ver la sección 4.2).

Insuficiencia renal



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

En un estudio clínico, pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr 15 a menos de 30 ml/min; n=7) en comparación con pacientes con función renal normal (CLcr mayor o igual a 90 ml/min; n=8) después de una dosis única de 80 mg de TAGRISSO mostraron un aumento de 1,85 veces en el AUC (IC del 90%: 0,94, 3,64) y un aumento de 1,19 veces en la Cmáx (IC del 90%: 0,69, 2,07). Además, según un análisis farmacocinético poblacional en 593 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CLcr] de 60 a menos de 90 mL/min), 254 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr de 30 a menos de 60 mL/min), 5 pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr de 15 a menos de 30 mL/min) y 502 pacientes con función renal normal (\geq 90 mL/min), las exposiciones a Osimertinib fueron similares. Los pacientes con un CLcr menor o igual a 10 mL/min fueron excluidos de los estudios clínicos.

5.3.Datos preclínicos de seguridad**Carcinogénesis y mutagénesis**

Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas administradas a ratas y perros incluyeron cambios atróficos, inflamatorios y/o degenerativos que afectaron el epitelio de la córnea cambios a nivel del tracto gastrointestinal (incluyendo la lengua), a nivel de la piel y de los tractos reproductivos de machos y hembras. Estos hallazgos se observaron en concentraciones plasmáticas que estaban por debajo de aquellas evidenciadas en pacientes con la dosis terapéutica de 80 mg. Los hallazgos observados después de 1 mes de administración fueron en gran parte reversibles dentro del mes de suspensión de la dosis.

TAGRISSO no mostró potencial carcinogénico cuando se administró por vía oral a ratones transgénicos Tg rasH2 durante 26 semanas. Este medicamento no causó daño genético en los ensayos *in vitro* ni *in vivo*.

Toxicología en la reproducción

Sobre la base de los estudios realizados en animales, es posible que la administración de TAGRISSO altere la fertilidad en machos. Se observaron cambios degenerativos en los testículos de ratas y perros expuestos a Osimertinib durante \geq 1 mes y una reducción de la fertilidad en las ratas macho después de la exposición a Osimertinib durante 3 meses. Estos hallazgos se evidenciaron con concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos a nivel testicular después de 1 mes de administración de Osimertinib fueron reversibles en ratas; sin embargo, no se puede concluir de manera definitiva que estas lesiones en perros sean reversibles.

Sobre la base de los estudios realizados en animales, es posible que la administración de TAGRISSO altere la fertilidad de las hembras. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, se observó un aumento de la incidencia de anestros, degeneración del cuerpo lúteo en ovarios y adelgazamiento epitelial en útero y vagina de ratas expuestas durante \geq 1 mes a TAGRISSO en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos observados en los ovarios después de 1 mes de administración fueron reversibles. En un estudio de fertilidad en ratas hembra, la administración de 20 mg/kg/día de TAGRISSO (equivalente aproximadamente a la dosis clínica, diaria y recomendada de 80 mg) no afectó el ciclo estral ni el número de hembras que llegaron a estar preñadas, pero causó muertes embrionarias tempranas. Estos hallazgos mostraron evidencia de reversibilidad después de 1 mes sin dosis.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal modificado en ratas, la administración de Osimertinib causó muerte embrionaria al administrar este medicamento a ratas preñadas antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron con una dosis tolerada por la madre de 20 mg/kg, donde la exposición resultó equivalente a la dosis recomendada en seres humanos de 80 mg diarios (basado en el AUC total). La exposición con dosis de 20 mg/kg y superiores durante la organogénesis causó una disminución del peso corporal fetal, pero no se observaron efectos adversos en la morfología fetal externa ni de las vísceras. Al administrar Osimertinib a ratas hembra preñadas durante todo el período de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

gestación y luego durante la lactancia temprana, hubo exposición demostrable a Osimertinib y a sus metabolitos en las crías lactantes, así como también una reducción de la Sobrevida y deficiencia en el crecimiento de las crías (con dosis de 20 mg/kg y más).

Distribución en el SNC y regresión del tumor intracraneal *in vivo*

En un estudio en ratas, una dosis única oral de [¹⁴C]-Osimertinib se distribuyó en el cerebro intacto con una tasa máxima sanguínea de 2,2 y con niveles de radiactividad que fueron detectables por más de 21 días. En un estudio PET con microdosis IV, [¹¹C] Osimertinib penetró en la barrera hematoencefálica de cerebros intactos de monos cynomolgus (relación de AUC en cerebro/sangre de 2,62). Después de la administración oral, Osimertinib se distribuyó también en el cerebro intacto de ratas (relación de AUC en cerebro/sangre de 1,8-2,8).

Estos datos son consistentes con las observaciones de la actividad antitumoral de Osimertinib en un modelo preclínico de xenoinjerto de metástasis cerebral intracraneal con mutación del EGFR en ratón (PC9; exón 19 del); Osimertinib (25 mg/kg/día) demostró una regresión tumoral significativa que se mantuvo durante el período del estudio de 60 días y se asoció con un aumento en la Sobrevida de los ratones comparado con los animales control (78% de Sobrevida después de 8 semanas para Osimertinib comparado con un 11% en el grupo control).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los nombres de los excipientes pueden variar dependiendo de la región.

Núcleo del comprimido:

- Manitol
- Celulosa microcristalina
- Hiprolosa de baja sustitución
- Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido:

- Alcohol polivinílico
- Dióxido de titanio
- Macrogol 3350
- Talco
- Óxido de hierro amarillo
- Óxido de hierro rojo
- Óxido de hierro negro

6.2. Incompatibilidades

Ninguna descrita

6.3. Vida Útil

Ver fecha de caducidad impresa en el envase.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

~~Almacenar a no más de 25°C.~~

~~Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

6.5. Contenido del envase

Contenido: Ver información en envase

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Todo producto sin utilizar o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con la normativa local.

Titular de registro sanitario e importado por

AstraZeneca S.A. Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado y envasado por

AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia.

