

TAGRISSO

! M R F

AstraZeneca

Filmdragerad tablett 40 mg

(Beige, filmdragerad, rund och bikonvex tablett, märkt med "AZ" och "40" på en sida och ingenting på den andra.)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare.

Aktiv substans:

Osimertinib

ATC-kod:

L01EB04

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

TAGRISSO filmdragerad tablett 40 mg och 80 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 08 februari 2024

Indikationer

TAGRISSO som monoterapi är indicerat för:

- adjuvant behandling efter fullständig tumörresektion hos vuxna patienter med stadium IB-IIIa icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer (se avsnitt Farmakodynamik).
- första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har aktiverande EGFR-mutationer.

- behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Johannesört ska inte användas tillsammans med TAGRISSO (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Behandling med TAGRISSO ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Vid övervägande av insättning av TAGRISSO ska EGFR-mutationsstatus (i tumörprover för adjuvant behandling och tumör- eller plasmaprover för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom) vara fastställt genom användning av en validerad testmetod (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Den rekommenderade dosen är 80 mg osimertinib en gång om dagen.

Patienter med adjuvant behandling ska behandlas fram till återfall av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. Längre behandlingstid än 3 år studerades inte.

Patienter med lokalt avancerad eller metastaserad lungcancer ska behandlas fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Om en TAGRISSO-dos missas ska den tas så snart patienten upptäcker det, såvida det inte är mindre än 12 timmar till nästa dos.

TAGRISSO kan tas med eller utan mat vid samma tidpunkt varje dag.

Dosjusteringar

Dosjustering i form av dosuppehåll och/eller reducerad dos kan bli aktuellt baserat på patientens individuella säkerhet och tolerabilitet. Om en dosreduktion är nödvändig ska dosen reduceras till 40 mg en gång om dagen.

Rekommendationer för dosreduktion vid biverkningar anges i Tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar för TAGRISSO

Målorgan	Biverkning ^a	Dosmodifiering
Lunga ^b	ILD/pneumonit	Utsättning av TAGRISSO (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hjärta ^b	QTc-intervall större än 500 ms vid minst två separata EKG	Utsättning av TAGRISSO tills QTc-intervall är mindre än 481 ms eller en återgång till utgångsvärdet om utgångsvärdet på QTc är större än

		eller lika med 481 ms, och återta sedan behandlingen med en reducerad dos (40 mg)
	Förlängning av QTc-intervall med tecken/symtom på allvarlig arytm	Permanent utsättning av TAGRISSO
Hud ^b	Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys	Permanent utsättning av TAGRISSO
Blod och lymfsystem ^b	Aplastisk anemi	Permanent utsättning av TAGRISSO
Övrigt	Biverkning av grad 3 eller högre	Utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor
	Om en biverkning av grad 3 eller högre förbättras till grad 0-2 efter utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor	Behandlingen med TAGRISSO kan återupptas vid samma dos (80 mg) eller vid en lägre dos (40 mg)
	Om en biverkning av grad 3 eller högre inte förbättras till grad 0-2 efter utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor	Permanent utsättning av TAGRISSO

^a Obs! Intensiteten av kliniska biverkningar graderas enligt "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) version 4.0 från National Cancer Institute (NCI).

EKG: Elektrokardiogram, QTc: korrigerad QT-tid.

^b Se avsnitt "Varningar och försiktighet".

Särskilda populationer

Ingen dosjustering är nödvändig på grund av patientens ålder, kroppsvikt, kön, etnicitet eller rökingsstatus (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på kliniska studier behövs inga dosjusteringar göras för patienter med lindrigt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. På likartat sätt, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq$ övre gränsen för normalt [ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] $>$ ULN eller totalt bilirubin $>$ 1 till 1,5 x ULN oavsett ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin mellan 1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT). Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tills ytterligare data blir tillgängliga rekommenderas inte användning av TAGRISSO hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska studier och populationsbaserad farmakokinetisk analys är inga dosjusteringar nödvändiga för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts hos patienter med terminal njursvikt [kreatininclearance [CLcr] mindre än 15 ml/min, beräknat enligt Cockcroft and Gault-ekvationen] eller som behandlas med dialys. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TAGRISSO för barn eller ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning. Tabletten ska sväljas hel med vatten och den ska inte krossas, delas eller tuggas.

Om patienten inte kan svälja tabletten, kan tabletten först lösas upp i 50 ml icke kolsyrat vatten. Den ska släppas ner i vattnet, utan att krossas, röras tills den löses upp och sväljas omedelbart. Ytterligare ett halvt glas vatten ska tillsättas för att säkerställa att inga läkemedelsrester finns kvar i glaset och därefter omedelbart sväljas. Inga andra vätskor får tillsättas.

Om administrering via ventrikelsond är nödvändig ska samma process som ovan följas, men med 15 ml vatten till den första upplösningen och 15 ml vatten för sköljning av rester. Totalt ska 30 ml vätska administreras enligt anvisningarna från ventrikelsondens tillverkare, inklusive vattensköljningar. Den upplösta tabletten och icke upplösta rester ska administreras inom 30 minuter efter att tabletterna släpptes ned i vattnet.

Varningar och försiktighet

Utvärdering av EGFR-mutationsstatus

Om användning av TAGRISSO som adjuvant behandling efter fullständig tumörresektion hos patienter med NSCLC övervägs, är det viktigt att positiv EGFR-mutationsstatus (exon 19-deletioner (Ex19del) eller exon 21 L858R substitutionsmutationer (L858R)) indikerar lämplighet för behandling. Ett validerat test ska utföras i ett kliniskt laboratorium med användning av DNA från tumörvävnad från biopsi eller kirurgiskt prov.

Vid övervägande om att använda TAGRISSO för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC är det viktigt att ett positivt EGFR-mutationsstatus är fastställt. Ett validerat mutationstest ska utföras på antingen tumör-DNA från ett vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaprov.

Positiv bestämning av EGFR-mutationstatus (aktivering av EGFR-mutationer för första linjens behandling eller T790M-mutationer efter progression under eller efter EGFR TKI-behandling) via antingen ett vävnadsbaserat eller ett plasmabaserat test indikerar lämplighet för behandling med TAGRISSO. Om ett plasmabaserat ctDNA-test används och resultatet är negativt rekommenderas dock, om möjligt, uppföljande analys med vävnadsprov på grund av potentialen för falska negativa resultat vid användning av ett plasmabaserat test.

Endast robusta, pålitliga och känsliga tester med påvisad tillämplighet för fastställandet av EGFR-mutationsstatus ska användas.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

Allvarlig, livshotande eller dödlig ILD eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) har observerats hos patienter som behandlats med TAGRISSO i kliniska studier. De flesta fallen förbättrades eller gick helt

tillbaka vid avbruten behandling. Patienter med en tidigare anamnes av ILD, läkemedelsinducerad ILD, strålningspneumonit som krävde steroidbehandling eller tecken på kliniskt aktiv ILD var exkluderade från de kliniska studierna (se avsnitt Biverkningar).

ILD eller ILD-liknande biverkningar rapporterades hos 3,8 % av de 1 479 patienter som fick TAGRISSO i ADAURA, FLAURA- och AURA-studierna. Fem fall med dödlig utgång i gruppen med lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom rapporterades. Inga fall med dödlig utgång rapporterades i gruppen med adjuvant behandling. Förekomsten av ILD var 11,3 % hos patienter av japansk härkomst, 1,6 % hos patienter av asiatisk härkomst och 2,5 % hos patienter av icke-asiatisk härkomst (se avsnitt Biverkningar).

Noggrann bedömning av alla patienter med akut eller oförklarlig försämring av lungsymtom (dyspné, hosta, feber) bör göras för att utesluta ILD. Behandling med detta läkemedel bör avbrytas medan dessa symtom undersöks. Om ILD diagnostiseras ska TAGRISSO utsättas och lämplig behandling inledas enligt behov. Återinsättning av TAGRISSO bör övervägas endast efter noggrann nytta/risk-bedömning för den enskilde patienten.

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats med frekvensen sällsynta och toxisk epidermal nekrolis (TEN) med ingen känd frekvens i samband med behandling med TAGRISSO. Innan behandling påbörjas ska patienten informeras om tecken och symtom på SJS och TEN. Om tecken och symtom som tyder på SJS eller TEN uppkommer bör TAGRISSO avbrytas. TAGRISSO ska sättas ut omedelbart, om SJS eller TEN diagnosticeras.

Förlängning av QTc-intervall

Förlängning av QTc-intervall inträffar hos patienter som behandlas med TAGRISSO. Förlängning av QTc-intervall kan leda till en ökad risk för ventrikulära takyarytmier (t.ex. torsade de pointes) eller plötslig död. Inga arytmihändelser rapporterades i ADAURA, FLAURA- eller AURA-studierna (se avsnitt Biverkningar). Patienter med kliniskt betydelsefulla abnormiteter i rytm och retledningssystem uppmätt vid EKG i vila (t.ex. QTc-intervall större än 470 ms) exkluderades från dessa studier (se avsnitt Biverkningar).

Om möjligt ska användning av osimertinib undvikas hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom. Periodisk övervakning med elektrokardiogram (EKG) och elektrolyter ska övervägas hos patienter med kronisk hjärtsvikt, elektrolytabnormiteter eller hos patienter som tar läkemedel som dokumenterat förlänger QTc-intervallet. Behandlingen bör sättas ut hos patienter som utvecklar ett QTc-intervall som är större än 500 ms på minst två separata EKG tills QTc-intervallet är mindre än 481 ms eller återgår till utgångsvärdet om QTc-intervallet är större än eller lika med 481 ms. Återuppta sedan TAGRISSO-behandlingen med en reducerad dos enligt anvisningarna i Tabell 1. Osimertinib ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar förlängning av QTc-intervall i kombination med något av följande: torsade de pointes, polymorf ventrikeltakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytm.

Förändringar i hjärtats kontraktilitet

Under kliniska studier uppkom sänkningar av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) som var större än eller lika med 10 procentenheter, sänkning till mindre än 50 % uppkom hos 3,2 % (40/1 233) av patienterna som behandlades med TAGRISSO och hade fått en LVEF-bedömning vid utgångsläget och minst en uppföljning. För patienter med hjärtriskfaktorer och de med tillstånd som kan påverka LVEF, bör man överväga hjärtövervakning, inklusive en bedömning av LVEF vid utgångsläget och under behandling. För patienter som utvecklar relevanta hjärttecken/symtom under behandling, bör man överväga

hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning. I en adjuvant placebo kontrollerad studie (ADAURA), fick 1,6 % (5/312) av patienterna som behandlades med TAGRISSO och 1,5 % (5/331) av patienterna som behandlades med placebo sänkningar av LVEF som var större än eller lika med 10 procentenheter och en sänkning till mindre än 50 %.

Hornhinneinflammation (keratit)

Hornhinneinflammation (keratit) rapporterades hos 0,7 % (n=10) av de 1 479 patienterna som behandlades med TAGRISSO i ADAURA, FLAURA- och i AURA-studierna. Patienter med tecken och symtom som tyder på hornhinneinflammation (keratit), t.ex. akut eller förvärrad: ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon bör genast remitteras till en ögonspecialist (se avsnitt Dosering, tabell 1).

Aplastisk anemi

Sällsynta fall av aplastisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med behandling med osimertinib. Innan behandlingen påbörjas ska patienten informeras om tecken och symtom på aplastisk anemi inklusive, men inte begränsat till, ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet, infektion och trötthet. Om tecken och symtom som tyder på aplastisk anemi utvecklas ska noggrann övervakning av patienten och avbrytande eller utsättning av osimertinib övervägas. Vid bekräftad aplastisk anemi ska osimertinib sättas ut (se avsnitt Dosering).

Ålder och kroppsvikt

Äldre patienter (> 65 år) eller patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) kan ha större risk att utveckla biverkningar av grad 3 eller högre. Nära övervakning rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt Biverkningar).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt"

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Starka CYP3A4-inducerare kan minska exponeringen av osimertinib. Osimertinib kan öka exponeringen av bröstcancerresistent protein (BCRP) och P-glykoprotein (P-gp)-substrat.

Aktiva ämnen som kan öka osimertinibkoncentrationen i plasma

In vitro-studier har visat att fas I-metabolismen av osimertinib huvudsakligen sker via CYP3A4 och CYP3A5. I en klinisk farmakokinetisk studie med patienter visade samadministrering med 200 mg itraconazol (en stark CYP3A4-hämmare) två gånger om dagen ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av osimertinib (området under kurvan [AUC] ökade med 24 % och C_{max} minskade med 20 %). Därför är det inte troligt att CYP3A4-hämmare påverkar exponeringen av osimertinib. Ytterligare katalyserande enzymer har inte identifierats.

Aktiva ämnen som kan minska osimertinibkoncentrationerna i plasma

I en klinisk farmakokinetisk studie med patienter reducerades AUC vid steady-state för osimertinib med 78 % vid samadministrering med rifampicin (600 mg dagligen i 21 dagar). På liknande sätt minskade exponeringen för metaboliten AZ5104 med 82 % för AUC och med 78 % för $C_{\max}$. Rekommendationen är att samtidig användning av starka CYP3A-inducerare (t.ex. fenytoin, rifampicin och karbamazepin) och TAGRISSO bör undvikas. Måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) kan också minska exponeringen för osimertinib och ska användas med försiktighet eller undvikas när så är möjligt. Det finns inga kliniska data tillgängliga för att rekommendera en dosjustering av TAGRISSO. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Effekt av magsyrereducerande aktiva ämnen på osimertinib

I en klinisk farmakokinetisk studie resulterade samadministrering av omeprazol inte i kliniskt relevanta förändringar i osimertinibexponeringar. Medel som påverkar magsäckens pH kan användas samtidigt med TAGRISSO utan några restriktioner.

Aktiva ämnen vars plasmakoncentrationer kan ändras av TAGRISSO

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib en kompetitiv hämmare av BCRP-transportörer.

I en klinisk farmakokinetisk studie visade samadministrering av TAGRISSO och rosuvastatin (känsligt BCRP-substrat) att AUC och $C_{\max}$ för rosuvastatin ökade med 35 % respektive 72 %. Patienter under behandling med TAGRISSO som samtidigt intar läkemedel vars fördelning är beroende av BCRP och som uppvisar ett smalt terapeutiskt index bör övervakas noga avseende tecken på ändrad tolerabilitet för det samtidigt administrerade läkemedlet som ett resultat av ökad exponering under behandlingstiden med TAGRISSO (se avsnitt Farmakokinetik).

I en klinisk farmakokinetisk studie med samadministrering av TAGRISSO och simvastatin (känsligt CYP3A4-substrat) minskade AUC och $C_{\max}$ för simvastatin med 9 % respektive 23 %. Dessa förändringar är små och troligtvis utan klinisk signifikans. Sannolikheten för kliniska farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-substrat är låg. En risk för minskad exponering för hormonella preventivmedel kan inte uteslutas.

I en klinisk pregnane X receptor (PXR) interaktionsstudie med samadministrering av TAGRISSO och fexofenadin (P-gp substrat) ökade AUC och $C_{\max}$ för fexofenadin med 56 % (90 % KI 35, 79) och 76 % (90 % KI 49, 108) efter en singeldos och 27 % (90 % KI 11, 46) och 25 % (90 % KI 6, 48) vid steady state. Patienter som samtidigt tar läkemedel med disposition beroende av P-gp och med smalt terapeutisk index (t.ex. digoxin, dabigatran, aliskiren) bör noggrant övervakas för tecken på förändrad tolerans som en följd av ökad exponering vid samtidig behandling med TAGRISSO (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att undvika graviditet medan de står på behandling med TAGRISSO. Patienter ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under följande perioder efter avslutad behandling med detta läkemedel: minst två månader för kvinnor och fyra månader för män. En risk för minskad exponering för hormonella preventivmedel kan inte uteslutas.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av osimertinib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (embryoletalitet, minskad fostertillväxt och neonatal död, se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på dess verkningsmekanism och prekliniska data kan osimertinib orsaka skada på fostret när det ges till en gravid kvinna. TAGRISSO bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med osimertinib.

Amning

Det är okänt om osimertinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Det finns inte tillräckligt med information om osimertinib/metaboliter utsöndras i mjölk från djur. Osimertinib och dess metaboliter upptäcktes dock i diande valpar och det sågs en dålig tillväxt hos valparna och en försämring av valparnas överlevnad (se avsnitt Prekliniska uppgifter). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med TAGRISSO.

Fertilitet

Det finns inga data om hur TAGRISSO påverkar fertilitet hos människa. Resultat från djurstudier har visat att osimertinib kan påverka hanars och honorers reproduktionsorgan och kan försämra fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

TAGRISSO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Studier av EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienter

Data som beskrivs nedan återger exponeringen för TAGRISSO hos 1 479 patienter med EGFR-mutationspositiv icke-småcellig lungcancer. Dessa patienter fick TAGRISSO 80 mg dagligen i tre randomiserade fas 3-studier (ADAURA, adjuvant; FLAURA, första linjen, samt AURA3, endast andra linjen), i två singelarmsstudier (AURAex och AURA2, andra linjen eller senare) och i en fas 1-studie (AURA1, första linjen eller senare) (se avsnitt Farmakodynamik). De flesta biverkningarna var av grad 1 eller 2. De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som fått TAGRISSO var diarré (47 %), hudutslag (45 %), paronyki (33 %), torr hud (32 %) och stomatit (24 %). Biverkningar av grad 3 och grad 4 som observerades i studierna var 10 % respektive 0,1 %. Hos patienter som behandlades med TAGRISSO 80 mg en gång om dagen gjordes dosreduceringar på grund av biverkningar hos 3,4 % av patienterna. Utsättning en på grund av biverkningar var 4,8 %.

Patienter med en anamnes av ILD, läkemedelsinducerad ILD, strålningspneumonit som krävde steroidbehandling, eller evidens för kliniskt aktiv ILD exkluderades från kliniska studier. Patienter med kliniskt viktiga avvikelser i rytm och överledning, uppmätt med vilo-EKG (elektrokardiogram) (t.ex. QTc-intervall som översteg 470 ms) exkluderades från dessa studier. Patienter utvärderades avseende LVEF vid screening och därefter var tolfte vecka.

Tabellista med biverkningar

Om möjligt har biverkningarna delats in i frekvenskategorierna i tabell 2 baserat på incidensen av jämförbara biverkningsrapporter i en poolad datauppsättning från de 1 479 EGFR-mutationspositiva

NSCLC-patienterna som fått TAGRISSO 80 mg dagligen i studierna ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 och AURA1.

Biverkningar är listade enligt organklass i MedDRA. Inom varje organklass rangordnas de läkemedelsrelaterade biverkningarna efter frekvens, med de vanligast förekommande biverkningarna först. Inom varje frekvensgrupp presenteras de läkemedelsrelaterade biverkningarna i ordningsföljd efter minskande allvarlighetsgrad. Dessutom baseras motsvarande frekvenskategori för varje biverkning på CIOMS III-konventionen och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar som rapporterats i ADAURA-, FLAURA- och AURA-studier^a

MedDRA-organklass	MedDRA-term	CIOMS-beskrivning/total frekvens (alla CTCAE-grader) ^b	Frekvens av CTCAE-grad 3 eller högre ^b
Blodet och lymfsystemet	Aplastisk anemi	Sällsynta (0,07 %)	0,07 %
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanliga (19 %)	1,1 %
Ögon	Hornhinneinflammation (keratit) ^c	Mindre vanliga (0,7 %)	0,1 %
Hjärtat	Hjärtsvikt	Mindre vanliga (0,3 %)	0,1 %
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis	Vanliga (5 %)	0
	Interstitiell lungsjukdom ^d	Vanliga (3,8 %) ^e	1,1 %
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (47 %)	1,4 %
	Stomatit ^f	Mycket vanliga (24 %)	0,5 %
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^g	Mycket vanliga (45 %)	0,7 %
	Paronyki ^h	Mycket vanliga (33 %)	0,4 %
	Torr hud ⁱ	Mycket vanliga (32 %)	0,1 %
	Pruritus ^j	Mycket vanliga (17 %)	0,1 %
	Alopeci	Vanliga (4,6 %)	0
	Urtikaria	Vanliga (1,9 %)	0,1 %
	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	Vanliga (1,7 %)	0
	Hyperpigmentering av huden ^k	Mindre vanliga (0,8%)	0
	Erythema multiforme ^l	Mindre vanliga (0,3 %)	0
	Kutan vaskulit ^m	Mindre vanliga (0,3 %)	0
	Toxisk epidermal nekrolys ⁿ	Ingen känd frekvens	
	Stevens-Johnsons syndrom ^o	Sällsynta (0,02 %)	
Undersökningar och provtagningar	Förlängt QTc-intervall ^p	Mindre vanliga (0,8 %)	
	Ökning av blodkreatinfosfokinas	Vanliga (1,6 %)	0,3 %

MedDRA-organklass	MedDRA-term	CIOMS-beskrivning/total frekvens (alla CTCAE-grader) ^b	Frekvens av CTCAE-grad 3 eller högre ^b
	Sänkning av vänsterkammarens ejektionsfraktion ^{q,r}	Vanliga (3,2 %)	
(Fynd baserade på testresultat presenterade som CTCAE-gradskiftningar)	Minskat antal leukocyter ^q	Mycket vanliga (65 %)	1,2 %
	Minskat antal lymfocyter ^q	Mycket vanliga (62 %)	6 %
	Minskat antal trombocyter ^q	Mycket vanliga (53 %)	1,2 %
	Minskat antal neutrofiler ^q	Mycket vanliga (33 %)	3,2 %
	Ökning av blodkreatinin ^q	Vanliga (9 %)	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myosit	Sällsynta (0,07 %)	

^a Data är poolade från ADAURA-, FLAURA- och AURA-studier (AURA3, AURAex, AURA2 och AURA1). Endast biverkningar hos patienter som erhållit minst en dos av TAGRISSO som randomiserad behandling inkluderas.

^b National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events", version 4.0.

^c Innefattar: korneal epitelfeakt, korneal erosion, hornhinneinflammation (keratit), punktat hornhinneinflammation (keratit).

^d Innefattar: interstitiell lungsjukdom (1,8 %), pneumonit (1,9 %), organiserande pneumoni (0,07 %).

^e Fem CTCAE-fall av grad 5 (dödlig) rapporterades.

^f Innefattar: munsår, stomatit.

^g Innefattar: akne, dermatit, akneliknande dermatit, läkemedelsutslag, erytem, follikulit, pustel, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, spridda utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, pustulösa utslag, utslag med klåda, vesikulära utslag och huderosion.

^h Innefattar: nagelbäddssjukdom, nagelbäddsinfektion, nagelbäddsinflammation, nagelmissfärgning, nagelsjukdom, nageldystrofi, nagelinfektion, nagelpigmentering, nagelränder, nageltoxicitet, onykali, onykolas, onykols, nagelavlossning, onykomalaci och paronyki.

ⁱ Innefattar: torr hud, eksem, hudsprickor, xeroderma och xeros.

^j Innefattar: pruritus i ögonlocket, pruritus, generaliserad pruritus.

^k Fall av erythema dyschroicum perstans har rapporterats efter marknadsföring.

^l Erythema multiforme rapporterades hos fem av de 1 479 patienterna i ADAURA-, AURA- och FLAURA-studierna. Erythema multiforme har även rapporterats efter godkännande, bl a 7 fall i en övervakningsstudie utförd efter godkännande (N=3 578).

^m Uppskattad frekvens. Den övre gränsen för 95 % KI för punktuppskattningen är 3/1 142 (0,3 %).

ⁿ Rapporterats under användning efter godkännande.

^o En händelse rapporterades i en studie efter godkännande, och frekvensen har beräknats från ADAURA-, FLAURA- och AURA-studierna och studien efter godkännande (N=5 057).

^p Representerar förekomsten av patienter som hade en QTcF-förlängning >500 ms.

^q Representerar förekomsten baserat på laboratoriefynd, inte på rapporterade biverkningar.

r Representerar sänkningar större än eller lika med 10 procentenheter och en sänkning till mindre än 50 %.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

I ADAURA-, FLAURA- och AURA-studierna var förekomsten av ILD 11 % hos patienter av japansk etnicitet, 1,6 % hos patienter av icke-japansk asiatisk etnicitet och 2,5 % hos icke-asiatiska patienter. Mediantiden till debut av ILD eller ILD-liknande biverkningar var 84 dagar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förlängning av QTc-intervall

Av de 1 479 patienterna i ADAURA-, FLAURA- och AURA-studierna som behandlades med TAGRISSO 80 mg fastställdes att 0,8 % av patienterna (n=12) hade ett QTc som var större än 500 ms, och 3,1 % av patienterna (n=46) hade en ökning från utgångsvärdet av QTc som var större än 60 ms. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys med TAGRISSO förutspådde en koncentrationsberoende ökning av förlängning av QTc-intervall. Inga QTc-relaterade arytmier observerades i ADAURA-, FLAURA- eller AURA-studierna (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Gastrointestinala effekter

I ADAURA-, FLAURA- och AURA-studierna rapporterades diarré hos 47 % av alla patienter av vilka 38 % var Grad 1-händelser, 7,9 % Grad 2 och 1,4 % Grad 3; inga Grad 4 eller 5-händelser har rapporterats. Dosreducering krävdes för 0,3 % av patienterna och avbruten dosering för 2 % av patienterna. Fyra händelser (0,3 %) ledde till utsättning av läkemedlet. I ADAURA-, FLAURA och I AURA3 var mediantiden till gastrointestinala effekter 22 dagar, 19 dagar respektive 22 dagar och mediandurationen av Grad 2-händelser var 11 dagar, 19 dagar respektive 6 dagar.

Hematologiska händelser

Tidiga minskningar av medianantalet leukocyter, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter vid laboratorieanalys har observerats hos patienter som behandlas med TAGRISSO. Antalet stabiliserades med tiden och kvarstod sedan på en nivå som översteg det nedre normalvärdet. Biverkningar i form av leukopeni, lymfopeni, neutropeni och trombocytopeni har rapporterats. De flesta av dessa var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad och föranledde inte dosuppehåll. Sällsynta fall av aplastisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med behandling med osimertinib. Osimertinib ska sättas ut hos patienter med bekräftad aplastisk anemi (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Äldre

I ADAURA-, FLAURA och AURA3 (N=1 479) var 43 % av patienterna 65 år eller äldre, och 12 % var 75 år eller äldre. Jämfört med yngre deltagare (< 65 år) hade fler deltagare ≥ 65 år rapporterade biverkningar som ledde till dosmodifikationer av TAGRISSO (dosuppehåll eller dosminskningar) (16 % kontra 9 %). Typen av rapporterade biverkningar var liknande oavsett ålder. Äldre patienter rapporterade fler biverkningar av grad 3 eller högre jämfört med yngre patienter (13 % kontra 8 %). Inga övergripande skillnader i klinisk effekt observerades mellan äldre och yngre patienter.

Ett överensstämmande mönster med avseende på säkerhets- och effektergebnat observerades i analysen av AURA Fas 2-studierna.

Låg kroppsvikt

Patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) som fick TAGRISSO 80 mg rapporterade en högre frekvens biverkningar av grad 3 eller högre (46 % mot 31 %) och QTc-förlängning (12 % mot 5 %) än patienter med högre kroppsvikt (≥50 kg).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier med TAGRISSO behandlades ett begränsat antal patienter med dagliga doser på upp till 240 mg utan att allvarliga och dosbegränsande biverkningar kunde observeras. I dessa studier upplevde patienter som behandlades med TAGRISSO i dagliga doser på 160 mg och 240 mg en högre frekvens och allvarlighetsgrad av ett antal typiska EGFR TKI-relaterade biverkningar (primärt diarré och hudutslag) jämfört med patienter som fått en dos på 80 mg. Det finns begränsad erfarenhet av oavsiktliga överdoser hos människa. Alla fallen var isolerade händelser där patienter hade tagit en extra daglig dos av TAGRISSO av misstag, utan att något fall resulterade i kliniska konsekvenser.

Det finns ingen specifik behandling vid en eventuell TAGRISSO-överdosering. I fall av misstänkt överdosering bör TAGRISSO utsättas och symtomatisk behandling inledas.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av EGFR med sensibiliserande mutationer (EGFRm) samt den TKI-resistenta mutationen T790M.

Farmakodynamisk effekt

I *in vitro*-studier har det påvisats att osimertinib har hög potens och hämmande aktivitet mot EGFR över ett intervall av alla kliniskt relevanta EGFR-sensibiliserande muterade cellinjer och T790M-muterade cellinjer för NSCLC (IC₅₀ från 6 nM till 54 nM mot phospho-EGFR). Detta leder till hämrad celltillväxt, samtidigt som osimertinib visar signifikant mindre aktivitet mot EGFR i cellinjer av vildtyp (IC₅₀ från 480 nM till 1,8 µM mot phospho-EGFR). *In vivo* oral administration av osimertinib ledde till tumörkrampning i både EGFRm och T790M NSCLC xenograft och transgena lungtumörmodeller i möss.

Hjärtelektrofysiologi

TAGRISSOs effekt på förlängning av QTc-intervall utvärderades hos 210 patienter som fick osimertinib 80 mg dagligen i AURA2. En EKG-serie genomfördes efter en engångsdos samt vid steady-state för att utvärdera effekten av osimertinib på QTc-intervall. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys

förutspådde en läkemedelsrelaterad förlängning av QTc-intervall vid 80 mg på 14 ms med en övre gräns på 16 ms (90 % KI).

Klinisk effekt och säkerhet

Adjuvant behandling av EGFR-mutationspositiv NSCLC, med eller utan tidigare adjuvant kemoterapi - ADAURA

Effekten och säkerheten för TAGRISSO vid adjuvant behandling av patienter med EGFR-mutationspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC, som hade genomgått fullständig tumörresektion med eller utan tidigare adjuvant kemoterapi, påvisades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie (ADAURA).

Kvalificerade patienter med resektorbara tumörer i stadium IB - IIIA (enligt American Joint Commission on Cancer [AJCC] 7:e upplagan) måste ha EGFR-mutationer (Ex19del eller L858R), identifierade med Cobas EGFR-mutationstest utfört prospektivt med hjälp av biopsi eller ett kirurgiskt prov i ett centrallaboratorium.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen TAGRISSO (n=339, 80 mg peroralt en gång dagligen) eller placebo (n=343) efter återhämtning från kirurgi och om det gavs, standard adjuvant kemoterapi. Patienter som inte fick adjuvant kemoterapi randomiserades inom 10 veckor och patienter som fick adjuvant kemoterapi randomiserades inom 26 veckor efter kirurgi. Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (Ex19del eller L858R), etnicitet (asiatisk eller icke-asiatisk) och stadium baserat på perkutan transtorakal nålbiopsi (pTNM) (IB eller II eller IIIA) enligt AJCC 7:e upplagan. Behandlingen gavs fram till återfall av sjukdomen, oacceptabel toxicitet eller i 3 år.

Det huvudsakliga effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS) enligt prövarens bedömning i stadium II-IIIa-populationen. DFS enligt prövarens bedömning i stadium IB-IIIa-populationen (totala studiepopulationen) var ytterligare ett effektmått. Övriga effektmått inkluderade DFS-frekvens, total överlevnad (OS), OS-frekvens samt tid till försämring av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) SF-36.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var som följer: medianålder 63 år (intervall 30-86 år), ≥ 75 år (11 %), kvinnor (70 %), asiater (64 %), aldrig rökt (72 %), WHO (Världshälsoorganisationen) -funktionsstatus 0 (64 %) eller 1 (36 %), stadium IB (31 %), stadium II (34 %) och IIIA (35 %). Med avseende på EGFR-mutationsstatus var 55 % exon 19-deletioner och 45 % var exon 21 L858R substitutionsmutationer; 9 patienter (1 %) hade även en samtidig de novo T790M-mutation. Majoriteten (60 %) av patienterna fick adjuvant kemoterapi före randomisering (26 % IB; 71 % IIA; 73 % IIB; 80 % IIIA). Vid tiden för DFS-analys fick 205 (61 %) patienter fortfarande aktiv behandling; av de 73 (11 %) patienter som fick möjlighet att fullfölja den 3-åriga behandlingsperioden fanns 40 (12 %) i osimertinibarmen och 33 (10 %) i placeboarmen.

Det var 37 patienter som behandlades med TAGRISSO som fick återfall av sjukdomen. De vanligast rapporterade lokalisationerna för återfall var: lungor (19 patienter), lymfknutor (10 patienter) och centrala nervsystemet (CNS) (5 patienter). Det var 157 patienter som behandlades med placebo som fick återfall av sjukdomen. De vanligast rapporterade lokalisationerna för återfall var: lungor (61 patienter), lymfknutor (48 patienter) och CNS (34 patienter).

ADAURA uppvisade en statistiskt signifikant minskning av risken för återfall av sjukdomen eller död hos patienter som behandlades med TAGRISSO jämfört med patienter som behandlades med placebo i stadium II-IIIa-populationen. Liknande resultat observerades i stadium IB-IIIa-populationen.

Effektergebnat enligt prövarens bedömning från ADAURA är sammanfattade i tabell 3.

Tabell 3. Effektnesultat i ADAURA enligt prövarens bedömning

	Stadium II-IIIa-population		Stadium IB-IIIa-population	
Effektparameter	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Sjukdomsfri överlevnad				
Antal händelser (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Återfall av sjukdomen (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Dödsfall (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Median-DFS, månader (95 % KI)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (99,06 % KI); p-värde	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14, 0,30); <0,0001 ^b	
DFS-frekvens vid 12 månader (%) (95 % KI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
DFS-frekvens vid 24 månader (%) (95 % KI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
DFS-frekvens vid 36 månader (%) (95 % KI) ^{c, d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR=riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall; NC=ej möjligt att beräkna DFS-resultat baserade på prövarens bedömning.

En HR < 1 är till fördel för TAGRISSO.

Medianuppföljningstiden för DFS var 22,1 månader för patienter som fick TAGRISSO, 14,9 månader för patienter som fick placebo (stadium II-IIIa-population) och 16,6 månader för patienter som fick placebo (stadium IB-IIIa-population).

DFS-resultaten är från den primära analysen (17 januari 2020).

^a Justerat för en interimanalys (33 % mognad) ett p-värde på < 0,0094 krävdes för statistisk signifikans.

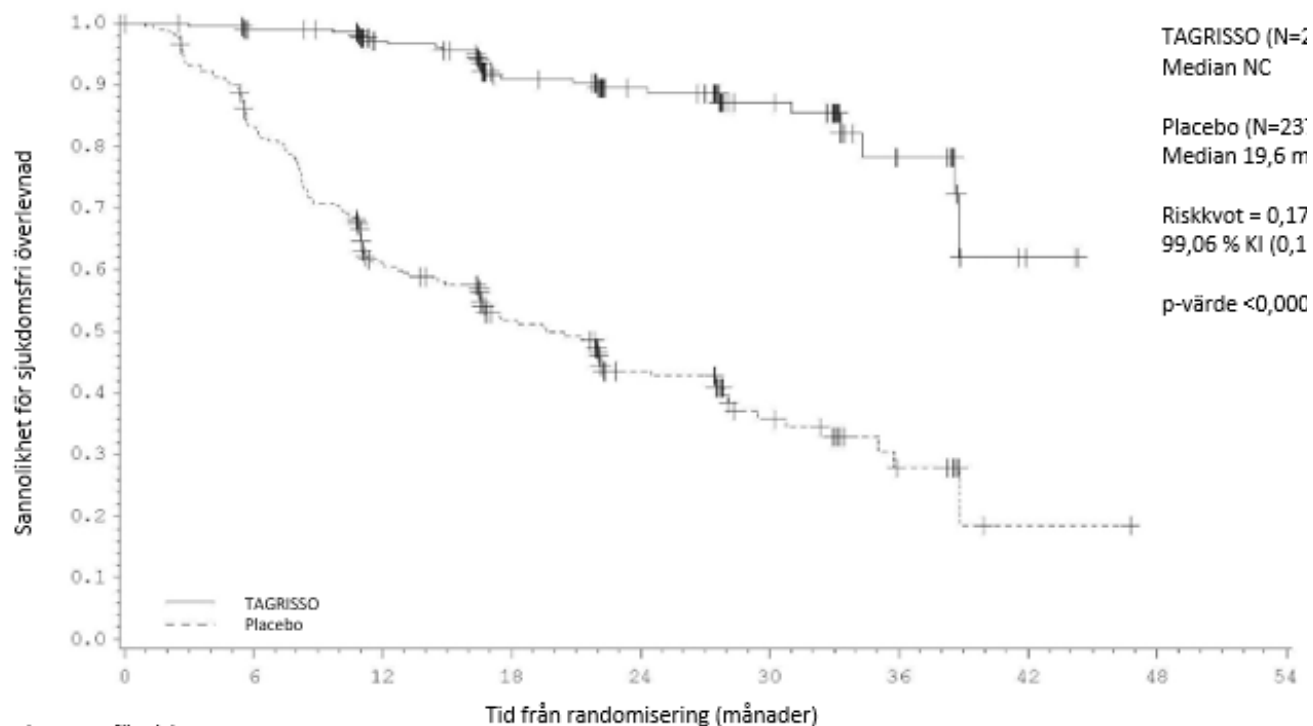
^b Justerat för en interimanalys (29 % mognad) ett p-värde på < 0,0088 krävdes för statistisk signifikans.

^c Antalet riskpatienter vid 36 månader var 18 patienter i TAGRISSO-armen och 9 patienter i placeboarmen (stadium II-IIIa-population).

^d Antalet riskpatienter vid 36 månader var 27 patienter i TAGRISSO-armen och 20 patienter i placeboarmen (stadium IB-IIIa-population).

Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) (tid för datainsamling: 27 januari 2023) visade en statistiskt signifikant förbättring i OS hos patienter som behandlats med TAGRISSO jämfört med placebo i både stadium II-IIIa-populationen (100 OS-händelser [21 % maturitet]; HR = 0,49; 95,03 % KI: 0,33, 0,73; p-värde = 0,0004) och den totala populationen (IB-IIIa; 124 OS-händelser [18 % maturitet]; HR = 0,49; 95,03 % KI: 0,34, 0,70; p-värde < 0,0001). I båda populationerna uppnåddes median OS inte i någon av behandlingsgrupperna och 95 % KI kunde inte beräknas. Medianuppföljningstiden för OS hos alla patienter var 59,9 månader (stadium II-IIIa-populationen) och 60,4 månader (stadium IB-IIIa-populationen) i TAGRISSO-armen och 56,2 månader (stadium II-IIIa-populationen) och 59,4 månader (stadium IB-IIIa-populationen) i placeboarmen.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad hos stadium II-IIIa-patienter enligt prövarens bedömning



Antal utsatta för risk

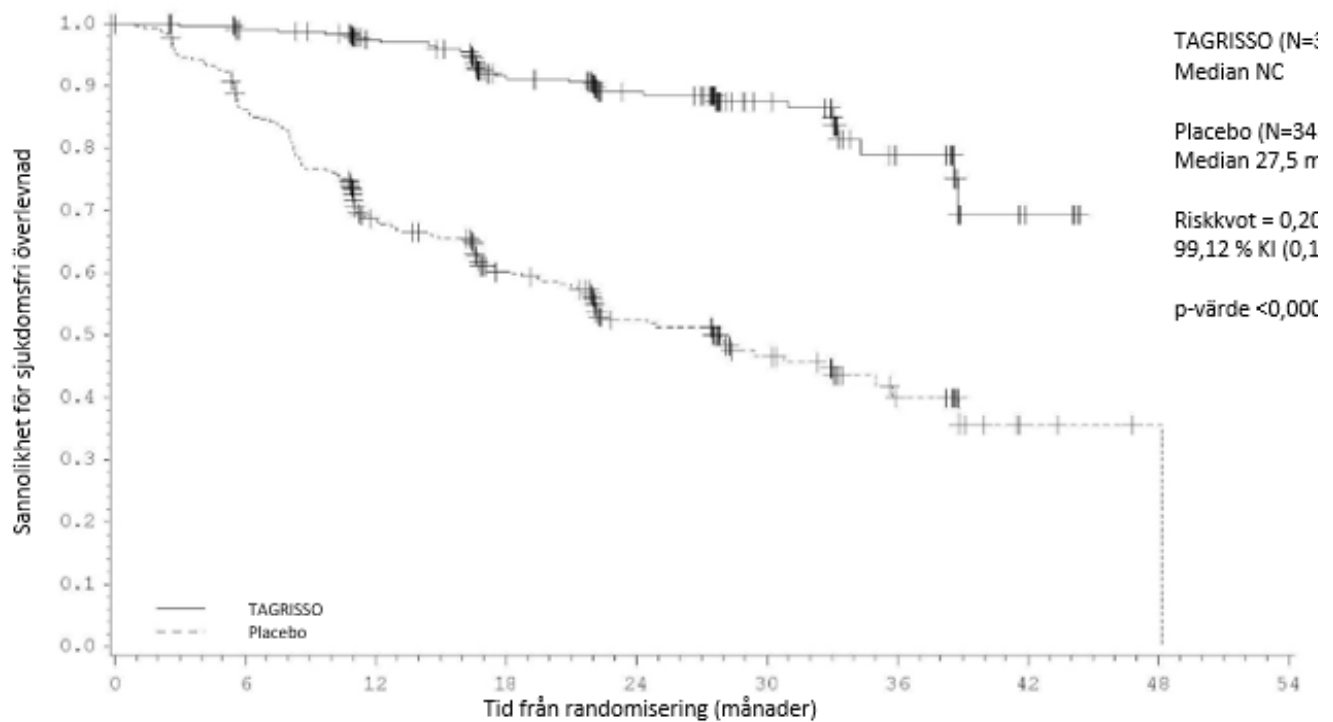
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Censurerade patienter

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

NC = ej möjligt att beräkna

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad hos stadium IB-IIIa-patienter (totala populationen) enligt prövarens bedömning



Antal utsatta för risk

TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

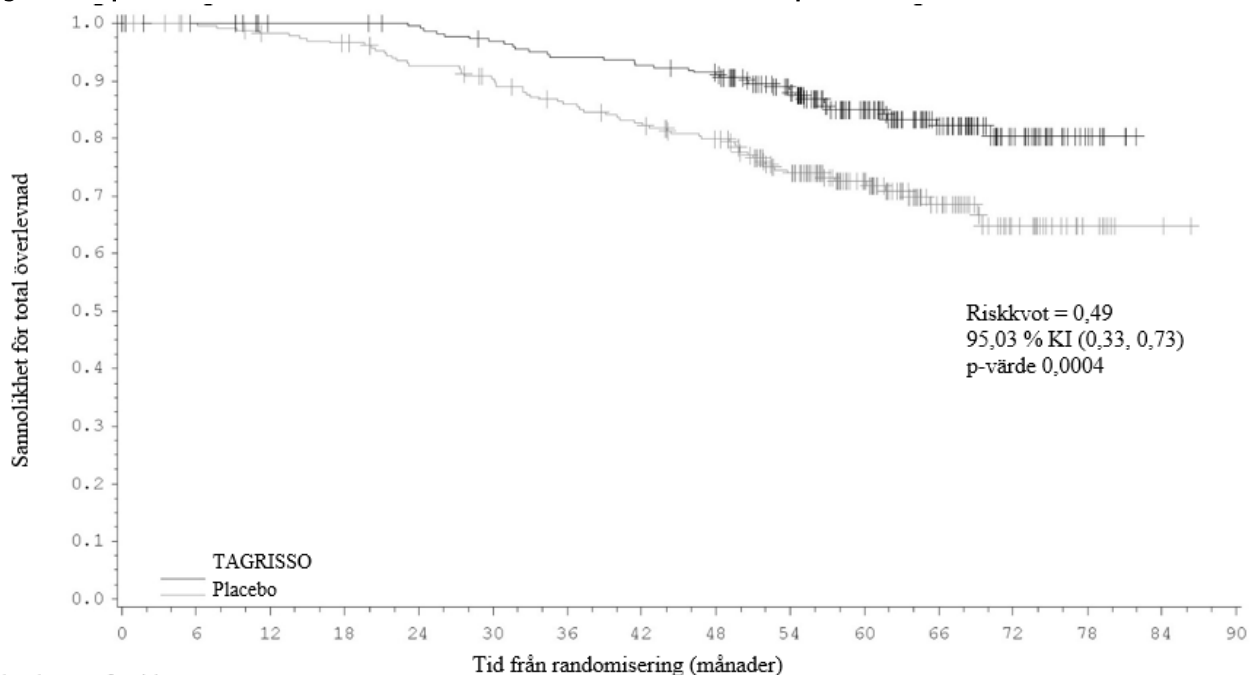
+ Censurerade patienter

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

NC = ej möjligt att beräkna

DFS-fördelen med TAGRISSO jämfört med placebo sågs i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, såsom etnicitet, ålder, kön och EGFR-mutation (Ex19Del eller L858R).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad hos stadium II-IIIa-patienter



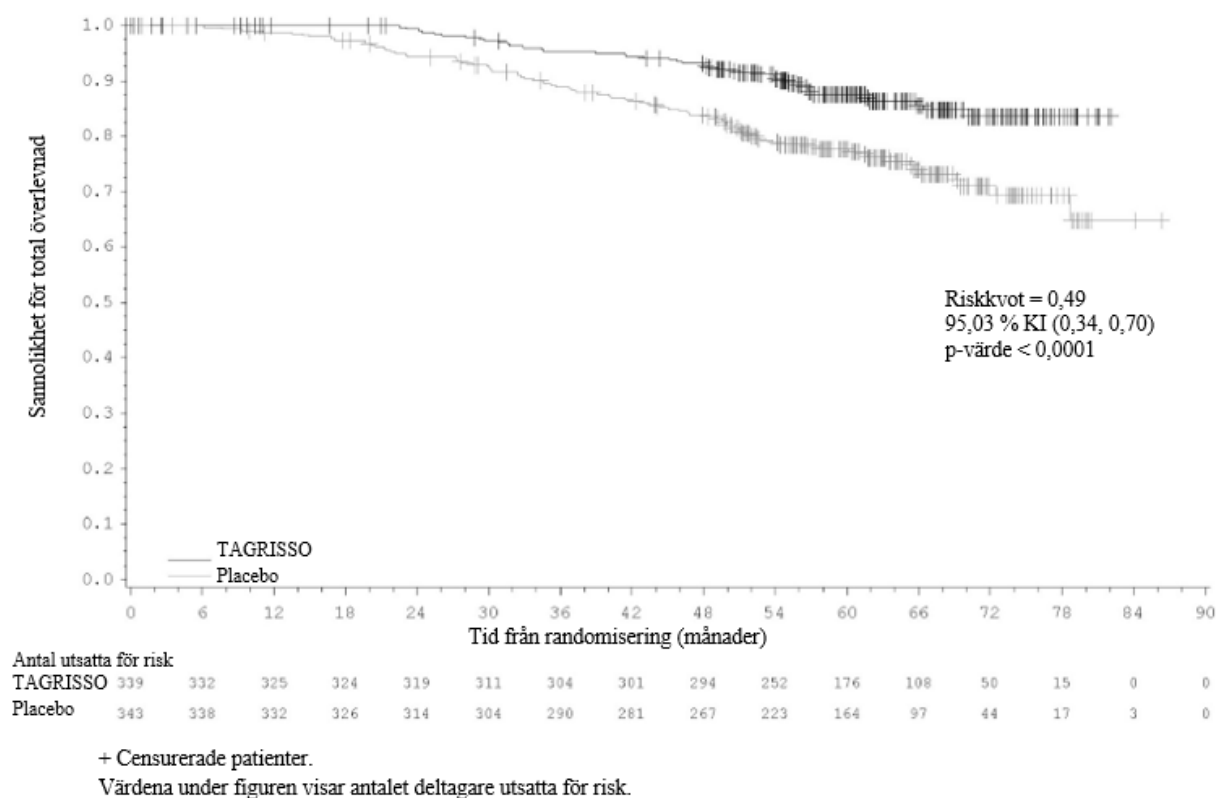
Antal utsatta för risk

TAGRISSO	233	229	224	224	221	214	208	205	200	170	115	69	33	9	0	0
Placebo	237	232	226	221	210	202	190	182	171	138	94	53	25	8	2	0

+ Censurerade patienter.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad hos stadium IB-IIIa-patienter (total population)



En explorativ analys av DFS avseende CNS (tid till CNS-recidiv eller död) för patienter behandlade med TAGRISSO jämfört med patienter behandlade med placebo visade en HR på 0,18 (95 % KI: 0,10, 0,33; $p < 0,0001$) för den totala populationen (stadium IB-IIIa).

Patientrapporterade utfall

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQL) i ADAURA utvärderades med hjälp av Short Form (36) Health Survey version 2 (SF-36v2)-frågeformuläret. SF-36v2 administrerades vid 12 veckor, 24 veckor och sedan var 24:e vecka i förhållande till randomisering, fram till avslutad eller avbruten behandling. HRQL var totalt sett bibehållen i båda armarna upp till 30 månader, med minst 70 % av patienterna i stadium II-IIIa-populationen som inte upplevde någon kliniskt betydelsefull försämring av den fysiska komponenten av SF-36 eller död (70 % jämfört med 76 % för TAGRISSO respektive placebo), eller i den mentala komponenten av SF-36 eller död (70 % jämfört med 71 % för TAGRISSO respektive placebo).

Tidigare obehandlad EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC - FLAURA

Effekten och säkerheten för TAGRISSO vid behandling av patienter med EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad, ej lämplig för kurativ kirurgi eller strålbehandling, eller metastaserad NSCLC, som inte tidigare erhållit systemisk behandling för avancerad sjukdom, påvisades i en randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll (FLAURA). Patienternas tumörvävnadsprover måste ha en av de två vanliga EGFR-mutationerna som man vet har samband med EGFR TKI-sensitivitet (Ex19del eller L858R), identifierad genom lokal eller central testning.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen TAGRISSO (n=279, 80 mg peroralt en gång dagligen) eller EGFR TKI-komparator (n=277; gefitinib 250 mg peroralt en gång dagligen eller erlotinib 150 mg peroralt en gång dagligen). Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (Ex19del eller L858R) och etnicitet (asiatisk eller icke-asiatisk). Patienterna behandlades med studieläkemedel tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills prövaren bedömde att patienten inte längre hade någon

klinisk nytta. Patienter som fick EGFR TKI-komparator tilläts byta till en öppen behandling med TAGRISSO efter progression under förutsättning att de lämnade tumörproverna var positiva för T790M-mutation. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var som följer: medianålder 64 år (intervall 26–93 år), ≥ 75 år (14 %), kvinnor (63 %), vita (36 %), asiater (62 %), aldrig rökt (64 %), WHO (Världshälsoorganisationen) -funktionsstatus 0 eller 1 (100 %), metastaserad skelettsjukdom (36 %), extra-torakala visceral metastaser (35 %), CNS-metastaser (21 %, identifierade per; CNS -lesionsställe vid baslinjen, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser).

TAGRISSO gav en kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant förbättring av PFS i jämförelse med EGFR TKI-komparatorn (medianvärde 18,9 månader respektive 10,2 månader, HR=0,46, 95 % KI: 0,37; 0,57; $P < 0,0001$). Effektnesultat från FLAURA enligt prövarens bedömning sammanfattas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 5. Den slutliga analysen av total överlevnad (OS, 58 % mognad) visade en statistiskt signifikant förbättring med en HR på 0,799 (95,05 % KI: 0,641; 0,997) och en kliniskt betydelsefull förlängning av median överlevnadstid hos patienter randomiserade till TAGRISSO jämfört med EGFR TKI-komparatorn (tabell 4 och figur 6). En större andel av patienterna som fick TAGRISSO levde efter 12, 18, 24 och 36 månader (89 %, 81 %, 74 % respektive 54 %) jämfört med patienterna som fick EGFR TKI-komparatorn (83 %, 71 %, 59 % respektive 44 %). Analys av effektmått efter progression visade att nyttan vad gällde PFS kvarstod i efterföljande behandlingslinjer.

Tabell 4. Effektnesultat i FLAURA enligt prövarens bedömning

Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) (N=277)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (vid 62% mognad)	136 (49)	206 (74)
Median-PFS, månader (95 % KI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95 % KI); p-värde	0,46 (0,37; 0,57); P < 0,0001	
Total överlevnad		
Antal dödsfall, (vid 58 % mognad)	155 (56)	166 (60)
Median-OS, månader (95 % KI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % KI); p-värde	0,799 (0,641; 0,997); P=0,0462 [†]	
Objektiv responsfrekvens ^{*1}		
Antal responders (n), responsfrekvens (95 % KI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Oddsquot (95 % KI); p-värde	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Responsens varaktighet (DoR) [*]		
Median-DoR, månader (95 % KI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Andra PFS efter inledning av första efterföljande behandling (PFS2)		
Antal patienter med en andra progression (%)	73 (26)	106 (38)
Median PFS2, månader (95 % KI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,58 (0,44; 0,78); P=0,0004	
Tid från randomisering till första efterföljande behandling eller död (TFST)		

Antal patienter som fick en första efterföljande behandling eller avled (%)	115 (41)	175 (63)
Median-TFST, månader (95 % KI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95 % KI); p-värde	0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001	
Tid från randomisering till andra efterföljande behandling eller död (TSST)		
Antal patienter som fick en andra efterföljande behandling eller avled (%)	75 (27)	110 (40)
Median-TSST, månader (95 % KI)	NC (NC; NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,60 (0,45; 0,80); P=0,0005	

HR=riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall; NC=ej möjligt att beräkna

Resultat för PFS, ORR, DoR och PFS2 baseras på RECIST prövarbedömning.

*Baseras på obekräftad respons.

Medianuppföljningstiden var 15,0 månader för patienter som fick TAGRISSO och 9,7 månader för patienter som fick EGFR TKI-komparator.

Medianuppföljningstiden för överlevnad var 35,8 månader för patienter som fick TAGRISSO och 27,0 månader för patienter som fick EGFR TKI-komparator.

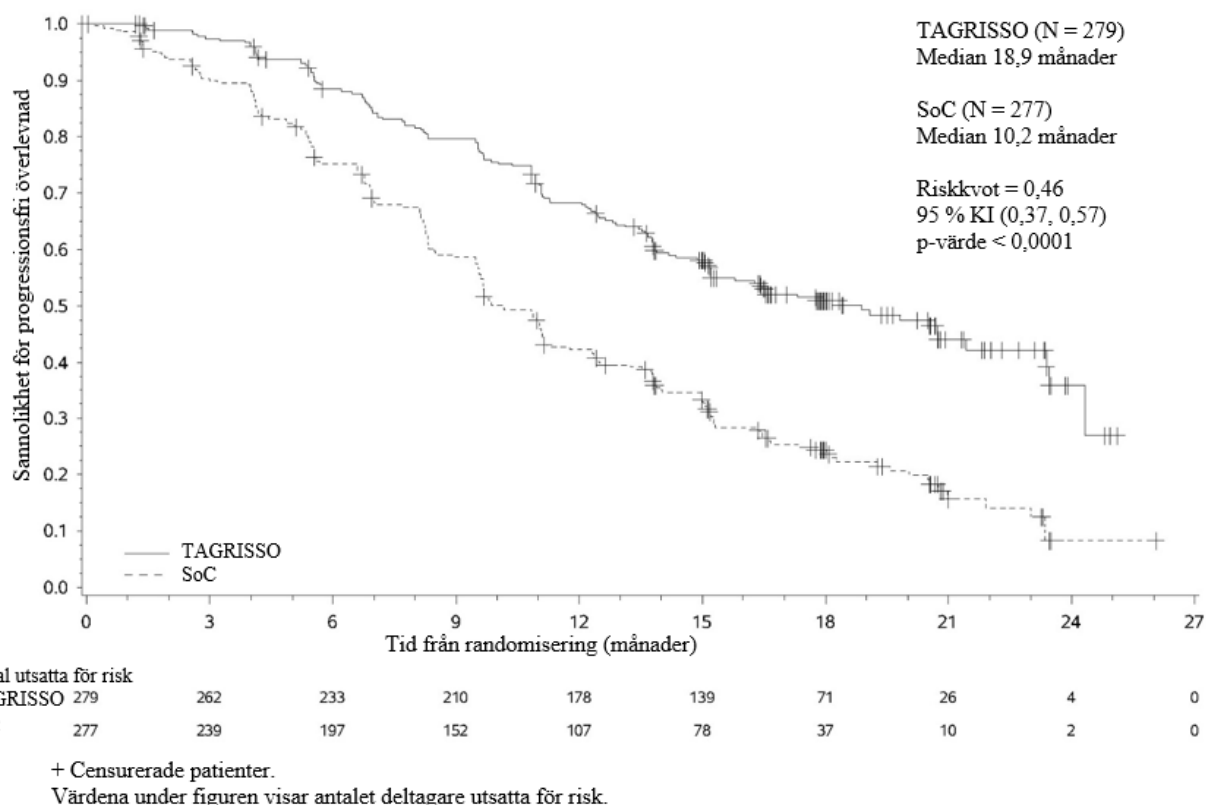
Sista datum för datainsamling för PFS, ORR, DoR, PFS2, TEST och TSST var 12 juni 2017. Sista datum för datainsamling för OS var 25 juni 2019.

En HR < 1 är till fördel för TAGRISSO, en oddskvot > 1 är till fördel för TAGRISSO.

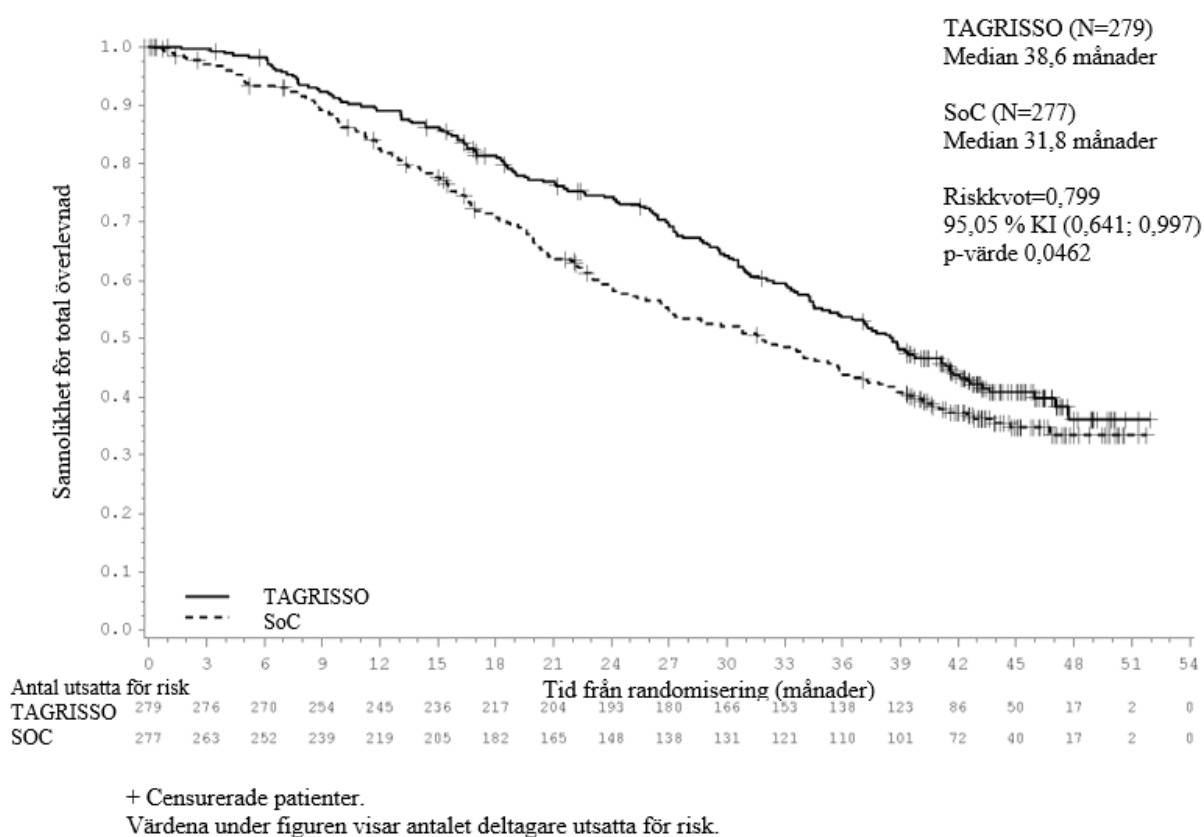
[†] Justerat för en interimanalys (25 % mognad), ett p-värde på < 0,0495 krävdes för statistisk signifikans.

¹ ORR-resultat enligt blindad oberoende central granskning (BICR) stämde överens med resultaten från prövarens bedömning; ORR enligt BICR-bedömning var 78 % (95 % KI:73; 83) för TAGRISSO och 70 % (95 % KI:65; 76) för EGFR TKI-komparatorn.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i FLAURA



Figur 6. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i FLAURA



PFS-fördelen med TAGRISSO jämfört med EGFR TKI-komparatorn sågs i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, såsom etnicitet, ålder, kön, rökningshistorik, CNS-metastasstatus vid studiestarten och EGFR-mutation (exon 19-deletion eller L858R).

Effektdata avseende CNS-metastaser i FLAURA-studien

Patienter med CNS-metastaser som inte krävde steroider och med stabilt neurologiskt status i minst två veckor efter avslutad definitiv behandling och steroider var kvalificerade att randomiseras till FLAURA-studien. Av 556 patienter hade 200 patienter tillgänglig hjärnröntgen från baslinjen. En BICR-bedömning av dessa undersökningar resulterade i en subgrupp om 128/556 patienter (23 %) med CNS-metastaser och dessa data sammanfattas i tabell 5. CNS-effekt enligt RECIST v1.1 i FLAURA visade på en statistiskt signifikant förbättring av CNS-PFS (HR=0,48, 95 % KI 0,26; 0,86; p=0,014).

Tabell 5. CNS-effekt enligt BICR hos patienter med CNS-metastaser påvisade med hjärnröntgen vid baslinjen i FLAURA

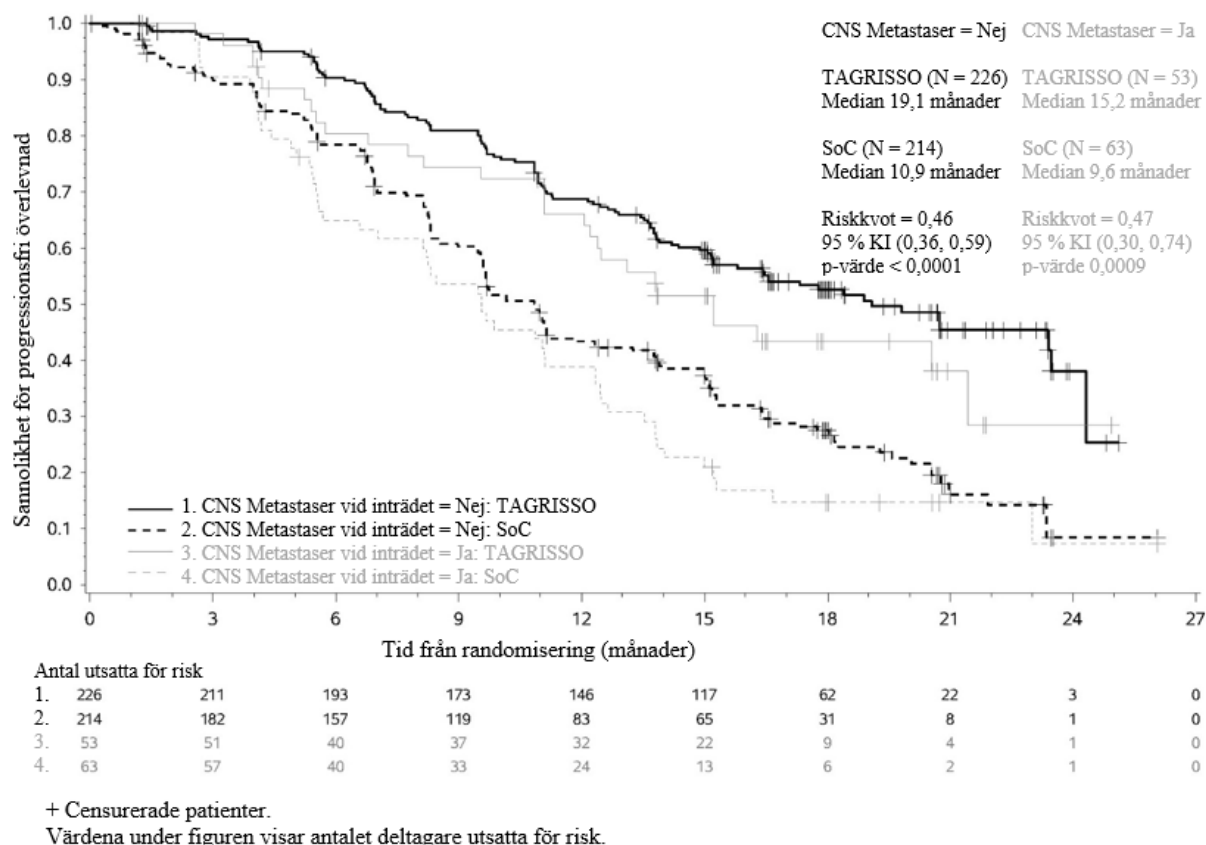
Effektparameter	TAGRISSO N=61	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) N=67
CNS-progressionsfri överlevnad¹		
Antal händelser (%)	18 (30)	30 (45)
Median-CNS-PFS, månader (95 % KI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,48 (0,26; 0,86); P=0,014	
CNS-progressionsfri och vid liv efter 6 månader (%) (95 % KI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
CNS-progressionsfri och vid liv efter 12 månader (%) (95 % KI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR= riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall, NC=ej möjligt att beräkna

En HR < 1 är till fördel för TAGRISSO, en oddskvot på >1 är till fördel för TAGRISSO

¹ CNS-PFS bedömd enligt RECIST v1.1 av CNS BICR (mätbara och icke-mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=61 för TAGRISSO och n=67 för EGFR TKI-komparator; behandlingssvaren är obekräftade. En förspecifierad PFS-subgruppsanalys baserad på CNS-metastasstatus (identifierat per; CNS-lesionsställe vid baslinjen, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) vid studiestarten utfördes i FLAURA och visas i figur 7. Oavsett CNS-lesionsstatus vid studiestarten uppvisade patienterna i TAGRISSO-armen en bättre effekt än patienterna i EGFR TKI-komparatorarmen och antalet patienter med nya CNS-lesioner var färre i TAGRISSO-armen än i EGFR TKI-komparatorarmen (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] jämfört med EGFR TKI-komparator, 34/277 [12,3 %]). I subgruppen med patienter utan CNS-lesioner vid baslinjen var antalet nya CNS-lesioner färre i TAGRISSO-armen än i EGFR TKI-komparatorarmen (7/226 [3,1 %] respektive 15/214 [7,0 %]).

Figur 7. Total PFS enligt prövarens bedömning baserat på status av CNS-metastaser vid inträdet i studien, Kaplan-Meier-kurvor (fullständig analysuppsättning) i FLAURA



Patientrapporterade utfall

Patientrapporterade symtom och hälsorelaterad livskvalitet (HRQL) samlades in elektroniskt med användning av EORTC QLQ-C30 och dess lungcancermodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 administrerades en gång i veckan under de första 6 veckorna, därefter var 3:e vecka före och efter progression. C30 bedömdes var 6:e vecka före och efter progression. Vid baslinjen observerades inga skillnader vad gällde patientrapporterade symtom, funktion eller HRQL mellan TAGRISSO-armen och EGFR TKI-komparatorarmen (gefitinib eller erlotinib). Ifyllnadsgraden under de första nio månaderna var generellt hög ($\geq 70\%$) och lika i båda armarna.

Analys av viktiga lungcancersymtom

Data insamlade från baslinjen till månad 9 visade samma förbättring i TAGRISSO- och EGFR TKI-komparatorgrupperna för de fem förspecificerade primära PRO-symtomen (hosta, dyspné, bröstsmärtor, trötthet och minskad aptit) där förbättringen av hosta uppnådde den fastställda kliniskt relevanta brytpunkten. Fram till månad 9 sågs inga kliniskt meningsfulla skillnader i patientrapporterade symtom mellan TAGRISSO- och EGFR TKI-komparatorgrupperna (bedömt som en skillnad på ≥ 10 poäng).

Analys av förbättring av HRQL och fysisk funktionsförmåga

Båda grupperna rapporterade likartade förbättringar inom de flesta funktionsdomänerna och för globalt hälsostatus/HRQL, vilket visar tyder på att patienternas allmänna hälsa förbättrades. Fram till månad 9 sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan TAGRISSO- och EGFR TKI-komparatorgrupperna vad gällde funktionsförmåga eller HRQL.

Förbehandlade T790M-positiva NSCLC-patienter-AURA3

Effekten och säkerheten för TAGRISSO för behandlingen av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande T790M-NSCLC vilkas sjukdom har progredierat under eller efter EGFR TKI-behandling, påvisades i en randomiserad, öppen fas 3-studie med aktiv kontroll (AURA3). Alla patienter måste ha EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC som identifierats med Cobas EGFR-mutationstest utfört i ett centrallaboratorium före randomisering. T790M-mutationsstatus bedömdes även med ctDNA extraherat från ett plasmaproov som togs under screening. Primärt effekresultat var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning. Ytterligare effektmått inkluderade ORR, DoR och total överlevnad (OS) enligt prövarens bedömning.

Patienter randomiserades i förhållandet 2:1 (TAGRISSO:platinabaserad dubbel kemoterapi) till att få TAGRISSO (n=279) eller platinabaserad dubbel kemoterapi (n=140). Randomisering stratifierades enligt etnicitet (asiatisk och icke-asiatisk). Patienter i TAGRISSO-armen fick TAGRISSO 80 mg oralt en gång dagligen tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills prövaren bedömde att patienten inte längre hade någon klinisk nytta. Kemoterapi bestod av pemetrexed 500 mg/m² med karboplatin AUC5 eller pemetrexed 500 mg/m² med cisplatin 75 mg/m² på dag 1 i varje 21-dagarscykel i upp till 6 cykler. Patienter vilkas sjukdom inte hade progredierat efter fyra cykler med platinabaserad kemoterapi kan få underhållsbehandling med pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 i varje 21-dagarscykel). Patienter i kemoterapiarmen som hade objektiv progression på röntgen (enligt prövaren och bekräftat av oberoende central bildgranskning) fick möjlighet att påbörja behandling med TAGRISSO.

Demografiska och sjukdomskännetecken av den totala studiepopulationen vid baslinjen: medianålder 62, ≥75 år (15 %), kvinnor (64 %), vita (32 %), asiater (65 %), aldrig rökt (68 %), WHO-funktionsstatus 0 eller 1 (100 %). Femtiofyra procent (54 %) av patienterna hade extra-torakala visceral metastaser, däribland 34 % med CNS-metastaser (identifierade per CNS-lesionsställe vid utgångsläget, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) och 23 % med levermetastaser. Fyrtiotvå procent (42 %) av patienterna hade metastaserande skelettsjukdom.

AURA3 påvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienterna som behandlats med TAGRISSO jämfört med kemoterapi. Effekresultat från AURA3 enligt prövarens bedömning summeras i tabell 6, och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 8. Den slutliga analysen av OS visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna.

Tabell 6. Effekresultat från AURA3 enligt prövarens bedömning

Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	Kemoterapi (pemetrexed/cisplatin eller pemetrexed/karboplatin) (N=140)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (% mognad)	140 (50)	110 (79)
Median-PFS, månader (95 % KI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % KI); p-värde	0,30 (0,23; 0,41); p<0,001	
Total överlevnad (OS) ¹		
Antal dödsfall (% mognad)	188 (67,4)	93 (66,4)
Median-OS, månader (95 % KI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)

HR (95.56 % KI); p-värde	0,87 (0,67; 1,13); p=0,277	
Objektiv responsfrekvens ²		
Antal responser, responsfrekvens (95 % KI)	197 71 % (65, 76)	44 31 % (24, 40)
Oddskvot (95 % KI); p-värde	5,4 (3,5; 8,5); p<0,001	
Responsduration (DoR) ²		
Median-DoR, månader (95 % KI)	9,7 (8.3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

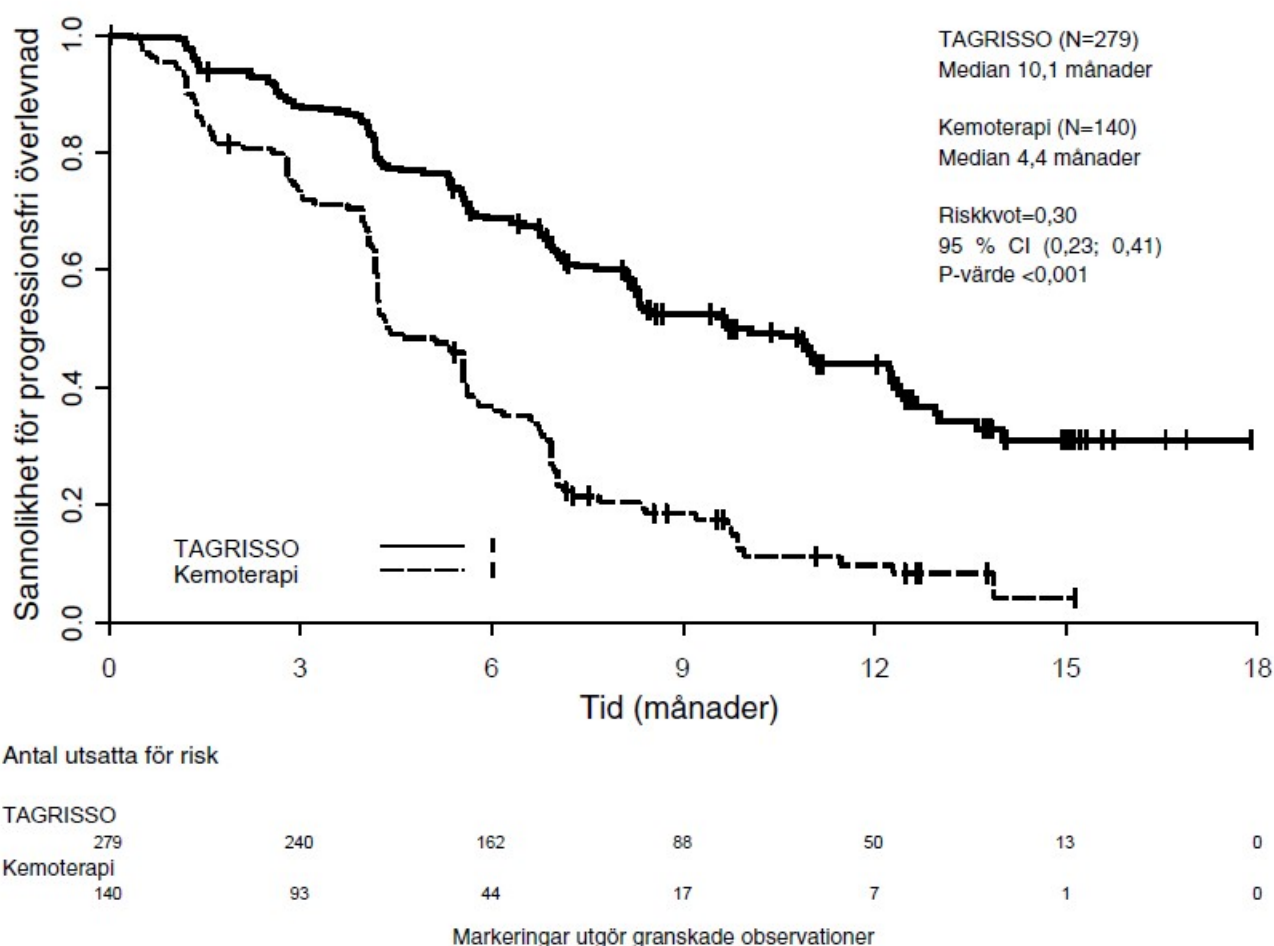
HR=riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall; NC=ej möjligt att beräkna (non-calculable), OS=total överlevnad

Alla effektresultat baseras på RECIST prövarbedömning.

¹Den slutliga analysen av OS gjordes vid 67 % mognad. KI för HR har justerats för tidigare interimanalyser. OS-analysen var inte justerad för de potentiellt störande effekterna av crossover (99 [71 %] patienter i kemoterapiarmen fick påföljande osimertinib-behandling).

² ORR- och DoR-resultat enligt prövarens bedömning var förenliga med de som rapporterades via blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR); ORR enligt BICR-bedömning var 64,9 % [95 % KI: 59,0; 70,5] på osimertinib och 34,3 % [95 % KI: 25,6; 42,8] på kemoterapi; DoR enligt BICR-bedömning var 11,2 månader (95 % KI: 8,3; NC) på osimertinib och 3,1 månader (95 % KI: 2,9; 4,3) på kemoterapi.

Figur 8. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i AURA3



En sensitivitetsanalys av PFS utfördes med en blindad oberoende central granskning (BICR) och visade en median-PFS på 11,0 månader med TAGRISSO jämfört med 4,2 månader med kemoterapi. Denna analys påvisade en enhetlig behandlingseffekt (HR 0,28; 95 % KI: 0,20; 0,38) jämfört med den som observerades i prövarens bedömning.

Kliniskt meningsfulla förbättringar av PFS med HR under 0,50 till fördel för patienter som fick TAGRISSO jämfört med de som fick kemoterapi var enhetligt observerade i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, inklusive etnicitet, ålder, kön, rökningshistorik och EGFR-mutation (Exon 19-deletion och L858R).

Effektdata för CNS-metastaser i AURA3-studien

Patienter med asymtomatiska, stabila hjärnmetastaser som inte kräver steroider under minst 4 veckor före starten av studiebehandlingen var kvalificerade att bli randomiserade i studien. En BICR-bedömning av CNS-effekt enligt RECIST v1.1 i subgruppen på 116/419 (28 %) patienter som hade identifierade CNS-metastaser vid en hjärnröntgen vid utgångsläget summeras i tabell 7.

Tabell 7. CNS-effekt enligt BICR hos patienter med påvisade CNS-metastaser med hjärnröntgen vid baslinjen i AURA3

Effektparameter	TAGRISSO	Kemoterapi (pemetrexed/cisplatin eller pemetrexed/karboplatin)
Objektiv CNS-responsfrekvens ¹		
CNS-responsfrekvens % (n/N) (95 % KI)	70 % (21/30) (51; 85)	31 % (5/16) (11 %, 59 %)
Oddsquot (95 % KI); p-värde	5,1 (1,4; 21); p=0,015	
CNS-responsduration ²		
Median-CNS-DoR, månader (95 % KI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
CNS-sjukdomskontrollfrekvens		
CNS-sjukdomskontrollfrekvens	87 % (65/75) (77; 93)	68 % (28/41) (52; 82)
Oddsquot (95 % KI); p-värde	3 (1,2; 7,9); p=0,021	
CNS-progressionsfri överlevnad ³		
	N=75	N=41
Antal händelser (% mognad)	19 (25)	16 (39)
Median-CNS-PFS, månader (95 % KI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95 % KI); p-värde	0,32 (0,15; 0,69); p=0,004	

¹ Objektiv responsfrekvens och varaktighet för respons för CNS fastställt enligt RECIST v1.1 med CNS-BICR i populationen som kunde utvärderas avseende respons (mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=30 för TAGRISSO och n=16 för kemoterapi.

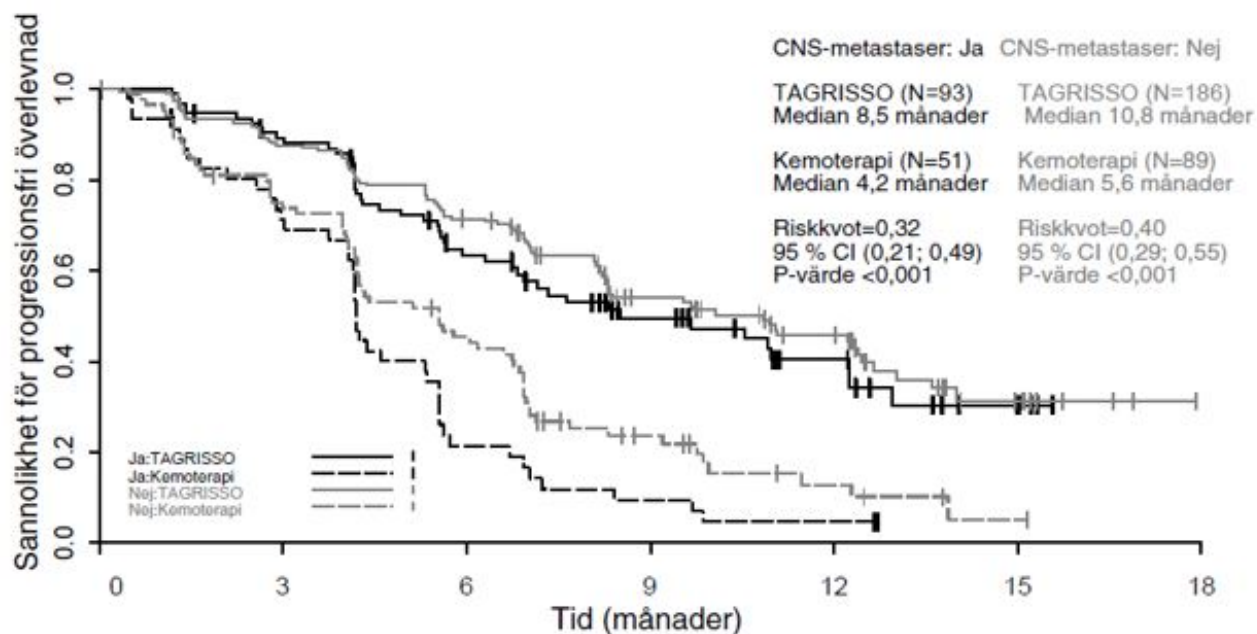
² Endast baserat på patienter med respons: DoR definieras som tiden från datumet för den första dokumenterade responsen (komplett eller partiell respons) fram till progression eller dödsfall; DCR definieras som andelen patienter med respons (komplett eller partiell respons), eller stabil sjukdom ≥ 6 veckor.

³ CNS-progressionsfri överlevnad fastställd enligt RECIST v1.1 med CNS-BICR i den fullständiga analyskohorten (mätbara och icke mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=75 för TAGRISSO och n=41 för kemoterapi.

En HR <1 är till fördel för TAGRISSO.

En förspecifierad subgruppsanalys av PFSbaserad på status av CNS-metastaser vid inträde i studien utfördes i AURA3 och visas i figur 9.

Figur 9. Total PFS enligt prövarens bedömning baserat på status av CNS-metastaser vid inträdet i studien, Kaplan-Meier-kurvor (fullständig analysuppsättning) i AURA3



AURA3 uppvisade en statistiskt signifikant PFS-förbättring för patienter som fick TAGRISSO jämfört med de som fick kemoterapi oavsett status av CNS-metastaser vid inträdet i studien.

Patientrapporterade utfall

Patientrapporterade symtom och HRQL samlades in elektroniskt med användning av EORTC QLQ-C30 och dess lungcancermodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 administrerades initialt en gång i veckan under de första 6 veckorna, sedan var tredje vecka före och efter progression. C30 bedömdes var sjätte vecka före och efter progression.

Analys av viktiga lungcancersymtom

TAGRISSO förbättrade patientrapporterade lungcancersymtom jämfört med kemoterapi genom att påvisa en statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig förändring från utgångsläget jämfört med kemoterapi under den totala tidsperioden från randomisering fram till 6 månader för 5 förspecifierade primära PRO-symtom (minskad aptit, hosta, bröstsmärta, dyspné och trötthet) så som visas i tabell 8.

Tabell 8. Blandad modell för upprepade mätningar – medelförändring från baslinjen av viktiga lungcancersymtom hos patienter på TAGRISSO jämfört med kemoterapi

	Minskad aptit		Hosta		Bröstsmärta		Dyspné		Trötthet	
Armar	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Justerat medelvärde	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Uppskattad differens (95 % KI)	-8,24 (-12,88; 3,60)		-5,53 (-8,89; -2,17)		-5,36 (-8,20; -2,53)		-7,09 (-9,86; -4,33)		-10,39 (-14,55; -6,23)	

p-värde	p <0,001	p=0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Justerat medelvärde och uppskattade differenser som erhållits från en MMRM-analys (Mixed Model Repeated Measures). Modellen inkluderade patient, behandling, besök, behandling-per-besökinteraktion, poäng för symtom vid utgångsläget, och symtompöäng-per-besökinteraktion vid utgångsläget och använde en ostrukturerad kovariansmatris.					

Justerat medelvärde och uppskattade differenser som erhållits från en MMRM-analys (Mixed Model Repeated Measures). Modellen inkluderade patient, behandling, besök, behandling-per-besökinteraktion, poäng för symtom vid utgångsläget, och symtompöäng-per-besökinteraktion vid utgångsläget och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

HRQL och analys av fysisk funktionsförbättring

Patienter på TAGRISSO hade signifikant större chanser att uppnå en kliniskt meningsfull förbättring på mer än eller lika med 10 poäng i frågeformuläret för global hälsostatus och fysisk funktion, EORTC-C30, jämfört med kemoterapi under studieperioden, oddskvot (OR) för global hälsostatus: 2,11; (95 % KI 1,24; 3,67, p=0,007); OR för fysisk funktion 2,79 (95 % KI 1,50; 5,46, p=0,002).

Förbehandlade T790M-positiva NSCLC-patienter – AURAex och AURA2

Två enarmade oblidade kliniska studier, AURAex (fas 2-förlängningskohort, (n=201)) och AURA2 (n=210), utfördes på patienter med EGFR T790M-mutationspositiv lungcancer som hade progredierat på en eller flera tidigare systemiska behandlingar, inklusive en EGFR TKI. Alla patienter måste uppvisa EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC identifierad med ett Cobas EGFR-mutationstest utfört vid ett centralt laboratorium före behandling. T790M-mutationsstatus bedömdes även retrospektivt med ctDNA extraherat från ett plasmaproov som togs under screening. Alla patienterna erhöi TAGRISSO 80 mg en gång om dagen. Det primära effektmåttet för dessa två studier var ORR enligt RECIST v1.1 utvärderat av en oberoende blindad central granskningskommitté. Sekundära effektmått innefattade responsduration (DoR) och progressionsfri överlevnad (PFS).

Patientkaraktäristika vid studiestart för den totala studiepopulationen (AURAex och AURA2) var följande: medianålder 63 år, 13 % av patienterna var ≥ 75 år, kvinnor (68 %), vita (36 %), asiater (60 %). Alla patienter hade erhållit minst en tidigare behandlingslinje. Trettioen procent (31 %) (N=129) hade erhållit en tidigare behandlingslinje (endast EGFR-TKI-behandling), 69 % (N=282) hade erhållit två eller fler tidigare linjer. Sjuttio två procent (72 %) av patienterna hade aldrig varit rökare, 100 % av patienterna hade en WHO-funktionsstatus på 0 eller 1. Femtio procent (59 %) av patienterna hade extratorakala visceral metastaser inklusive 39 med CNS-metastaser (identifierade per CNS-lesionsställe vid utgångsläget, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) och 29 % med levermetastaser. Fyrtiosju procent (47 %) av patienterna hade metastaserande skelettsjukdom. Uppföljningstiden var i median 12,6 månader för PFS.

För de 411 förbehandlade EGFR T790M-mutationspositiva patienterna var total ORR enligt den blindade oberoende granskningskommittén (BICR) 66 % (95 % KI: 61, 71). För patienter med ett bekräftat svar enligt BICR, var median-DoR 12,5 månader (95 % KI: 11,1; NE). ORR enligt BICR i AURAex var 62 % (95 % KI: 55, 68) och 70 % (95 % KI: 63, 77) i AURA2. Median-PFS var 11,0 månader 95 % KI (9,6;12,4).

Objektiva responsfrekvenser enligt BICR på över 50 % observerades i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, däribland behandlingslinje, etnicitet, ålder och region.

I populationen som kunde utvärderas avseende respons hade 85 % (223/262) dokumenterat respons vid tidpunkten för den första skanningen (6 veckor); 94 % (247/262) hade dokumenterat respons vid tidpunkten för den andra skanningen (12 veckor).

Effektdata för CNS-metastaser i fas 2-studier (AURAex och AURA2)

En BICR-bedömning av CNS-effekt enligt RECISTv 1.1 utfördes i en subgrupp på 50 (av 411) patienter som hade identifierade mätbara CNS-metastaser i en hjärnröntgen vid utgångsläget. En CNS-ORR på 54 % (27/50 patienter; 95 % KI: 39,3; 68,2) observerades varav 12 % av dessa responser var kompletta.

Kliniska studier har inte utförts på patienter med de novo EGFR T790-mutationspositiv NSCLC.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TAGRISSO för alla grupper av den pediatrika populationen för NSCLC (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Osimertinibs farmakokinetiska parametrar har karaktäriserats i friska frivilliga och NSCLC-patienter. Baserat på populationsbaserade farmakokinetiska analyser är osimertinibs plasmaclearance 14,3 l/tim, distributionsvolym 918 l och halveringstid cirka 44 timmar. AUC och $C_{\max}$ ökade dosproportionerligt inom dosintervall på 20 till 240 mg. Administration av osimertinib en gång om dagen resulterar i ungefär trefaldig ackumulation med steady-state-nivåer uppnådda efter 15 dagars behandling. Vid steady-state ligger plasmakoncentrationerna oftast inom ett 1,6-faldigt intervall under doseringsintervallet på 24 timmar.

Absorption

Efter oral administration av TAGRISSO uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av osimertinib med en median för (min-max) $t_{\max}$ på 6 (3-24) timmar med flera observerade toppar över de första 24 timmarna hos vissa patienter. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av TAGRISSO är 70 % (90 %CI 67, 73). Baserat på en klinisk farmakokinetisk studie på patienter vid 80 mg påverkas biotillgängligheten av osimertinib inte signifikant av mat. (AUC ökar med 6 % (90 % KI -5, 19) och $C_{\max}$ minskar med 7 % (90 % KI -19, 6)). Hos friska frivilliga som fick TAGRISSO 80 mg samtidigt som magsäckens pH höjdes genom intag av omeprazol under fem dagar påverkades inte osimertinibexponeringen (AUC och $C_{\max}$ ökade med 7 % respektive 2 %) med konfidensintervallet på 90 % för exponeringsförhållandet begränsat inom gränsvärdet 80-125 %.

Distribution

Den populationsuppskattade medelvolymen för distribution vid steady-state (V_{ss}/F) av osimertinib är 918 liter vilket tyder på omfattande distribution in i vävnad. *In vitro* är plasmaproteinbindning av osimertinib 94,7 % (5,3 % fritt). Osimertinib har även visats kunna bindas irreversibelt till plasmaproteiner i rått och människa, serumalbumin i människa och leverceller i rått och människa.

Metabolism

In vitro-studier indikerar att osimertinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och CYP3A5. Med nuvarande tillgänglig data kan inte förekomsten av alternativa metaboliseringsvägar uteslutas. Baserat på *in vitro*-studier har två farmakologiskt aktiva metaboliter (AZ7550 och AZ5104) identifierats i plasman hos prekliniska djurmodeller och hos människa efter oral dosering med osimertinib; AZ7550 visade en liknande farmakologisk profil som TAGRISSO medan AZ5104 har visat högre aktivitet mot både muterad EGFR och EGFR av vildtyp. Båda metaboliterna dök upp långsamt i plasma efter administration av TAGRISSO till patienter med en median för (min-max) $t_{\max}$ på 24 (4–72) respektive 24 (6–72) timmar. I plasmaprover från människa utgjorde oförändrat osimertinib 0,8 % och de två metaboliterna utgjorde 0,08 % respektive 0,07 % av den totala radioaktiviteten, och majoriteten av radioaktiviteten var kovalent bunden till plasmaproteiner. Den geometriska medelexoneringen av både AZ5104 och AZ7550, baserat på AUC, var ungefär 10 % vardera av exponeringen av osimertinib vid steady-state.

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för osimertinib utgjordes av oxidering och dealkylering. Minst tolv komponenter observerades i de insamlade urin- och avföringsproverna hos människa där fem komponenter stod för > 1 % av dosen av vilken oförändrat osimertinib, AZ5104 och AZ7550, stod för cirka 1,9, 6,6 och 2,7 % av dosen medan en cysteinyl-addukt (M21) och en okänd metabolit (M25) stod för 1,5 % respektive 1,9 % av dosen.

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib en kompetitiv hämmare av CYP 3A4/5 men inte CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 2E1 vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib inte en hämmare av UGT1A1 och UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer i levern. Intestinalt hämmande av UGT1A1 är möjligt, men den kliniska effekten är okänd.

Eliminering

Efter en oral engångsdos på 20 mg kunde 67,8 % av dosen spåras i avföringen (1,2 % som oförändrat osimertinib) medan 14,2 % av den administrerade dosen (0,8 % som oförändrat osimertinib) återfanns i urinen vid 84 dagars insamlande av prover. Oförändrat osimertinib stod för cirka 2 % av elimineringen med 0,8 % i urinen och 1,2 % i avföringen.

Interaktioner med transportproteiner

In vitro-studier har visat att osimertinib inte är ett OATP1B1- och OATP1B3-substrat. *In vitro* hämmar osimertinib inte OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib ett substrat av P-gp och BCRP, men kliniskt relevanta interaktioner är osannolika vid kliniska doser. Baserat på *in vitro*-data är osimertinib en hämmare av BCRP och P-gp (se avsnitt Interaktioner).

Särskilda populationer

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys (n=1 367) identifierades inga kliniskt signifikanta relationer mellan den predikterade steady-state-exponeringen (AUC_{ss}) och patientens ålder (intervall: 25 till 91 år), kön (65 % kvinnor), etnicitet (inklusive vita, asiatiska, japanska, kinesiska och icke-asiatiska-icke-vita patienter), behandlingslinje och rökingsstatus (n=34 nuvarande rökare, n=419 tidigare rökare). Farmakokinetiska populationsanalyser indikerar att kroppsvikt är en signifikant kovariabel med en förändring på mindre än 20 % i osimertinibs AUC_{ss} uppskattat över ett kroppsviktsintervall mellan 88 kg och 43 kg (95 % till 5 % kvantiler) jämfört med AUC_{ss} för en medianvikt på 61 kg. Utifrån ytterlighetsvärdena

vad gäller kroppsvikt, från < 43 kg till > 88 kg, varierade metabolithalterna av AZ5104 från 11,8 % till 9,6 % medan de för AZ7550 varierade mellan 12,8 % till 8,1 %. Baserat på populations-PK-analys identifierades serumalbumin som en signifikant kovariabel med en förändring på <30 % i osimertinibs AUC_{ss} uppskattat över albuminintervallet på 29 till 46 g/l (95 % till 5 % kvantiler) jämfört med AUC_{ss} för medianbaslinjen för albumin på 39 g/l. Dessa exponeringsförändringar på grund av skillnader i kroppsvikt eller albumin vid baslinjen anses inte vara kliniskt relevanta.

Nedsatt leverfunktion

Osimertinib elimineras i huvudsak via levern. I en klinisk studie var exponeringen inte högre hos patienter med olika typer av avancerade solida tumörer och med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, genomsnittspoäng = 5,3, n = 7) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B, genomsnittspoäng = 8,2, n = 5) än hos patienter med normal leverfunktion (n = 10) efter en engångsdos om 80 mg TAGRISSO. Kvoten för det geometriska medelvärde (90 % KI) för AUC och C_{max} för osimertinib var 63,3 % (47,3; 84,5) respektive 51,4 % (36,6; 72,3) hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 68,4 % (49,6; 94,2) respektive 60,7 % (41,6; 88,6) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. För metaboliten AZ5104 var AUC och C_{max} 66,5 % (43,4; 101,9) respektive 66,3 % (45,3; 96,9) hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 50,9 % (31,7; 81,6) respektive 44,0 % (28,9; 67,1) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med exponeringen hos patienter med normal leverfunktion. Populationsbaserade farmakokinetiska analyser har inte visat något samband mellan leverfunktionsmarkörer (ALAT, ASAT, bilirubin) och osimertinibexponering. Leverfunktionsmarkören serumalbumin för nedsatt leverfunktion visade en korrelation med osimertinibs farmakokinetik. I de kliniska studier som genomförts exkluderades patienter med ASAT eller ALAT > 2,5 x övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller > 5,0 x ULN om orsaken var påvisad malignitet eller om värdet för totalt bilirubin är > 1,5 x ULN. Baserat på en farmakokinetisk analys av 134 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion, 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 1 216 patienter med normal leverfunktion var osimertinibexponeringarna likartade. Det finns inga tillgängliga data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk studie visade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLcr 15 till mindre än 30 ml/min; n=7) en 1,85-faldig ökning av AUC (90 % KI; 0,94, 3,64) och en 1,19-faldig ökning av C_{max} (90 % KI; 0,69, 2,07) jämfört med patienter med normal njurfunktion (CLcr högre än eller lika med 90 ml/min; n=8) efter en engångsdos om 80 mg TAGRISSO. Vidare, baserat på en populationsbaserad farmakokinetisk analys av 593 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CLcr 60 till mindre än 90 ml/min), 254 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30 till mindre än 60 ml/min), 5 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLcr 15 till mindre än 30 ml/min) och 502 patienter med normal njurfunktion (högre än eller lika med 90 ml/min), var osimertinibexponeringarna likartade. Patienter med CLcr på mindre än eller lika med 10 ml/min inkluderades inte i de kliniska studierna.

Patienter med hjärnmetastaser

Efter administrering av mikrodoser av [¹¹C]osimertinib till EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienter med hjärnmetastaser (n = 4) och friska frivilliga (n = 7) visade PET-bilder liknande koncentrationsförhållande av [¹¹C]osimertinib mellan hjärnvävnad och plasma (K_p) och att [¹¹C]osimertinib passerade blod-hjärnbarriär en snabbt och var homogent fördelat över alla delar av hjärnan hos både patienter och friska frivilliga.

Prekliniska uppgifter

De huvudsakliga fynd som observerats i toxicitetsstudier med upprepad dosering av råttor och hundar bestod framförallt av atrofiska, inflammatoriska och/eller degenerativa förändringar som påverkar hornhinnans epitel (åtföljd av genomskinlig och grumlad hornhinna hos hundar vid ögonundersökningar), GI-systemet (däribland tungan), huden och reproduktionssystem hos hanar och honor med sekundära förändringar i mjälten. Dessa fynd inträffade vid plasmakoncentrationer under de nivåer som uppmätts hos patienter vid en behandlingsdos på 80 mg. De fynd som kunde observeras efter 1 månads dosering var i huvudsak reversibla inom 1 månads utsättande av doseringen med undantag av partiell återhämtning gällande några av hornhinneförändringarna.

I den 104 veckor långa karcinogenicitetsstudien i råtta påträffades degenerering av linsfibrer vid exponeringar 0,2 gånger AUC hos människa, vid den rekommenderade kliniska dosen 80 mg en gång dagligen. Grumling av lins noterades från vecka 52 i denna studie och visade på en gradvis ökning av incidens och svårighetsgrad med ökad doseringstid. Den kliniska relevansen av dessa fynd kan inte uteslutas.

Osimertinib penetrerade den intakta blod-hjärnbarriären hos cynomolgusapa (intravenös dosering), råtta och mus (oral administrering).

Icke-kliniska data indikerar att osimertinib och dess metabolit (AZ1504) hämmar h-ERG-kanalen och en QTc-förlängningseffekt kan inte uteslutas.

Osimertinib orsakade ingen genetisk skada vid *in vitro*- och *in vivo*-analyser. Osimertinib visade ingen karcinogen potential vid oral administrering till Tg rasH2-transgena möss i 26 veckor.

En ökad incidens av proliferativa vaskulära lesioner (angiomatös hyperplasi och hemangiom) i mesenterisk lymfkörtel observerades i den 104 veckor långa karcinogenicitetsstudien i råtta vid exponeringar 0,2 gånger AUC hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen 80 mg en gång dagligen, och är sannolikt ej relevant för människa.

Reproduktionstoxicitet

Degenerativa förändringar kunde påvisas i testiklarna hos råttor och hundar som exponerats för osimertinib i ≥ 1 månad och en reduktion i hanars fertilitet hos råttor efter exponering av osimertinib under 3 månader observerades. Dessa fynd sågs vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Patologiska fynd i testiklarna som observerades efter 1 månads dosering var reversibla hos råtta. Ett definitivt uttalande angående reversibiliteten av dessa lesioner hos hund kan dock inte med säkerhet göras.

Baserat på djurstudier, kan fertiliteten hos kvinnor försämrats på grund av behandlingen med osimertinib. I toxicitetsstudier med upprepad dosering kunde en ökad incidens av anöstrus, corpora lutea-degenerering i äggstockarna observeras. Vidare kunde en uttunning av epitelvävnaden i livmoder och vagina hos råttor vilka exponerats för osimertinib ≥ 1 månad noteras vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Fynd som observerades i äggstockarna efter 1 månads dosering var reversibla. I en fertilitetstudie på honråttor hade administrering av osimertinib på daglig dos av 20 mg/kg (motsvarande ungefär den rekommenderade dagliga kliniska dosen på 80 mg) ingen effekt på brunstcykeln eller på antalet honråttor som blev dräktiga men det ledde till tidig embryonal död. Dessa fynd visade bevis på reversibilitet en månad efter avslutad behandling.

I en modifierad embryofetal utvecklingsstudie i råtta orsakade osimertinib embryoletalitet när det administrerades till dräktiga råttor före embryonal implantation. Dessa effekter sågs vid en maternal tolererad dos på 20 mg/kg vilket motsvarade exponering hos människa vid den rekommenderade dosen 80 mg dagligen (baserat på total AUC). Exponering vid doser på 20 mg/kg och mer under organutveckling

orsakade minskad fostervikt, men inga negativa effekter på extern eller visceral fostermorfologi kunde noteras. När osimertinib administrerades till dräktiga honråttor under hela dräktigheten och sedan under tidig digivning kunde osimertinib och dess metaboliter påvisas i diande ungar, vidare kunde en sämre tillväxt och minskad överlevnad observeras hos ungarna (vid doser på 20 mg/kg och högre).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

TAGRISSO 40 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg osimertinib (som mesylat).

TAGRISSO 80 mg tabletter

Varje tablett innehåller 80 mg osimertinib (som mesylat).

Hjälpämne med känd effekt

TAGRISSO 40 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,3 mg natrium.

TAGRISSO 80 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,6 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
L-HPC (low-substituted hydroxypropyl cellulose)
Natriumstearylfumarat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Svart järnoxid (E 172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

osimertinib

Miljörisk: Användning av osimertinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: osimertinib bryts ned i miljön.
Bioackumulering: osimertinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC = 0.00068 µg/L
PNEC = 0.075 µg/L
PEC/PNEC = 0.0091

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following data:
 $PEC (\mu g/L) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$
 $PEC (\mu g/L) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$

Where;
A (kg/year) = 4.96 kg = total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA.
R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation). R = 0, this provides a worst-case surface water exposure estimate.
P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 L/day (Ref 7)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref 7)
(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to µg)

$PEC = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.743 \cdot (100 - 0) = 0.00068 \mu g/L$

Metabolism and excretion

Following oral administration osimertinib mesylate is adsorbed and extensively metabolised. After a single oral dose of 20 mg, 67.8% of the dose was recovered in faeces while 14.2% of the administered dose was found in urine. Unchanged osimertinib accounted for approximately 2% of the elimination with 0.8% in urine and 1.2% in faeces.

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Ref
Activated sludge, respiration inhibition test	OECD209	3 hour NOEC = 31 mg/L 3 hour EC50 ≥ 320 mg/L	1
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , growth inhibition test	OECD201	72 hour NOEC (growth rate) =0.014 mg/L 72 hour LOEC (growth rate) =0.076 mg/L 72 hour EC50 (growth rate) = 0.23 mg/L 72 hour NOEC (biomass) = 0.014 mg/L	2

Study Type	Method	Result	Ref
		72 hour LOEC (biomass) = 0.076 mg/L 72 hour EC50 (biomass) = 0.047 mg/L	
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD202	48 hour EC50 (immobility) = 1.5 mg/L	3
Chronic toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD211	21 day LOEC (survival and growth) = 0.10 mg/L 21 day NOEC (survival and growth) = 0.026 mg/L	4
Fish Early-Life Stage Toxicity with fathead minnows, <i>Pimephales promelas</i>	OECD210	32 day LOEC (growth) = 0.0027 mg/L 32 day NOEC (growth) = 0.00075 mg/L	5
Toxicity to the sediment dwelling midge, <i>Chironomus riparius</i>	OECD218	28 day NOEC (total emergence, development rate, sex ratio) = 79 mg/kg dry weight 28 day LOEC (total emergence, development rate, sex ratio) > 79 mg/kg dry weight	6

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the lowest No Observed Effect Concentration (NOEC) 0.00075 mg/L (equivalent to 0.75 µg/L) which was reported for growth (length and weight) in fathead minnows (*P. promelas*) in the fish early life-stage test, and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with Ref 7.

$$\text{PNEC} = 0.75 \mu\text{g/L} / 10 = 0.075 \mu\text{g/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 0.00068 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PNEC} = 0.075 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 0.0091$$

The PEC/PNEC ratio of 0.0091 corresponds to the risk phrase 'Use of the substance has been considered to result in insignificant environmental risk'.

In Swedish: Användning av Osimertinibmesilat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Environmental Fate Data

Study Type	Method	Result	Ref
Biodegradation in activated sludge	OECD 314B	- Degradation followed first-order kinetics; Biotic DT50 = 2.8 days Abiotic DT50 = 1.1 days - There was extensive association of the radioactivity with the sludge solids with no significant formation of $^{14}\text{CO}_2$ - One degradation product, present in both biotic and abiotic samples, accounted for greater than 10% of the applied radioactivity	8
Aerobic transformation in aquatic sediment systems	OECD308	- Rapid dissipation from the water phase, aqueous phase dissipation half-life < 1 day in both test systems. - The disappearance half-lives for the total system in the high and low organic carbon sediments were 1 and 3 days, respectively. - DT50 in the sediment phase, first-order kinetics, was in the range 9-16 days	9
	OECD106	Soils:	10

Study Type	Method	Result	Ref
Adsorption coefficients to soils, sediments and active sewage sludge		Empingham _(pH 7.6, 3.6% OC) Kd = 3702 L/Kg; Koc = 102830 L/Kg Warsop _(pH 4.1, 0.7% OC) Kd = 5384 L/Kg; Koc = 769189 L/Kg Sediments: Calwich Abbey _(pH 7.1, 4.9% OC) Kd = 9354 L/Kg; Koc = 190886 L/Kg Swiss Lake _(pH 5.4, 0.6% OC) Kd = 6219 L/Kg; Koc = 1036439 L/Kg Sewage sludge: Burley Menston _(35.8% OC) Kd = 4784 L/Kg; Koc = 16663 L/Kg	

DT50 Degradation half-life

OC Organic Carbon

Kd Distribution coefficient for adsorption

Koc Organic carbon normalized adsorption coefficient

Biodegradation

Osimertinib mesylate is fairly water soluble and has been shown to strongly adsorb to sewage sludge, sediments and soils (Ref 10). As such, it is expected to be significantly removed, via adsorption, during sewage treatment and is unlikely to be present in aqueous effluents entering surface waters.

The degradation of osimertinib mesylate in activated sludge was assessed in an OECD 314B study (Ref 8), the results show that osimertinib mesylate is rapidly removed and degraded in both the biotic and abiotic test systems. Degradation rates followed first-order kinetics, and the half-life values of osimertinib mesylate were 2.8 and 1.1 days in the biotic and abiotic sludge, respectively. Although osimertinib cannot be classified as 'readily biodegradable', it is anticipated that osimertinib mesylate will undergo significant removal and primary degradation during wastewater treatment.

The fate and degradation of ¹⁴C-labelled osimertinib mesylate in water-sediment systems (Ref 9) was assessed in an OECD308 study. The applied radioactivity partitioned rapidly to the sediment phase, with dissipation half-lives from the water phase of <1 day for both high and low organic carbon sediments.

Radioactivity associated with the sediment phase was extracted using two solvent extractions of methanol:water (9:1 v:v) containing 1% ammonia. The radioactivity remaining with the sediment after this extraction was subjected to further solvent extractions, using a range of solvents with differing polarity and pH, however these yielded low recoveries ≤4% applied radioactivity (AR). The degradation half-lives of

[14C]osimertinib mesylate in the sediments extracts were modelled using first order kinetics and found to be in the range of 9 to 16 days. Multiple minor degradation products were identified in both sediment systems. Only one degradation product was found to account for >10% of the applied radioactivity.

Reflux extraction of the Day 100 sediment samples yielded a further 10% extraction of the AR. Fractionation of the remaining bound residues showed that the majority of radioactivity was associated with the humin fraction, 25 to 41% AR, demonstrating assimilation of the radioactivity into the organic matter.

Throughout the study mineralization was <4% in both test systems. The disappearance half-lives (DT50) of osimertinib mesylate in the total system were 1 and 3 days, in the high and low organic carbon sediments respectively.

Overall the evidence from this study shows that osimertinib mesylate is expected to be degraded in the environment.

In Swedish: Osimertinibmesilat bryts ned i miljön.

Bioaccumulation

Osimertinib mesylate is an ionisable compound, therefore the octanol/water partition coefficient was determined as a function of pH, across the environmentally relevant pH range. Since the measured Log Dow values were < 4; osimertinib mesylate is considered to have a low potential to bioaccumulate and the phrase "Osimertinib mesylate has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: Osimertinibmesilat har låg potential att bioackumuleras.

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Ref
Water solubility	Not-stated	3.1 mg/mL	11
Disassociation constant	Not-stated	pKa = 9.5 (aliphatic amine) pKa = 4.4 (aniline)	11
Octanol - water partition coefficient	OECD 107	pH 4 log Dow = 1.77 pH 7 log Dow = 2.45 pH 9 log Dow = 2.69	12

References

1. AZD9291 Mesylate: Activated Sludge Respiration Inhibition Test. April 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd. Study Number 3200658
2. Inhibition of Growth to the Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. February 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd, Study Number 3200662
3. AZD9291 mesylate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. February 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd, Study Number 3200661
4. AZD9291 mesylate: *Daphnia magna* Reproduction Test. July 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd, Study Number 3200660
5. OSIMERTINIB: An early life stage toxicity test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). July 2017. EAG Laboratories. Project number: 123A-118A

6. [14C]AZD9291 Sediment-Water *Chironomus riparius* Toxicity Test using Spiked Sediment. April 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd, Study Number 3200668
7. Environmental Classification of Pharmaceuticals in www.fass.se – Guidance for Pharmaceutical Companies. (2012).
8. [14C]AZD9291: Determination of Biodegradation in Activated Sludge. April 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd. Study Number 3200666.
9. [14C]AZD9291: Degradation in Water-Sediment Systems under Aerobic Conditions. April 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd. Study Number 3200667.
10. [14C]AZD9291: Adsorption/Desorption in Two Soils, Two Sediments and One Sludge. April 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd. Study Number 3200657
11. AstraZeneca Internal Documents; General properties, Structure
12. [14C]AZD9291: Distribution coefficient at three pH values. January 2015. Smithers Viscient (ESG) Ltd, 108 Woodfield Drive, Harrogate, North Yorkshire, UK. Study Number 3200664.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

TAGRISSO 40 mg tabletter

Beige, rund, bikonvex tablett i storleken 9 mm, märkt med "AZ" och "40" på ena sidan och den andra sidan är tom.

TAGRISSO 80 mg tabletter

Beige, oval, bikonvex tablett i storleken 7,25 x 14,5 mm, märkt med "AZ" och "80" på ena sidan och den andra sidan är tom.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 40 mg Beige, filmdragerad, rund och bikonvex tablett, märkt med "AZ" och "40" på en sida och ingenting på den andra.

30 x 1 styck endosblister, 58014:24, F

Filmdragerad tablett 80 mg Beige, filmdragerad, oval och bikonvex tablett, märkt med "AZ" och "80" på en sida och ingenting på den andra.

30 x 1 styck endosblister, 58014:24, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 40 mg

Filmdragerad tablett 80 mg