

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TAGRISSO ® 40 mg (Osimertinib )
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	40 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-156-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de noviembre de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Osimertinib (eq. a 95,4 mg de mesilato de osimertinib)	40,0 mg
Manitol	147 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con mutación positiva de EGFR

TAGRISSO está indicado como terapia adyuvante luego de la resección de tumor en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 o mutaciones del exon 21 L858R en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), [consulte Dosis y administración].

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR

TAGRISSO está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico NSCLC cuyos tumores presentan deleciones en el exón 19 o mutaciones en el exón 21 L858R en el EGFR, [consulte Dosis y administración].

Tratamiento de primera línea del NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR

TAGRISSE en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones L858R en el exón 21, [consulte Dosis y administración)].

NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR T790M tratado previamente

TAGRISSE está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico y mutación positiva de EGFR T790M, cuya enfermedad ha progresado durante o después de terapia con inhibidor de tirosina quinasa (TKI) de EGFR [consulte Dosis y administración].

**Contraindicaciones:**

Ninguna.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis ocurrió en el 4% de los 1813 pacientes tratados con TAGRISSE; 0,4% de los casos fueron mortales.

En el estudio FLAURA2, se produjo EPI/neumonitis en el 3,3% de los 276 pacientes que recibieron TAGRISSE en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino; el 0,4% de los casos fueron mortales.

Debe suspenderse TAGRISSE e investigar inmediatamente la posibilidad de EPI en pacientes que presenten deterioro de los síntomas respiratorios que pudieran ser indicativos de EPI (p.ej., disnea, tos y fiebre). Debe discontinuarse TAGRISSE de forma permanente en caso de confirmarse la EPI/neumonitis. [Consulte Dosis y administración y Reacciones adversas].

Prolongación del intervalo QTc.

La prolongación del intervalo QT corregido (QTc) según la frecuencia cardíaca ocurre en pacientes tratados con TAGRISSE. De los 1813 pacientes tratados con monoterapia con TAGRISSE en ensayos clínicos, 1,1% presentó un QTc > 500 mseg, y el 4,3% de los pacientes tuvo un aumento desde el QTc basal > 60 mseg. [Consulte Farmacología clínica]. De los 276 pacientes tratados con TAGRISSE en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en el estudio FLAURA2, se encontró que el 1,8 % tenía un QTc >500 ms y el 10,5 % de los pacientes tuvo un aumento del QTc >60 ms con respecto al valor inicial.

No se reportaron arritmias relacionadas con QTc.

Los ensayos clínicos de TAGRISSE no reclutaron a pacientes con QTc basal de > 470 mseg. Debe realizarse un monitoreo periódico con ECG y electrolitos en pacientes con síndrome congénito de QTc prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías en los electrolitos, o en quienes estaban tomando medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo de QTc. Debe discontinuarse TAGRISSE de forma permanente en pacientes que desarrollan la prolongación del intervalo QTc con señales/síntomas de arritmia que pone en riesgo la vida [consulte Dosificación y administración].

Miocardopatía

En los ensayos clínicos ocurrió miocardiopatía (definido como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar o fracción de eyección reducida) en el 3.8% de los 1813 pacientes tratados con TAGRISSO; el 0,1% de los casos de miocardiopatía fueron fatales.

En el estudio FLAURA2, se produjo miocardiopatía en el 9% de los 276 pacientes que recibieron TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino; el 1,1% de los casos de miocardiopatía fueron mortales.

Una caída en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\geq 10$  puntos porcentuales desde basal y a menos del 50% de FEVI ocurrió en el 4,2% de los 1557 pacientes que tenían análisis de FEVI basal y al menos un análisis de seguimiento. En el estudio ADAURA, el 1,5% (5/325) de los pacientes tratados con TAGRISSO experimentaron disminuciones de FEVI superiores o iguales a 10 puntos porcentuales y una caída a menos del 50%. En el estudio FLAURA2, el 8% (21/262) de los pacientes tratados con TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, a los que se realizó una evaluación inicial y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI, experimentaron disminuciones de la FEVI superiores o iguales a 10 puntos porcentuales y un descenso a menos del 50%.

Para pacientes que recibirán TAGRISSO en monoterapia, debe realizarse monitoreo cardíaco, incluyendo análisis de la FEVI en basal y durante el tratamiento, en pacientes con factores de riesgo cardíaco.

Para los pacientes que van a recibir TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, realizar monitorización cardíaca, incluyendo evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento, en todos los pacientes.

Debe analizarse la FEVI en pacientes que desarrollan señales o síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento. En el caso de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, debe discontinuarse TAGRISSO de forma permanente [consulte Dosis y administración].

#### Queratitis

La queratitis se reportó en el 0,6% de los 1813 pacientes tratados con monoterapia con TAGRISSO en ensayos clínicos. Refiera inmediatamente a un oftalmólogo a pacientes con señales y síntomas que sugieran la presencia de queratitis (como por ejemplo inflamación de los ojos, lagrimeo, fotosensibilidad, visión borrosa, dolor en los ojos y/o ojos rojos).

#### Eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

Se han reportado casos poscomercialización relacionados con eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en pacientes que recibían TAGRISSO [consulte Experiencia poscomercialización]. Debe suspenderse TAGRISSO en caso de sospecharse EMM, SJS o TEN y discontinuarse de forma permanente en caso de confirmarse.

#### Vasculitis cutánea

Se han reportado casos poscomercialización de vasculitis cutánea que incluyen vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticarial y vasculitis IgA en pacientes que reciben TAGRISSO [consulte Experiencia poscomercialización]. Debe suspenderse TAGRISSO en caso de sospecharse vasculitis cutánea, realizar evaluaciones para determinar compromiso sistémico, y

considerarse la consulta a un dermatólogo. En caso de que no pueda identificarse otra etiología, debe discontinuarse TAGRISSO de forma permanente con base en su gravedad.

#### Anemia Aplásica

Se ha notificado anemia aplásica en pacientes tratados con TAGRISSO en ensayos clínicos (0,06 % de 1813) y posterior a la comercialización [consulte Experiencia poscomercialización (6.2)]. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Informar a los pacientes de los signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre nueva o persistente, hematomas, sangrado y palidez. Si se sospecha anemia aplásica, suspenda TAGRISSO y obtenga una consulta para examen de hematología. Si se confirma la anemia aplásica, suspenda permanentemente TAGRISSO [consulte Posología y Administración].

Realice hemograma completo con diferencial antes de iniciar TAGRISSO, periódicamente durante todo el tratamiento, y con más frecuencia si está indicado.

#### Toxicidad embriofetal

Con base en datos provenientes de estudios con animales y su mecanismo de acción, TAGRISSO puede causar daño fetal cuando se administra en una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, osimertinib causó pérdida fetal post-implantación cuando se administró durante el desarrollo inicial a una exposición de dosis 1.5 veces la exposición a la dosis clínica recomendada. Cuando los machos fueron tratados antes del apareamiento con hembras no tratadas, hubo un aumento en la pérdida embrionaria preimplantación a exposición plasmáticas de aproximadamente 0.5 veces las observadas a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día. Debe verificarse el estado del embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar TAGRISSO. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TAGRISSO y durante 6 semanas después de la dosis final. Advierta a los hombres con parejas femeninas que tengan capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante 4 meses después de la dosis final [consulte Uso en poblaciones específicas].

#### **Efectos indeseables:**

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [consulte Advertencias y precauciones]

Prolongación del intervalo QTc [consulte Advertencias y precauciones]

Miocardiopatía [consulte Advertencias y precauciones]

Queratitis [consulte Advertencias y precauciones]

Eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) [consulte Advertencias y precauciones]

Vasculitis cutánea [consulte Advertencias y precauciones]

Anemia aplásica [consulte Advertencias y precauciones]

#### Experiencia en ensayos clínicos

En virtud de que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse

directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a TAGRISSO en 1813 pacientes con NSCLC con mutación positiva de EGFR que recibieron monoterapia con TAGRISSO a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día en cuatro ensayos aleatorizados y controlados [ADAURA (n=337), FLAURA (n=338), FLAURA2 (grupo de monoterapia; n=275) y AURA3 (n=279)], dos ensayos de un solo brazo [Extensión del AURA (n=201) y AURA2 (n=210)], y un estudio de hallazgo de dosis, AURA1 (n=173) [consulte Advertencias y Precauciones]. Entre los 1813 pacientes que recibieron monoterapia con TAGRISSO, el 82% estuvo expuesto durante 6 meses o más tiempo y el 67% estuvo expuesto por un plazo mayor a un año. En esta población agrupada de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los 1813 pacientes que recibieron monoterapia con TAGRISSO fueron diarrea (47%), sarpullido (46%), dolor musculoesquelético (38%), toxicidad ungueal (34%), piel seca (32%), estomatitis (24%) y fatiga (21%). Las anomalías más frecuentes en exámenes de laboratorio en el  $\geq 20\%$  de los 1813 pacientes que recibieron monoterapia con TAGRISSO fueron leucopenia (65%), linfopenia (64%), trombocitopenia (53%), anemia (52%), y neutropenia (36%).

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO (80 mg diariamente) en 337 pacientes con NSCLC resecable con mutación positiva de EGFR, y 833 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de EGFR en cuatro ensayos aleatorizados y controlados [ADAURA (n=337), FLAURA (n=279), FLAURA2 (grupo de monoterapia; n=275) and AURA3 (n=279)]. Los datos también reflejan la exposición a TAGRISSO a la dosis recomendada de 80 mg diarios administrada en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en 276 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con Mutación Positiva de EGFR en un ensayo controlado aleatorizado [FLAURA2 (n=276)]. Los pacientes con historia de enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad intersticial inducida por fármaco o neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroides, arritmia grave o intervalo basal de QTc superior a 470 mseg en electrocardiograma fueron excluidos del reclutamiento en estos estudios.

#### Tratamiento adyuvante del NSCLC con mutación positiva de EGFR - Monoterapia

La seguridad de TAGRISSO se evaluó en el ADAURA, un ensayo aleatorizado, con doble cegamiento y controlado por placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC positivo a deleciones del exón 19 o mutación del exón 21 L858R en EGFR que tuvieron una resección tumoral completa con o sin quimioterapia adyuvante previa. Para el momento del análisis de DFS, la mediana de duración de la exposición a TAGRISSO fue de 22.5 meses.

Se reportaron reacciones adversas graves en el 16% de los pacientes tratados con TAGRISSO. La reacción adversa grave más frecuente ( $\geq 1\%$ ) fue neumonía (1,5%). Las reacciones adversas que llevaron a reducciones de dosis ocurrieron en el 9% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducciones o interrupciones de dosis fueron diarrea (4,5%), estomatitis (3,9%), toxicidad ungueal (1,8%) y sarpullido (1,8%). Las reacciones adversas que llevaron a una discontinuación permanente ocurrieron en el 11% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a una discontinuación de TAGRISSO fueron la enfermedad pulmonar intersticial (2,7%) y el sarpullido (1,2%).

Las Tablas 3 y 4 resumen las reacciones adversas frecuentes y las anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en el ADAURA.

Tabla 3. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO en el ADAURA<sup>ββ</sup>

Reacción adversa	TAGRISSO (N=337)		PLACEBO (N=343)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior <sup>†</sup> (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o superior <sup>†</sup> (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea*	47	2.4	20	0.3
Reacción adversa	TAGRISSO (N=337)		PLACEBO (N=343)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior <sup>†</sup> (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o superior <sup>†</sup> (%)
Estomatitis <sup>‡</sup>	32	1.8	7	0
Dolor abdominal**	12	0.3	7	0
<b>Trastornos de la piel</b>				
Sarpullido <sup>§</sup>	40	0.6	19	0
Toxicidad ungueal <sup>¶</sup>	37	0.9	3.8	0
Piel seca <sup>§§</sup>	29	0.3	7	0
Prurito <sup>#</sup>	19	0	9	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Tos <sup>b</sup>	19	0	19	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>††</sup>	18	0.3	25	0.3
<b>Infección y trastornos de infestación</b>				
Nasofaringitis	14	0	10	0
Infección del tracto respiratorio superior	13	0.6	10	0

Infección del tracto urinario <sup>¶¶</sup>	10	0.3	7	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>7</sup>	13	0.6	9	0.3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>##</sup>	10	0	9	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Pérdida del apetito	13	0.6	3.8	0

<sup>ββ</sup>NCI CTCAE v4.0.

†Todos los eventos fueron grado 3.

\*Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, enteritis.

‡Incluye úlcera aftosa, queilitis, ulceración gingival, glositis, ulceración de la lengua, estomatitis y ulceración de la boca.

\*\*Incluye molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias epigástricas, dolor hepático.

§Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, sarpullido papular, sarpullido pustular, sarpullido prurítico, sarpullido vesicular, sarpullido folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bulosa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción por medicamento, eczema, eczema asteatótico, liquen plano erosión en la piel, pústula.

¶Incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, trastorno en las uñas, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, rebordes en las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

§§Incluye piel seca, fisuras en la piel, xerosis, eczema, xeroderma.

#Incluye prurito, prurito generalizado, prurito en los párpados.

‡ Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos en las vías aéreas respiratorias superiores

†† Incluye artralgia, artritis, dolor en la espalda, dolor en los huesos, dolor musculoesquelético en el tórax, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor no cardíaco en el tórax, dolor en las extremidades, y dolor de columna.

¶¶Incluye cistitis, infección del tracto urinario, e infección bacteriana del tracto urinario.

<sup>7</sup>Incluye astenia, fatiga.

<sup>##</sup>Incluye mareo, vértigo, y vértigo posicional

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el ADAURA que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían TAGRISSO fueron Alopecia (6%), Epistaxis (6%), enfermedad pulmonar intersticial (3%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1,8%), hiperpigmentación cutánea (1,8%), urticaria (1,5%), queratitis (0,6%), Prolongación del intervalo QTc (0,6%) y

eritema multiforme (0,3%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación de QTcF >500mseg.

Tabla 4. Anomalías en exámenes de laboratorio que se agravan desde basal en  $\geq 20\%$  de los pacientes en el ADAURA

Anomalía en exámenes de laboratorio <sup>*,†</sup>	TAGRISSO (N=337)		PLACEBO (N=343)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Leucopenia	54	0	25	0
Trombocitopenia	47	0	7	0.3
Linfopenia	44	3.4	14	0.9
Anemia	30	0	12	0.3
Neutropenia	26	0.6	10	0.3
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	25	2.3	30	0.9
Hipermagnesemia	24	1.3	14	1.5
Hiponatremia	20	1.8	16	1.5

\*NCI CTCAE v4.0

†Con base en el número de pacientes con datos de laboratorio de seguimiento disponibles

Las anomalías en exámenes de laboratorio en el ADAURA que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían TAGRISSO fue el aumento en la creatinina sanguínea (10%).

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación positiva del EGFR sin tratamiento previo - Monoterapia

La seguridad de TAGRISSO se evaluó en el FLAURA, un ensayo multicéntrico internacional con doble cegamiento, aleatorizado (1:1) y con control activo realizado en 556 pacientes con NSCLC irsecable o metastásico y positivos a delección del exón 19 o mutación del exón 21 L858R en el EGFR que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. La mediana de duración de exposición a TAGRISSO fue de 16.2 meses.

Se reportaron reacciones adversas graves en el 4% de los pacientes tratados con TAGRISSO; las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) fueron neumonía (2,9%), EPI/neumonitis (2,1%) y embolia pulmonar (1,8%). Ocurrieron reducciones de dosis en el 2,9% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a

reducciones o interrupciones de dosis fueron la prolongación del intervalo QT analizada por ECG (4,3%), diarrea (2,5%), y linfopenia (1,1%). Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a discontinuación permanente en el 13% de los pacientes tratados con TAGRISSO. La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación de TAGRISSO fue EPI/neumonitis (3,9%).

Las Tablas 5 y 6 resumen las reacciones adversas frecuentes y anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en el FLAURA.

Tabla 5. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO en el FLAURA\*

Reacción adversa	TAGRISSO (N=279)		Comparador de TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>†</sup>	58	2.2	57	2.5
Estomatitis <sup>‡</sup>	32	0.7	22	1.1
Náuseas	14	0	19	0
Estreñimiento	15	0	13	0
Vómitos	11	0	11	1.4
<b>Trastornos en la piel</b>				
Sarpullido <sup>‡</sup>	58	1.1	78	7
Piel seca <sup>§</sup>	36	0.4	36	1.1
Toxicidad ungueal <sup>¶</sup>	35	0.4	33	0.7
Prurito <sup>#</sup>	17	0.4	17	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>b</sup>	21	1.4	15	1.4
Pirexia	10	0	4	0.4
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Pérdida del apetito	20	2.5	19	1.8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				

Tos	17	0	15	0.4
Disnea	13	0.4	7	1.4
<b>Trastornos neurológicos</b>				
Cefalea	12	0.4	7	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Intervalo QT prolongado <sup>β</sup>	10	2.2	4	0.7
<b>Reacción adversa</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>		<b>Comparador de TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)</b>	
	<b>Cualquier Grado (%)</b>	<b>Grado 3 o superior (%)</b>	<b>Cualquier Grado (%)</b>	<b>Grado 3 o superior (%)</b>
<b>Infección y trastornos de infestación</b>				
Infección en el tracto respiratorio superior	10	0	7	0

\*NCI CTCAE v4.0

†Se reportó un evento grado 5 (fatal) (diarrea) para el comparador de TKI de EGFR.

‡Incluye estomatitis y ulceración en la boca.

‡Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, sarpullido papular, sarpullido pustular, sarpullido prurítico, sarpullido vesicular, sarpullido folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por medicamento, erosión en la piel, pústula.

§Incluye piel seca, fisuras en la piel, xerosis, eczema, xeroderma.

¶Incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, trastorno en las uñas, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, rebordes en las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

# Incluye prurito, prurito generalizado, prurito en los párpados.

‡ Incluye fatiga, astenia.

βIncluye intervalo QT prolongado, reportado como reacción adversa.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el FLAURA que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían TAGRISSO fueron alopecia (7%), epistaxis (6%), enfermedad pulmonar intersticial (3,9%), urticaria (2.2%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1,4%), prolongación del intervalo QTc (1,1%), queratitis (0,4%), e hiperpigmentación cutánea (0,4%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500mseg.

Tabla 6. Anomalías en exámenes de laboratorio que se deterioraron desde basal en  $\geq 20\%$  de los pacientes en el FLAURA

Anomalía en exámenes de laboratorio <sup>*, †</sup>	TAGRISSO (N=279)		Comparador con TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	63	6	36	4.2
Anemia	59	0.7	47	0.4
Trombocitopenia	51	0.7	12	0.4
Neutropenia	41	3	10	0
<b>Química</b>				
Hiperglucemia <sup>‡</sup>	37	0	31	0.5
Hipermagnesemia	30	0.7	11	0.4
Hiponatremia	26	1.1	27	1.5
Aumento de AST	22	1.1	43	4.1
Aumento de ALT	21	0.7	52	8
Hipocalcemia	16	0.4	22	1.1
Hiperbilirubinemia	14	0	29	1.1

\* NCI CTCAE v4.0

† Cada incidencia de prueba, salvo por lo que respecta a la hiperglucemia, se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio (rango de TAGRISSO: 267 - 273 y rango del comparador de TKI de EGFR: 256 - 268)

‡ La hiperglucemia se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio: TAGRISSO (179) y comparador de EGFR (191)

Las anomalías en exámenes de laboratorio clínicamente relevantes en el FLAURA que ocurrieron en  $< 20\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO consistieron en un aumento en la creatinina en la sangre (9%).

**Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de EGFR no tratado previamente - TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino**

La seguridad de TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se evaluó en FLAURA2, un ensayo internacional multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado activamente realizado en 557 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con delección del exón 19 del EGFR o mutación del exón 21 L858R positiva que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. La mediana de la duración de la exposición a TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino fue de 22,3 meses y la mediana de la duración de la exposición a TAGRISSO en monoterapia fue de 19,3 meses.

Se notificaron reacciones adversas graves en el 38% de los pacientes tratados con TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino; las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$ ) en el brazo de combinación fueron anemia (3,3%), COVID-19 (2,5%), neumonía (2,5%), neutropenia febril (2,2%), trombocitopenia (2,2%) y embolia pulmonar (2,2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7% de los pacientes que recibieron TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, incluyendo embolia pulmonar (1,1%), neumonía (1,1%) y cardiomiopatía (1,1%).

Las interrupciones de la dosis de TAGRISSO, cuando se administra con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, debido a una reacción adversa se produjeron en el 44% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron anemia (4,7%), neutropenia (4,3%), diarrea (3,6%), neutropenia febril (3,3%) y trombocitopenia (2,9%).

La interrupción permanente de TAGRISSO cuando se administra en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino debido a una reacción adversa se produjo en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de TAGRISSO en  $\geq 1\%$  de los pacientes incluyeron EPI/neumonitis (2,9%), neumonía (1,4%) y disminución de la fracción de eyección (1,1%).

En el 10% de los pacientes tratados con TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis de TAGRISSO. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a una reducción de la dosis de TAGRISSO en el brazo de combinación en  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron diarrea (1,1%) y sarpullido cutáneo (1,1%).

En las Tablas 7 y 8 se resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio frecuentes que se produjeron en FLAURA2.

Tabla 7. Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron TAGRISSO en FLAURA2\*.

Reacción Adversa	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)

Reacción Adversa	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	43	2.9	41	0.4
Estomatitis†	31	0.4	21	0.4
<b>Trastornos Cutáneos</b>				
Sarpullido‡	49	2.5	44	1.5
Toxicidad ungueal¶	27	0.7	32	0.4
Piel seca§	24	0	31	0
Prurito#	8	0	11	0

\*NCI CTCAE v5.0

†Incluye estomatitis y ulceración bucal.

‡Incluye sarpullido cutáneo, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido pustuloso, sarpullido pruriginoso, sarpullido vesicular, sarpullido folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por medicamento, erosión cutánea, pústula.

¶Incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

§Incluye piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xerodermia.

#Incluye prurito, prurito palpebral.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en FLAURA2 en <10% de los pacientes que recibieron TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino fueron alopecia (9%), epistaxis (7%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (5%), enfermedad pulmonar intersticial (3.3%), hiperpigmentación cutánea (2,5%), prolongación del intervalo QTc (1,8%), eritema multiforme (1,4%), urticaria (1,4%) y queratitis (0,7%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que presentaron una prolongación QTcF >500 mseg.

Tabla 8. Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio en ≥20% de los pacientes de FLAURA2\*†

Anomalía de Laboratorio <sup>‡</sup>	TAGRISSO con Pemetrexed y Quimioterapia Basada en Platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Leucopenia	88	20	53	3.3
Trombocitopenia	85	16	44	1.8
Neutropenia	85	36	40	4.7
Linfopenia	78	16	55	7
<b>Química</b>				
Aumento de la creatinina en sangre	22	0.4	8	0

\*NCI CTCAE v5.0

†Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado CTCAE.

‡La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían tanto de la medición basal como de al menos una medición de laboratorio durante el estudio (brazo de TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino: 275 y brazo de TAGRISSO en monoterapia: 275).

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación positiva de EGFR T790M y con tratamiento previo - Monoterapia

La seguridad de TAGRISSO se evaluó en el AURA3, un ensayo multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado (2:1) y controlado realizado en 419 pacientes con NSCLC irresecable o metastásico con mutación positiva de EGFR T790M que tuvieron enfermedad progresiva luego de tratamiento en primera línea con TKI de EGFR. Un total de 279 pacientes recibieron TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día hasta intolerancia a la terapia, progresión de la enfermedad, o determinación del investigador de que el paciente ya no se estaba beneficiando del tratamiento. Un total de 136 pacientes recibieron pemetrexed más carboplatino o cisplatino cada tres semanas hasta por 6 ciclos; los pacientes sin progresión de la enfermedad luego de 4 ciclos de quimioterapia podían continuar el mantenimiento con pemetrexed hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o determinación del investigador de que el paciente ya no se estaba beneficiando del tratamiento. Se evaluó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) al momento de la exploración y cada 12 semanas. La mediana de duración del tratamiento fue de 8.1 meses para pacientes tratados con TAGRISSO y de 4.2 meses para pacientes tratados con quimioterapia. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 62 años, edad menor a 65 (58%), mujeres (64%), asiáticos (65%), personas que nunca habían fumado (68%), y ECOG PS igual a 0 o 1 (100%).

Se reportaron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes tratados con TAGRISSO y en el 26% en el grupo con quimioterapia. No se reportó ninguna reacción adversa grave en el 2% o más de los pacientes tratados con TAGRISSO. Un paciente (0,4%) tratado con TAGRISSO experimentó una reacción adversa fatal (EPI/neumonitis).

Ocurrieron reducciones de dosis en el 2,9% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducciones o interrupciones de dosis fueron la prolongación del intervalo QT según lo analizado por ECG (1,8%), neutropenia (1,1%) y diarrea (1,1%). Las reacciones adversas que condujeron a una discontinuación permanente de TAGRISSO ocurrieron en el 7% de los pacientes tratados con TAGRISSO. La reacción adversa más frecuente que condujo a una discontinuación con TAGRISSO fue la EPI/neumonitis (3%).

Las Tablas 9 y 10 resumen las reacciones adversas frecuentes y anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en pacientes tratados con TAGRISSO en el AURA3.

Tabla 9. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO en el AURA3\*

Reacción adversa	TAGRISSO (N=279)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=136)	
	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grado 3/4 <sup>†</sup> (%)	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grado 3/4 <sup>†</sup> (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Náuseas	16	0.7	49	3.7
Estomatitis <sup>ll</sup>	19	0	15	1.5
Estreñimiento	14	0	35	0
Vómitos	11	0.4	20	2.2
<b>Trastornos en la piel</b>				
Sarpullido <sup>‡</sup>	34	0.7	6	0
Piel seca <sup>§</sup>	23	0	4.4	0
Toxicidad en las uñas <sup>¶</sup>	22	0	1.5	0
Prurito <sup>#</sup>	13	0	5	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>				
Fatiga <sup>Ⓟ</sup>	22	1.8	40	5.1
<b>Trastornos en el metabolismo y en la nutrición</b>				
Pérdida del apetito	18	1.1	36	2.9
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				

Tos	17	0	14	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	10	0.4	9	0.7

\*NCI CTCAE v4.0.

†No se reportaron eventos grado 4.

‡Incluye estomatitis y ulceración de la boca

‡Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, sarpullido papular, sarpullido pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústula.

§ Incluye piel seca, eczema, fisuras en la piel, xerosis.

¶Incluye trastornos en las uñas, trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, blandura del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastornos en las uñas, distrofia ungueal, infección ungueal, rebordes en las uñas, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia

#Incluye prurito, prurito generalizado, prurito en los párpados.

‡ Incluye fatiga, astenia.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el AURA3 que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían TAGRISSO fueron epistaxis (5%), enfermedad pulmonar intersticial (3,9%), alopecia (3,6%), urticaria (2,9%) síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1,8%), prolongación del intervalo QTc (1,4%), queratitis (1,1%), eritema multiforme (0,7%), e hiperpigmentación cutánea (0,4%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF >500mseg.

Tabla 10. Anomalías en exámenes de laboratorio que se deterioraron desde basal en ≥20% de los pacientes en el AURA3

Anomalía en exámenes de laboratorio* †	TAGRISSO (N=279)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=131)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	43	0	79	3.1
Linfopenia	63	8	61	10

Trombocitopenia	46	0.7	48	7
Neutropenia	27	2.2	49	12
<b>Química</b>				
Hipermagnesemia <sup>†</sup>	27	1.8	9	1.5
Hiponatremia <sup>†</sup>	26	2.2	36	1.5
Hiper glucemia <sup>‡</sup>	20	0	NA	NA
Hipocalcemia <sup>†</sup>	9	1.4	18	1.5

NA=no aplicable

\*NCI CTCAE v4.0

† Cada incidencia de prueba, salvo por lo que respecta a la hiperglucemia, se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio (TAGRISSO 279, comparador 131 con quimioterapia).

‡ La hiperglucemia se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio (TAGRISSO 270, quimioterapia 5; glucosa en ayunas no fue un requerimiento del protocolo para pacientes en el brazo con quimioterapia).

Las anomalías en laboratorio clínicamente relevantes en el AURA3 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibieron TAGRISSO consistieron en el aumento de la creatinina en la sangre (7%).

Otra experiencia en ensayos clínicos

Se ha informado la siguiente reacción adversa después de la administración de TAGRISSO: aumento de la creatinofosfoquinasa en sangre.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posaprobación de TAGRISSO. En virtud de que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Piel y tejido subcutáneo: eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), vasculitis cutánea y eritema discrómico perstans.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia aplásica.

### **Posología y modo de administración:**

Evaluación y pruebas recomendadas antes de iniciar TAGRISSO

Monoterapia con TAGRISSO

Antes de iniciar la monoterapia con TAGRISSO en pacientes con factores de riesgo cardíaco, realice una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la fracción de eyección ventricular

izquierda (FEVI) [ver Advertencias y precauciones].

Antes de iniciar el tratamiento con TAGRISSO, realice un hemograma completo con fórmula leucocitaria [ver Advertencias y precauciones)].

#### TAGRISSO en Combinación con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino

Antes de iniciar TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, realice una monitorización cardíaca en todos los pacientes, incluida la evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) [ver Advertencias y precauciones].

Antes de iniciar TAGRISSO, realice un hemograma completo con fórmula leucocitaria [ver Advertencias y precauciones)].

#### Selección de pacientes

##### Tratamiento Adyuvante del NSCLC con Mutación Positiva de EGFR

Pacientes selectos con tumores resecables para el tratamiento adyuvante de NSCLC con TAGRISSO con base en la presencia de las deleciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en EGFR en especímenes tumorales [consulte Estudios clínicos].

##### Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico con Mutación Positiva de EGFR

Pacientes selectos para el tratamiento en primera línea del NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de EGFR con TAGRISSO con base en la presencia de deleciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en EGFR en especímenes de tumor o plasma [consulte Estudios clínicos]. En caso de no detectarse estas mutaciones en un espécimen de plasma, debe realizarse prueba sobre tejido tumoral en caso de ser posible.

##### Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Localmente Avanzado o Metastásico con Mutación Positiva de EGFR

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento de primera línea del NSCLC localmente avanzado o metastásico EGFR-positivo con TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, en función de la presencia de deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones del exón 21 L858R en muestras tumorales o plasmáticas [véase Estudios clínicos ]. Si no se detectan estas mutaciones en una muestra de plasma, analice el tejido tumoral si es factible.

##### NSCLC Metastásico con Mutación EGFR Positiva de T790M Tratado Previamente

Pacientes selectos para el tratamiento de NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR T790M con TAGRISSO luego de progresión durante o después de la terapia con TKI de EGFR con base en la presencia de una mutación de EGFR T790M en especímenes de tumor o plasma [consulte Estudios clínicos ]. Se recomienda la prueba sobre la presencia de la mutación T790M en especímenes de plasma únicamente en pacientes para quienes no pudo obtenerse una biopsia de tumor. En caso de que esta mutación no sea detectada en un espécimen de plasma, debe reevaluarse la viabilidad de biopsia por prueba de tejido tumoral.

#### Dosificación y Administración recomendadas

##### Dosificación Recomendada

La Tabla 1 proporciona la dosis recomendada de TAGRISSO por indicación.

##### Tabla 1. Dosis Recomendada de TAGRISSO

<b>Indicación</b>	<b>Dosis recomendada de TAGRISSO</b>	<b>Duración del Tratamiento</b>
Tratamiento adyuvante del NSCLC con mutación positiva de EGFR	Comprimido de 80 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos	Durante un total de 3 años o hasta la recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR	Comprimido de 80 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento de primera línea del NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de EGFR	Comprimido de 80 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino.  Consulte la Información para la prescripción de pemetrexed y cisplatino o carboplatino para la dosificación respectiva.	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable debida a TAGRISSO
NSCLC metastásico con mutación de EGFR T790M positiva tratado previamente	Comprimido de 80 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

#### Administración

Administrar TAGRISSO 80 mg comprimidos por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Los comprimidos pueden dispersarse en agua para pacientes con dificultad para tragar, o para la administración por sonda nasogástrica [consulte Dosis y Administración].

#### Dosis Omitida

En caso de omitirse una dosis de TAGRISSO, no compense la dosis omitida y tome la siguiente dosis según lo programado.

#### Administración en pacientes que presentan dificultades para tragar sólidos

Disperse la tableta en 60 mL (2 onzas) de agua no carbonatada únicamente. Revuelva hasta que la tableta se disperse en pedazos pequeños (la tableta no se disolverá completamente) y trague de inmediato. No debe triturarse, calentarse o usar ultrasonido durante la preparación. Enjuague el envase con 120 mL a 240 mL (4 a 8 onzas) de agua y tome de inmediato.

En caso de que se requiera la administración vía sonda nasogástrica, disperse la tableta como se indicó anteriormente en 15 mL de agua no carbonatada, y luego use 15 mL adicionales de agua para transferir cualquier residuo a la jeringa. Los 30 mL de líquido resultantes deben administrarse de acuerdo con las instrucciones de la sonda nasogástrica mediante enjuagues apropiados con agua (aproximadamente 30 mL). Repita este paso hasta que no queden trozos en la jeringa. Esto ayudará a garantizar que se administre la dosis completa prescrita de TAGRISSO. La dispersión y los residuos deben administrarse en los 30 minutos siguientes a la adición de los comprimidos al agua.

## Modificaciones de la dosificación para Reacciones Adversas

Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas se indican en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones recomendadas a la dosificación para TAGRISSO

Órgano blanco	Reacción adversa*	Modificación de la dosificación
Pulmonar [consulte Advertencias y precauciones]	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.
Cardíaco [consulte Advertencias y precauciones]	Intervalo QTc <sup>†</sup> superior a 500 mseg. en al menos 2 ECG separados <sup>‡</sup>	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea menor a 481 mseg. o hasta recuperación a basal en caso de que el QTc basal sea superior o igual a 481 mseg., y luego reanudar a una dosis de 40 mg.
	Prolongación del intervalo QTc con señales/síntomas de arritmia que pone en riesgo la vida	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.
	Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.
Cutáneo [consulte Advertencias y precauciones]	Eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Suspender TAGRISSO en caso de sospecharse y descontinuar de forma permanente en caso de confirmarse.
Sangre y hueso médula (consulte Advertencias y Precauciones)	Anemia Aplásica	Suspender TAGRISSO si se sospecha de la anemia aplásica y suspender permanentemente si es confirmado
Otros [consulte Reacciones adversas]	Reacción adversa con gravedad igual o superior a Grado 3	Suspender TAGRISSO hasta por 3 semanas.
	En caso de mejorar a Grado 0-2 dentro de 3 semanas	Reanudar a 80 mg o 40 mg diariamente.
	En caso de no haber mejora dentro de 3 semanas	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.

\*Reacciones adversas calificadas en función de la versión 4.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE v5.0).

†QTc = Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca

‡ECGs = Electrocardiogramas

### Modificaciones de la Dosis para el Tratamiento Combinado

Cuando se administre TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, modifique la dosis de cualquiera de los tratamientos para el manejo de las reacciones adversas, según corresponda. Para las instrucciones de modificación de la dosis de TAGRISSO, véase la Tabla 2. Retenga, reduzca la dosis o interrumpa definitivamente el tratamiento con pemetrexed, cisplatino o carboplatino de acuerdo con su respectiva Información de prescripción.

### Interacciones farmacológicas

#### Fuertes inductores de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 con TAGRISSO. En caso de que el uso concurrente no pueda evitarse, aumente la dosificación de TAGRISSO hasta

160 mg diarios al momento de coadministrarse con un fuerte inductor de CYP3A. Reanude TAGRISSO a una dosis de 80 mg 3 semanas después de discontinuar el fuerte inductor de CYP3A4 [consulte Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica].

### FORMAS E INTENSIDADES DE DOSIFICACIÓN

Comprimidos de 40 mg: comprimidos de color beige, recubiertos con película, redondos y biconvexos, marcados con “AZ” y “40” en una cara y lisos en la otra.

Comprimidos de 80 mg: comprimidos de color beige, recubiertos con película, ovalados y biconvexos, marcados con “AZ” y “80” en una cara y lisos en la otra.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

#### Efecto de otros fármacos sobre osimertinib

#### Fuertes inductores de CYP3A

La coadministración de TAGRISSO con un fuerte inductor de CYP3A4 redujo la exposición de osimertinib comparado con la administración de TAGRISSO solamente [consulte Farmacología clínica]. La reducción en la exposición de osimertinib pudiera conducir a una menor eficacia.

Debe evitarse la coadministración de TAGRISSO con fuertes inductores de CYP3A. Debe aumentarse la dosificación de TAGRISSO cuando se coadministre con un fuerte inductor de CYP3A4 en caso de que su uso concurrente no pueda evitarse [consulte Dosificación y administración]. No se requieren ajustes de dosis cuando se usa TAGRISSO con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

#### Efecto de Osimertinib sobre otros fármacos

La coadministración de TAGRISSO con una proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) o sustrato de P-glicoproteína (P-gp) aumentó la exposición del sustrato comparado con su administración de forma individual [consulte Farmacología clínica]. El aumento en la exposición

de la BCRP o del sustrato de P-gp pudiera elevar el riesgo de toxicidad relacionada con la exposición.

Deben monitorearse las reacciones adversas del BCRP o del sustrato P-gp, salvo que se indique algo distinto en su etiqueta aprobada, al coadministrarse con TAGRISSO.

#### Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Se desconoce el efecto de co-administrar medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc con TAGRISSO. Cuando fuere posible, debe evitarse la administración concomitante de fármacos que se conoce prolongan el intervalo QTc con riesgo conocido de Torsades de pointes. En caso de que no sea posible evitar la administración concomitante de dichos fármacos, debe realizarse un monitoreo periódico de ECG [consulte Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

##### Resumen de riesgos

Con base en datos provenientes de estudios en animales y su mecanismo de acción [consulte Farmacología clínica TAGRISSO puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de TAGRISSO en mujeres embarazadas. La administración de osimertinib en ratas gestantes estuvo asociada con embrioletalidad y un menor crecimiento fetal en exposiciones plasmáticas 1.5 veces la exposición a la dosis clínica recomendada consulte Datos). Asesores a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general en los EE. UU., el riesgo estimado de base de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es entre el 2% y el 4% y entre el 15% y el 20%, respectivamente.

##### Datos

##### Datos en animales

Cuando se administró en ratas gestantes antes de la implantación embrionaria hasta el final de la organogénesis (días de gestación 2-20) a una dosis de 20 mg/kg/día, lo que produjo exposiciones plasmáticas de aproximadamente 1.5 veces la exposición clínica, osimertinib causó pérdida post- implantación y muerte embrionaria prematura. Cuando se administró en ratas gestantes desde la implantación hasta el cierre del paladar duro (días de gestación 6 al 16) en dosis de 1 mg/kg/día y superiores (0.1 veces el ABC observado con la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día), se observó un aumento equívoco en la tasa de malformaciones fetales y variaciones en las camadas tratadas con respecto a las de los controles concurrentes. Cuando se administró en hembras gestantes con dosis de 30 mg/kg/día durante la organogénesis hasta el Día 6 de lactación, osimertinib causó un aumento en la pérdida total de la camada y en muerte postnatal. A una dosis de 20 mg/kg/día, la administración de osimertinib durante el mismo período resultó en un aumento en la muerte postnatal así como en una ligera reducción en la media del peso de las crías al nacer que aumentó en magnitud entre los días de lactación 4 y 6.

##### Lactancia

##### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de osimertinib o de sus metabolitos activos en la leche humana, los efectos de osimertinib sobre el niño lactante o sobre la producción de leche. La administración en ratas durante la gestación y la lactación temprana estuvo asociada con efectos adversos, incluyendo reducción en las tasas de crecimiento y en la muerte neonatal [consulte Uso en población específicas ]. En virtud del potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes derivadas de osimertinib, debe recomendarse a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con TAGRISSO y durante 2 semanas luego de la dosis final.

#### Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Con base en datos provenientes de animales, TAGRISSO puede ocasionar malformaciones, letalidad embrionaria, y muerte posnatal en dosis que llevan a exposiciones iguales o menores a 1.5 veces la exposición humana a la dosis clínica de 80 mg diarios [consulte Uso en poblaciones específicas]

#### Prueba de embarazo

Verifique el estado del embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar con TAGRISSO.

#### Contracepción

##### Mujeres

Debe advertirse a mujeres con capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TAGRISSO y durante 6 semanas luego de la dosis final [consulte Uso en poblaciones específicas].

##### Hombres

Debe advertirse a pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante y por 4 meses después de la dosis final de TAGRISSO [consulte Toxicología no clínica].

#### Infertilidad

Con base en estudios animales, TAGRISSO pudiera afectar la fertilidad en hombres y mujeres con capacidad reproductiva. Los efectos sobre la fertilidad femenina mostraron una tendencia hacia la reversibilidad. Se desconoce si los efectos sobre la fertilidad masculina son reversibles [consulte Toxicología no clínica].

#### Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de TAGRISSO en pacientes pediátricos no ha sido demostrada.

#### Uso geriátrico

#### Monoterapia

De los 1813 pacientes con NSCLC con delección del exón 19 del EGFR o mutación del exón 21 L858R positiva que fueron tratados con monoterapia con TAGRISSO, 770 pacientes tenían  $\geq 65$  años y 207 pacientes tenían  $\geq 75$  años de edad [consulte Reacciones adversas ). El análisis exploratorio sugiere una incidencia mayor de reacciones adversas Grado 3 o superior o mayores (43% vs. 33%) y modificaciones de dosis más frecuentes debido a reacciones adversas (34% vs 23%) en pacientes con edad igual o mayor a los 65 años comparado con pacientes menores a 65 años. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

## TAGRISO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino

De los 276 pacientes con delección del exón 19 del EGFR o mutación positiva del exón 21 L858R, NSCLC localmente avanzado o metastásico tratados con TAGRISO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, 104 pacientes tenían  $\geq 65$  años y 23 pacientes tenían  $\geq 75$  años [véase Reacciones adversas (6.1)]. El análisis exploratorio sugiere una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior (68% frente a 61%) y modificaciones más frecuentes de la posología por reacciones adversas (55% frente a 43%) en pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años. Los estudios clínicos de TAGRISO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

### Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina (CLcr) 15 - 89 mL/min, según lo estimado por Cockcroft-Gault. No existe dosis recomendada de TAGRISO para pacientes con enfermedad renal en fase terminal (CLcr <15 mL/min) [consulte Farmacología clínica (10.3)].

### Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B o bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST > ULN o bilirrubina total 1 a 3 veces ULN y cualquier AST). No existe dosis recomendada para TAGRISO en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total entre 3 a 10 veces ULN y cualquier AST) [consulte Farmacología clínica ].

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Osimertinib demostró ausencia de potencia carcinogénica cuando se administró oralmente en ratones transgénicos rasH2 durante 26 semanas.<sup>i</sup> Osimertinib no causó daño genético en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en machos pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISO. Hubo presencia de cambios degenerativos en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante 1 mes o más con evidencia de reversibilidad en la rata. Luego de la administración de osimertinib en ratas durante aproximadamente 10 semanas a una dosis de 40 mg/kg, a una exposición de 0.5 veces el ABC observada en la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día, hubo una reducción en la fertilidad masculina, demostrada por el aumento en la pérdida pre-implantación en hembras no tratadas apareadas con machos tratados.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en hembras pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISO. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, se observó evidencia histológica de anestro, degeneración del cuerpo lúteo en los ovarios y adelgazamiento del epitelio en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante 1 mes o más con exposiciones de 0.3 veces el ABC observada con la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día. Los

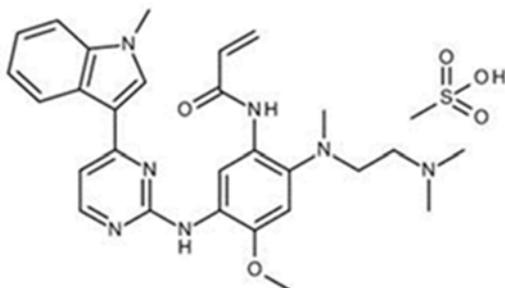
hallazgos en los ovarios observados luego de 1 mes de dosificación demostró evidencia de reversibilidad. En un estudio de fertilidad en hembras en ratas, la administración de osimertinib desde 2 semanas previas al apareamiento hasta el Día 8 de gestación a una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la  $C_{max}$  a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día) no tuvo efectos sobre el ciclo reproductivo o sobre el número de hembras que se embarazaban, pero provocó muertes embrionarias tempranas. Hubo evidencia de reversibilidad de estos hallazgos cuando las hembras se aparearon 1 mes después de la discontinuación del tratamiento.

### Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XE35

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; L01: Agentes antineoplásicos; L01X: Otros agentes antineoplásicos; L01XE: Inhibidores directos de la proteinquinasa.

Osimertinib es un inhibidor de quinasa para uso oral. La fórmula molecular para mesilato de osimertinib es  $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$ , y el peso molecular es 596 g/mol. El nombre químico es N-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)prop-2-sal de mesilato de enamida. Osimertinib cuenta con la siguiente fórmula estructural (como mesilato de osimertinib):



Las tabletas de TAGRISSO contienen 40 o 80 mg de osimertinib, equivalentes a 47.7 y 95.4 mg de mesilato de osimertinib, respectivamente. Los ingredientes inactivos en el núcleo de la tableta son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y fumarato estearil de sodio. El recubrimiento de la tableta consiste en alcohol polivinilo, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### Mecanismo de acción

Osimertinib es un inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se une irreversiblemente a ciertas formas mutantes de EGFR (T790M, L858R y deleciones del exón 19) en concentraciones aproximadamente 9 veces más bajas que el tipo salvaje. Se han identificado en el plasma dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104 que circulan a aproximadamente 10% del original) con perfiles inhibitorios similares a osimertinib, luego de la administración oral de osimertinib. AZ7550 demostró una potencia similar a osimertinib, mientras que AZ5104 mostró potencia superior frente a EGFR con deleción del exón 19 y T790M mutantes (aproximadamente 8 veces) y del tipo salvaje

(aproximadamente 15 veces). In vitro, osimertinib también inhibió la actividad de HER2, HER3, HER4, ACK1 y BLK en concentraciones clínicamente relevantes.

En células cultivadas y modelos de implantación de tumor en animales, osimertinib exhibió actividad antitumoral frente a líneas de NSCLC que albergaban mutaciones de EGFR (T790M/L858R, L858R, T790M/delección del exón 19 y delección del exón 19) y en menor medida, amplificaciones del EGFR del tipo salvaje. Osimertinib se distribuyó hacia el cerebro en múltiples especies de animales (monos, ratas y ratones) con una relación ABC cerebro-plasma de aproximadamente 2 luego de la dosificación oral. Estos datos son consistentes con observaciones de regresión tumoral y aumento de la supervivencia en animales tratados con osimertinib vs. control en un modelo preclínico de xenoinjertos en ratones con metástasis intracraneal y mutaciones del EGFR (PC9; delección del exón 19).

#### Farmacodinámica

Con base en un análisis de relaciones de respuesta a exposición-dosis sobre un rango de dosis de 20 mg (0.25 veces la dosis recomendada) a 240 mg (3 veces la dosis recomendada), no se identificó relación evidente entre la exposición a osimertinib y la tasa global de respuesta, duración de respuesta y supervivencia libre de progresión; no obstante, hubo datos limitados disponibles en la dosis de 20 mg. Sobre el mismo rango de dosis, el aumento en la exposición condujo a un aumento en la probabilidad de reacciones adversas, específicamente sarpullido, diarrea y EPI.

#### Electrofisiología cardíaca

Se analizó el potencial de prolongación del intervalo QTc de osimertinib en 210 pacientes que recibieron TAGRISSO 80 mg diariamente en el AURA2. Un análisis centralizado de tendencia de los datos de QTcF en estado estable demostró que el cambio medio máximo desde basal fue 16.2 mseg. (límite superior del intervalo de confianza bilateral al 90% (CI) 17.6 mseg). Un análisis de farmacocinética/farmacodinámica en el AURA2 sugirió una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración de 14 mseg. (límite superior de CI bilateral al 90%: 16 mseg) a una dosis de TAGRISSO de 80 mg.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de osimertinib aumentó la dosis proporcionalmente sobre un rango de dosis entre 20 y 240 mg (es decir, 0.25 a 3 veces la dosificación recomendada) luego de la administración oral y presentó una farmacocinética lineal (PK). La administración de TAGRISSO oralmente una vez al día dio como resultado una acumulación de aproximadamente 3 veces con exposiciones en estado estable logradas luego de 15 días de dosificación. En equilibrio estacionario, la relación de C<sub>max</sub> a C<sub>min</sub> (concentración mínima) fue de 1.6 veces.

La farmacocinética en pacientes tratados con osimertinib en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino es similar a la de los pacientes tratados con osimertinib en monoterapia.

#### Absorción

La mediana del tiempo hasta C<sub>max</sub> de osimertinib fue de 6 horas (rango de 3-24 horas).

Luego de la administración de una tableta de 20 mg de TAGRISSO con ingesta de comida de alto contenido de grasas y calóricos (que contenga aproximadamente 58 gramos de grasa y

1000 calorías), la  $C_{max}$  y el ABC de osimertinib fueron comparables con las observadas en condiciones en ayunas.

#### Distribución

La media de volumen de distribución en estado estable ( $V_{ss}/F$ ) de osimertinib fue 918 L. La unión a proteína plasmática de osimertinib fue 95%. Estudios de imagen cerebral PET en voluntarios sanos y en pacientes con trastornos cerebrales las metástasis muestran que osimertinib se distribuye al cerebro después de la inyección intravenosa de una micro dosis de osimertinib marcado con  $^{11}C$ .

#### Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de osimertinib disminuyeron con el tiempo y la semivida media estimada de osimertinib de una población fue de 48 horas, y la depuración oral ( $CL/F$ ) fue de 14.3 (L/h).

#### Metabolismo

Las principales rutas metabólicas de osimertinib fueron la oxidación (predominantemente CYP3A) y desalquilación in vitro. Se han identificado dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma luego de la administración oral con TAGRISSO. La media geométrica de exposición (ABC) de cada metabolito (AZ5104 y AZ7550) fue de aproximadamente el 10% de la exposición de osimertinib en estado estable.

#### Excreción

Osimertinib se elimina principalmente en las heces (68%) y en menor medida en la orina (14%). Osimertinib sin cambios representó aproximadamente el 2% de la eliminación.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de osimertinib con base en la edad, sexo, etnicidad, peso corporal, albúmina basal, línea de terapia, estado de tabaquismo, función renal (depuración de creatinina ( $CL_{cr}$ )  $\geq 15$  mL/min según Cockcroft-Gault) o insuficiencia hepática (Child-Pugh A y B, o bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina total entre 1 y 3 veces ULN y cualquier AST). Se desconoce la farmacocinética de osimertinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal ( $CL_{cr} < 15$  mL/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total entre 3 y 10 veces ULN y cualquier AST) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y (8.7)].

#### Estudios sobre interacción farmacológica

Efecto de otros fármacos sobre TAGRISSO en estudios clínicos de farmacocinética con fuertes inductores de CYP3A: El ABC en estado estable de osimertinib se redujo en un 78% en pacientes cuando se coadministró con rifampina (600 mg diariamente durante 21 días) [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

Fuertes inhibidores de CYP3A: La coadministración de TAGRISSO con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un fuerte inhibidor de CYP3A4) no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición de osimertinib (aumento del ABC en un 24% y reducción de la  $C_{max}$  en un 20%).

Agentes de reducción del ácido gástrico: La exposición de osimertinib no se vio afectada por la administración concurrente de una sola tableta de TAGRISSO 80 mg luego de la administración con omeprazol 40 mg durante 5 días.

Efecto de osimertinib sobre otros fármacos en estudios clínicos de farmacocinética

Sustratos de BCRP: La coadministración de TAGRISSO con rosuvastatina (un sustrato de BCRP) aumentó el ABC de rosuvastatina en un 35% y la C<sub>max</sub> en un 72% [consulte Interacciones farmacológicas].

Sustratos de P-gp: La coadministración de TAGRISSO con fexofenadina (un sustrato de P-gp) aumentó el ABC y la C<sub>max</sub> de fexofenadina en un 56% y 76% luego de una dosis única y en un 27% y 25% en estado estable, respectivamente.

Sustratos de CYP3A4: La coadministración de TAGRISSO con simvastatina (un sustrato de CYP3A4) no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición de simvastatina.

Estudios In Vitro

Rutas metabólicas de CYP450: Osimertinib no inhibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Osimertinib indujo las enzimas CYP1A2.

Sistemas de transportadores: Osimertinib es un sustrato de P-glicoproteína y BCRP y no es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. Osimertinib es un inhibidor de BCRP y no inhibe a OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K y OCT2.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizó pruebas de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho y hembra con dosis orales de osimertinib de 1, 3 y 10 mg/kg/día. Osimertinib aumentó la incidencia de hemangioma y hemangioma/hemangiosarcoma combinados en el ganglio linfático mesentérico y en todo el cuerpo a 10 mg/kg/día (0,2 veces la exposición humana basada en el AUC a la dosis clínica de 80 mg una vez al día). La administración de osimertinib a ratones transgénicos rasH2 machos y hembras por sonda oral diariamente durante 26 semanas no resultó en un aumento de la incidencia de neoplasias en dosis de hasta 10 mg/kg/día.

Osimertinib no indujo mutaciones en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue genotóxico en células de linfoma de ratón ni en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en machos pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISSO. Hubo presencia de cambios degenerativos en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante 1 mes o más con evidencia de reversibilidad en la rata. Luego de la administración de osimertinib en ratas durante aproximadamente 10 semanas a una dosis de 40 mg/kg, a una exposición de 0.5 veces el ABC observada en la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día, hubo una reducción en la fertilidad masculina, demostrada por el aumento en la pérdida pre-implantación en hembras no tratadas apareadas con machos tratados.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en hembras pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISSO. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, se observó evidencia histológica de anestro, degeneración del cuerpo lúteo en los ovarios y adelgazamiento del epitelio en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante 1 mes o más con exposiciones de 0.3 veces el ABC observada con la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día. Los hallazgos en los ovarios observados luego de 1 mes de dosificación demostraron evidencia de reversibilidad. En un estudio de fertilidad en hembras en ratas, la administración de osimertinib desde 2 semanas previas al apareamiento hasta el Día 8 de gestación a una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la C<sub>max</sub> a la dosis recomendada de 80 mg una vez al

día) no tuvo efectos sobre el ciclo reproductivo o sobre el número de hembras que se embarazaban, pero provocó muertes embrionarias tempranas. Hubo evidencia de reversibilidad de estos hallazgos cuando las hembras se aparearon 1 mes después de la discontinuación del tratamiento.

#### Toxicología y/o Farmacología Animal

La administración de osimertinib resultó en hallazgos histológicos de degeneración de la fibra del cristalino en el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años a  $\geq 3$  mg/kg/día (exposiciones 0,2 veces la exposición humana según el AUC). Estos hallazgos fueron consistentes con la observación oftalmoscópica de opacidades del cristalino, que se observaron por primera vez a partir de la semana 52 y mostraron un aumento gradual en la incidencia y la gravedad con una mayor duración de la dosificación.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico en etapa inicial con mutación positiva de EGFR (NSCLC)

La eficacia de TAGRISSO se demostró en un ensayo aleatorizado, con doble cegamiento, controlado por placebo (ADAURA [NCT02511106]) para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC con deleciones del exón 19 o mutación positiva del exón 21 L858R en el EGFR que tenían resección tumoral completa, con o sin quimioterapia adyuvante previa. Los pacientes elegibles con tumores resecables (etapa IB – IIIA de acuerdo con la 7ma edición de la American Joint Commission on Cancer [AJCC]) debían tener predominantemente histología no escamosa y deleciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en el EGFR identificadas a partir de un tejido de tumor en un laboratorio central mediante la prueba de mutación de EGFR cobas® realizada de forma prospectiva. Los pacientes con enfermedad cardíaca no controlada clínicamente significativa, historia previa de EPI/neumonitis, o que recibieron tratamiento con cualquier inhibidor de quinasa de EGFR no fueron elegibles para el estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día o placebo luego de la recuperación de la cirugía y quimioterapia adyuvante estándar, en aquellos casos en que se administraba. Los pacientes que no recibían quimioterapia adyuvante fueron asignados aleatoriamente dentro de 10 semanas y los pacientes que recibían quimioterapia adyuvante dentro de 26 semanas luego de la cirugía. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R), etnicidad (asiáticos o no asiáticos) y estadificación basada en pTNM (IB o II o IIIA) de acuerdo con la 7ma edición de AJCC. El tratamiento se administró por 3 años o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La medición del desenlace mayor de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE, definida como una reducción en el riesgo de recurrencia de enfermedad o muerte) en pacientes con NSCLC etapa II-IIIa determinada por evaluación del investigador. Las mediciones adicionales de los desenlaces de eficacia incluyeron la tasa de SLE en la población global (pacientes con NSCLC etapa IB – IIIA), y supervivencia global (SG) en pacientes con NSCLC etapa II – IIIA y en la población global.

Un total de 682 pacientes fueron asignados aleatoriamente a TAGRISSO (n=339) o a placebo (n=343). La mediana de edad fue 63 años (rango de 30-86 años); el 70% eran mujeres; 64% eran asiáticos y el 72% nunca habían fumado. El estado funcional basal según la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue de 0 (64%) o 1 (36%); el 31% tenía etapa IB, el 35% tenía II, y el 34% tenía IIIA. Con respecto al estado de mutación de EGFR, el 55% eran deleciones del

exón 19 y el 45% eran mutaciones del exón 21 L858R. La mayoría (60%) de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante antes de la aleatorización (27% IB; 70% II; 79% IIIA).

El ADAURA demostró una diferencia estadísticamente significativa en la SLE para pacientes tratados con TAGRISSO comparado con los pacientes tratados con placebo. El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa en SG para pacientes tratados con TAGRISSO en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos. En la población total (IB-IIIA), la mediana del tiempo de seguimiento fue de 61,5 meses en ambos grupos de tratamiento. Los resultados de eficacia provenientes del ADAURA se resumen en la Tabla 11 y en la Figura 1 y Figura 2, respectivamente.

**Tabla 11. Resultados de eficacia en el ADAURA según evaluación del investigador**

Parámetro de eficacia	POBLACION EN ETAPA II- IIIA		POBLACION EN ETAPA IB- IIIA	
	TAGRISSO (N=233)	PLACEBO (N=237)	TAGRISSO (N=339)	PLACEBO (N=343)
<b>Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)</b>				
Eventos de SLE (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Enfermedad recurrente (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Muertes (%)	0	1(0.4)	0	2 (0.6)
Mediana de SLE, meses (95% IC)	NR (38.8, NE)	19.6 (16.6, 24.5)	NR (NE, NE)	27.5 (22.0, 35.0)
Razón de riesgo (95% CI) †,§	0.17 (0.12, 0.23)		0.20 (0.15,0.27)	
Valor p†,	<0.0001		<0.0001	
<b>Supervivencia General (SG)</b>				
Número de muertes (%)	35 (15)	65 (27)	42 (12)	82 (24)
Razón de riesgo (95% CI)†,§	0.49 (0.33, 0.73)		0.49 (0.34, 0.70)	
p-valor†,	0.0004		<0.0001	

Resultados de SLE basados en evaluación de investigador

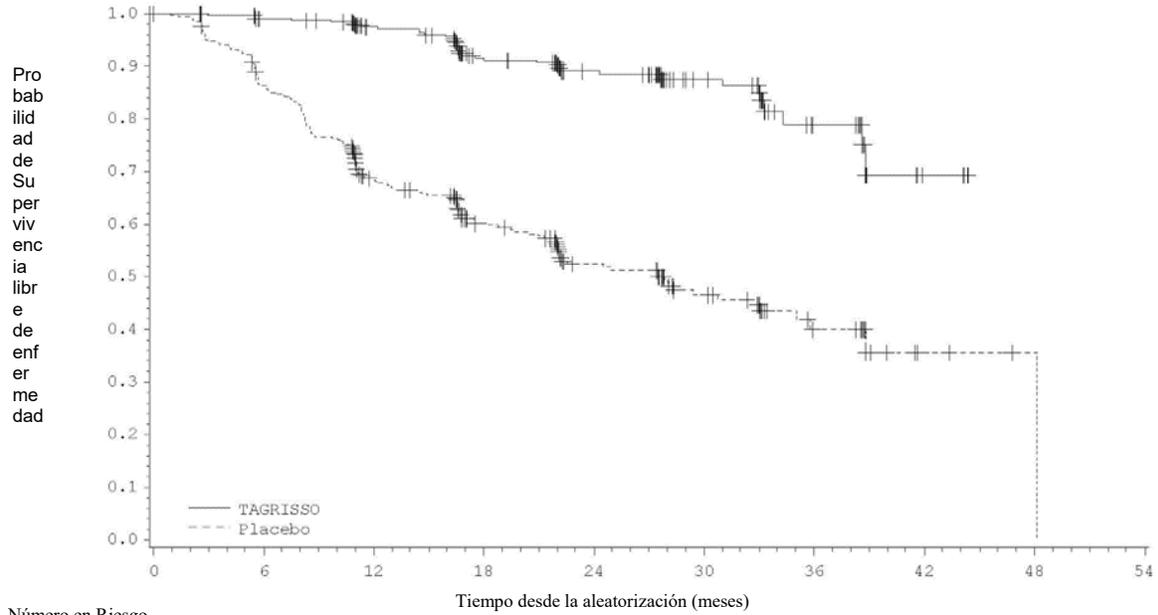
CI=intervalo de confianza; NE=No estimable; NR = No alcanzado

†Estratificado por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos), estado de mutación (Ex19del vs. L858R), y estadificación pTNM

§Estimador de máximo

|| Prueba estratificada de rango logarítmico

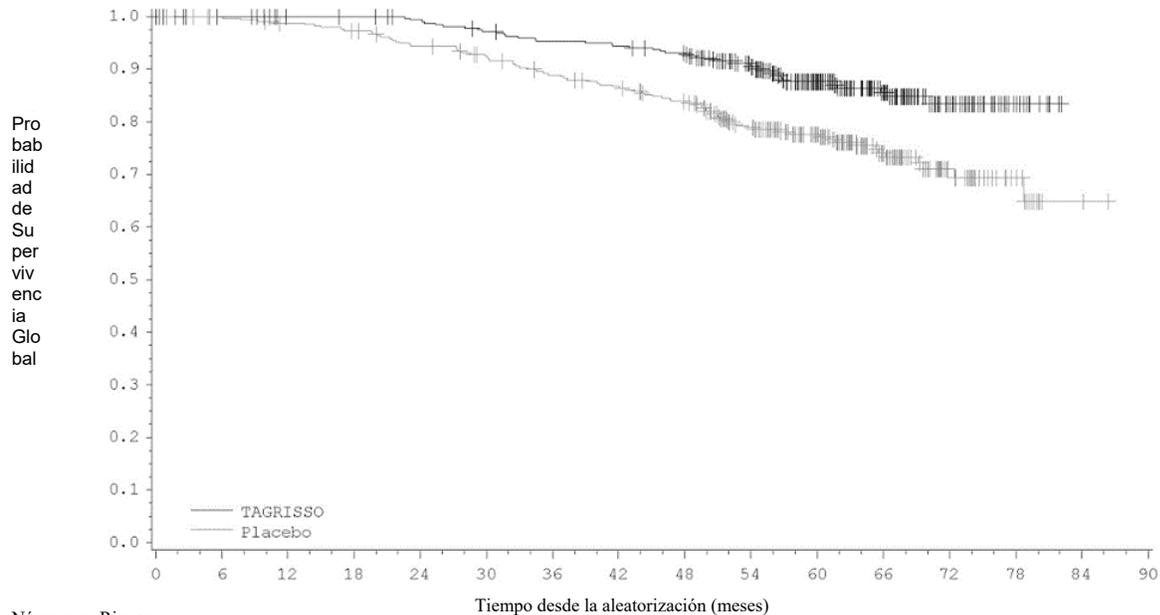
**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad (población global) por evaluación del investigador en el ADAURA**



† Pacientes censurados.

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

**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población global) en ADAURA**



Número en Riesgo

TAGRISSO	339	332	325	324	319	311	304	301	294	252	176	108	50	15	0	0
Placebo	343	338	332	326	314	304	290	281	267	223	164	97	44	17	3	0

† Pacientes censurados.

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

En un análisis exploratorio del sitio(s) de recaída, la proporción de pacientes con afectación del SNC al momento de recurrencia de la enfermedad fue de 5 pacientes (1,5%) en el brazo con TAGRISSO y de 34 pacientes (10%) en el brazo con placebo.

NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR sin tratamiento previo

FLAURA - TAGRISSO Monoterapia

La eficacia de TAGRISSO se demostró en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, con doble cegamiento y control activo (FLAURA [NCT02296125]) en pacientes con NSCLC metastásico con delección del exón 19 o mutación positiva del exón 21 L858R en el EGFR, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad medible según RECIST v1.1, un estado funcional según la OMS de 0-1, y delecciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en el EGFR en tumor identificado de forma prospectiva mediante la prueba de mutación de EGFR cobas® en un laboratorio central o por un ensayo de investigación en un laboratorio certificado o acreditado por la CLIA. Los pacientes con metástasis en el SNC que no requerían esteroides y con estado neurológico estable durante al menos dos semanas luego de la culminación de cirugía definitiva o radioterapia fueron elegibles. Los pacientes fueron analizados a discreción del investigador para detectar metástasis del SNC en caso de tener una historia o sospecha de metástasis del SNC al ingresar al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día o para recibir gefitinib 250 mg oralmente una vez al día o erlotinib 150 mg oralmente una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada en función del tipo de mutación de EGFR (delecciones del exón 19 o mutación del exón 21 L858R) y etnicidad (asiáticos o no asiáticos). A los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de control se les ofreció TAGRISSO al momento de la progresión de la enfermedad en caso de que las muestras de tumor dieran

positivo para mutación de EGFR T790M. La medición del desenlace mayor de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), analizada por investigador. Las mediciones adicionales del desenlace de eficacia incluyeron la (SG) y la tasa de respuesta global (TRG).

Un total de 556 pacientes fueron asignados aleatoriamente a TAGRISSO (n=279) o a control (gefitinib n=183; erlotinib n=94). La mediana de edad fue 64 años (rango de 26-93 años); 54% tenían <65 años de edad; 63% eran mujeres; 62% eran asiáticos y el 64% nunca habían fumado. El estado funcional basal según la OMS fue de 0 (41%) o 1 (59%); el 5% tenía Etapa IIIb y el 95% tenía Etapa IV; y el 7% recibió quimioterapia citotóxica sistémica previa como terapia neoadyuvante o adyuvante. Con respecto a la prueba tumoral de EGFR, el 63% tenían deleciones del exón 19 y el 37% tenían exón 21 L858R; 5 pacientes (<1%) también tenían una mutación concomitante de novo T790M. El estado de mutación de EGFR se confirmó centralmente usando la prueba de mutación de EGFR cobas en el 90% de los pacientes. Para el momento del corte final de datos, de los asignados aleatoriamente a TAGRISSO y al brazo de erlotinib o gefitinib a preferencia del investigador, 133 (48%) y 180 (65.0%) pacientes habían recibido al menos un tratamiento subsiguiente, respectivamente. De los 180 pacientes asignados aleatoriamente a erlotinib o gefitinib que recibieron tratamiento subsiguiente, 85 (47%) pacientes recibieron TAGRISSO como primera terapia subsiguiente.

FLAURA demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para pacientes asignados aleatoriamente a TAGRISSO comparados con erlotinib o gefitinib (consulte la Tabla 12 y la Figura 3. El análisis final de la supervivencia global demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en pacientes asignados aleatoriamente a TAGRISSO comparado con erlotinib o gefitinib. (consulte la Tabla 12 y la Figura 4).

Enfermedad progresiva (%)	125 (45)	192 (69)
Muerte* (%)	11 (4)	14 (5)
Mediana de SLP en meses (95% CI)	18.9 (15.2, 21.4)	10.2 (9.6, 11.1)
Razón de riesgo (95% CI)†,‡	0.46 (0.37, 0.57)	
Valor P†,§	< 0.0001	
<b>Supervivencia global (SG)</b>		
Número de muertes (%)	155 (56)	166 (60)
Mediana de SG en meses (95% CI)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
Razón de riesgo (95% CI)†,‡	0.80 (0.64, 1.00)	
Valor P†,§	0.0462	
<b>Tasa de respuesta global (TRG)¶</b>		
TRG, % (95% CI)†	77 (71, 82)	69 (63, 74)

Respuesta completa, %	2	1
Respuesta parcial, %	75	68
<b>Duración de respuesta (DdR) ¶</b>		
Mediana en meses (95% CI)	17.6 (13.8, 22.0)	9.6 (8.3, 11.1)

**Tabla 12. Resultados de eficacia en el FLAURA de acuerdo con evaluación del investigador**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>	<b>TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b>		
Eventos de SLP (%)	136 (49)	206 (74)

\*Sin progresión radiológica documentada de la enfermedad

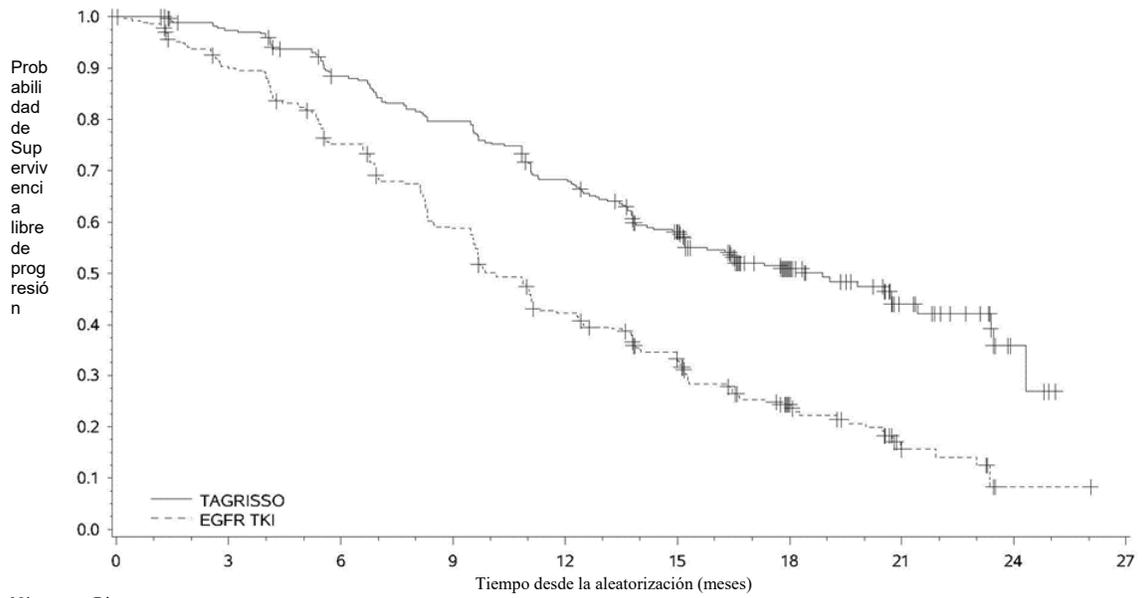
†Estratificada por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos) y estado de mutación (Ex19del vs. L858R)

‡Estimador de máximo

§Prueba estratificada de rango logarítmico

¶Respuestas confirmada.

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SLP por evaluación de investigador en el FLAURA**

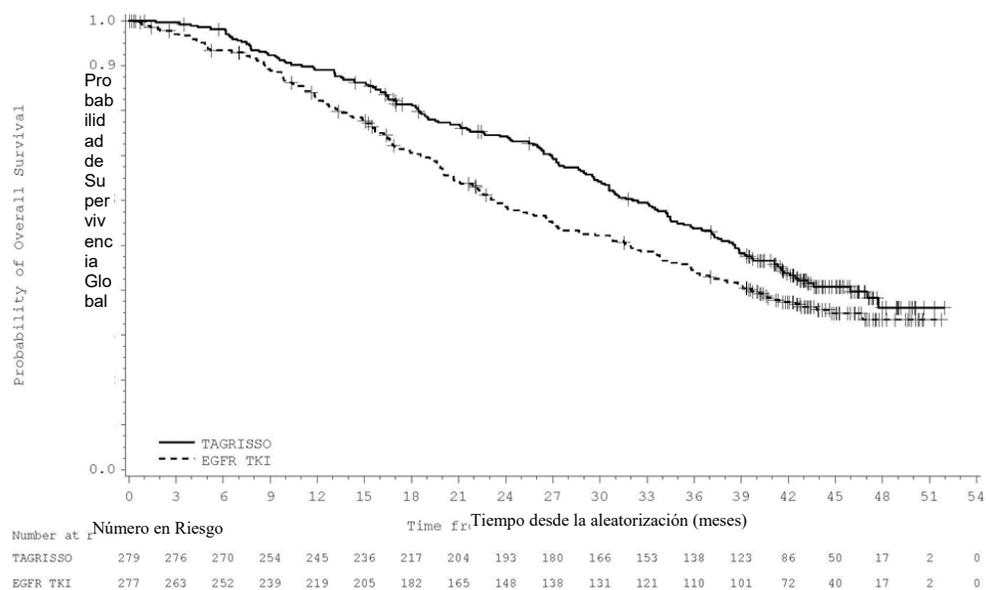


Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
TAGRISSO	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
EGFR TKI	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

+ Pacientes censurados.

En un análisis complementario de SLP de acuerdo con revisión centralizada independiente con cegamiento, (BICR), la mediana de SLP fue de 17.7 meses en el brazo con TAGRISSO comparado con 9.7 meses en el brazo con comparador de TKI de EGFR (HR=0.45; 95% CI: 0.36, 0.57).

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el FLAURA**



+ Censore<sup>†</sup> Pacientes censurados.

De los 556 pacientes, 200 pacientes (36%) se sometieron a exámenes cerebrales en la línea de base revisados por BICR; esto incluyó a 106 pacientes en el brazo con TAGRISO y 94 pacientes en el brazo con TKI de EGFR de preferencia del investigador. De estos 200 pacientes, 41 tuvieron lesiones medibles en el SNC de acuerdo con RECIST v1.1. Los resultados de los análisis exploratorios preespecificados de TRG y duración de la respuesta (DdR) en SNC por BICR en el subconjunto de pacientes con lesiones medibles en el SNC en basal se resumen en la Tabla 13.

**Tabla 13. TRG y DdR en el SNC por BICR en pacientes con lesiones medibles en el SNC en basal en el FLAURA**

	<b>TAGRISO N=22</b>	<b>TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) N=19</b>
<b>Evaluación de respuesta tumoral en el SNC*†</b>		
TRG en el SNC, % (95% CI)	77 (55, 92)	63 (38, 84)
Respuesta completa	18	0
<b>SNC - Duración de respuesta‡</b>		
Número de personas con respuesta	17	12
Duración de respuesta ≥6 meses	88	50
Duración de respuesta ≥12 meses	47	33

\*De acuerdo con RECIST v1.1.

†Basado en respuesta confirmada.

‡Basado en pacientes solo con respuesta; DdR definida como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o evento de muerte.

NSCLC localmente avanzado o metastásico con Mutación Positiva de EGFR no tratado previamente

FLAURA2 - TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino

La eficacia de TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se demostró en un ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto (FLAURA2 [NCT04035486]) en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con delección del exón 19 del EGFR o mutación positiva del exón 21 L858R, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Los pacientes debían tener enfermedad medible según RECIST v1.1, un estado funcional de la OMS de 0-1 y delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones del exón 21 L858R identificadas mediante la prueba cobas® EGFR Mutation Test v2 realizada prospectivamente en muestras de tejido en un laboratorio central o mediante una prueba local realizada en un laboratorio acreditado o con certificación CLIA.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

TAGRISSO (80 mg) por vía oral una vez al día con pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) o carboplatino (AUC5) a elección del investigador administrados por vía intravenosa el día 1 de ciclos de 21 días durante 4 ciclos, seguido de TAGRISSO (80 mg) por vía oral una vez al día y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) administrado por vía intravenosa cada 3 semanas. TAGRISSO (80 mg) por vía oral una vez al día

La aleatorización se estratificó por raza (china/asiática, no china/asiática o no asiática), estado funcional según la OMS (0 o 1) y método para la prueba tisular (central o local). Los pacientes recibieron el tratamiento del estudio hasta que presentaron intolerancia al mismo o el investigador determinó que el paciente ya no experimentaba beneficio clínico.

La supervivencia sin progresión, evaluada por el investigador según RECIST 1.1, fue la principal medida de eficacia. La supervivencia global fue una medida de resultado secundaria clave. Otras medidas de eficacia fueron la RRO y la DdR.

Un total de 557 pacientes fueron aleatorizados a TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n=279) o TAGRISSO en monoterapia (n=278). La mediana de edad era de 61 años (rango 26-85 años); el 39% tenía ≥65 años y el 8% ≥75 años; el 61% eran mujeres; el 64% eran asiáticas y el 66% nunca habían fumado. El PS de la OMS basal fue 0 (37%) o 1 (63%); el 4% tenía NSCLC localmente avanzado y el 96% metastásico; y el 1,8% recibió quimioterapia citotóxica sistémica previa como terapia neoadyuvante o adyuvante. Con respecto a las pruebas tumorales del EGFR, el 61% de los tumores tenían delecciones del exón 19 y el 38% tenían mutaciones del exón 21 L858R; el 0,7% de los pacientes tenían tumores con ambas delecciones, la del exón 19 y la del exón 21 L858R. El estado de la mutación de EGFR se confirmó de forma centralizada mediante la prueba cobas® EGFR Mutation Test v2 en el 96% de los pacientes.

FLAURA2 demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes aleatorizados a TAGRISSO en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en comparación con la monoterapia con TAGRISSO (véanse la tabla 14 y la figura 5). Aunque los resultados de SG eran inmaduros en el análisis actual, con un 45% de

muerres preespecificadas para el análisis final, no se observó ninguna tendencia en detrimento.

Tabla 14. Resultados de eficacia en FLAURA2 según la evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=279)	TAGRISSO (N=278)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>#</sup></b>		
Eventos de SLP (%)	120 (43)	166 (60)
Enfermedad progresiva (%)	95 (34)	158 (57)
Muerte* (%)	25 (9)	8 (2.9)
Mediana de SLP en meses (95% CI)	25.5 (24.7, NE)	16.7 (14.1, 21.3)
Razón de riesgo (95% CI) <sup>†,‡</sup>	0.62 (0.49, 0.79)	
Valor p <sup>†,§</sup>	<0.0001	
<b>Tasa de Respuesta Global (TRG)<sup>¶,‡</sup></b>		
TRG, % (95% CI)	77 (71, 82)	69 (63, 74)
Respuesta completa, %	0.4	0.4
Respuesta parcial, %	76	68
<b>Duración de la Respuesta (DdR)<sup>¶</sup></b>		
Mediana en meses (95% CI)	24.9 (22.1, NE)	17.9 (15.2, 20.9)

NE=No Estimable; NR=No Alcanzado

<sup>#</sup>Los resultados de la SLP y la TRG mediante BICR coincidieron con los comunicados mediante la evaluación del investigador.

\*Sin progresión radiológica documentada de la enfermedad.

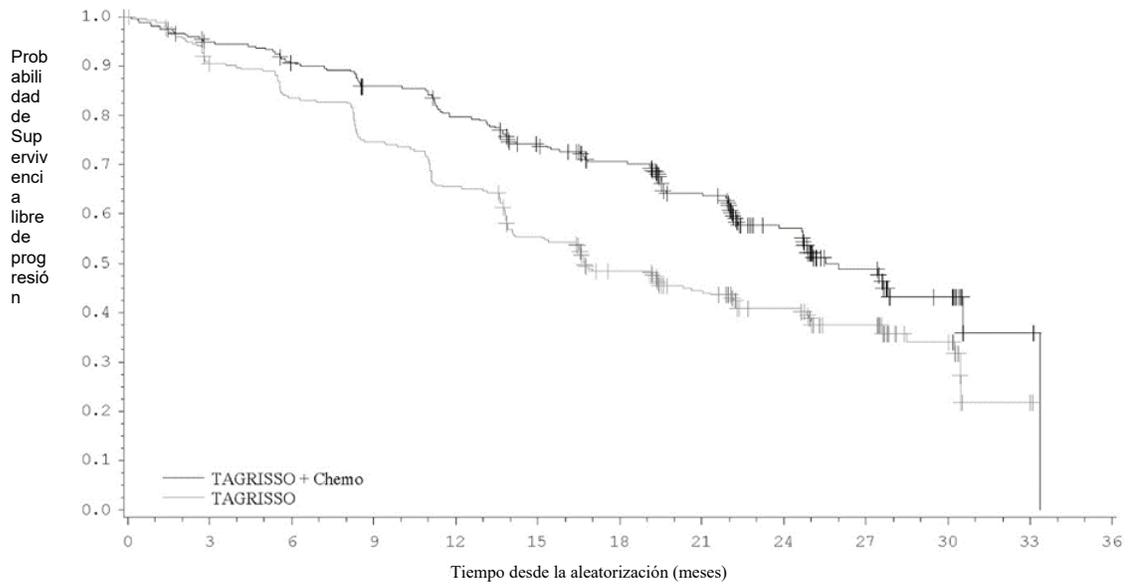
<sup>†</sup>Estratificados por raza (china/asiática, no china/asiática frente a no asiática), estado funcional de la OMS (0 o 1) y método de análisis tisular (central o local).

<sup>‡</sup>Estimador de Pike.

<sup>§</sup>Prueba de log-rank estratificada.

<sup>¶</sup>Respuestas confirmadas.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador en FLAURA2



Número en Riesgo

TAGRISSO + Chemo	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
TAGRISSO	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

+ Pacientes censurados.

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

Chemo = quimioterapia basada en pemetrexed y platino.

Todos los pacientes disponían de escáneres cerebrales basales revisados por BICR utilizando RECIST modificado; 78/557 (14%) pacientes tenían lesiones medibles en el SNC. Los resultados de los análisis exploratorios preespecificados de TRG y DdR en el SNC por BICR se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Análisis exploratorio - Eficacia en el SNC por BICR en pacientes con metástasis en el SNC en una gammagrafía cerebral inicial en FLAURA2

Parámetro de Eficacia	Lesiones medibles en el SNC	
	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=40)	TAGRISSO (N=38)
<b>Evaluación de la respuesta tumoral en el SNC<sup>*,†</sup></b>		
SNC TRG, % (95% CI)	80 (64, 91)	76 (60, 89)
Respuesta completa, %	48	16
Respuesta parcial, %	33	61
<b>SNC Duración de la respuesta<sup>†,‡</sup></b>		
Número de encuestados	32	29
Duración de la respuesta ≥6 meses, %.	75	50

Duración de la respuesta $\geq 12$ meses, %	65	34
---	----	----

\*Según RECIST v1.1.

†Basado en respuesta confirmada.

‡Basado únicamente en pacientes con respuesta; la DdR se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta la progresión o la muerte.

#### NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR T790M y tratamiento previo

La eficacia de TAGRISSO se demostró en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, y de control activo en pacientes con NSCLC con mutación positiva de EGFR T790M que habían progresado con terapia sistémica previa, incluyendo un TKI de EGFR (AURA3). Todos los pacientes debían tener un NSCLC con mutación positiva de EGFR T790M identificada mediante la prueba de mutación de EGFR cobas® realizada en un laboratorio centralizado antes de la aleatorización.

Un total de 419 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir TAGRISSO (n=279) o doblete de quimioterapia basada en platino (n=140). La aleatorización se estratificó por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos). Los pacientes en el brazo con TAGRISSO recibieron TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día hasta intolerancia a la terapia, progresión de la enfermedad, o determinación del investigador de que el paciente ya no se beneficiaba del tratamiento. Los pacientes en el brazo con quimioterapia recibieron pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta por 6 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no había progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino podían haber recibido terapia de mantenimiento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 de cada ciclo de 21 días).

La medición del desenlace mayor de eficacia fue la SLP de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) por evaluación del investigador. Las mediciones de desenlaces adicionales de eficacia incluían la TRG, DdR, y la SG. Los pacientes asignados aleatoriamente al brazo con quimioterapia que tuvieron progresión radiológica de acuerdo con investigador y con BICR tenían permitido cambiarse para recibir tratamiento con TAGRISSO.

Las características basales demográficas y de enfermedad de la población global del ensayo fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 20-90 años),  $\geq 75$  años (15%), mujeres (64%), blancos (32%), asiáticos (65%), nunca fueron fumadores (68%), estado funcional según la OMS de 0 o 1 (100%). Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes tuvieron metástasis viscerales extratorácicas, incluyendo 34% con metástasis del sistema nervioso central (SNC) (incluyendo 11% con metástasis medibles en el SNC) y 23% con metástasis en el hígado. Cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes tenían enfermedad metastásica en los huesos.

En el AURA3, hubo una mejora estadísticamente significativa en la SLP en pacientes asignados aleatoriamente a TAGRISSO comparados con quimioterapia (Consulte la Tabla 16y la Figura 6). No se observe diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento en el análisis final de SG. Para el momento del análisis final de SG, 99 pacientes (71%) asignados aleatoriamente a quimioterapia se habían cambiado al tratamiento con TAGRISSO.

Tabla 16. Resultados de eficacia de acuerdo con evaluación del investigador en el AURA3

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>	<b>Quimioterapia (N=140)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	140 (50)	110 (79)
Enfermedad progresiva	129 (46)	104 (74)
Muerte*	11 (4)	6 (4)
Mediana de SLP en meses (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
Razón de riesgo (95% CI) †, ‡	0.30 (0.23,0.41)	
Valor P†, §	<0.001	
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes (%)	188 (67)	93 (66)
Mediana de SG en meses (95% CI)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
Razón de riesgo (95% CI) †, ‡	0.87 (0.67, 1.12)	
Valor P†, §	0.277	
<b>Tasa global de respuesta¶</b>		
TRG, % (95% CI)	65 (59, 70)	29 (21, 37)
Respuesta completa, %	1	1
Respuesta parcial, %	63	27
Valor P†, #	<0.001	
<b>Duración de respuesta (DdR)</b>		
Mediana en meses (95% CI)	11.0 (8.6, 12.6)	4.2 (3.0, 5.9)

\* Sin progresión radiológica documentada de enfermedad.

†Estratificado por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos).

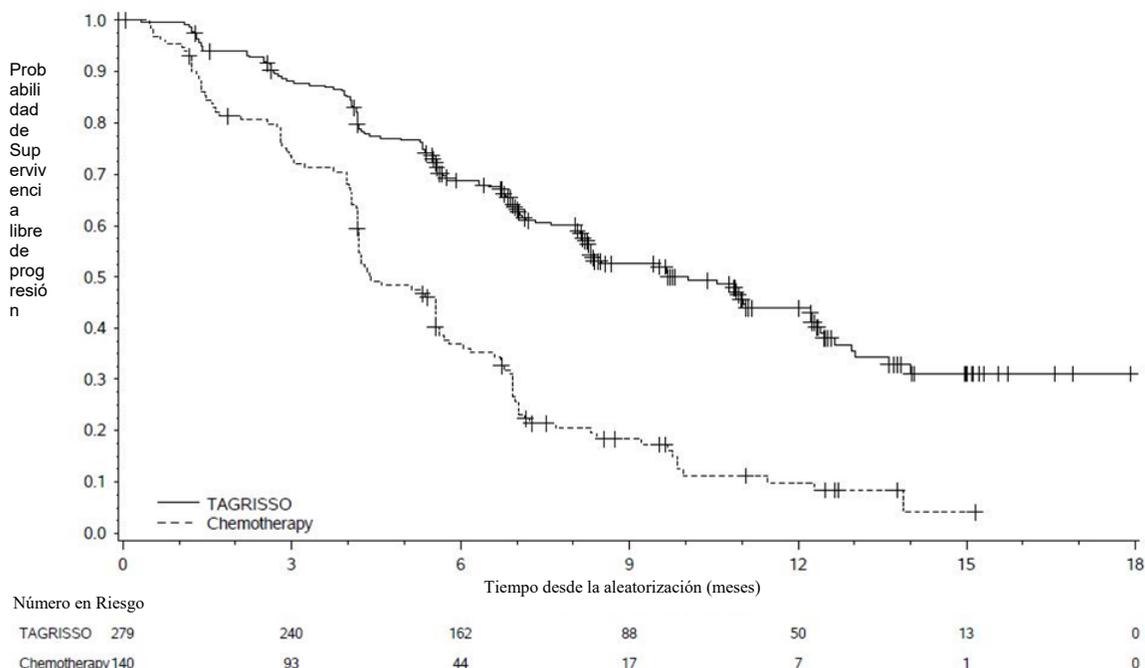
‡Estimador de Pike.

§Prueba estratificada de rango logarítmico.

¶Respuestas confirmadas

#Análisis de regresión logística

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de SLP por evaluación del investigador en el AURA3



† Pacientes censurados.

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

En un análisis complementario de SLP de acuerdo con BICR, la mediana de SLP fue de 11 meses en el brazo con TAGRISSO comparada con 4.2 meses en el brazo con quimioterapia (HR 0.28; 95% CI: 0.20, 0.38).

De los 419 pacientes, 205 (49%) se sometieron a exámenes basales en la línea de base revisados por BICR; esto incluyó a 134 (48%) pacientes en el brazo con TAGRISSO y 71 (51%) pacientes en el brazo con quimioterapia. El análisis de eficacia en el SNC según RECIST v1.1 se realizó en el subgrupo de 46/419 (11%) pacientes identificados por BICR como teniendo lesiones medibles en el SNC en un examen cerebral en la línea de base. Los resultados se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17. La TRG y DdR del SNC mediante BICR en pacientes con lesiones medibles en el SNC en la línea de base en el AURA3

	TAGRISSO N=30	Quimioterapia N=16
<b>Evaluación de respuesta tumoral en el SNC*†</b>		
TRG en el SNC, % (95% CI)	57 (37, 75)	25 (7, 52)

Respuesta completa	7	0
<b>Duración de respuesta en el SNC<sup>†,‡</sup></b>		
Número de personas con respuesta	17	4
Duración de respuesta ≥ 6 meses, %	47	0
Duración de respuesta ≥ 9 meses, %	12	0

\*De acuerdo con RECIST v1.1.

†Basada en respuesta confirmada.

‡Basada en pacientes solamente con respuesta; La DdR definida como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o evento de muerte.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de diciembre de 2024.

---