

TAGRISSO™
osimertinibe
(sob a forma de mesilato de osimertinibe)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAGRISSO™
osimertinibe (sob a forma de mesilato de osimertinibe)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 40 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

TAGRISSO 40 mg

Cada comprimido revestido contém 47,7 mg de mesilato de osimertinibe (equivalente a 40 mg de osimertinibe).

TAGRISSO 80 mg

Cada comprimido revestido contém 95,4 mg de mesilato de osimertinibe (equivalente a 80 mg de osimertinibe).

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hipromelose, estearil fumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TAGRISSO (osimertinibe) é indicado para:

- tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).
- tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR e não tratado previamente – FLAURA

A eficácia e segurança de **TAGRISSO** para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para mutação EGFR, sem tratamento prévio para doença avançada, foram demonstradas em um estudo randomizado, duplo-cego, ativamente controlado (FLAURA). Amostras teciduais do tumor do paciente deveriam ter uma das duas mutações comuns, conhecidamente associadas à sensibilidade aos EGFR TKI (Ex19del ou L858R), identificada por teste local ou central.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber **TAGRISSO** (n=279, 80 mg via oral, uma vez ao dia) ou comparador EGFR TKI (n=277; gefitinibe 250 mg via oral, uma vez ao dia ou erlotinibe 150 mg via oral, uma vez ao dia). A randomização foi estratificada pelo tipo de mutação (Ex19del ou L858R) e etnia (asiática e não-asiática). Os pacientes receberam a terapia do estudo até intolerância ou determinação do investigador de que o paciente já não apresentava benefícios clínicos. Para pacientes recebendo o comparador EGFR TKI, após a progressão da doença a troca para tratamento aberto com **TAGRISSO** foi permitida quando os testes das amostras do tumor tiveram resultado positivo para a mutação T790M.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador. Desfechos adicionais de eficácia incluíram a sobrevida global (OS), a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta (DoR), PFS secundário após início da primeira terapia subsequente (PFS2), tempo até a primeira terapia subsequente ou morte (TFST) e tempo da randomização até a segunda progressão no tratamento subsequente ou morte (TSST), avaliados pelo investigador. PFS, ORR e DOR para o Sistema Nervoso Central (SNC), conforme avaliado pelo Comitê Independente de Revisão Central Cego (BIRC) e desfechos relatados pelos pacientes (PRO) foram também avaliados.

As características basais demográficas e da doença da população geral do estudo foram: idade mediana de 64 anos (entre 26 - 93 anos), ≥ 75 anos (14%), mulheres (63%), caucasianos (36%), asiáticos (62%) e nunca fumantes (64%). Todos os pacientes apresentaram *Performance Status* da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 0 ou 1. Trinta e seis por cento (36%) dos pacientes apresentavam doença óssea metastática e 35% dos pacientes apresentavam metástases viscerais extratorácicas. Vinte e um por cento (21%) dos pacientes apresentavam metástases do SNC (identificadas pelo local da lesão do SNC na linha de base, histórico médico e/ou cirurgia prévia e/ou radioterapia prévia para metástases do SNC).

TAGRISSO demonstrou uma melhora clinicamente significativa e altamente significante estatisticamente na PFS em relação ao comparador EGFR TKI (mediana de 18,9 meses e 10,2 meses, respectivamente, HR=0,46; IC 95%: 0,37; 0,57; $P < 0,0001$). Os resultados de eficácia do FLAURA pela avaliação do investigador estão sumarizados na Tabela 1 e a curva Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 1. A análise final da sobrevida global (58% de maturidade) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa com um HR de 0,799 (IC 95,05%: 0,641; 0,997; $P = 0,0462$) e um tempo mais longo de sobrevida mediana clinicamente significativo observado nos pacientes randomizados no grupo **TAGRISSO** quando comparado ao grupo comparador EGFR TKI (Tabela 1 e Figura 2). Uma maior proporção de pacientes tratados com **TAGRISSO** estavam vivos nos meses 12, 18, 24 e 36 (89%,81%, 74% e 54% respectivamente) em comparação aos pacientes tratados com o comparador EGFR TKI (83%, 71%,59% e 44% respectivamente).

Tabela 1. Resultados de eficácia do FLAURA avaliados pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) (N=277)
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (62 % maturidade)	136 (49)	206 (74)
Mediana, meses (IC 95%)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (IC 95%); valor P	0,46 (0,37; 0,57); P<0,0001	
Sobrevida global		
Número de mortes, (58% maturidade)	155(56)	166(60)
Mediana de OS, meses (IC 95%)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (IC 95%); valor P	0,799 (0,641; 0,997); P=0,0462 [†]	
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)¹		
Número de respostas, (n), % taxa de resposta (IC 95%)	223 80 (75; 85)	210 76 (70; 81)
Razão de chances (IC 95%); valor P	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Duração da Resposta (DoR)¹		
Mediana, meses (IC 95%)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
PFS secundário após início da primeira terapia subsequente (PFS2)		
Número de pacientes com segunda progressão (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana PFS2, meses (IC 95%)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,2; NC)

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) (N=277)
HR (IC 95%); valor P	0,58 (0,44; 0,78); P=0,0004	
Tempo da randomização até o tratamento subsequente ou morte (TFST)		
Número de pacientes que tiveram o primeiro tratamento subsequente ou morte (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, meses (IC 95%)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (IC 95%); valor P	0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001	
Tempo da randomização até o segundo tratamento subsequente ou morte (TSST)		
Número de pacientes que tiveram o segundo tratamento subsequente ou morte (%)	74 (27)	110 (40)
Mediana TSST, meses (IC 95%)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (IC 95%); valor P	0,60 (0,45; 0,80); P=0,0005	

HR=Proporção de Risco; IC = Intervalo de Confiança, NC=Não Calculável,

Os resultados de PFS, ORR, DoR e PFS2 têm como base a avaliação RECIST do investigador.

Baseado em resposta não confirmada

Tempo mediano de acompanhamento da PFS foi de 15,0 meses para pacientes recebendo **TAGRISSO** e 9,7 meses para pacientes recebendo o comparador EGFR TKI.

Tempo mediano de acompanhamento da sobrevida mediana foi de 35,8 meses para pacientes recebendo **TAGRISSO** e 27 meses para pacientes recebendo o comparador EGFR TKI.

Os resultados de PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST e TSST são correspondentes à data de corte de 12 de Junho de 2017. Os resultados da OS são correspondentes à data de corte de 25 de Junho de 2019.

Um HR< 1 favorece o **TAGRISSO**, uma razão de chances >1 favorece **TAGRISSO**

† Ajustado para uma análise interina de 25% de maturidade, um valor P < 0,0495 foi requerido para atingir significância estatística.

¹ Resultados de ORR pelo BIRC foram consistentes com aqueles reportados na avaliação do investigador; ORR pela avaliação BIRC foi de 78% (IC 95%:73, 83) em **TAGRISSO** e 70% (IC 95%:65, 76) no comparador EGFR TKI.

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão conforme avaliado pelo investigador no FLAURA

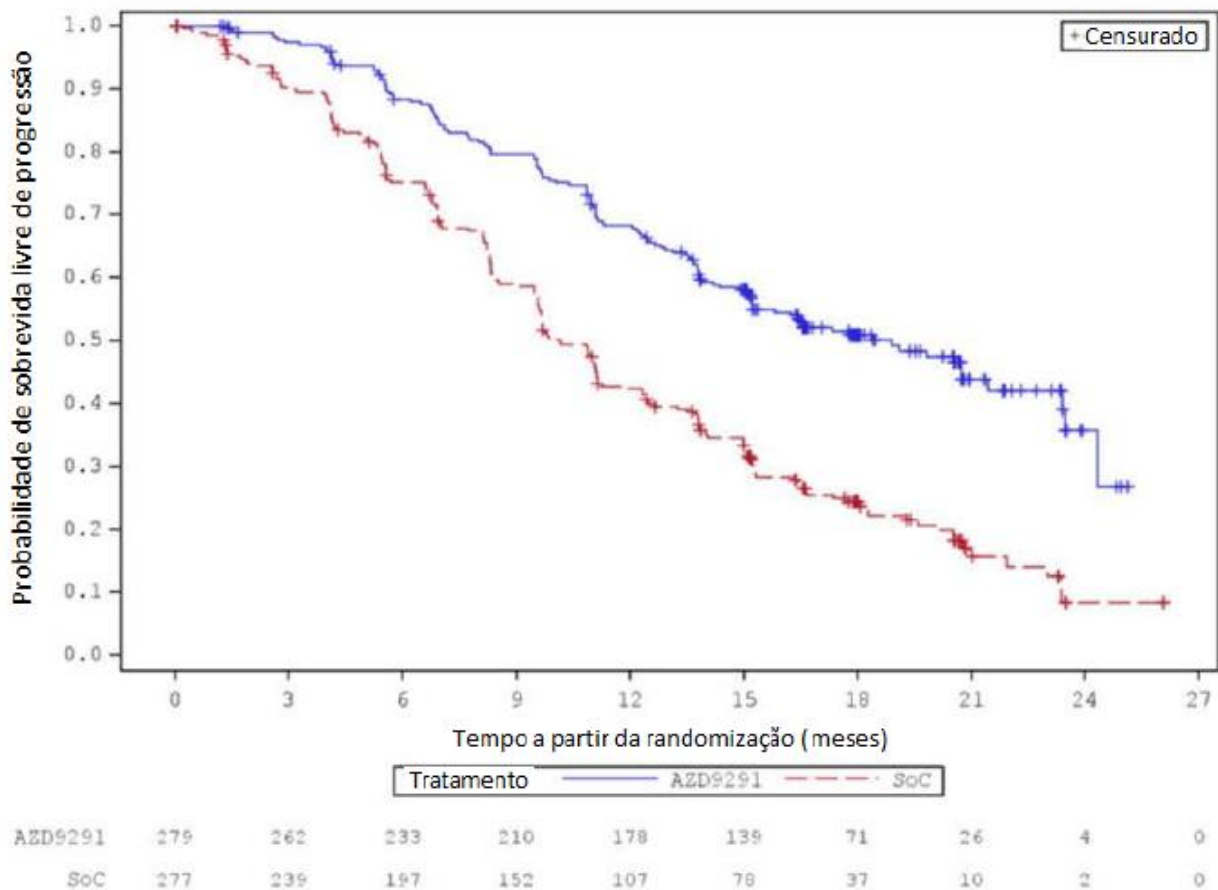
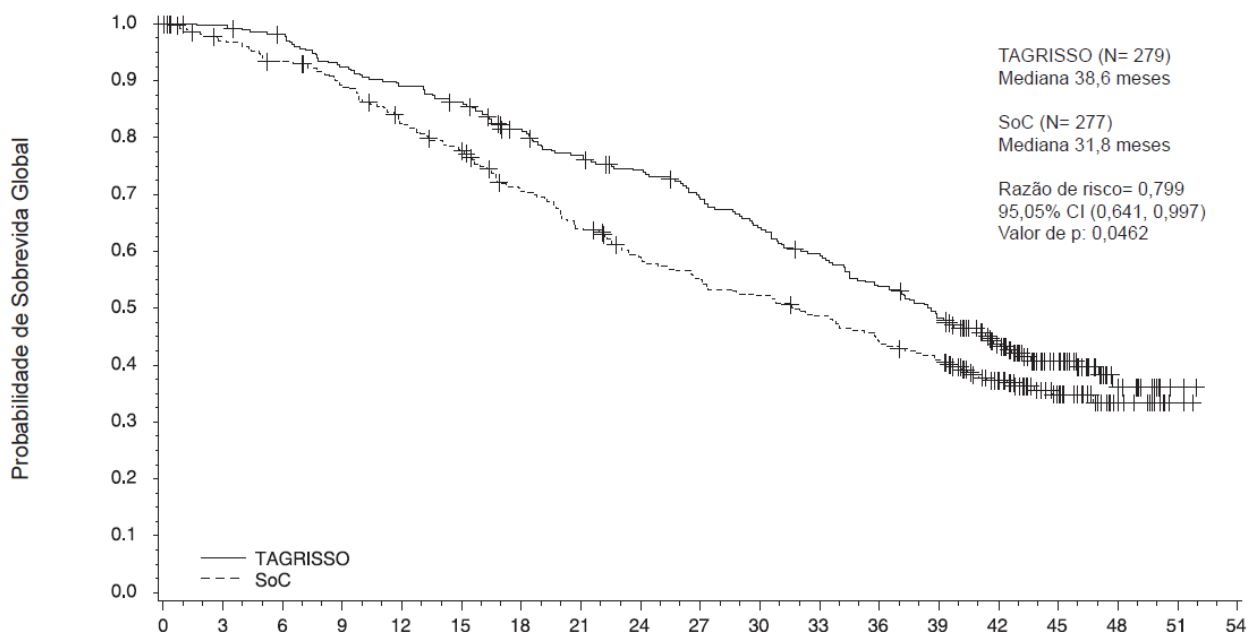


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier da Sobrevida Global no estudo FLAURA



Números em risco	Tempo de randomização (meses)																		
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
TAGRISSO	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
SoC	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

+ pacientes censurados

Os valores na base da figura indicam o número de indivíduos em risco.

O benefício de PFS de **TAGRISSO** em relação ao comparador EGFR TKI foi consistente em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, sexo, histórico de tabagismo, status de metástase no SNC na entrada do estudo e tipo de mutação EGFR (deleção do éxon 19 ou L858R).

Pacientes randomizados para **TAGRISSO** como primeira linha de tratamento também tiveram melhora clinicamente significativa na PFS2, TFST e TSST em comparação aos pacientes randomizados para o comparador EGFR TKI. A análise destes desfechos pós-progressão demonstrou que os benefícios de PFS foram extensivamente preservados durante as linhas subsequentes de tratamento.

Em pacientes com CPNPC EGFRm localmente avançado, não elegíveis a cirurgia curativa ou radioterapia, a taxa de resposta objetiva foi 93% (IC 95%: 66, 100) para pacientes recebendo TAGRISSO (n=14) e 60% (IC 95%: 32, 84) para pacientes recebendo comparador EGFR TKI (n=15).

Dados de eficácia em metástase do Sistema Nervoso Central (SNC) no estudo FLAURA

Pacientes com metástases cerebrais não requerendo esteroides e com status neurológico estável por pelo menos duas semanas após o término da terapia definitiva e esteroides foram elegíveis à randomização no estudo FLAURA. Dos 556 pacientes, 200 pacientes tinham escaneamentos cerebrais na linha de base disponíveis. Uma avaliação BIRC destes escaneamentos resultou em um subgrupo de 128/556 (23%) pacientes com metástases no SNC e estes dados estão sumarizados na Tabela 2. Tipo de mutação EGFR (Ex19del ou L858R) e etnia (asiática e não-asiática) foram em geral equilibrados entre os braços de tratamento dentro desta análise. A eficácia no SNC pelo RECIST v1.1 no FLAURA demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS do SNC (HR=0,48, IC 95% 0,26; 0,86; P=0,014).

Tabela 2. Eficácia no SNC pelo BIRC em pacientes com metástase no SNC em um escaneamento do cérebro na linha de base no FLAURA

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO N=61	Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) N=67
Sobrevida livre de progressão SNC¹		
Número de eventos (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, Meses (IC 95%)	NC (16,5; NC)	13.9 (8,3; NC)
HR (IC 95%); valor P	0,48 (0,26; 0,86); P=0,014	
SNC livre de progressão e vivo aos 6 meses (%) (IC 95%)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
SNC livre de progressão e vivo aos 12 meses (%) (IC 95%)	77 (62; 86)	56 (42; 68)
Taxa de Resposta Objetiva SNC¹		
Taxa de resposta no SNC % (n) (IC 95%)	66 (40) (52;77)	43 (29) (31; 56)
Razão de chances (IC 95%); valor P	2,5 (1,2; 5,2); P=0,011	
Duração da Resposta SNC¹		
Mediana, Meses (IC 95%)	NC (12; NC)	14 (7; 19)
Pacientes que permaneceram em resposta aos 6 meses (%) (IC 95%)	86 (70; 94)	76 (55; 89)
Pacientes que permaneceram em resposta aos 12 meses (%) (IC 95%)	65 (46; 79)	67 (43; 82)

HR=Proporção de Risco; IC = Intervalo de Confiança, NC=Não Calculável

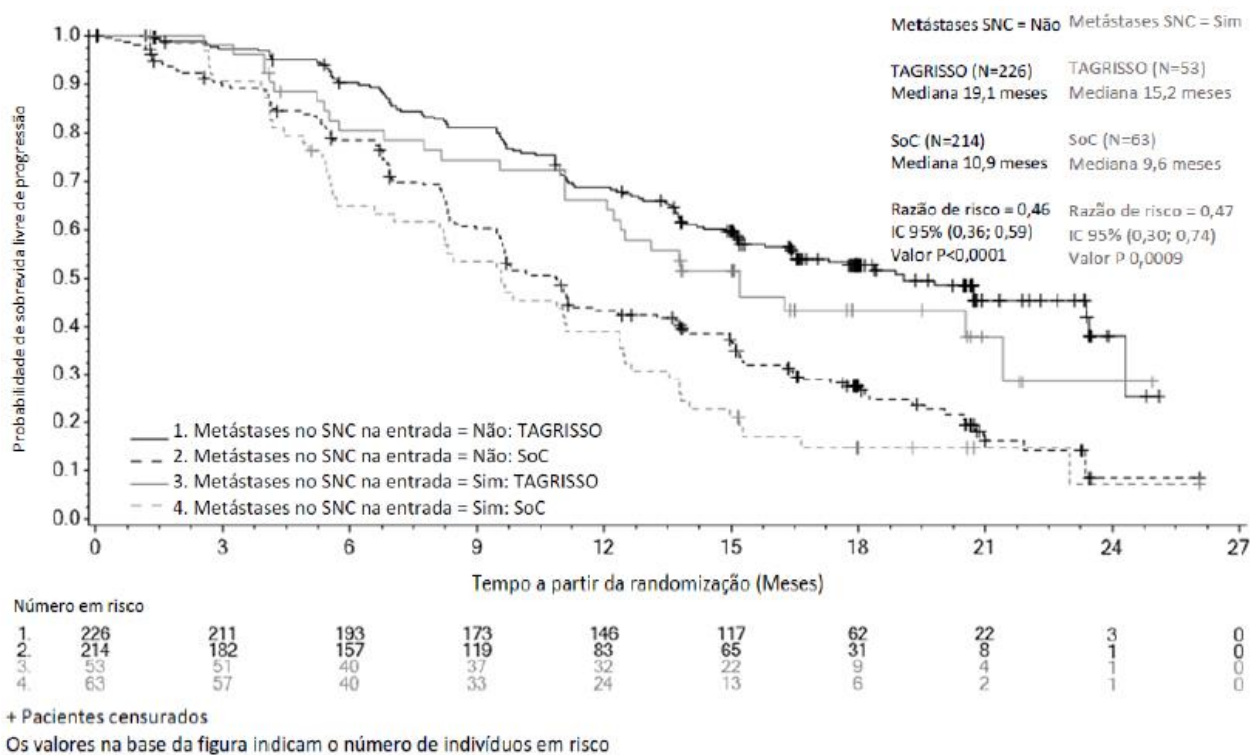
Um HR< 1 favorece o **TAGRISSO**, uma Razão de chances >1 favorece **TAGRISSO**

¹ PFS, ORR e DoR do SNC determinadas por RECIST v1.1 pelo BIRC SNC (lesões no SNC mensuráveis e não mensuráveis na linha de base pelo BIRC) n=61 para **TAGRISSO** e n=67 para comparador EGFR TKI; respostas não são confirmadas

Um subgrupo pré-determinado de PFS com base no status de metástase no SNC (identificado pelo local da lesão no SNC, histórico médico e/ou cirurgia prévia, e/ou radioterapia prévia para metástases no SNC) na entrada do estudo foi realizada no FLAURA e é apresentada na Figura 3.

Independentemente do status da lesão no SNC na entrada do estudo, pacientes no braço de **TAGRISSO** demonstraram um maior benefício na eficácia em relação ao braço do comparador EGFR TKI.

Figura 3. PFS global por avaliação do investigador pelo status de metástases do SNC na entrada no estudo, gráfico de Kaplan-Meier (conjunto de análises completas) no FLAURA



Independentemente do status da lesão no SNC na entrada do estudo, com base na avaliação do investigador, houve menos pacientes com novas lesões no SNC no braço de **TAGRISSO** em comparação ao braço do comparador EGFR TKI (**TAGRISSO**, 11/279 [3,9%] vs comparador EGFR TKI, 34/277 [12,3%]). No subconjunto de pacientes sem lesões no SNC na linha de base, houve um menor número de novas lesões no SNC no braço de **TAGRISSO** em relação ao braço do comparador EGFR TKI (7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0]%, respectivamente).

Desfechos relatados pelos pacientes (PRO)

Sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) foram eletronicamente coletados utilizando EORTC QLQ-C30 e seu respectivo módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 foi inicialmente administrado uma vez por semana pelas primeiras 6 semanas e, então, a cada 3 semanas antes e após a progressão. O C30 foi avaliado a cada 6 semanas antes e após a progressão. Na linha de base, não foram observadas diferenças nos sintomas, funções ou HRQL relatados pelos pacientes entre os braços de **TAGRISSO** e do comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe). A conformidade nos primeiros 9 meses foi em geral alta ($\geq 70\%$) e similar em ambos os braços.

Análise dos principais sintomas do câncer de pulmão

Dados coletados na linha de base até o mês 9 mostraram melhora similar nos grupos de **TAGRISSO** e comparador EGFR TKI para os cinco sintomas primários PRO pré-definidos (tosse, dispneia, dor no peito, fadiga e perda de apetite), com melhora na tosse atingindo o limite clinicamente relevante estabelecido. Até o mês 9, não houve diferenças clinicamente significativas nos sintomas relatados pelos pacientes entre os grupos de **TAGRISSO** e comparador EGFR TKI (conforme avaliado por uma diferença de ≥ 10 pontos). Os dados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Medidas repetidas de modelo misto – Principais sintomas de câncer de pulmão - Principal alteração da linha de base nos pacientes de TAGRISSO comparado com o comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe).

Braço	Tosse		Dispneia		Dor no peito		Perda de apetite		Fadiga	
	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe
N	248	252	248	252	248	252	252	247	252	247
Média ajustada	-10,97	-11,65	-4,04	-4,14	-6,62	-6,41	-6,15	-5,64	-5,48	-4,72
Diferença estimada (IC 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)	

Análise da melhora na qualidade de vida relacionada a saúde (HRQL) e na função física

Ambos os grupos relataram melhora similar na maioria dos domínios de função e status global de saúde/HRQL, indicando que o status de saúde geral dos pacientes melhorou. Até o mês 9, não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos de **TAGRISSO** e comparador EGFR TKI na função ou HRQL.

Pacientes positivos para a mutação T790M pré-tratados - AURA 3

A eficácia e segurança de **TAGRISSO** para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para T790M, cuja doença evoluiu quando em uso de ou após a terapia com EGFR TKI, foram demonstradas em estudo de Fase 3, randomizado, aberto e ativamente controlado (AURA3). Todos os pacientes deveriam ter CPNPC positivo para a mutação EGFR T790M identificado pelo teste cobas para mutação EGFR, realizado em um laboratório central antes da randomização. O status da mutação T790M foi também avaliado utilizando ctDNA extraído de uma amostra de plasma coletada durante a triagem. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador. Medidas adicionais do resultado de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta (DoR), a taxa de controle da doença (DCR) e a sobrevida global (OS), avaliadas pelo investigador.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 (**TAGRISSO**: quimioterapia dupla à base de platina) para receber **TAGRISSO** (n=279) ou quimioterapia dupla à base de platina (n=140). A randomização foi estratificada por etnia (asiática e não-asiática). Pacientes do braço de **TAGRISSO** receberam 80 mg por via oral, uma vez por dia, até a intolerância ao tratamento ou o investigador determinar que o paciente já não apresentava benefícios clínicos. A quimioterapia consistiu de 500mg/m² de pemetrexede com carboplatina AUC5 ou de 500mg/m² de pemetrexede com 75mg/m² de cisplatina no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, por até 6 ciclos. Pacientes cuja doença não progrediu após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina podiam receber tratamento de manutenção com pemetrexede (pemetrexede 500mg/m² no dia 1 de cada ciclo de 21 dias). Os indivíduos no braço de quimioterapia que tinham progressão radiológica objetiva (por investigador e confirmada por revisão de imagem central independente) tiveram a oportunidade de iniciar o tratamento com **TAGRISSO**.

As características basais demográficas e da doença da população total do estudo foram: idade mediana de 62 anos, 15% dos pacientes eram ≥ 75 anos, mulheres (64%), caucasianos (32%), asiáticos (65%). Sessenta e oito por cento (68%) dos pacientes nunca foram fumantes, 100% dos pacientes apresentaram *Performance Status* da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 0 ou 1. Cinquenta e quatro por cento (54%) dos pacientes apresentavam metástases viscerais extratorácicas, incluindo 34% com metástases do Sistema Nervoso Central (SNC) (identificadas pelo local da lesão do SNC na linha de base, histórico médico e/ou cirurgia prévia, e/ou radioterapia prévia às metástases do SNC) e 23% com metástases hepáticas. Quarenta e dois por cento (42%) dos pacientes tinham doença óssea metastática.

O AURA3 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS nos pacientes tratados com **TAGRISSO** em comparação com a quimioterapia.

Resultados de eficácia do AURA3 avaliados por investigador estão sumarizados na Tabela 4 e a curva de Kaplan-Meier para o PFS é apresentada na Figura 4. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os braços de tratamento na análise final de sobrevida global (OS – conduzida com 67% de maturidade), na qual 99 pacientes (71%) randomizados para quimioterapia haviam passado para o tratamento com **TAGRISSO**.

Tabela 4. Resultados de eficácia do AURA3 avaliados pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (pemetrexede/cisplatina ou pemetrexede/carboplatina) (N=140)
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (% maturidade)	140 (50)	110 (79)
Mediana, meses (IC 95%)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (IC 95%); valor P	0,30 (0,23;0,41); P < 0,001	
Sobrevida global (OS)¹		
Número de mortes (% de maturidade)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediana de OS, meses (IC 95%)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (IC 95,56%); valor P	0,87 (0,67; 1,13); P = 0,277	
Taxa de Resposta Objetiva²		
Número de respostas, taxa de resposta (IC 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Razão de chances (IC 95%); valor P	5,4 (3,5; 8,5); P <0,001	

Duração da Resposta (DoR)²		
Mediana, meses (IC 95%)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)
Taxa de controle da doença (DCR)³		
Número de paciente com controle da doença, taxa de resposta (IC 95%)	260 93% (90, 96)	104 74% (66, 81)
Razão de chances (IC 95%); valor P	4,8 (2,6; 8,8); P < 0,001	

HR = Proporção de Risco; IC = intervalo de confiança; OS = Sobrevida global

Todos os resultados de eficácia têm como base a avaliação do investigador RECIST

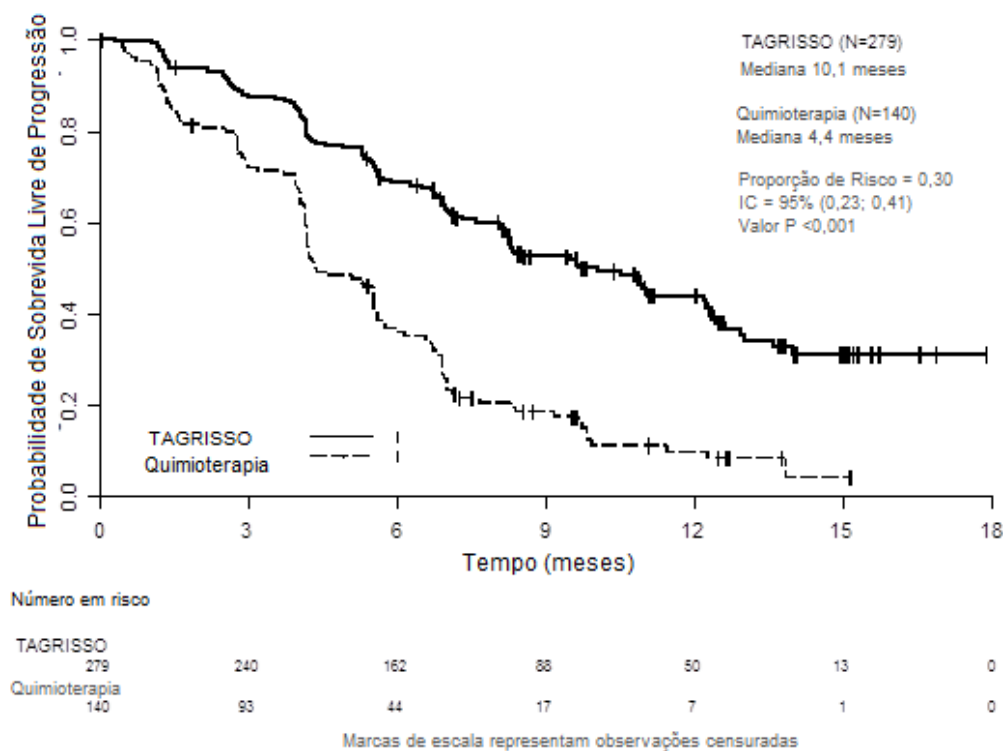
Um HR < 1 favorece o **TAGRISSO**, uma razão de chances >1 favorece **TAGRISSO**

¹ A análise final de OS foi realizada aos 67% de maturidade. O IC para a HR foi ajustado para análises interinas anteriores. A análise de OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente confundidores do crossover (99 pacientes [71%] do braço de quimioterapia receberam tratamento subsequente com osimertinibe).

² Resultados de ORR e DoR pela avaliação do investigador foram consistentes com aqueles relatados pelo Comitê Independente de Revisão Central Cego (BICR); ORR pela avaliação BIRC foi 64,9% [IC 95%: 59,0; 70,5] no osimertinibe e 34,3% [IC 95%: 26,5; 42,8] na quimioterapia. DoR pela avaliação BIRC foi de 11,2 meses (IC 95%: 8,3, NC) no osimertinibe e 3,1 meses (IC 95%: 2,9; 4,3) na quimioterapia.

³ Conjunto de análises completas.

Figura 4. Curva Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão conforme avaliado pelo investigador no AURA3



Uma análise de sensibilidade da PFS foi realizada por um Comitê Independente de Revisão Central Cego (BICR) e mostrou uma mediana de PFS de 11,0 meses com **TAGRISSO** em comparação com 4,2 meses com quimioterapia. Esta análise demonstrou um efeito de tratamento consistente (HR 0,28; IC 95%: 0,20; 0,38) com o observado pela avaliação do investigador.

Melhoras clinicamente significativas na PFS com HRs inferiores a 0,50 a favor dos pacientes que receberam **TAGRISSO** em comparação com aqueles que receberam quimioterapia foram consistentemente observadas em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, sexo, histórico de tabagismo, status de metástase no SNC na entrada do estudo, mutação EGFR (deleção do éxon 19 e L858R) e duração do tratamento de primeira linha com um EGFR TKI.

Dados de eficácia em metástase do Sistema Nervoso Central (SNC) no estudo AURA3

Pacientes com metástases cerebrais estáveis, assintomáticas, que não requereram esteroides por pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento do estudo, foram elegíveis para serem randomizados. Uma avaliação

BIRC da eficácia no SNC pelo RECIST v1.1 no subgrupo de 116/419 (28%) pacientes que tiveram metástase no SNC em um escaneamento cerebral na linha de base está sumarizada na Tabela 5. As respostas do SNC foram observadas independentemente do status da irradiação cerebral prévia.

Tabela 5. Eficácia no SNC pelo BIRC em pacientes com metástase no SNC em um escaneamento do cérebro na linha de base no AURA 3

Parâmetro de Eficácia	TAGRISSO	Quimioterapia (pemetrexede/cisplatina ou pemetrexede/carboplatina)
Taxa de Resposta Objetiva SNC¹		
Taxa de resposta no SNC % (n/N) (IC 95%)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11, 59)
Razão de chances (IC 95%); valor P	5,1 (1,4; 21); P=0,015	
Duração da Resposta SNC²		
Mediana, Meses (IC 95%)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
Taxa de controle da doença SNC		
Taxa de controle da doença SNC	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Razão de chances (IC 95%); valor P	3 (1,2, 7,9); P=0,021	
Sobrevida livre de progressão SNC³		
	N=75	N=41
Número de eventos (% maturidade)	19 (25)	16 (39)
Mediana, Meses (IC 95%)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (IC 95%); valor P	0,32 (0,15, 0,69); P=0,004	

¹ Taxa de Resposta Objetiva e Duração da Resposta SNC determinadas pelo RECIST v1.1 por BICR SNC na população avaliável para resposta (lesões no SNC avaliáveis na linha de base pelo BIRC) n=30 para TAGRISSO e n=16 para quimioterapia.

² Com base nos pacientes da população avaliável para resposta com resposta apenas; DoR definida como o tempo desde a data da primeira resposta documentada (resposta completa ou parcial, ou doença estável ≥ 6 semanas)

³ Sobrevida livre de progressão SNC determinada pelo RECIST v1.1 por BICR SNC na população do conjunto de análises completas (lesões no SNC mensuráveis ou não mensuráveis na linha de base pelo BIRC) n=75 para TAGRISSO e n=41 para quimioterapia

NC= não calculável

Um HR < 1 favorece o TAGRISSO

Um subgrupo pré-especificado de PFS com base no status das metástases do SNC na entrada no estudo foi definido no AURA3 e é apresentado na Figuras 5 e na Tabela 6.

Figura 5. PFS global por avaliação do investigador pelo status de metástases do SNC na entrada no estudo, gráfico de Kaplan-Meier (conjunto de análises completas) no AURA3

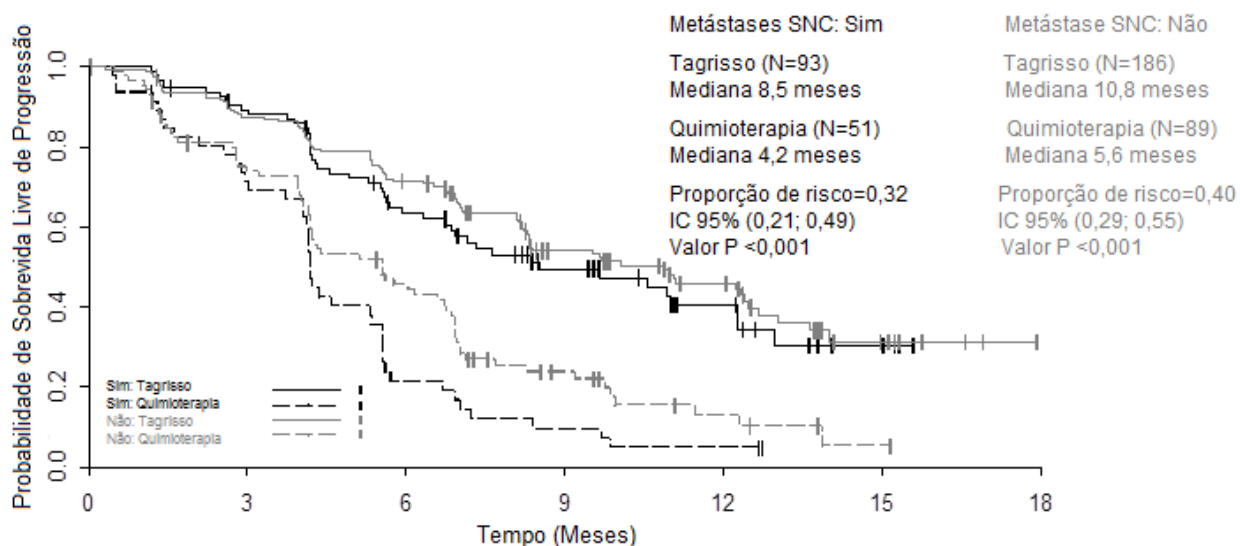


Tabela 6. PFS por metástases do SNC na entrada no estudo com base na avaliação do investigador (conjunto de análises completas) no AURA3

Status das metástases do SNC	Sim		Não	
	TAGRISSEO N=93	Quimioterapia N=51	TAGRISSEO N=186	Quimioterapia N=89
Número de eventos (% maturidade)	48 (52)	42 (82)	92 (50)	68 (76)
Mediana, Meses (IC 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 (IC 95%); valor P	0,32 (0,21; 0,49); P<0,001		0,40 (0,29; 0,55); P<0,001	

Todos os resultados de eficácia têm como base a avaliação do investigador RECIST

Um HR< 1 favorece o **TAGRISSEO**

O AURA3 demonstrou uma melhora na PFS para pacientes que receberam **TAGRISSEO** em comparação àqueles que receberam quimioterapia independentemente do status das metástases do SNC na entrada no estudo.

TAGRISSEO diminuiu o aparecimento de novas metástases do SNC (4,7%) em comparação à quimioterapia (14,3%) de acordo com RECIST v1.1 pela avaliação do investigador.

Desfechos relatados pelos pacientes

Sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) foram eletronicamente coletados utilizando EORTC QLQ-C30 e seu respectivo módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 foi inicialmente administrado uma vez por semana pelas primeiras 6 semanas e, então, a cada 3 semanas antes e após a progressão. O C30 foi avaliado a cada 6 semanas antes e após a progressão.

Análise dos principais sintomas do câncer de pulmão

TAGRISSO melhorou os sintomas de câncer de pulmão relatados pelos pacientes em comparação à quimioterapia, pela demonstração de uma diferença estatisticamente significativa na principal alteração da linha de base versus quimioterapia, durante o período de tempo total desde a randomização até 6 meses, para 5 sintomas primários PRO pré-determinados (perda de apetite, tosse, dor no peito, dispneia e fadiga), conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. Medidas repetidas de modelo misto – Principais sintomas de câncer de pulmão - Principal alteração da linha de base nos pacientes de TAGRISSO comparado à quimioterapia

Braço	Perda de apetite		Tosse		Dor no peito		Dispneia		Fadiga	
	TAGRISSO (279)	Quimio terapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimio terapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimio terapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimio terapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimio terapia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Média ajustada	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferença estimada (IC 95%)	-8,24 (-12,88; 3,60)		-5,53 (-8,89; -2,17)		-5,36 (-8,20; -2,53)		-7,09 (-9,86; -4,33)		-10,39 (-14,55; -6,23)	
Valor P	p <0,001		p =0,001		p <0,001		p <0,001		p <0,001	

Média ajustada e diferenças estimadas obtidas a partir de uma análise de medidas repetidas de modelo misto (MMRM). O modelo incluiu paciente, tratamento, visita, interação tratamento por visita, pontuação dos sintomas na linha de base e interação da pontuação dos sintomas na linha de base por visita e usou uma matriz de covariância não estruturada.

Análise da melhora na qualidade de vida relacionada a saúde (HRQL) e função física

Pacientes que receberam **TAGRISSO** tiveram significativamente maiores chances de alcançar uma melhora clinicamente significativa maior ou igual a 10 pontos no status de saúde global e funcionamento físico do questionário EORTC C30 em comparação à quimioterapia durante o período do estudo. Razão de chances (OR) do status de saúde global: 2,11, (IC 95%: 1,24; 3,67, p=0,007); OR do funcionamento físico: 2,79 (IC 95%: 1,5; 5,46, p=0,002).

Pacientes com CPNPC positivo para a mutação T790M pré-tratados - AURAex e AURA2

Dois estudos clínicos, de braço único, abertos, AURAex [Fase 2, coorte de Extensão, (n=201)] e AURA2 (n=210) foram realizados em pacientes com câncer de pulmão com mutação EGFR T790M positivo que progrediram durante uma ou mais terapias sistêmicas prévias, incluindo um inibidor da tirosina quinase do EGFR. Todos os pacientes deveriam ter CPNPC positivo para a mutação EGFR T790M identificado pelo teste cobas para mutação EGFR realizado em um laboratório central antes da administração. O status da mutação T790M foi também avaliado retrospectivamente utilizando ctDNA extraído de uma amostra de plasma coletada durante a triagem. Todos os pacientes receberam **TAGRISSE** na dose de 80 mg, uma vez ao dia. A medida primária do resultado de eficácia desses dois estudos foi a Taxa de Resposta Objetiva (ORR) de acordo com o RECIST v1.1 conforme avaliação de um Comitê Independente de Revisão Central Cega (BICR). As medidas secundárias do resultado de eficácia foram a Duração da Resposta (DoR) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS).

As características basais da população geral do estudo (AURAex e AURA2) foram as seguintes: mediana de idade de 63 anos, 13% dos pacientes com idade ≥ 75 anos, 68% mulheres, 36% caucasianos e 60% asiáticos. Todos os pacientes tinham recebido pelo menos uma linha prévia de tratamento, sendo que: 31% (N=129) receberam apenas uma linha prévia de tratamento (somente uso de EGFR-TKI, segunda linha de tratamento, virgens de tratamento com quimioterapia) e 69% (N=282) receberam duas ou mais linhas prévias de tratamento. Setenta e dois por cento (72%) dos pacientes eram não fumantes, 100% dos pacientes tinham um *Performance Status* da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 0 ou 1. Cinquenta e nove por cento (59%) dos pacientes tinham metástases viscerais extratorácicas incluindo 39% com metástases do SNC (identificadas pelo local da lesão do SNC na linha de base, histórico médico e/ou cirurgia prévia e/ou radioterapia prévia para metástases do SNC) e 29% com metástases hepáticas. Quarenta e sete por cento (47%) dos pacientes tinham doença óssea metastática. A mediana da duração do acompanhamento para PFS foi de 12,6 meses.

Nos 411 pacientes com mutação EGFR T790M positiva pré-tratados, a ORR pelo Comitê Independente de Revisão Central Cega (BICR) na população avaliável para resposta foi de 66% (IC 95%: 61, 71). Nos pacientes com uma resposta confirmada pelo BICR, a mediana de DoR foi de 12,5 meses (IC 95%: 11,1, NE). A mediana de PFS por BICR foi de 11,0 meses, IC 95% (9,6, 12,4).

Taxas de resposta objetiva pelo BIRC acima de 50% foram observadas em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo a linha de terapia, raça, idade e região. A ORR pelo BIRC no AURAex foi 62% (IC 95%: 55, 68) e 70% (IC 95%: 63, 77) no AURA2.

Dentre os pacientes da população avaliável para resposta, com resposta objetiva, 85% (223/262) tiveram resposta documentada no momento do primeiro exame (6 semanas); 94% (247/262) tiveram resposta documentada no momento do segundo exame (12 semanas).

Dados de eficácia em metástase do SNC nos estudos de Fase 2 (AURAex e AURA2)

Uma avaliação BICR da eficácia no SNC por RECIST v1.1 foi realizada em um subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados com metástases mensuráveis de SNC em um escaneamento cerebral na linha de base. Uma ORR do SNC de 54% (27/50 pacientes, IC 95%: 39,3; 68,2), foi observada com 12% de respostas completas.

Referências bibliográficas

Jänne P, Yang J, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam S, Ahn M-J, Kim S-W, Su W-C, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown K, Dickinson P, Ghiorghiu S, Ranson M. AZD9291 in EGFR inhibitor resistant Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 37(2918):1689-99

Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrance R, Paweletz CP, Cantarini M, Yang JC-H, Barrett JC, Janne PA. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2016 JCO; 34(28): 3375-3382. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162

Cross D, Ashton S, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan C, Spitzler P, Orme J, Finlay M, Ward R, Mellor M, Hughes G, Rahi A, Jacobs V, Red Brewer M, Sun J, Jin H, Al-Kadhimi K, Klinowska T, Richmond G, Cantarini M, Kim D-W, Ranson M, Pao W. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4(9): 1046-1061. doi: 10.1158/2159-8290

Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640 doi: 10.1056/NEJMoa1612674

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1713137

Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., ... & Shah, R. (2020). Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 382(1), 41-50.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

TAGRISSO é um Inibidor da Tirosina Quinase (TKI). É um potente e seletivo inibidor oral dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) que abrigam mutações sensíveis (EGFRm) e mutação T790M TKI-resistente.

Estudos in vitro demonstraram que **TAGRISSO** possui alta potência e atividade inibitória contra o EGFR na gama de todas as linhagens de células clinicamente relevantes de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), mutadas EGFR sensíveis e mutadas T790M (IC₅₀s aparente de 6 nM a 54 nM contra fosfo-EGFR). Isto leva à inibição do crescimento celular, embora mostre atividade menos significativa contra o EGFR nas linhagens celulares do tipo selvagem (IC₅₀s aparente de 480 nM a 1,8 µM contra fosfo-EGFR). A administração oral in vivo de **TAGRISSO** leva à redução do tumor em ambos os modelos de tumor de pulmão em camundongos transgênico e xenoinxerto de CPNPC, EGFRm e T790M.

Com base em uma análise das relações de resposta dose-exposição no intervalo de dose de 20 mg (0,25 vezes a dose recomendada) a 240 mg (3 vezes a dose recomendada), nenhuma relação de eficácia significativa (taxa de resposta objetiva (ORR), duração de resposta (DoR) e sobrevida livre de progressão (PFS)) para osimertinibe foi identificada. No mesmo intervalo de dose, o aumento da exposição levou a uma maior probabilidade de reações adversas, especificamente erupção cutânea, diarreia e DPI (doença pulmonar intersticial).

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QT de **TAGRISSO** foi avaliado em 210 pacientes que receberam osimertinibe 80 mg ao dia, no AURA2. ECGs seriados foram coletados após uma dose única e no estado de equilíbrio para avaliar o efeito de osimertinibe sobre os intervalos QTc. A análise farmacocinética/farmacodinâmica com **TAGRISSO** foi preditiva de um prolongamento do intervalo QTc relacionado ao medicamento com a dose de 80 mg de 14 msec com um limite superior de 16 msec (IC 90%).

Propriedades Farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do osimertinibe foram caracterizados em voluntários saudáveis e em pacientes com CPNPC. Com base na análise da farmacocinética na população, a depuração plasmática aparente de osimertinibe é de 14,3 L/h, o volume de distribuição aparente é de 918 L e a meia-vida terminal de aproximadamente é de 44 horas. A AUC e a C_{max} aumentaram proporcionalmente à dose ao longo da faixa de dose de 20 a 240 mg. A administração de **TAGRISO** uma vez ao dia resulta em um acúmulo de aproximadamente três vezes com exposições no estado de equilíbrio atingidas em 15 dias da administração. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas circulantes são mantidas tipicamente dentro de uma faixa de 1,6 vezes ao longo do intervalo de dose de 24 horas.

Absorção

Após administração oral de **TAGRISO**, o pico da concentração plasmática de osimertinibe foi atingido com uma mediana (min-max) t_{max} de 6 (3 - 24) horas, com diversos picos observados ao longo das primeiras 24 horas em alguns pacientes. A biodisponibilidade absoluta de **TAGRISO** é 70% (IC 90%; 67, 73). Com base em um estudo de farmacocinética clínica em pacientes que receberam 80 mg, a alimentação não alterou a biodisponibilidade de osimertinibe em uma extensão clínica significativa [AUC aumentou 6% (IC 90% -5, 19) e C_{max} diminuiu 7% (IC 90% -19, 6)]. Em voluntários saudáveis que receberam o comprimido de 80 mg, no qual o pH gástrico estava elevado pela administração de omeprazol por 5 dias, a exposição ao osimertinibe não foi afetada (AUC e C_{max} aumentaram 7% e 2%, respectivamente) com IC de 90% para a razão da exposição contida dentro do limite de 80-125%.

Distribuição

A média do volume de distribuição estimado para a população, no estado de equilíbrio (V_{ss}/F) de osimertinibe é de 918 L indicando ampla distribuição no tecido. In vitro, a ligação à proteína plasmática de osimertinibe é 94,7% (5,3% livre). O osimertinibe demonstrou também ligar-se covalentemente às proteínas plasmáticas humanas e de ratos, albumina sérica humana e hepatócitos humanos e de ratos.

Biotransformação

Estudos in vitro indicam que osimertinibe é metabolizado predominantemente pelas CYP3A4 e CYP3A5. O metabolismo mediado por CYP3A4 parece ser uma via metabólica menos importante. Vias metabólicas alternativas que ainda não foram totalmente caracterizadas podem existir. Com base nos estudos in vitro,

dois metabólitos farmacologicamente ativos (AZ7550 e AZ5104) foram subsequentemente identificados no plasma de espécies pré-clínicas e humano após administração oral de **TAGRISO**; AZ7550 mostrou um perfil farmacológico semelhante ao **TAGRISO** enquanto o AZ5104 mostrou maior potência em ambos EGFRs, mutante e tipo selvagem. Os dois metabólitos apareceram lentamente no plasma após a administração de **TAGRISO** aos pacientes, com uma mediana (min-max) de t_{max} de 24 (4-72) e 24 (6-72) horas, respectivamente. No plasma humano, osimertinibe inalterado foi responsável por 0,8%, com os dois metabólitos contribuindo para 0,08% e 0,07% da radioatividade total com a maior parte da radioatividade sendo ligada de forma covalente às proteínas no plasma. A média geométrica da exposição de ambos, AZ5104 e AZ7550, com base na AUC, foi aproximadamente de 10% cada para a exposição ao osimertinibe no estado de equilíbrio.

A principal via metabólica do osimertinibe foi oxidação e dealquilação. Pelo menos 12 componentes foram observados nas amostras agrupadas de urina e fezes em humanos com cinco componentes representando >1% da dose, dos quais osimertinibe inalterado, AZ5104 e AZ7550 foram responsáveis por aproximadamente 1,9, 6,6 e 2,7% da dose enquanto que o aduto cisteinil (M21), e um metabólito desconhecido (M25) foram responsáveis por 1,5% e 1,9% da dose, respectivamente.

Eliminação

Após uma dose oral única de 20 mg, 67,8 % da dose foi recuperada nas fezes (1,2% como forma inalterada) enquanto que 14,2% da dose administrada (0,8% como forma inalterada) foi encontrada na urina em 84 dias da coleta da amostra. O osimertinibe inalterado representou aproximadamente 2% da eliminação com 0,8% na urina e 1,2% nas fezes.

Interações Medicamentosas

Efeito de outras drogas sobre osimertinibe

Indutores CYP3A: indutores fortes CYP3A podem diminuir a exposição de osimertinibe de modo clinicamente significativo (vide item 4. Contraindicações e item 6. Interações Medicamentosas).

Inibidores fortes CYP3A: Em um estudo de farmacocinética clínica em pacientes, **TAGRISO** coadministrado com 200 mg de itraconazol (um inibidor potente da CYP3A4) duas vezes ao dia, não teve efeito clinicamente significativo na exposição do osimertinibe [área sob a curva (AUC) aumentada em 24%

(IC 90% 15, 35) e C_{max} reduzida em -20% (IC 90% -27, -13). Portanto, é provável que inibidores da CYP3A4 não afetem a exposição de osimertinibe. Outras enzimas catalizadoras não foram identificadas.

Agentes redutores da acidez estomacal: A exposição ao osimertinibe não foi afetada pela administração concomitante de dose única de 80mg de **TAGRISO** após a administração de 40mg de omeprazol por 5 dias. Os agentes modificadores do pH gástrico podem ser usados concomitantemente com **TAGRISO** sem quaisquer restrições.

Efeito de osimertinibe sobre outras drogas

Interação com proteínas transportadoras: Estudo in vitro mostraram que osimertinibe não é um substrato de OATP1B1 e OATP1B3. In vitro, osimertinibe não inibe OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 e MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

Vias metabólicas CYP450: Com base em estudos in vitro, osimertinibe é um inibidor competitivo de CYP3A4/5, mas não CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1 em concentrações clinicamente relevantes. Osimertinibe induziu as enzimas CYP3A4 (indução dependente da ativação do Receptor Pregnano X - PXR) e CYP1A2. Não foram estudadas outras interações enzimáticas reguladas pelo Receptor Pregnano X (PXR) além da interação com CYP3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Vias metabólicas UGT: Com base nos estudos in vitro, osimertinibe não é um inibidor da UGT1A1 e UGT2B7 em concentrações hepáticas clinicamente relevantes. A inibição intestinal de UGT1A1 é possível, mas o impacto clínico é desconhecido.

Interações com a glicoproteína P (P-gp) e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP): Com base nos estudos in vitro, osimertinibe é um substrato da P-gp e da BCRP, mas é pouco provável que osimertinibe nas doses clínicas resulte em interações clinicamente relevantes com as substâncias ativas. Com base nos dados in vitro, osimertinibe é um inibidor da BCRP (vide item 6. Interações Medicamentosas) e P-gp. Não foram estudadas outras interações enzimáticas reguladas pelo Receptor Pregnano X (PXR) além da interação com CYP3A4.

Populações especiais:

Em análises farmacocinéticas baseada na população (n=1367), não foram identificadas relações clinicamente significantes entre a exposição prevista no estado de equilíbrio (AUC_{ss}) e a idade (variação: 25 a 91 anos),

gênero (65% de mulheres), etnia (incluindo caucasianos, asiáticos, japoneses, chineses e paciente não-asiáticos e não-caucasianos), linha de tratamento e condição de tabagismo do paciente (fumantes ativos n=34, ex-fumantes n=419). A análise da farmacocinética na população indicou que o peso corporal foi uma covariável significativa com uma alteração menor que 20% na AUC_{ss} de osimertinibe esperada na variação de peso corporal de 88 kg a 43 kg, respectivamente (95% a 5% quantis), quando comparado à AUC_{ss} para o peso corporal mediano de 61 kg. Levando-se em consideração os pesos corporais extremos, de <43 kg a >88 kg, as proporções do metabólito AZ5104 variaram de 11,8% a 9,6% enquanto para o AZ7550, variaram de 12,8% a 8,1%, respectivamente. Com base na análise farmacocinética da população, albumina sérica foi identificada como uma covariante significativa com uma alteração de <30% na AUC_{ss} de osimertinibe esperada na variação de albumina de 29 a 46 g/L, respectivamente (95% a 5% quantis), quando comparado à AUC_{ss} para a mediana de albumina na linha de base de 39 g/L.

Estas variações na exposição decorrentes das diferenças no peso corporal ou da albumina na linha de base não são consideradas clinicamente relevantes.

Disfunção hepática

O osimertinibe é eliminado principalmente através do fígado. Em um estudo clínico, pacientes com disfunção hepática leve (Child Pugh A, n=7) ou disfunção hepática moderada (Child Pugh B, n=5) não tiveram aumento na exposição em comparação aos pacientes com função hepática normal (n=10) após uma dose única de 80 mg de TAGRISSO. Com base na análise da farmacocinética na população, não houve relação entre os marcadores de função hepática (ALT, AST, bilirrubina) e a exposição ao osimertinibe. O marcador albumina sérica para disfunção hepática mostrou um efeito na farmacocinética de osimertinibe. Os estudos clínicos que foram conduzidos excluíram pacientes com AST ou ALT >2,5 x o limite superior da normalidade (LSN), ou se decorrente da malignidade de base, >5,0 x LSN ou com bilirrubina total >1,5 x LSN. Com base na análise farmacocinética de 134 pacientes com disfunção hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina total entre 1,0 a 1,5 vezes LSN e qualquer AST), 8 pacientes com disfunção hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 a 3,0 vezes LSN e qualquer AST) e 1216 pacientes com função hepática normal (bilirrubina total menor que ou igual a LSN e AST menor que ou igual a LSN), as exposições ao osimertinibe foram semelhantes. Não há dados em pacientes com disfunção hepática grave (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Disfunção renal

Em um estudo clínico, pacientes com insuficiência renal grave (CLcr 15 a menos de 30 mL/min; n=7) em comparação com pacientes com função renal normal (CLcr maior ou igual a 90 mL/min; n = 8) após um uma

dose única de 80 mg de **TAGRISSO** mostraram um aumento de 1,85 vezes na AUC (IC 90%: 0,94, 3,64) e um aumento de 1,19 vezes na C_{max} (IC 90%: 0,69, 2,07). Além disso, com base em uma análise da farmacocinética na população de 593 pacientes com disfunção renal leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min), 254 pacientes com disfunção renal moderada (CLcr 30 a menor que 60 mL/min), 5 pacientes com disfunção renal grave (CLcr 15 a menor que 30 mL/min) e 502 pacientes com função renal normal (maior que ou igual a 90 mL/min), as exposições a osimertinibe foram similares. Pacientes com CLcr inferior ou igual a 10 mL/min não foram incluídos nos estudos clínicos.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade em doses repetidas

Os principais achados observados em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães abrangem alterações atróficas, inflamatórias e/ou degenerativas que afetam o epitélio da córnea (acompanhados por translucidez e opacidade da córnea em cães observada em exame oftalmológico), trato gastrointestinal (incluindo a língua), pele e tratos reprodutivos masculino e feminino com alterações secundárias no baço. Estes achados ocorreram em concentrações plasmáticas menores àquelas vistas em pacientes que receberam a dose terapêutica de 80 mg. Os achados apresentados após um mês de administração foram largamente reversíveis após um mês da interrupção do tratamento, com exceção de algumas alterações da córnea que foram parcialmente reversíveis.

Dados pré-clínicos indicam que osimertinibe e seu metabólito (AZ5104) inibem o canal h-ERG e não se pode excluir um efeito de prolongamento do intervalo QTc (vide item 3. Eletrofisiologia Cardíaca e item 5. Prolongamento do Intervalo QT).

Carcinogênese e Mutagênese

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com **TAGRISSO**. **TAGRISSO** não causou lesão genética nos ensaios in vitro e in vivo.

Toxicologia reprodutiva

Com base nos estudos em animais, a fertilidade dos machos pode estar prejudicada pelo tratamento com **TAGRISSO**. Alterações degenerativas estavam presentes nos testículos em ratos e cães expostos a **TAGRISSO** por ≥ 1 mês e houve redução na fertilidade de ratos machos após a exposição ao **TAGRISSO**

por três meses. Esses achados foram observados em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Os achados à patologia observados nos testículos, após um mês de administração foram reversíveis em ratos, no entanto, uma confirmação definitiva sobre a reversibilidades dessas lesões em cães não pode ser feita.

Com base em estudos em animais, a fertilidade em fêmeas pode ser prejudicada pelo tratamento com **TAGRISSO**. Nos estudos de toxicidade de dose repetida, foi observada uma incidência aumentada de anoestro, degeneração do corpo lúteo nos ovários e adelgaçamento epitelial no útero e vagina em ratas expostas a **TAGRISSO** por ≥ 1 mês em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Os achados nos ovários vistos após um mês de administração foram reversíveis. Em um estudo de fertilidade em ratas, a administração de **TAGRISSO** 20mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose clínica diária recomendada de 80 mg) não causou efeitos no ciclo estral ou no número de fêmeas que ficaram prenhas, no entanto causou morte embrionária precoce. Estes achados demonstraram evidência de reversibilidade após 1 mês sem o medicamento.

Em um estudo de desenvolvimento embrio-fetal modificado em ratos, osimertinibe causou letalidade ao embrião quando administrado a ratas prenhas antes da implantação do embrião. Esses efeitos foram observados na dose tolerada pela fêmea de 20 mg/kg/dia, na qual a exposição foi equivalente à exposição humana na dose recomendada de 80 mg ao dia (com base na AUC total). A exposição a doses de 20 mg/kg e acima, durante a organogênese causou redução no peso fetal, mas nenhum efeito adverso na morfologia externa ou visceral do feto. Quando osimertinibe foi administrado a fêmeas de ratos prenhas ao longo de toda a gestação e então até o início da lactação, houve exposição demonstrável a osimertinibe e seus metabólitos nas crias em amamentação além de uma redução na sobrevivência e crescimento deficiente da prole (em doses de 20 mg/kg e acima).

Distribuição e regressão in vivo do tumor intracraniano do SNC

Em um estudo em ratos, uma dose oral única de [^{14}C]-osimertinibe foi distribuída para o cérebro intacto com uma razão sanguínea máxima de 2,2, com os níveis de radioatividade cerebral sendo detectáveis até 21 dias. Em um estudo de PET micro-dose IV, [^{11}C]-osimertinibe penetrou a barreira hematoencefálica do cérebro intacto de macacos *cynomolgus* (razão de AUC cérebro para sangue de 2,62). O osimertinibe foi também distribuído para o cérebro intacto de ratos (razão de AUC cérebro para plasma de 1,8-2,8) após administração oral.

Estes dados são consistentes com observações de atividade antitumoral de osimertinibe em um modelo pré-clínico de xenoinxerto de metástase intracraniana mutante-EGFR (PC9; éxon 19 del) em cérebros de ratos,

o osimertinibe (25 mg/kg/dia) demonstrou significativa regressão do tumor, que foi mantida durante o período do estudo de 60 dias e estava associada a um aumento na sobrevivência dos ratos em comparação aos animais controle (78% de sobrevivência após 8 semanas para osimertinibe comparado com 11% no grupo controle).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao osimertinibe ou a qualquer outro excipiente contido na fórmula do medicamento.

TAGRISSO não deve ser coadministrado com Erva de São João (*Hypericum perforatum*) (vide item 6. Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avaliação do status da mutação EGFR

Ao se considerar o uso de **TAGRISSO** como tratamento para o CPNPC localmente avançado ou metastático, é importante que o status positivo da mutação EGFR seja determinado. Um teste validado deve ser realizado em laboratório clínico, usando o DNA do tecido tumoral ou o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtido de uma amostra de plasma.

Somente teste(s) robusto(s), confiável(eis) e sensível(eis) com utilidade demonstrada para a determinação do status de mutação do EGFR deve(m) ser utilizado(s).

A determinação positiva do status da mutação EGFR (mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) para tratamento de primeira linha ou mutações T790M na progressão quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs) utilizando tanto o teste com base no tecido como no plasma indica elegibilidade para o tratamento com **TAGRISSO**. No entanto, se o teste no plasma (ctDNA) for utilizado e o resultado for negativo, recomenda-se que seja repetido o teste com o tecido, sempre que possível, devido à possibilidade de resultados falso-negativos do teste com base no plasma.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Reações adversas de doença intersticial pulmonar (DPI) grave, de ameaça à vida ou fatal (por exemplo, pneumonite) foram observadas em estudos clínicos em pacientes tratados com **TAGRISSO**. Na maioria dos casos houve melhora ou resolução com a interrupção do tratamento. Pacientes com histórico médico de DPI, DPI induzida por medicamento, pneumonite por radiação que precisou de tratamento com esteroides ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa foram excluídos dos estudos clínicos.

Doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas semelhantes a DPI (por exemplo, pneumonite) foram relatadas em 3,9% e foram fatais em 0,4% (n=5) dos 1142 pacientes que receberam **TAGRISSO** nos estudos FLAURA e AURA.

A incidência de DPI foi de 10,4% nos pacientes da etnia japonesa, 1,8% nos pacientes de etnia asiática não-japoneses e 2,8% nos pacientes não-asiáticos. A mediana de tempo para início da DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 2,8 meses.

Suspenda o **TAGRISSO** e investigue imediatamente para DPI em todo paciente que apresentar início repentino e/ou piora não explicada de sintomas respiratórios que possam ser indicativos de DPI (por exemplo, dispneia, tosse e febre). Descontinue permanentemente **TAGRISSO** caso a DPI seja confirmada.

Eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson

Casos de eritema multiforme (EM) e síndrome de Stevens-Johnson (SJS) em associação com **TAGRISSO** têm sido incomum e raramente relatados, respectivamente.

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avisados sobre sinais e sintomas de EM e SJS. Se sinais e sintomas sugestivos de EM aparecerem, uma monitoração cuidadosa do paciente e a interrupção ou descontinuação de **TAGRISSO** deve ser considerada. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de SJS, o **TAGRISSO** deve ser interrompido ou descontinuado imediatamente.

Prolongamento do Intervalo QTc

Pacientes com anormalidades clinicamente importantes no ritmo e condução de acordo com a medição do eletrocardiograma de repouso (por exemplo, intervalo QTc maior que 470 msec) foram excluídos dos estudos clínicos.

Quando possível, evite o uso de **TAGRISSO** nos pacientes com síndrome de QT longo congênita (ver seção 9. Reações Adversas). Considere o monitoramento periódico com eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos

nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios eletrolíticos, ou naqueles que estão em uso de medicamentos que são conhecidos por prolongar o QTc. Suspenda **TAGRISSO** nos pacientes que desenvolverem um intervalo QTc maior do que 500 mseg em pelo menos dois ECGs separados até que o intervalo QTc seja menor do que 481 mseg ou recuperado até o basal se o intervalo QTc for maior ou igual a 481 mseg, e então, reinicie **TAGRISSO** em uma dose reduzida conforme descrito na Tabela 4 da seção Posologia e Modo de Usar. Descontinue permanentemente **TAGRISSO** nos pacientes que desenvolverem prolongamento do intervalo QTc em combinação com qualquer um dos seguintes sintomas: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, sinais/sintomas de arritmia grave.

Alterações na contratilidade cardíaca

Nos estudos clínicos, diminuição igual ou superior a 10 pontos percentuais e uma queda inferior a 50% da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) ocorreu em 3,9% (35/908) dos pacientes tratados com **TAGRISSO** que tiveram avaliação da FEVE na linha de base e pelo menos uma avaliação de acompanhamento. Com base nos dados disponíveis dos estudos clínicos, uma relação causal entre os efeitos nas alterações da contratilidade cardíaca e **TAGRISSO** não foi estabelecida. Nos pacientes com fatores de risco cardíaco e naqueles com condições que possam afetar a FEVE, o monitoramento cardíaco, incluindo uma avaliação da FEVE no início e durante o tratamento, deve ser considerado. Nos pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, o monitoramento cardíaco, incluindo avaliação da FEVE também deve ser considerado.

Os pacientes foram avaliados para FEVE na triagem e a cada 12 semanas subsequentemente.

Ceratite

Ceratite foi relatada em 0,7% (n = 8) dos 1142 pacientes tratados com **TAGRISSO** nos estudos FLAURA e AURA. Os pacientes que apresentarem sinais e sintomas agudos sugestivos de ceratite, como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, ou piora desses sinais, devem ser imediatamente encaminhados a um oftalmologista (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: **TAGRISSO** não influencia ou não influencia significativamente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Contraceção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar a gravidez enquanto estiverem recebendo **TAGRISO**. Os pacientes devem ser orientados a continuar o uso de contraceção efetiva pelos seguintes períodos de tempo após o término do tratamento com o **TAGRISO**: pelo menos 6 semanas para as mulheres e 4 meses para homens. Atualmente não se sabe se o osimertinibe pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais e, portanto, mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais devem usar também um método contraceptivo de barreira.

Gravidez

Não há dados ou há uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de **TAGRISO** em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver seção Dados de segurança pré-clínicos). Com base em seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, **TAGRISO** pode causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. A administração de osimertinibe a ratas prenhes foi associada com embriofetividade, crescimento fetal reduzido e morte neonatal em exposições semelhantes às que são esperadas em humanos (ver seção Dados de segurança pré-clínicos). O uso de **TAGRISO** não é recomendado durante a gravidez e por mulheres com potencial de engravidar que não estejam utilizando contraceptivos.

Amamentação

Não se sabe se **TAGRISO** ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Não há informações suficientes sobre a excreção de osimertinibe e seus metabólitos no leite de animais. No entanto, osimertinibe e seus metabólitos foram detectados em filhotes lactentes e foi associado a eventos adversos no crescimento e sobrevivência dos filhotes. O risco para crianças lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **TAGRISO**.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de **TAGRISSO** na fertilidade humana. Resultados de estudos animais mostraram que **TAGRISSO** tem efeitos nos órgãos reprodutivos de machos e fêmeas e poderia diminuir a fertilidade (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Atenção: este medicamento contém açúcar (147 mg/comprimidos de 40 mg e 295 mg/comprimidos de 80 mg), portanto, deve ser usado com cautela e a critério médico em pacientes portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outras drogas sobre osimertinibe

Indutores CYP3A: Em um estudo de farmacocinética clínica em pacientes, a AUC no estado de equilíbrio de osimertinibe foi reduzido em -78% (IC 90% -81, -76) quando coadministrado com rifampicina (600 mg diariamente por 21 dias). Do mesmo modo, a exposição do metabólito AZ5104 foi reduzida em -82% para a AUC e em -78% para C_{max}. Recomenda-se que o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A (por exemplo: fenitoína, rifampicina, carbamazepina) com **TAGRISSO** seja evitado. Indutores CYP3A4 moderados (por exemplo: bosentana, efavirenz, etravirina, modafinil) também podem reduzir a exposição ao osimertinibe e devem ser usados com cautela, ou evitados quando possível. Não há dados clínicos disponíveis para recomendar um ajuste de dose de **TAGRISSO**. O uso concomitante com Erva de São João é contraindicado (veja item 4. Contraindicações).

Efeito de osimertinibe sobre outras drogas

Substratos CYP3A: Em um estudo de farmacocinética clínica, a coadministração de **TAGRISSO** com sinvastatina (substrato sensível da CYP3A4) diminuiu a AUC e C_{max} da sinvastatina em -9% (IC 90% -23, 8) e -23% (IC 90% -37, -6), respectivamente. Essas alterações são pequenas e provavelmente não serão de relevância clínica. Interações de farmacocinética clínica com substratos da CYP3A4 são improváveis. Não foram estudadas outras interações enzimáticas reguladas pelo Receptor Pregnano X (PXR) além da interação com CYP3A4. Um risco de exposição reduzida a contraceptivos hormonais não pode ser excluído.

Substratos BCRP: Com base nos estudos in vitro, osimertinibe é um inibidor competitivo de transportadores BCRP. Em um estudo de farmacocinética clínica, a coadministração com rosuvastatina (substrato sensível de BCRP) aumentou a AUC e a C_{max} da rosuvastatina em 35% (IC 90% 15, 57) e em 72% (IC 90% 46,

103), respectivamente. Pacientes que tomam medicações concomitantes, com disposição dependente de BCRP e com índice terapêutico estreito, devem ser cuidadosamente acompanhados para sinais de mudança na tolerabilidade como resultado da maior exposição da medicação concomitante enquanto recebem **TAGRISSO**.

Em um estudo de farmacocinética clínica, a coadministração de **TAGRISSO** com fexofenadina (substrato PXP/P-gp) aumentou a AUC e Cmax da fexofenadina em 56% (IC 90% 35, 79) e 76% (IC 90% 49, 108) após uma dose única e 27% (IC 90% 11, 46) e 25% (IC 90% 6, 48) no estado de equilíbrio, respectivamente. Pacientes que tomam medicações concomitantes, com disposição dependente de P-gp e com índice terapêutico estreito (por exemplo: digoxina, dabigatrana, alisquireno), devem ser cuidadosamente acompanhados para sinais de mudança na tolerabilidade como resultado da maior exposição da medicação concomitante enquanto recebem **TAGRISSO** (veja item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TAGRISSO deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C a 30°C).

TAGRISSO tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TAGRISSO 40 mg é apresentado como um comprimido bege de 9 mm, redondo, biconvexo, gravado com “AZ” e “40” em um lado e sem gravação no lado oposto.

TAGRISSO 80 mg é apresentado como um comprimido bege, com dimensões de 7,25 x 14,5 mm, oval, biconvexo, gravado com “AZ” e “80” em um lado e sem gravação no lado oposto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **TAGRISSO** deve ser iniciado por um médico experiente no uso de terapias anticâncer.

Ao se considerar o uso de **TAGRISSO**, o status da mutação EGFR deve ser determinado em amostra do tumor ou de plasma mediante utilização de um teste validado (ver seção 5. Advertências e Precauções) para:

- Mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) (para tratamento de primeira linha)
- Mutação T790M (depois da progressão quando em uso de, ou após a terapia com EGFR TKI).

Posologia

A dose recomendada de **TAGRISSO** é de 80 mg de osimertinibe, uma vez ao dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Caso uma dose de **TAGRISSO** seja esquecida, esta deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. No entanto, se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, a dose esquecida não deve ser tomada e o paciente deve tomar a próxima dose no horário habitual.

Ajuste de dose

A interrupção da dose e/ou a redução da dose podem ser necessárias com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária a redução da dose, então a dose de **TAGRISSO** deve ser reduzida para 40 mg, uma vez ao dia. As orientações para redução da dose devido à toxicidade das reações adversas são fornecidas na Tabela 4.

Tabela 4. Recomendações de ajuste de dose para TAGRISSO

Órgão Alvo	Reação Adversa ^a	Modificação na Dose
<i>Pulmonar</i>	DPI/Pneumonite	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
<i>Cardíaco</i>	Intervalo QTc maior do que 500 mseg em pelo menos 2 ECGs separados	TAGRISSO deve ser suspenso até que o intervalo QTc seja inferior a 481 mseg ou recuperado para o basal se o QTc basal for maior ou igual a

		481 mseg, e então, reiniciado em uma dose reduzida (40 mg).
	Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia grave	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
<i>Outro</i>	Reação adversa de Grau 3 ou superior	TAGRISSO deve ser suspenso por até 3 semanas.
	Se a reação adversa de Grau 3 ou superior melhorar para Grau 0-2 após a suspensão do TAGRISSO por até 3 semanas	TAGRISSO pode ser reiniciado na mesma dose (80 mg) ou em uma dose menor (40 mg).
	Reação adversa de Grau 3 ou superior que não melhora para Grau 0-2 após a suspensão por até 3 semanas	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.

^aNota: A intensidade dos eventos adversos clínicos é classificada de acordo com a Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI) versão 4.0.

Populações especiais

Nenhum ajuste de dose é necessário devido à idade, peso corporal, sexo, etnia e condição do tabagismo do paciente (ver seção Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos e adolescentes

A segurança e a eficácia de **TAGRISSO** em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Idosos (>65 anos)

A análise da farmacocinética na população indicou que a idade não teve impacto na exposição ao osimertinibe e dessa forma, pode ser usado em adultos independentemente da idade.

Disfunção hepática

Com base em estudos clínicos, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com disfunção hepática leve (Child Pugh A) ou disfunção hepática moderada (Child Pugh B), Similarmente, com base na análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com disfunção hepática leve (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina total entre 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer valor de AST) ou disfunção hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 a 3,0 x LSN e qualquer valor de AST). A dose apropriada de **TAGRISSO** não foi estabelecida em pacientes com disfunção hepática grave (ver seção Propriedades farmacocinéticas).

Disfunção renal

Com base em estudos clínicos e análise da farmacocinética da população, nenhum ajuste de dose é necessário em paciente com disfunção renal leve, moderada ou grave. A segurança e eficácia de **TAGRISSO** não foram estabelecidas em pacientes com doença renal em estágio terminal [depuração de creatinina (ClCr) menor que 15 mL/min, calculado pela equação de Cockcroft e Gault] ou em diálise. Cuidados devem ser tomados quando pacientes com disfunção renal grave e em estágio terminal são tratados (ver seção Propriedades farmacocinéticas).

Modo de usar

TAGRISSO pode ser tomado com ou sem alimentos, no mesmo horário todos os dias.

Este medicamento destina-se ao uso oral. O comprimido deve ser engolido inteiro com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Se o paciente não for capaz de engolir o comprimido, ele deve primeiro ser dissolvido em 50 mL de água não gaseificada. O comprimido deve ser colocado na água, sem esmagar, agitado até a dispersão, e imediatamente ingerido. Um volume adicional de meio copo de água deve ser adicionado para garantir que nenhum resíduo permaneça no recipiente e então ingerido imediatamente. Nenhum outro líquido deve ser adicionado.

Caso seja necessária administração por sonda nasogástrica, o mesmo processo descrito acima deve ser seguido, mas com a utilização de volumes de 15 mL para a dispersão inicial e de 15 mL para enxágue dos resíduos. O volume resultante de 30 mL de líquido deve ser administrado de acordo com as instruções do fabricante da sonda naso-gástrica com enxágues apropriados com água. A dispersão e os resíduos devem ser administrados dentro de 30 minutos da adição dos comprimidos na água.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

Estudos em pacientes com CPNPC positivo para mutação EGFR

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a **TAGRISO** em 1142 pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células, positivo para mutação EGFR. Estes pacientes receberam **TAGRISO** em uma dose de 80 mg por dia em dois estudos randomizados de Fase 3 (FLAURA, primeira linha; AURA3, segunda linha apenas), dois estudos de Fase 2 de braço único (AURAex; AURA2, segunda ou mais linhas) e um estudo Fase 1 (AURA1, primeira ou mais linhas) (ver seção Propriedades Farmacodinâmicas).

A maior parte das reações adversas foi de grau 1 ou grau 2 em intensidade. As reações adversas ao medicamento (RAM) mais comumente relatadas foram diarreia (49%) e erupção cutânea (47%). Reações adversas de grau 3 e grau 4 com **TAGRISO** foram 9,7% e 0,9%, respectivamente. Nos pacientes tratados com **TAGRISO** 80 mg, uma vez ao dia, reduções na dose devido a reações adversas ocorreram em 2,1% dos pacientes. A descontinuação devido a reações adversas foi de 4.3%.

Lista tabulada de reações adversas

Na Tabela 5, as reações adversas, quando possível, foram atribuídas em categorias de frequência com base na incidência de relatos de eventos adversos comparáveis em um conjunto de dados agrupados de 1142 pacientes EGFR positivos, que receberam **TAGRISO** em dose de 80 mg por dia nos estudos FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA). Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na convenção CIOMS III e é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($> 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8. Reações adversas relatadas nos estudos FLAURA e AURA^a

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	Terminologia MedDRA	Descrição CIOMS/ Frequência geral (todos os graus de CTCAE^b)	Frequência de grau 3 ou superior do CTCAE
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Doença Pulmonar	Comum (3,9%) ^d	1,5%
	Intersticial ^c		
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito comum (49%)	1,2%
	Estomatite	Muito comum (20%)	0,2%
Afecções oculares	Ceratite ^e	Incomum (0,7%)	0,1%
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^f	Muito comum (47%)	0,9%
	Pele seca ^g	Muito comum (33%)	0,1%
	Paroníquia ^h	Muito comum (31%)	0,3%
	Prurido ⁱ	Muito comum (17%)	0,1%
	Eritema multiforme ^j	Incomum (0,35%)	0%
	Vasculite cutânea ^k	Incomum (0,26%)	
	Síndrome de Stevens-Johnson ^l	Rara (0,02%)	
Investigações	Prolongamento do Intervalo QTc ^m	Incomum (0,9%)	
(achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)	Número de plaquetas diminuído ⁿ	Muito comum (54%)	1,6%
	Leucócitos diminuídos ⁿ	Muito comum (68%)	1,5%
	Linfócitos diminuídos ⁿ	Muito comum (67%)	7,2%
	Neutrófilos diminuídos ⁿ	Muito comum (35%)	4,1%

^aDados são cumulativos dos estudos FLAURA e AURA (AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1); apenas os eventos dos pacientes que receberam pelo menos uma dose de **TAGRISO**, conforme seus tratamentos randomizados, estão sumarizados.

^b Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0.

^c Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^d 5 eventos grau 5 CTCAE (fatais) foram relatados.

^e Inclui casos relatados dentro dos termos agrupados: ceratite, ceratite puntata, erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea.

^f Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados para eventos adversas de erupção cutânea: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea folicular, eritema, foliculite, acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea pelo medicamento, erosão da pele.

^g Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: pele seca, fissuras na pele, xerose, eczema, xeroderma.

^h Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: distúrbios do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, infecção do leito ungueal, descoloração das unhas, pigmentação das unhas, distúrbio ungueal, toxicidade ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, formação de linhas no corpo ungueal, onicoclase (rotura das unhas), onicálgia, onicólise, onicomadese, onicomalácia, paroníquia.

ⁱ Inclui casos relatados dentro dos termos agrupados: prurido, prurido generalizado, prurido na pálpebra.

^j Quatro dos 1142 pacientes nos estudos AURA e FLAURA relataram eritema. Também foram recebidos relatos pós-comercialização de eritema multiforme, incluindo 7 relatos de um estudo de vigilância pós-comercialização (N = 3578).

^k Frequência estimada. O limite superior do IC 95% para o ponto estimado é de 3/1142 (0,26%).

^l Um evento reportado em estudo de pós-comercialização e frequência derivada dos estudos FLAURA e AURA e do estudo de pós-comercialização (N=4720).^m Representa a incidência de pacientes que tiveram um prolongamento QTcF > 500mseg.

ⁿ Representa a incidência de achados laboratoriais, não dos eventos adversos relatados.

Tabela 9. Reações adversas relatadas no estudo FLAURA^a

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO (N=279)		Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) (N=277)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo de preferência MedDRA				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Doença Pulmonar Intersticial ^c	3,9	1,1	2,2	1,4
Afecções oculares				
Ceratite ^d	0,4	0	1,4	0
Doenças gastrointestinais				
Diarreia ^e	58	2,2	57	2,5
Estomatite	29	0,7	20	0,4
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ^f	58	1,1	78	6,9
Pele seca ^g	36	0,4	36	1,1
Paroníquia ^h	35	0,4	33	0,7

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO (N=279)		Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) (N=277)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo de preferência MedDRA				
Prurido ⁱ	17	0,4	17	0
Investigações				
Prolongamento do Intervalo QTc ^j	1,1		0,7	
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)				
Número de plaquetas diminuído ^k	51	0,7	12	0,4
Leucócitos diminuídos ^k	72	0,4	31	0,4
Linfócitos diminuídos ^k	63	5,6	36	4,2
Neutrófilos diminuídos ^k	41	3,0	10	0

No FLAURA, a mediana da duração do tratamento do estudo foi 16,2 meses para pacientes no braço de **TAGRISSO** e 11,5 meses para os pacientes no braço do comparador EGFR TKI.

^a Apenas eventos para pacientes recebendo pelo menos uma dose de **TAGRISSO** como seu tratamento randomizado, estão sumarizados.

^b Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0.

^c Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^d Casos relatados dentro dos termos agrupados: ceratite, ceratite puntata, erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea.

^e 1 evento grau 5 CTCAE (fatal) foi relatado no braço do comparador EGFR TKI.

^f Casos relatados dentro dos termos agrupados para eventos adversas de erupção cutânea: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea folicular, eritema, foliculite, acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea pelo medicamento, erosão da pele.

^g Casos relatados dentro dos termos agrupados: pele seca, fissuras na pele, xerose, eczema, xeroderma.

^h Casos relatados dentro dos termos agrupados: distúrbios do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, infecção do leito ungueal, descoloração das unhas, pigmentação das unhas, distúrbio ungueal, toxicidade ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, formação de linhas no corpo ungueal, onicália, onicoclase (rotura das unhas), onicólise, onicomadese, onicomalácia, paroníquia.

ⁱ Casos relatados dentro dos termos agrupados: prurido, prurido generalizado, prurido na pálpebra.

^j Representa a incidência de pacientes que tiveram um prolongamento QTcF > 500mseg.

^k Representa a incidência de achados laboratoriais, não dos eventos adversos relatados.

Tabela 10. Reações adversas relatadas no estudo AURA3^a

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO Frequência geral (N=279)		Quimioterapia (pemetrexede/cisplatina ou pemetrexede/carboplatina) Frequência geral (N=136)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo de preferência MedDRA				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Doença Pulmonar Intersticial ^{c,d}	3,6	0,4	0,7	0,7
Afeções oculares				
Ceratite ^e	1,1	0	0,7	0
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	41	1,1	11	1,5
Estomatite	15	0	15	1,5
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ^f	34	0,7	5,9	0
Pele seca ^g	23	0	4,4	0
Paroníquia ^h	22	0	1,5	0
Prurido ⁱ	13	0	5,1	0
Investigações				
Prolongamento do Intervalo QTc ^j	1,4		0	
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)				
Número de plaquetas diminuído ^k	46	0,7	48	7,4
Número de leucócitos diminuído ^k	61	1,1	75	5,3
Número de neutrófilos diminuído ^k	27	2,2	49	12

^a Apenas os eventos dos pacientes que receberam pelo menos uma dose de **TAGRISSO** estão sumarizados.

^b Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0.

^c Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: doença pulmonar intersticial e pneumonite.

^d 1 evento grau 5 CTCAE (fatal) foi relatado.

^e Inclui casos relatados dentro dos termos agrupados: ceratite, ceratite puntata, defeitos no epitélio da córnea e erosão da córnea.

^f Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados para eventos adversas de erupção cutânea: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular, eritema, foliculite, acne, dermatite e dermatite acneiforme.

^g Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: pele seca, fissuras na pele, xerose, eczema.

^h Inclui os casos relatados dentro dos termos agrupados: distúrbios ungueais, distúrbios do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, fragilidade do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, formação de linhas no corpo ungueal, onicocalgia, onicoclase (rotura das unhas), onicolise, onicomadese, paroníquia.

ⁱ Inclui casos relatados dentro dos termos agrupados: prurido, prurido generalizado, prurido na pálpebra.

^j Representa a incidência de pacientes que tiveram um prolongamento QTcF > 500mseg.

^k Representa a incidência de achados laboratoriais, não dos eventos adversos relatados.

Os achados de segurança nos estudos de Fase 2, braço único, AURAex e AURA2 foram geralmente consistentes com àqueles observados no braço de **TAGRISSO** do estudo AURA3. Nenhuma toxicidade adicional ou inesperada foi observada e os eventos adversos foram alinhados em tipo, gravidade e frequência.

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos hematológicos

Reduções precoces na contagem laboratorial mediana de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas foram observadas nos pacientes tratados com **TAGRISSO**, as quais posteriormente se estabilizaram e se mantiveram acima do limite inferior normal. Eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia e trombocitopenia foram reportados, a maioria de gravidade leve ou moderada e não levou a interrupções de dose.

Prolongamento do intervalo QTc

Dos 1142 pacientes dos estudos FLAURA e AURA tratados com **TAGRISSO** 80 mg, verificou-se que 0,9% dos pacientes (n = 10) tinham um QTc maior do que 500 msec e 3,6% dos pacientes (n = 41) apresentavam um aumento em relação ao QTc basal superior a 60 mseg. Uma análise farmacocinética com **TAGRISSO** previu um aumento dependente da concentração no prolongamento do intervalo QTc. Não foram relatados eventos de arritmia relacionados ao QTc nos estudos AURA (ver seções 5. Advertências e Precauções e Propriedades Farmacodinâmicas).

Populações especiais

Idosos

Nos estudos FLAURA e AURA (N=1142), 43% dos pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 13% tinham 75 anos de idade e mais. Comparado com os pacientes mais jovens (< 65), mais pacientes ≥ 65 anos relataram reações adversas que levaram às modificações no medicamento em estudo (interrupções ou reduções) (13,4%

versus 7,6%%). Os tipos de reações adversas relatadas foram semelhantes independentemente da idade. Pacientes mais velhos relataram mais reações adversas de Grau 3 ou superior comparado com os pacientes mais jovens (13,4% versus 9,3%). Nenhuma diferença geral na eficácia foi observada entre esses pacientes e os pacientes mais jovens. Um padrão consistente na segurança e nos resultados de eficácia foi observado na análise dos estudos AURA Fase 2.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos de **TAGRISSO**, um número limitado de pacientes foi tratado com doses diárias de até 240 mg sem toxicidades limitantes de dose. Nestes estudos, pacientes que foram tratados com **TAGRISSO** em doses diárias de 160 mg e 240 mg, apresentaram um aumento na frequência e gravidade de algumas reações adversas típicas de EGFR-induzido (primariamente diarreia e erupção cutânea) em comparação à dose de 80 mg.

Não há um tratamento específico em caso de superdosagem de **TAGRISSO**. Os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e devem tratar de forma sintomática.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0254

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia



Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

TAG012a

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/08/2020

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

