

Tagrisso
(osimertinibe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos 40 mg e 80 mg

TAGRISSO[®]

osimertinibe

(sob a forma de mesilato de osimertinibe)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAGRISSO[®]

osimertinibe (sob a forma de mesilato de osimertinibe)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 40 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO COMPOSIÇÃO

TAGRISSO 40 mg

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

TAGRISSO 80 mg

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

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TAGRISSO (osimertinibe) é indicado para:

- tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).
- tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado e irressecável (estágio III), cujo tumor apresenta deleções no éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição no éxon 21 (L858R) e cuja doença não progrediu durante ou após quimiorradioterapia concomitante ou sequencial à base de platina.
- tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos EGFR, em monoterapia ou em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina.
- tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFR.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Tratamento adjuvante de CPNPC positivo para mutação EGFR, com ou sem quimioterapia adjuvante prévia – ADAURA

A eficácia e segurança de **TAGRISSO** para o tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC positivo para mutação EGFR (deleções no éxon 19 ou substituição no éxon 21 (L858R)), que tiveram ressecção tumoral, com ou sem quimioterapia adjuvante prévia, foi demonstrada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (ADAURA).

Pacientes com tumores ressecáveis (exceto para estágio IA), deveriam ter mutação EGFR de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) identificadas pelo teste cobas para mutação EGFR, realizado prospectivamente usando biópsia ou amostra cirúrgica em um laboratório central.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber **TAGRISSO** 80 mg via oral uma vez ao dia ou placebo após a recuperação da cirurgia e quimioterapia adjuvante padrão, quando administrada. Os pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante foram randomizados em 10 semanas e os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante em 26 semanas após a cirurgia. A randomização foi estratificada por tipo de mutação (mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R)), etnia (asiática ou não asiática) e estadiamento baseado no *Pathological Tumor-Node-Metastasis (pTNM)* (IB ou II ou IIIA) de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 7ª edição. O tratamento foi administrado até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou por 3 anos.

A principal medida de desfecho de eficácia foi a sobrevida livre de doença (DFS) avaliada pelo investigador. Medidas de resultados de eficácia adicionais incluem taxa de DFS, sobrevida global (OS), taxa de OS e tempo de deterioração na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) SF-36.

Um total de 682 pacientes foram randomizados para **TAGRISSO** (n = 339) ou para placebo (n = 343). A mediana de idade foi de 63 anos (entre 30-86 anos), 11% tinham ≥ 75 anos de idade; 70% eram mulheres, 64% eram asiáticos e 72% nunca foram fumantes. O *Performance Status* da Organização Mundial da Saúde (OMS) inicial era 0 (64%) ou 1 (36%); 31% apresentavam doença em estágio IB, 34% II e 35% IIIA. Com relação ao status de mutação de EGFR, 55% eram deleções no éxon 19 e 45% eram mutações de substituição no éxon 21 (L858R); 9 pacientes (1%) também tinham uma mutação T790M concomitante. A maioria (60%) dos pacientes recebeu quimioterapia adjuvante antes da randomização (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIA).

Foi realizada uma análise de sobrevida livre de doença (DFS) tanto para a população em estágio II-IIIa quanto para a população geral (IB-IIIa). O ADAURA demonstrou redução clínica e estatisticamente significativa no risco de recorrência da doença ou morte para pacientes tratados com **TAGRISSO** em comparação com pacientes tratados com placebo. Pacientes com doença em estágio II-IIIa tratados com **TAGRISSO** em comparação com placebo, alcançaram redução de 83% no risco de recorrência da doença ou morte (mediana não calculada (NC) e 19,6 meses, respectivamente, HR = 0,17; IC 99,06%: 0,11, 0,26; P < 0,0001). A população geral (IB-IIIa) tratada com **TAGRISSO** em comparação com o placebo demonstrou redução de 80% no risco de recorrência da doença ou morte (mediana NC e 27,5 meses, respectivamente, HR = 0,20; IC 99,12%: 0,14, 0,30; P < 0,0001).

Houve 37 pacientes que apresentaram recorrência da doença com **TAGRISSO**. Os locais de recorrência mais comumente relatados foram: pulmão (19 pacientes); linfonodos (10 pacientes) e SNC (5 pacientes). Houve

157 pacientes que tiveram recorrência da doença com placebo. Os locais mais comumente relatados foram: pulmão (61 pacientes); linfonodos (48 pacientes) e SNC (34 pacientes).

A análise final de sobrevida global demonstrou um benefício estatisticamente significativo e clinicamente relevante na redução do risco de morte em 51% para pacientes tratados com **TAGRISSO** em comparação com placebo para a população em estágio II-IIIa (21,3% de maturidade; HR = 0,49; IC 95,03%: 0,33, 0,73; P = 0,0004) e a população geral (IB-IIIa; 18,2% de maturidade; HR = 0,49; IC 95,03%: 0,34, 0,70; P < 0,0001). Na população geral (IB-IIIa), o tempo médio de acompanhamento em pacientes censurados foi de 61,5 meses em ambos os braços de tratamentos.

Os resultados de eficácia do ADAURA avaliados pelo investigador estão resumidos nas Tabelas 1 e 2, e as curvas de Kaplan-Meier para DFS e OS em pacientes em estágio II-IIIa e na população geral (IB-IIIa) são mostradas na Figura 1 à Figura 4.

Tabela 1. Resultados de eficácia em pacientes em estágio II-IIIa avaliados pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)
Sobrevida Livre de Doença		
Número de eventos (%)	26 (11,2)	130 (54,9)
Doença recorrente (%)	26 (11,2)	129 (54,4)
Mortes (%)	0	1 (0,4)
DFS Mediana, meses (IC 95%)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)
HR (IC 99,06%); valor P ^a	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001	
Taxa de DFS aos 12 meses (%) (IC 95%)	97,2 (93,9, 98,7)	60,8 (54,1, 66,8)
Taxa de DFS aos 24 meses (%) (IC 95%)	89,5 (84, 93,2)	43,6 (36,5, 50,6)
Taxa de DFS aos 36 meses (%) (IC 95%) ^b	78,3 (64,5, 87,3)	27,9 (18,9, 37,6)
Sobrevida Global		
Número de mortes (21% de maturidade)	35 (15,0)	65 (27,4)
OS Mediana, meses (IC 95%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (IC 95,03%); valor P ^c	0,49 (0,33; 0,73); 0,0004	
Taxa de OS em 24 meses (%) (IC 95%) ^d	99,5 (96,8; 99,9)	92,6 (88,3; 95,3)

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)
Taxa de OS em 36 meses (%) (IC 95%) ^d	94,1 (90,1; 96,5)	85,9 (80,6; 89,8)
Taxa de OS em 48 meses (%) (IC 95%) ^d	91,0 (86,3; 94,1)	79,9 (74,0; 84,6)
Taxa de OS em 60 meses (%) (IC 95%) ^d	85,0 (79,3; 89,2)	72,6 (66,0; 78,1)

HR=Hazard ratio; IC = Intervalo de Confiança, NC=Não Calculável

Resultados de DFS têm como base a avaliação RECIST do investigador Um

HR < 1 favorece o TAGRISSO

Tempo mediano de acompanhamento da sobrevida livre de doença foi de 22,1 meses para pacientes recebendo TAGRISSO e 14,9 meses para pacientes recebendo placebo.

O tempo médio de acompanhamento para OS em pacientes censurados foi de 61,7 meses (população estágio II-IIIa) no braço TAGRISSO e 60,4 meses no braço placebo.

Os resultados do DFS são da análise primária (17 de janeiro de 2020). Os resultados do OS são da análise final (27 de janeiro de 2023).

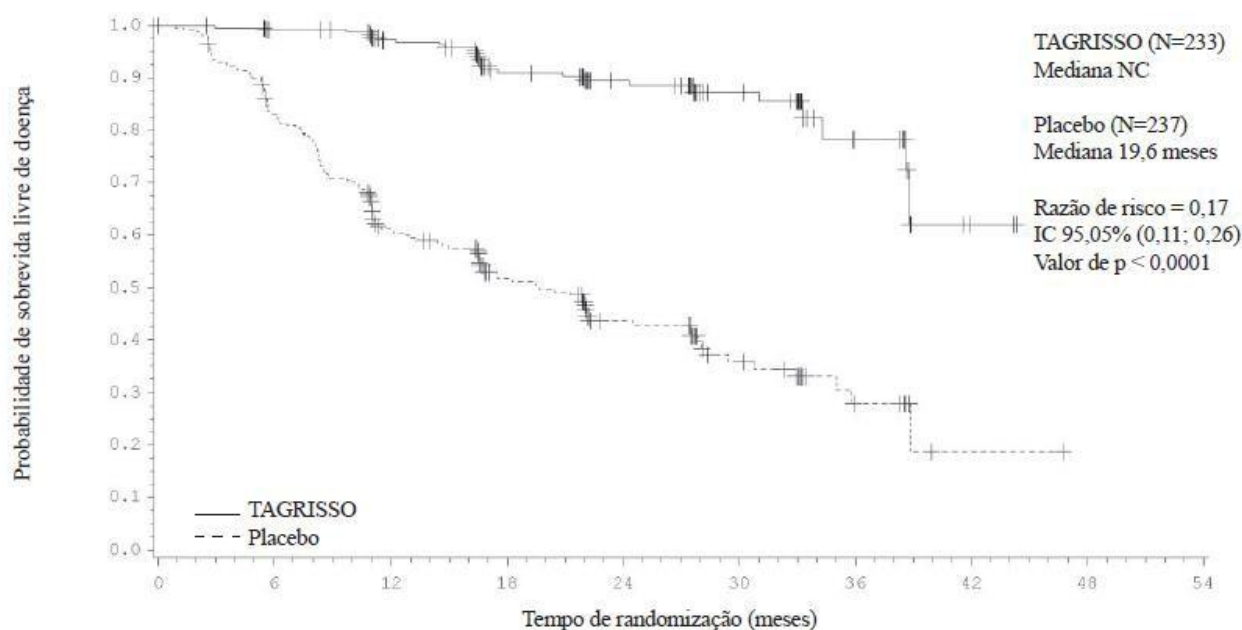
^a Ajustado para uma análise interina (33% de maturidade) um valor P < 0,0094 foi requerido para atingir significância estatística.

^b O número de pacientes sob risco aos 36 meses era de 18 pacientes no braço do TAGRISSO, e 9 pacientes no braço do placebo.

^c Ajustado para análises interinas, um valor p < 0,0497 foi necessário para alcançar significância estatística.

^d Calculado pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Doença (pacientes em estágio II-IIIa) avaliados pelo investigador



Números em risco

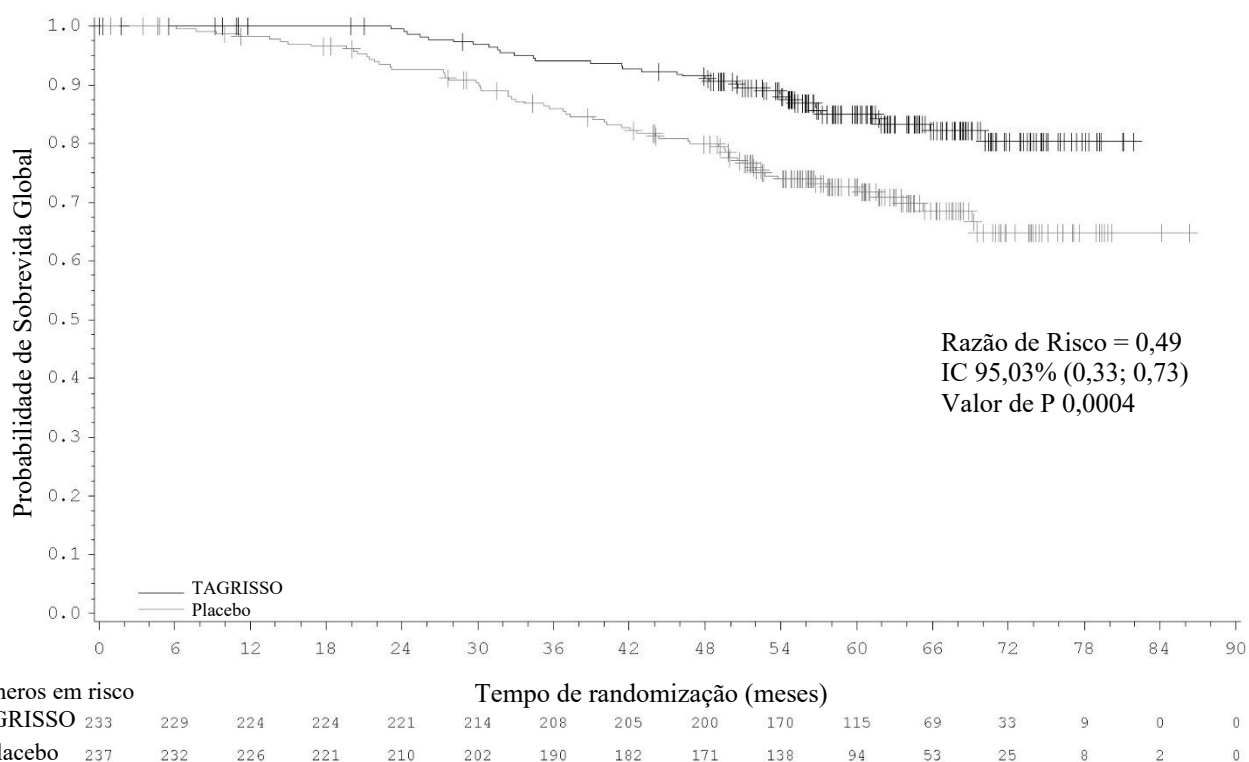
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ pacientes censurados

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

NC = Não Calculável

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (pacientes em estágio II-III)



+ pacientes censurados

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

Tabela 2. Resultados de eficácia na população geral (IB-III) pela avaliação do investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Sobrevida Livre de Doença		
Número de eventos (%)	37 (10,9)	159 (46,4)
Doença recorrente (%)	37 (10,9)	157 (45,8)
Mortes (%)	0	2 (0,6)
DFS Mediana, meses (IC 95%)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (IC 99,12%); valor P ^a	0,20 (0,14, 0,30); <0,0001	
Taxa de DFS aos 12 meses (%) (IC 95%)	97,4 (94,9, 98,7)	68,5 (63,2, 73,2)
Taxa de DFS aos 24 meses (%) (IC 95%)	89,1 (84,5, 92,4)	52,4 (46,4, 58,1)
Taxa de DFS aos 36 meses (%) (IC 95%) ^b	78,9 (68,7, 86,1)	40,0 (32,1, 47,8)
Sobrevida Global		

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Número de mortes (18% de maturidade)	42 (12,4)	82 (23,9)
OS Mediana, meses (IC 95%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (IC 95,03%); valor P ^c	0,49 (0,34; 0,70); <0,0001	
Taxa de OS em 24 meses (%) (IC 95%) ^d	99,4 (97,5; 99,8)	94,3 (91,2; 96,3)
Taxa de OS em 36 meses (%) (IC 95%) ^d	95,3 (92,3; 97,1)	88,8 (84,9; 91,8)
Taxa de OS em 48 meses (%) (IC 95%) ^d	92,8 (89,4; 95,2)	83,9 (79,4; 87,4)
Taxa de OS em 60 meses (%) (IC 95%) ^d	87,6 (83,3; 90,9)	77,7 (72,7; 81,9)

HR=Hazar ratio; IC = Intervalo de Confiança, NC=Não Calculável
 Resultados de DFS têm como base a avaliação RECIST do investigador Um

HR < 1 favorece o **TAGRISSO**

Tempo mediano de acompanhamento da sobrevida livre de doença foi de 22,1 meses para pacientes recebendo **TAGRISSO** e 16,6 meses para pacientes recebendo placebo.

O tempo médio de acompanhamento para OS em pacientes censurados foi de 61,5 meses tanto no braço **TAGRISSO** quanto no braço placebo. Os resultados do DFS são da análise primária (17 de janeiro de 2020). Os resultados do OS são da análise final (27 de janeiro de 2023).

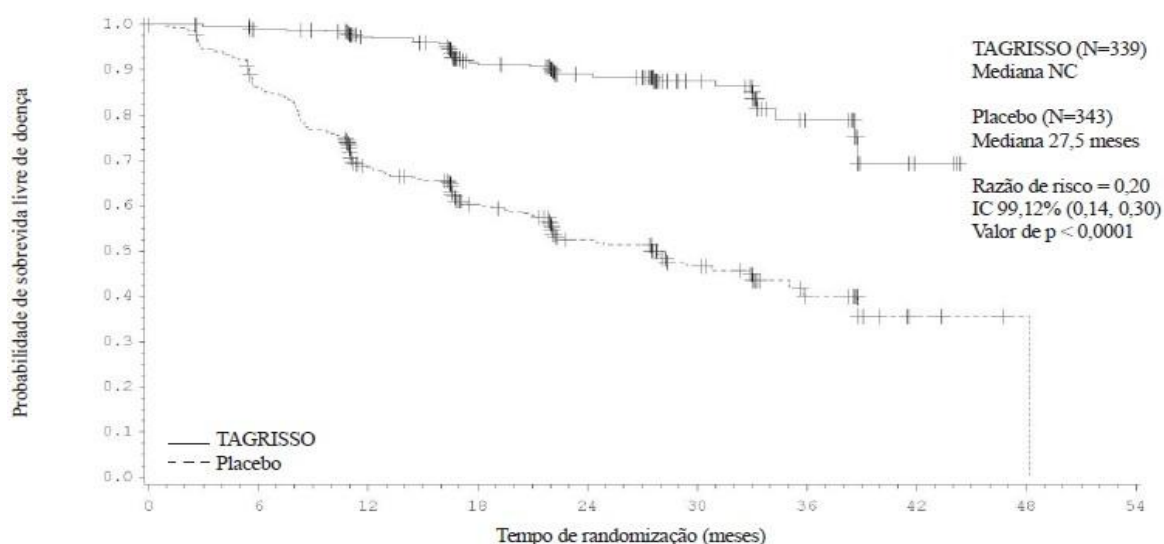
^a Ajustado para uma análise interina (29% de maturidade) um valor P < 0,0088 foi requerido para atingir significância estatística.

^b O número de pacientes sob risco aos 36 meses era de 27 pacientes no braço do **TAGRISSO**, e 20 pacientes no braço do placebo.

^c Ajustado para análises interinas, um valor p < 0,0497 foi necessário para alcançar significância estatística.

^d Calculado pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Doença (População Geral) avaliados pelo investigador



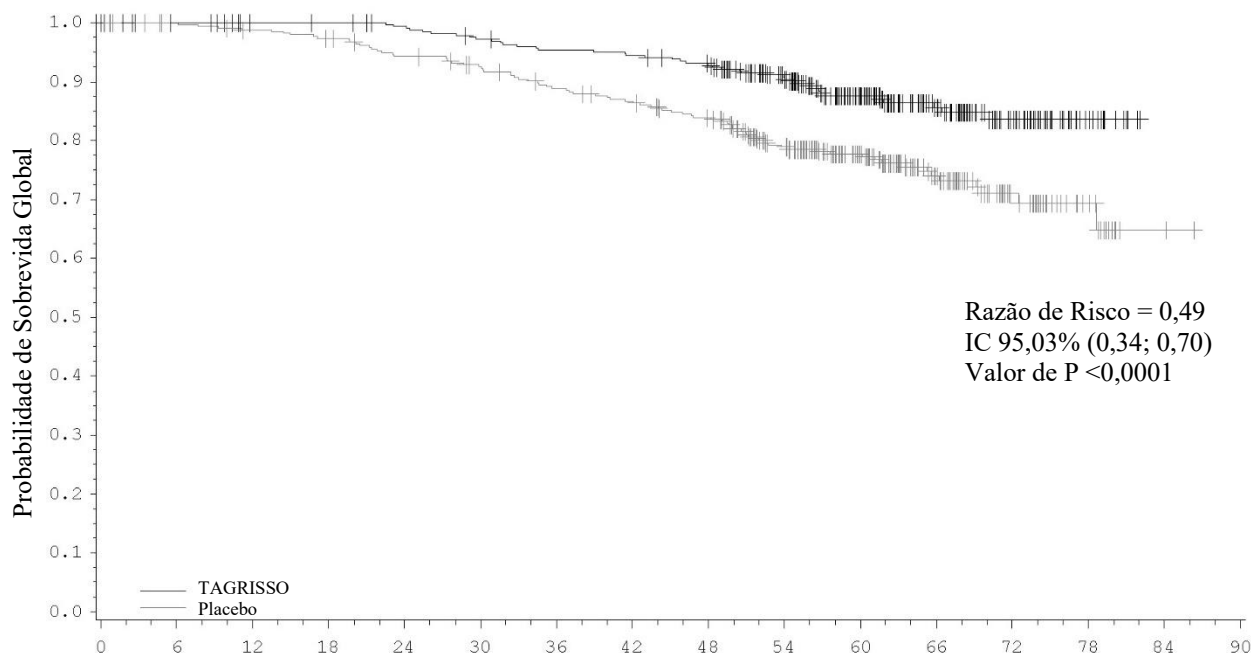
Números em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

+ pacientes censurados

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

NC = Não Calculável

Figura 4. Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Global (População Geral)



Números em risco	Tempo de randomização (meses)															
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
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

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

O benefício de DFS do **TAGRISSO** em comparação com o placebo foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados, incluindo etnia, idade, sexo e tipo de mutação EGFR (mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R)).

Foi observada melhora clinicamente significativa em uma análise exploratória de SNC DFS (tempo para recorrência no SNC ou morte) para pacientes recebendo **TAGRISSO** em comparação com pacientes recebendo placebo com um HR de 0,18 (IC 95%: 0,10, 0,33; $p < 0,0001$) para a população geral, indicando uma redução de 82% no risco de recorrência da doença no SNC ou morte no braço do **TAGRISSO** em comparação com o placebo.

Desfechos relatados pelos pacientes (PRO)

A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) no ADAURA foi avaliada por meio do questionário *Short Form (36) Health Survey* versão 2 (SF-36v2). O questionário SF-36v2 foi administrado na 12ª semana, na 24ª semana e, em seguida, a cada 24 semanas em relação à randomização até a conclusão ou interrupção do tratamento. No geral, a HRQoL foi mantida em ambos os braços, com mais de 75% dos pacientes nos estágios II-III da população não experimentando uma deterioração clinicamente significativa no componente físico do SF-36 ou morte (75,1% vs 83,5% para **TAGRISSO** vs placebo), ou no componente mental do SF-36 ou morte (77,7% vs 78,1% para **TAGRISSO** vs placebo). Uma tendência de menor tempo de deterioração (TTD) para

o componente físico do SF-36 ou morte foi observada no braço **TAGRISSO** (HR = 1,43, IC 95%: 0,96, 2,13), com uma TTD mediana que não foi alcançada em nenhum dos dois braços. Não houve diferença entre os braços na TTD para o componente mental do SF-36 ou morte (HR = 0,90, IC 95%: 0,61, 1,33), com uma TTD média de 39,0 meses (IC 95%: NC, NC) no braço do **TAGRISSO** e não alcançado no braço do placebo.

CPNPC localmente avançado e irressecável (estágio III) positivo para mutação de EGFR

A eficácia e a segurança do **TAGRISSO** para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado, irressecável (estágio III), positivo para mutação no EGFR, que não progrediram durante ou após a quimiorradioterapia definitiva à base de platina, foram demonstradas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (LAURA). Os pacientes deveriam receber regimes de quimiorradioterapia concomitante (CCRT) ou quimiorradioterapia sequencial (SCRT), onde pelo menos 2 ciclos ou 5 doses semanais de quimioterapia à base de platina e uma dose total de radiação de 60 Gy \pm 10% (54 Gy a 66 Gy), deveriam ser concluídos \leq 6 semanas antes da randomização. As amostras de tecido tumoral dos pacientes precisavam apresentar uma deleção no éxon 19 do EGFR ou mutação do L858R no éxon 21 do EGFR, conforme identificado por teste central ou local utilizando um teste validado/aprovado.

Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber **TAGRISSO** 80 mg por via oral uma vez ao dia (n = 143) ou placebo (n = 73). A randomização foi estratificada por estratégia prévia de quimiorradioterapia (CCRT vs. SCRT), estágio do tumor antes da quimiorradioterapia (IIIA vs. IIIB/IIIC) e pela coorte da China. Os pacientes continuaram recebendo o tratamento do estudo até intolerância à terapia ou progressão da doença confirmada. Após a progressão, foi oferecido **TAGRISSO**, a todos os pacientes, em caráter aberto, de acordo com a prática clínica local e se, na opinião do médico responsável, houvesse uma expectativa de benefício clínico.

O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de progressão (PFS), avaliado por uma análise central independente em caráter cego (BICR). Os desfechos de eficácia secundários incluíram PFS no SNC, sobrevida global (OS), grau de regressão tumoral (TRG), duração da resposta (DoR), tempo até o óbito ou metástases distantes (LTDM), segunda PFS após o início da primeira terapia subsequente (PFS2), tempo para o primeiro tratamento subsequente ou morte (TFST) e tempo até o segundo tratamento subsequente ou morte (TSST). A PFS do SNC, a TRO, a DoR e o TDDM foram todos avaliados pela BICR. Os resultados relatados pelos pacientes também foram avaliados.

As características demográficas e da doença de base da população geral do estudo foram: idade mediana de 63 anos (variação de 36 a 84 anos), idade \geq 75 anos (13%), mulher (61%), asiática (82%), branca (14%), que nunca fumaram (70%). O status de desempenho da OMS na avaliação inicial era 0 (51%) ou 1 (49%); 35% dos pacientes apresentaram CPNPC em estágio IIIA, 49% em estágio IIIB e 16% em estágio IIIC. Com relação ao status da mutação do EGFR, 54% eram deleções no éxon 19 e 45% eram mutações do L858R no éxon 21. Antes da randomização, 89% dos pacientes receberam CCRT e 11% dos pacientes receberam SCRT. Todos os

pacientes receberam quimioterapia à base de platina (55% de quimioterapia baseada em carboplatina e 44% de quimioterapia baseada em cisplatina). A dose total mediana de radiação foi de 60 Gy para pacientes em ambos os grupos.

O tratamento com **TAGRISSO** após a quimiorradioterapia à base de platina resultou em uma melhora estatística e clinicamente significativa na PFS em comparação com placebo (maturidade de 56%; HR=0,16; IC de 95%: 0,10, 0,24; P<0,001, mediana de 39,1 meses e 5,6 meses, respectivamente). Uma proporção maior de pacientes tratados com **TAGRISSO** estava viva e livre de progressão em 6, 12, 18, 24 e 36 meses (84%, 74%, 67%, 65% e 58%, respectivamente) em comparação com os pacientes tratados com placebo (45%, 22%, 14%, 13% e 10%, respectivamente).

De acordo com o protocolo, todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem cerebral por ressonância magnética (RM) basais e todos, exceto um, não haviam realizado exames de RM cerebral durante o tratamento. Houve uma melhora nominal estatística e clinicamente significativa na PFS do SNC (com base na avaliação neurorradiologista de BICR) em pacientes tratados com **TAGRISSO** em comparação ao placebo (maturidade de 27%; HR=0,17; IC de 95%: 0,09, 0,32; P < 0,001 (nominais)).

Uma menor proporção de pacientes apresentou novas lesões no SNC pela avaliação neurorradiologista no grupo de **TAGRISSO** em comparação com o grupo de placebo (17/143 (12%) vs. 26/73 (36%), respectivamente).

Na análise interina da sobrevida global, houve uma tendência positiva a favor do **TAGRISSO** (maturidade de 20%; HR=0,81; IC de 95%: 0,42, 1,56; P=0,530), que não foi estatisticamente significativa.

Os resultados de eficácia do LAURA estão resumidos na Tabela 3, e as curvas de Kaplan-Meyer para PFS e PFS do SNC são mostradas na Figura 5 e na Figura 6, respectivamente.

Tabela 3. Resultados de Eficácia de LAURA

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
Sobrevida livre de progressão (PFS)		
Número (%) de eventos	57 (40)	63 (86)
PFS mediana, meses (95% IC)	39,1 (31,5, NC)	5,6 (3,7, 7,4)
HR (95% IC); valor P	0.16 (0.10, 0.24); P<0,001	
Sobrevida livre de progressão (PFS) no SNC (SNC PFS)		
Número (%) de eventos	29 (20)	30 (41)

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
SNC PFS mediana, meses (95% IC)	NC (NC, NC)	14,9 (7,4, NC)
HR (95% IC); Valor P	0,17 (0,09, 0,32); P<0,001	
SNC livre de progressão e vivo aos 12 meses, % (95% IC)	87 (79, 92)	53 (38, 66)
SNC livre de progressão e vivo aos 24 meses, % (95% IC)	83 (75, 89)	43 (28, 58)
Sobrevida Global (OS)		
Número (%) de mortes	28 (20)	15 (21)
OS mediana, meses (95% IC)	54,0 (46,5, NC)	NC (42,1, NC)
HR (95% IC); Valor P	0,81 (0,42, 1,56); P=0.530 ^a	
Taxa de Resposta Objetiva^b		
Número de respostas (n), Taxa de resposta % (95% IC)	82 57 (49, 66)	24 33 (22, 45)
Razão de probabilidade (95% IC); Valor P ^c	2,77 (1,54, 5,08); P<0,001	
Duração de Resposta (DoR)^b		
DoR mediana, meses (95% IC) ^d	36,9 (30,1, NC)	6,5 (3,6, 8.3)
Tempo até a morte ou metástases distantes (TTDM)		
Número (%) de pacientes	33 (23)	31 (43)
TTDM medianomediana, meses (95% IC)	NC (39,3, NC)	13,0 (9,0, NC)
HR (95% IC); Valor P	0,21 (0,11, 0,38); P<0,001	
Segunda PFS após início da primeira terapia subsequente Sobrevida livre de progressão 2 (PFS2)		
Número (%) de eventos PFS2	34 (24)	24 (33)
PFS2 mediana, meses (95% IC)	48,2 (44,4, NC)	47,4 (28,2, NC)
HR (95% IC); Valor P	0,62 (0,35, 1,08); P=0,088	
Tempo desde a randomização até o primeiro tratamento subsequente ou morte (TFST)		
Número de pacientes que tiveram o primeiro tratamento subsequente ou morreram (%)	53 (37)	61 (84)
TFST mediana, meses (95% IC)	43,8 (38,9, NC)	9,5 (6,6, 11.5)
HR (95% IC); Valor P	0,13 (0,08, 0,21); P<0,001	
Tempo desde a randomização até o segundo tratamento subsequente ou morte (TSST)		

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
Número de pacientes que tiveram um segundo tratamento subsequente ou morreram (%)	32 (22)	24 (33)
TSST medianomediana, meses (95% IC)	NC (44,4, NC)	47,4 (34,1, NC)
HR (95% IC); Valor P	0,51 (0,28, 0,91); P=0,022	

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confiança, NC=Não calculável

Resultado de PFS, CNS PFS, ORR, DoR, e TTDM conforme avaliado pela BICR.

O tempo médio de acompanhamento para PFS em todos os pacientes foi de 22,0 meses no braço TAGRISSO e 5,6 meses no braço placebo.

Um HR <1 favorece TAGRISSO, e uma razão de probabilidade >1 favorece TAGRISSO.

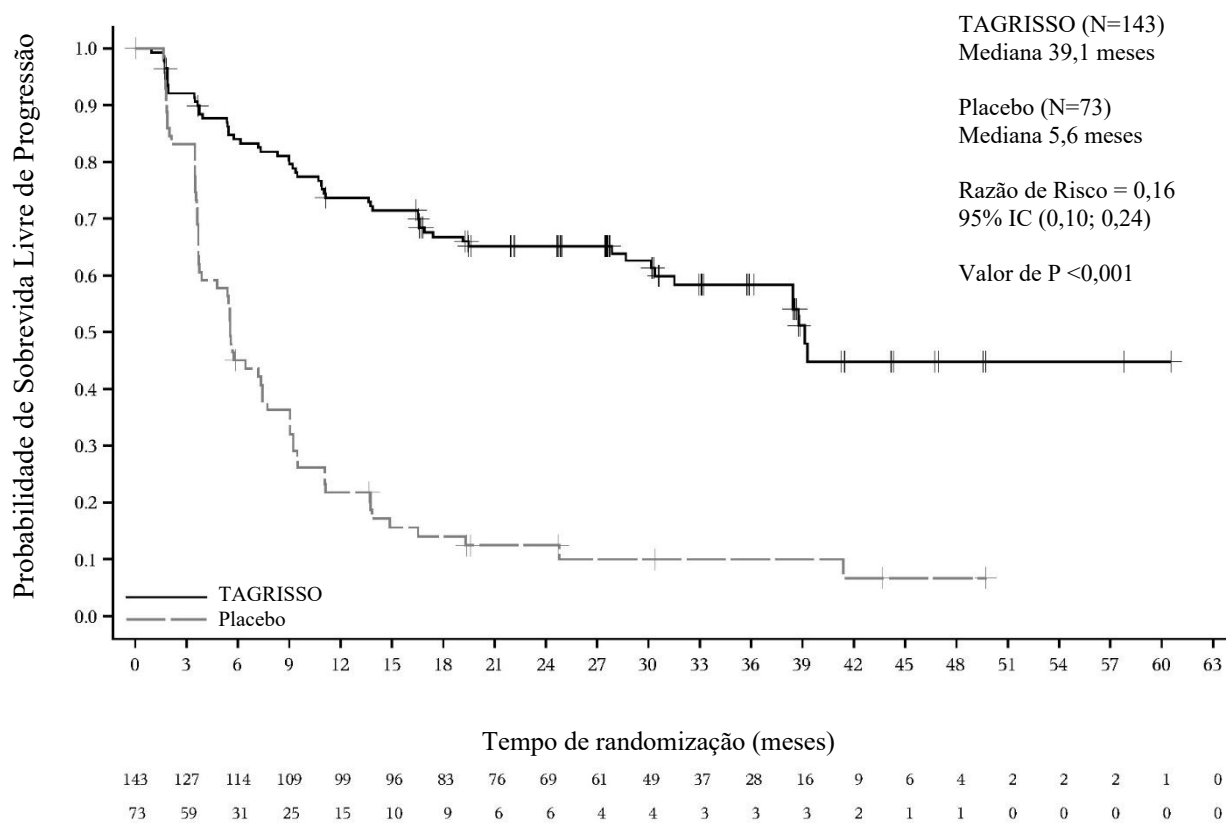
^a Ajustado para uma análise interina (maturidade de 20%), foi necessário um valor p <0,00036 para alcançar significância estatística.

^b Com base em resposta não confirmada.

^c A análise foi realizada por meio de regressão logística estratificada por estágio da doença antes da quimioterapia (IIIA vs IIIB/IIIC).

^d Calculado pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevivência Livre de Progressão avaliadas pelo BICR em LAURA



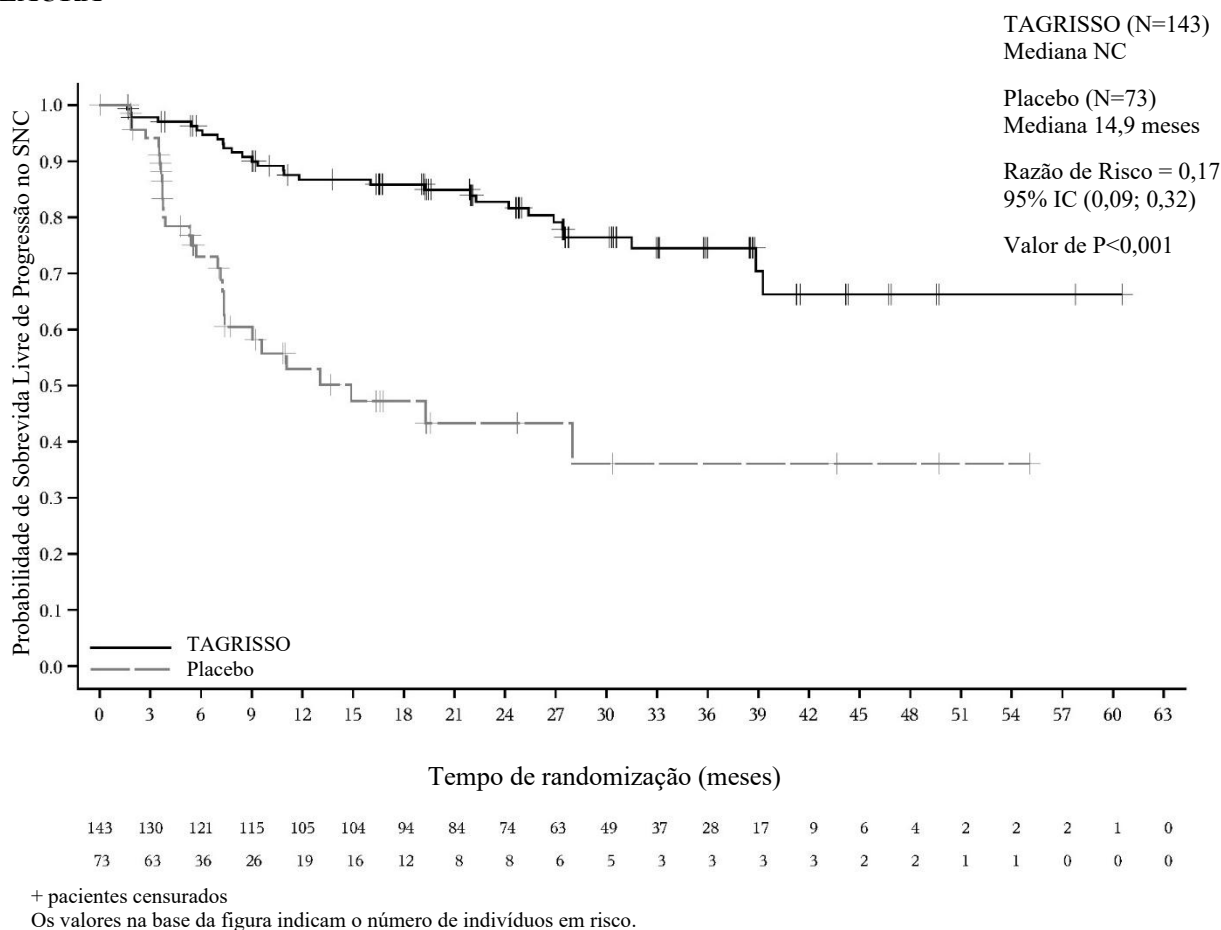
+ pacientes censurados

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

Uma análise de sensibilidade da PFS avaliada pelo investigador de acordo com RECIST v1.1 (HR=0,19; IC 95%: 0,12, 0,29; P<0,001) mostrou uma PFS mediana de 38,9 meses com **TAGRISSO** em comparação com 7,3 meses com placebo. Esta análise foi consistente com a análise primária de PFS pelo BICR.

O benefício da PFS do **TAGRISSO** em comparação com o placebo foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados, incluindo sexo, idade na randomização, histórico de tabagismo, etnia, estratégia prévia de quimiorradioterapia (CCRT vs SCRT), estágio da doença antes da quimiorradioterapia (IIIA vs IIIB/IIIC), resposta à quimiorradioterapia prévia e tipo de mutação EGFR (deleção do éxon 19 ou L858R).

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevivência Livre de Progressão no SNC avaliadas pelo BICR em LAURA



Os pacientes randomizados para **TAGRISSO** tiveram melhoras clinicamente significativas no TTDM pelo BICR em comparação com pacientes randomizados para placebo.

Os pacientes randomizados para **TAGRISSO** tiveram melhoras clinicamente significativas em PFS2, TFST e TSST em comparação com pacientes randomizados para placebo. A análise destes desfechos pós-progressão demonstrou que o benefício da PFS foi amplamente preservado através de linhas subsequentes de terapia, apesar do alto nível de cruzamento com **TAGRISSO**.

Desfechos relatados pelo paciente

Os sintomas relatados pelo paciente e os dados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram coletados eletronicamente usando o EORTC QLQ-C30 (C30) e um módulo de câncer de pulmão EORTC

QLQ-LC13 (LC13). No início do estudo, os sintomas relatados pelo paciente, a função física e o estado de saúde/qualidade de vida global (GHS/QoL) foram comparáveis entre os braços **TAGRISO** e placebo. Não houve diferença clinicamente significativa na alteração média global em relação ao valor basal para os cinco principais sintomas de câncer do pulmão e sintomas relacionados com o tratamento relatados pelos pacientes (tosse, dispneia, dor no peito, fadiga e perda de apetite) e para os domínios de funcionamento físico e GHS/QV. Não foi observada diferença significativa no risco de deterioração destes sintomas relatados pelos pacientes, função física ou GHS/QoL entre os braços de tratamento.

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

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

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

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

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

TAGRISO demonstrou uma melhora clinicamente estatisticamente significante na PFS em relação ao comparador EGFR TKI (mediana de 18,9 meses e 10,2 meses, respectivamente, HR=0,46; IC 95%: 0,37; 0,57; P<0,0001). Os resultados de eficácia do FLAURA pela avaliação do investigador estão sumarizados na Tabela 4 e a curva Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 7. A análise final da sobrevida global (58% de maturidade) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa com um HR de 0,799 (IC 95,05%: 0,641; 0,997; P = 0,0462) e um tempo mais longo de sobrevida mediana clinicamente significativo observado nos pacientes randomizados no grupo **TAGRISO** quando comparado ao grupo comparador EGFR TKI (Tabela 4 e Figura 8). Uma maior proporção de pacientes tratados com **TAGRISO** estavam vivos nos meses 12, 18, 24 e 36 (89%,81%, 74% e 54% respectivamente) em comparação aos pacientes tratados com o comparador EGFR TKI (83%, 71%,59% e 44% respectivamente).

Tabela 4. Resultados de eficácia do FLAURA avaliados pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISO (N=279)	Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) (N=277)
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (62 % maturidade)	136 (49)	206 (74)
PFS Mediana, meses (IC 95%)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (IC 95%); valor P	0,46 (0,37; 0,57); P<0,0001	
Sobrevida global		
Número de mortes, (58% maturidade)	155(56)	166(60)
Mediana de OS, meses (IC 95%)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (IC 95%); valor P	0,799 (0,641; 0,997); P=0,0462 ^a	
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)*, ^b		
Número de respostas, (n), % taxa de resposta (IC 95%)	223 80 (75; 85)	210 76 (70; 81)
Razão de chances (IC 95%); valor P	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Duração da Resposta (DoR)*		
DoR Mediana, meses (IC 95%)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
PFS secundário após início da primeira terapia subsequente (PFS2)		
Número de pacientes com segunda progressão (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana PFS2, meses (IC 95%)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,2; NC)
HR (IC 95%); valor P	0,58 (0,44; 0,78); P=0,0004	
Tempo da randomização até o tratamento subsequente ou morte (TFST)		

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

HR=Hazar ratio; IC = Intervalo de Confiança, NC=Não Calculável,

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

*Baseado em resposta não confirmada

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

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

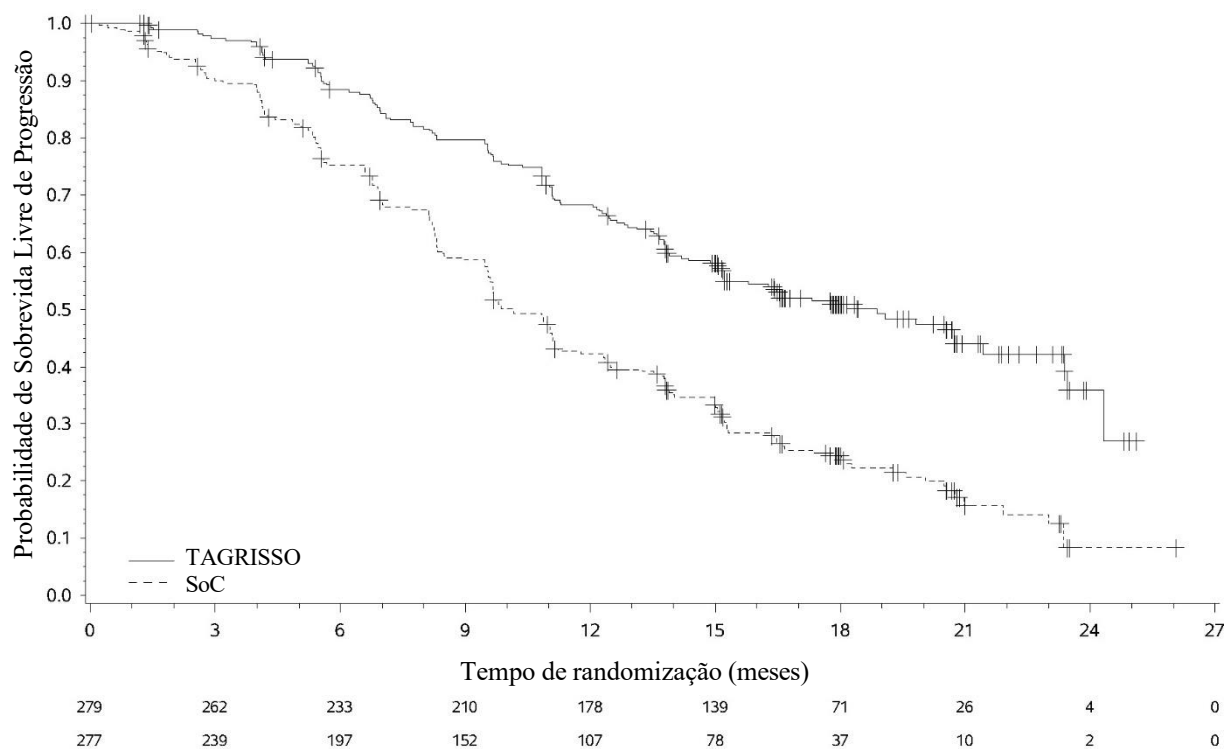
Os resultados de PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST e TSST são correspondentes à data de corte de 12 de Junho de 2017. Os resultados da OS são correspondentes à data de corte de 25 de Junho de 2019.

Um HR< 1 favorece o **TAGRISSO**, uma Hazer ratio >1 favorece **TAGRISSO**

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

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

Figura 7. Curvas Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão conforme avaliado pelo investigador no FLAURA

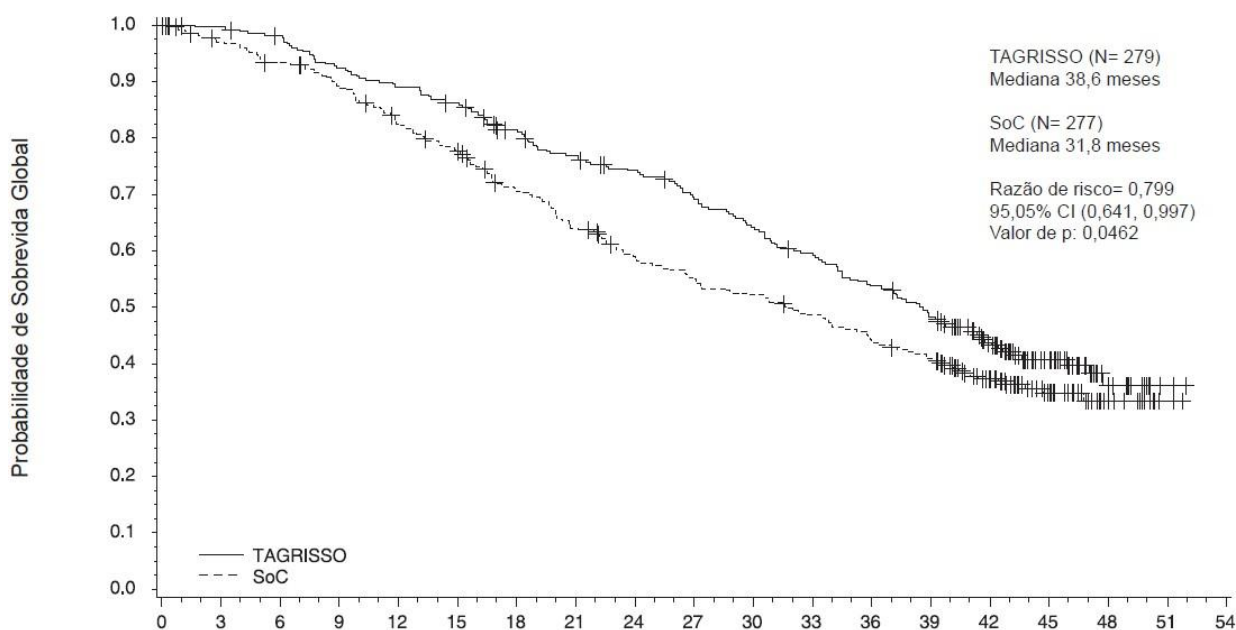


+ pacientes censurados

SoC = Padrão de Cuidado

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

Figura 8. Curvas Kaplan-Meier da Sobrevida Global no estudo FLAURA



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

+ pacientes censurados

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

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

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

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

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

Pacientes com metástases cerebrais não requerendo esteroides e com status neurológico estável por pelo menos duas semanas após o término da terapia definitiva e esteroides foram elegíveis à randomização no estudo FLAURA. Dos 556 pacientes, 200 pacientes tinham escaneamentos cerebrais na linha de base disponíveis. Uma avaliação BIRC destes escaneamentos resultou em um subgrupo de 128/556 (23%) pacientes com

metástases no SNC e estes dados estão sumarizados na Tabela 5. Tipo de mutação EGFR (Ex19del ou L858R) e etnia (asiática e não-asiática) foram em geral equilibrados entre os braços de tratamento dentro desta análise. A eficácia no SNC pelo RECIST v1.1 no FLAURA demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS do SNC (HR=0,48, IC 95% 0,26; 0,86; P=0,014).

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

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

HR=Hazar ratio; IC = Intervalo de Confiança, NC=Não Calculável

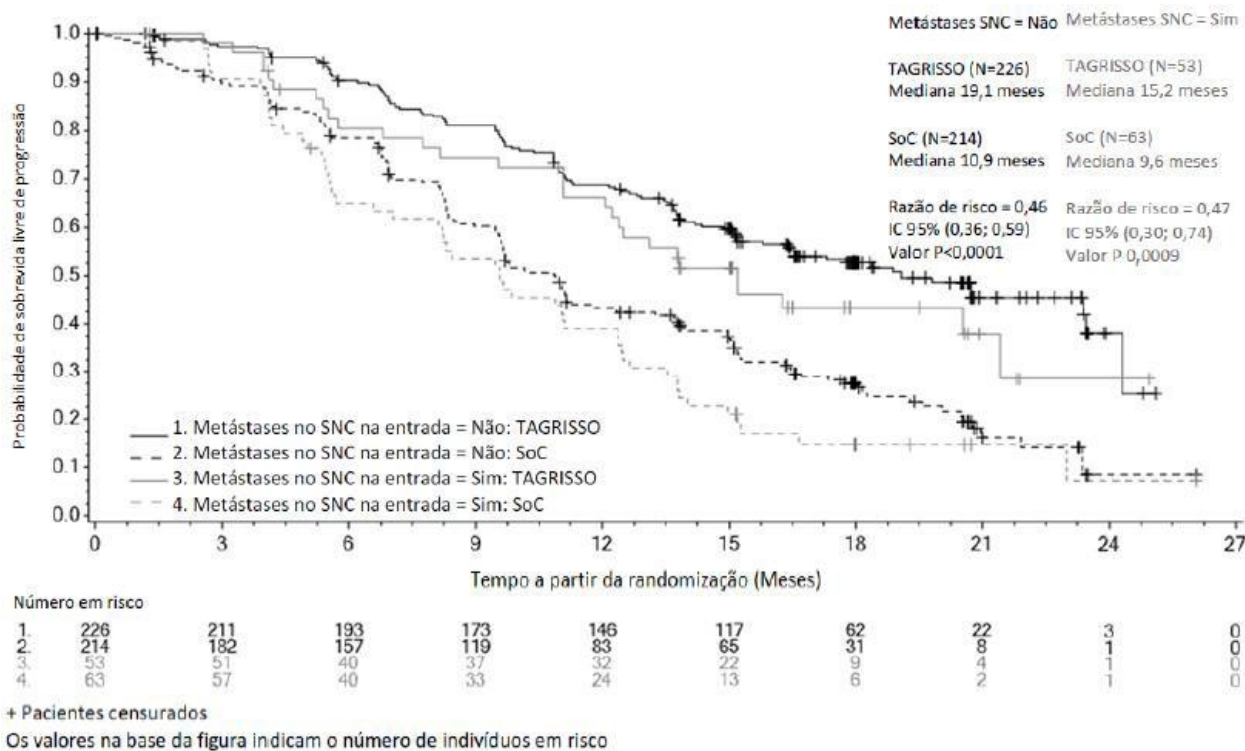
Um HR< 1 favorece o **TAGRISSO**, uma Hazar ratio >1 favorece **TAGRISSO**

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

Um subgrupo pré-determinado de PFS com base no status de metástase no SNC (identificado pelo local da lesão no SNC, histórico médico e/ou cirurgia prévia, e/ou radioterapia prévia para metástases no SNC) na entrada do estudo foi realizada no FLAURA e é apresentado na Figura 9.

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

Figura 9. PFS global por avaliação do investigador pelo status de metástases do SNC na entrada no estudo, gráfico de Kaplan-Meier (conjunto de análises completas) no FLAURA



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

Desfechos relatados pelos pacientes (PRO)

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

Análise dos principais sintomas do câncer de pulmão

Dados coletados na linha de base até o mês 9 mostraram melhora similar nos grupos de **TAGRISSO** e

comparador EGFR TKI para os cinco sintomas primários PRO pré-definidos (tosse, dispneia, dor no peito, fadiga e perda de apetite), com melhora na tosse atingindo o limite clinicamente relevante estabelecido. Até o mês 9, não houve diferenças clinicamente significativas nos sintomas relatados pelos pacientes entre os grupos de **TAGRISSO** e comparador EGFR TKI (conforme avaliado por uma diferença de ≥ 10 pontos). Os dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Medidas repetidas de modelo misto – Principais sintomas de câncer de pulmão - Principal alteração da linha de base nos pacientes de TAGRISSO comparado com o comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe).

Braço	Tosse		Dispneia		Dor no peito		Perda de apetite		Fadiga	
	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe	TAGRISSO	gefitinibe ou erlotinibe
N	248	252	248	252	248	252	252	247	252	247
Média ajustada	-10,97	-11,65	-4,04	-4,14	-6,62	-6,41	-6,15	-5,64	-5,48	-4,72
Diferença estimada (IC 95%)	0,68 (-1,87; 3,24)		0,10 (-2,16; 2,35)		-0,21 (-2,51; 2,08)		-0,50 (-3,73; 2,73)		-0,77 (-3,59; 2,05)	

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

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

FLAURA2 – terapia combinada

A eficácia e segurança de **TAGRISSO** em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para mutação EGFR, que não receberam tratamento sistêmico anterior para doença avançada, foram demonstradas em um estudo randomizado, aberto, ativamente controlado (FLAURA2). As amostras de tecido tumoral do paciente deveriam ter uma das duas mutações comuns do EGFR conhecidamente associadas à sensibilidade aos EGFR TKI (Ex19del ou L858R), conforme identificado por teste local ou central.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- **TAGRISSO** (80 mg) administrado por via oral uma vez ao dia com pemetrexede (500 mg/m²) e, a escolha do investigador, cisplatina (75 mg/m²) ou carboplatina (AUC5) administrados por via intravenosa no Dia 1 dos ciclos de 21 dias por 4 ciclos, seguido de **TAGRISSO** (80 mg) por via oral uma vez ao dia e pemetrexede (500 mg/m²) administrado por via intravenosa a cada 3 semanas (n=279)

- **TAGRISSO** (80 mg) administrado via oral uma vez ao dia (n=278)

A randomização foi estratificada por etnia (chinês/asiático, não-chinês/asiático ou não-asiático), Performance Status da OMS (0 ou 1) e método para teste de tecidos (central ou local). Os pacientes receberam a terapia do estudo até a intolerância à terapia, ou até o investigador determinar que o paciente não estava mais apresentando benefício clínico.

O desfecho primário de eficácia foi PFS conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST 1.1. Os desfechos adicionais de eficácia incluíram OS, ORR, DoR, taxa de controle da doença (DCR), profundidade da resposta, PFS2, TFST e TSST conforme avaliado pelo investigador. SNC PFS, SNC ORR, SNC DoR e amplitude de resposta do SNC conforme avaliado por BICR, e PRO também foram avaliados.

As características demográficas e da doença da linha basal da população geral do estudo foram: idade média de 61 anos (intervalo 26-85 anos), ≥ 75 anos (8%), mulheres (61%), asiáticos (64%), brancos (28%), nunca fumou (66%). Todos os pacientes tiveram um Performance Status pela OMS de 0 ou 1; 49% dos pacientes tinham doença óssea metastática, 53% dos pacientes tinham metástases extratorácicas e 20% tinham metástases hepáticas. Quarenta e um por cento (41%) dos pacientes tinham metástases no SNC (identificadas pelo investigador com base no local da lesão no SNC no início do estudo, histórico médico e/ou cirurgia anterior e/ou radioterapia prévia para metástases no SNC).

TAGRISSO em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina demonstrou uma melhora clínica e estatisticamente significativa na PFS em comparação com **TAGRISSO** em monoterapia (maturidade de 51%; HR = 0,62, IC de 95%: 0,49, 0,79; P <0,0001; mediana 25,5 meses e 16,7 meses, respectivamente).

A análise final da sobrevida global (OS) demonstrou melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na OS dos pacientes randomizados para o tratamento com **TAGRISSO** associado a pemetrexede e quimioterapia à base de platina, em comparação com a monoterapia com **TAGRISSO** (maturidade de 57 %; HR = 0,77, IC de 95%: 0,61, 0,96; p = 0,0202; mediana de 47,5 meses e 37,6 meses, respectivamente).

Os resultados de eficácia do FLAURA2 pela avaliação do investigador estão resumidos na Tabela 7, e a curva Kaplan-Meier para PFS é mostrada na Figura 10.

Tabela 7. Resultados de eficácia de FLAURA2 pela avaliação do investigador

Parâmetro de Eficácia	TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina (N=279)	TAGRISSO (N=278)
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (%)	120 (43)	166 (60)
Mediana PFS, meses (95% IC)	25,5 (24,7, NC)	16,7 (14,1, 21,3)
HR (95% IC); valor P	0,62 (0,49, 0,79); P<0,0001	
Sobrevida Global		
Número de óbitos (%) (57% de maturidade)	144 (52)	171 (62)
Mediana OS, meses (95% IC)	47,5 (41,0, NC)	37,6 (33,2, 43,2)
HR (95% IC); valor P	0,77 (0,61, 0,96); P=0,0202 ^a	
Taxa de resposta objetiva^{b,c}		
Número de respostas (n), Taxa de Resposta % (95% IC)	232 83 (78, 87)	210 76 (70, 80)
Hazar ratio (95% IC); valor P ^d	1,61 (1,06, 2,44); P=0,0261	
Duração da Resposta (DoR)^b		
Mediana DoR, meses (95% IC) ^e	24,0 (20,9, 27,8)	15,3 (12,7, 19,4)
Taxa de controle de doenças		
Número de pacientes com a doença controlada (n), Taxa de controle % (95% IC)	266 95 (92, 98)	261 94 (90, 96)
Hazar ratio (95% IC); valor P ^d	1,33 (0,63, 2,81); P=0,4483	
Segunda sobrevida livre de progressão (PFS) após o início da primeira terapia subsequente (PFS2)		
Número de eventos PFS2 (%)	81 (29)	110 (40)
Mediana PFS2, meses (95% IC)	30,6 (29,0, NC)	27,8 (26,0, NC)
HR (95% IC); valor P	0,70 (0,52, 0,93); P=0,0132	
Tempo desde a randomização até o primeiro tratamento subsequente ou óbito (TFST)		
Número de pacientes que tiveram o primeiro tratamento subsequente ou foram à óbito (%)	104 (37)	129 (46)
Mediana TFST, meses (95% IC)	30,7 (27,3, NC)	25,4 (22,8, NC)
HR (95% IC); valor P	0,73 (0,56, 0,94); P=0,0159	
Tempo desde a randomização até o segundo tratamento subsequente ou óbito (TSST)		
Número de pacientes que tiveram o segundo tratamento subsequente ou foram à óbito (%)	74 (27)	103 (37)
Mediana TSST, meses (95% IC)	NC (NC, NC)	33,2 (28,2, NC)

Parâmetro de Eficácia	TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina (N=279)	TAGRISSO (N=278)
HR (95% CI); valor P	0,69 (0,51, 0,93); P=0,0157	

HR=Hazar ratio; IC=Intervalo de Confiança; NC=Não Calculado

Os resultados de PFS, ORR, DoR e DCR são baseados na avaliação do investigador do RECIST.

A mediana de acompanhamento para PFS em todos os pacientes foi de 19,5 meses no braço de TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina e 16,5 meses no braço de monoterapia de TAGRISSO.

Uma HR < 1 favorece TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina, uma Hazar ratio>1 favorece TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina.

^a Tendo em conta as análises interinas, na análise final da sobrevida global, um valor p < 0,04953 foi necessário para alcançar significância estatística.

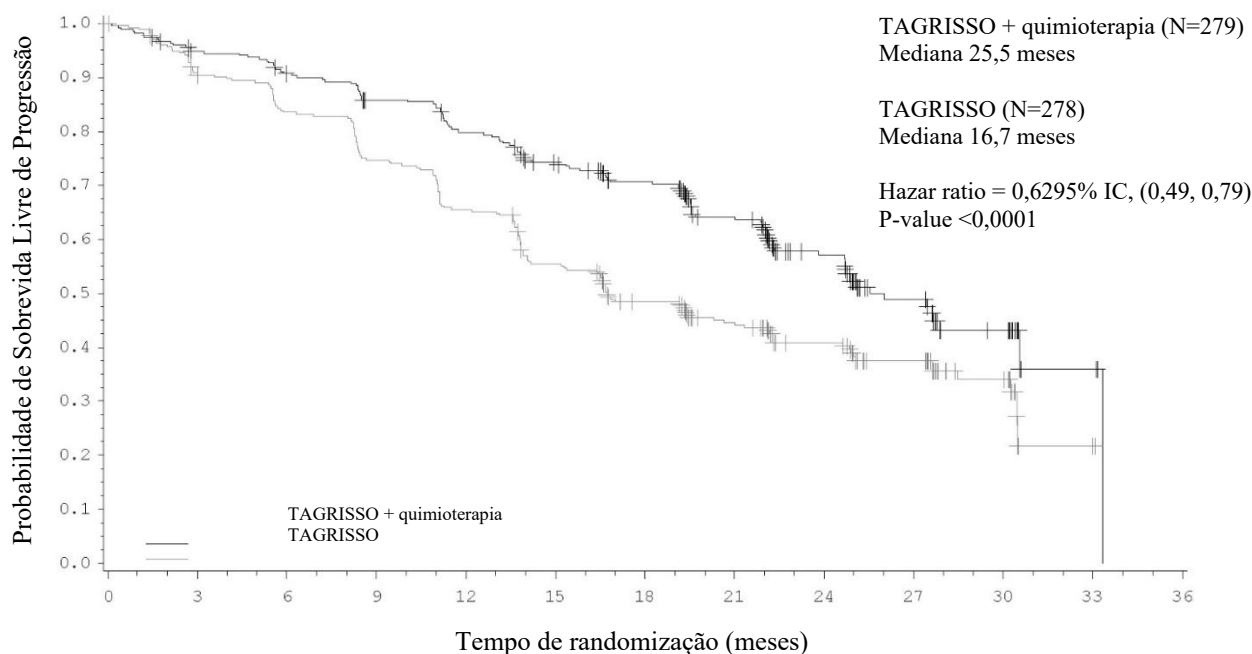
^b Baseado em respostas não confirmadas.

^c Os resultados de ORR por BICR foram consistentes com os relatados pela avaliação do investigador; A ORR pela avaliação do BICR foi de 92% (IC 95%: 88, 95) para pacientes no braço de TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina e 83% (IC 95%: 78, 87) para pacientes no braço de monoterapia com TAGRISSO.

^d A análise foi realizada usando uma regressão logística estratificada por raça (chinês/asiático x não-chinês/asiático x não-asiático), Performance Status da OMS (0 x 1) e método usado para teste de tecido (central x local).

^e Calculado pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão conforme avaliado pelo investigador em FLAURA2



Nº de risco

TAGRISSO + quimioterapia	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.

Quimioterapia = Pemetrexede e quimioterapia à base de platina.

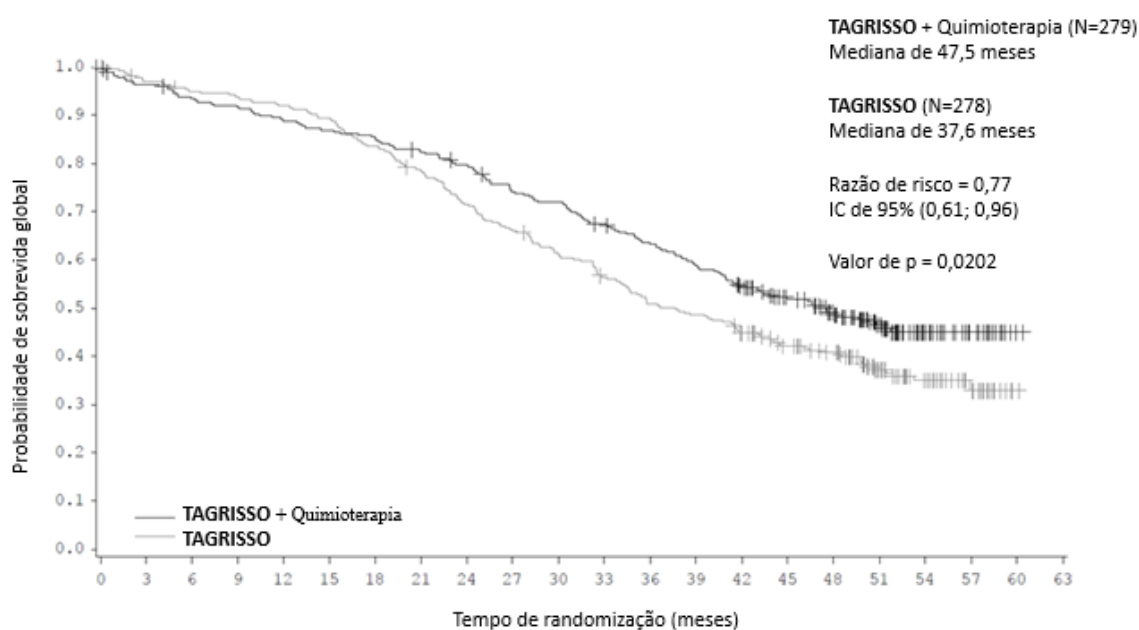
Os valores na base da figura indicam o número de pacientes em risco.

Uma análise de sensibilidade da PFS foi realizada por um BICR e mostrou uma mediana de 29,4 meses com TAGRISSO em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em comparação com 19,9 meses com TAGRISSO em monoterapia. Esta análise demonstrou um efeito de tratamento consistente (HR 0,62; 95% CI: 0,48, 0,80; P=0,0002 [nominal]) com o observado pela avaliação do investigador.

O benefício observado na PFS com o tratamento combinado de **TAGRISSO** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em comparação com a monoterapia de **TAGRISSO** foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados, incluindo etnia, idade, sexo, histórico de tabagismo, status de metástases do SNC na entrada do estudo e tipo de mutação EGFR (deleção no exon 19 ou L858R).

A melhor variação percentual média no tamanho da lesão alvo desde o início foi de -53% (intervalo: -100% a 20%) no braço de **TAGRISSO** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina e -50% (intervalo: -100% a 40%) no braço de monoterapia com **TAGRISSO**.

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global no estudo FLAURA2



Nº de risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
TAGRISSO + quimioterapia	279	267	258	253	245	240	236	226	218	202	196	183	170	158	143	123	105	71	36	16	1	0
TAGRISSO	278	267	260	257	252	245	229	214	195	180	165	152	137	131	118	103	93	61	38	16	1	0

+ Pacientes censurados.
 Quimioterapia = Pemetrexede e quimioterapia à base de platina.
 Os valores na base da figura indicam o número de pacientes em risco.

Os pacientes randomizados para **TAGRISSO** em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina como tratamento de primeira linha também tiveram melhoras clinicamente significativas em PFS2, TFST e TSST em comparação com pacientes randomizados para monoterapia com **TAGRISSO**. A análise desses desfechos pós-progressão demonstrou que o benefício da PFS foi amplamente preservado por meio de linhas subsequentes de terapia.

Dados de eficácia de metástase do SNC - FLAURA2

Pacientes com metástase do SNC assintomáticas que não requerem corticosteróides e com estado neurológico

estável por pelo menos duas semanas após a conclusão da terapia definitiva e esteróides foram elegíveis para serem randomizados no estudo FLAURA2. Todos os pacientes tinham exames de imagem do cérebro na linha de bases disponíveis. Uma avaliação BICR, usando RECIST modificado, desses exames resultou em um subgrupo de 222/557 (40%) pacientes com lesões mensuráveis e/ou não mensuráveis do SNC (cFAS) e um outro subgrupo de 78/557 (14%) pacientes com lesões mensuráveis do SNC (cEFR). A avaliação da eficácia do SNC por BICR em FLAURA2 demonstrou uma melhora clinicamente significativa na PFS do SNC em pacientes no braço de **TAGRIS**SO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em comparação com pacientes no braço de monoterapia de **TAGRIS**SO para cFAS e cEFR (cFAS: 27% de maturidade; HR = 0,58, 95% IC 0,33, 1,01; P=0,0548 [nominal] e cEFR: 37% maturidade; HR=0,40, 95% CI 0,19, 0,84; P=0,0157 [nominal]). Os dados de eficácia do SNC estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8. Eficácia no SNC pelo BICR em pacientes com metástase no SNC em um escaneamento cerebral na linha de base no FLAURA2

Parâmetro de Eficácia	Lesões mensuráveis e/ou não mensuráveis do SNC (cFAS)		Lesões mensuráveis do SNC (cEFR)	
	TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina (N=118)	TAGRISSO (N=104)	TAGRISSO com pemetrexede e quimioterapia à base de platina (N=40)	TAGRISSO (N=38)
Sobrevida livre de progressão no SNC ^a				
Número de eventos (%)	28 (24)	31 (30)	11 (28)	18 (47)
Mediana da PFS no SNC, meses (95% IC)	30,2 (28,4, NC)	27,6 (22,1, NC)	NC (23,0, NC)	17,3 (13,9, NC)
HR (95%IC); valor P ^b	0,58 (0,33, 1,01); P=0,0548		0,40 (0,19, 0,84); P=0,0157	
Sobrevida livre de progressão do SNC em 12 meses (%) (95% IC)	87 (79, 92)	83 (73, 89)	89 (74, 96)	73 (55, 85)
Sobrevida livre de progressão do SNC em 24 meses (%) (95% IC)	74 (63, 82)	54 (39, 67)	65 (43, 80)	37 (18, 57)
Taxa de Resposta Objetiva do SNC ^a				
Número de respostas do SNC (n), Taxa de resposta do SNC % (95% IC)	86 73 (64, 81)	72 69 (59, 78)	35 88 (73, 96)	33 87 (72, 96)
Respostas completas	70 (59)	45 (43)	19 (48)	6 (16)
Respostas parciais	16 (14)	27 (26)	16 (40)	27 (71)
Hazar ratio (95% IC); valor p ^{b,c}	1,19 (0,67, 2,14); P=0,5492		1,06 (0,28, 4,00); P=0,9308	
Duração de resposta no SNC^a				
Mediana DoR no SNC, meses (95% IC)	NC (23,8, NC)	26,2 (19,4, NC)	NC (21,6, NC)	20,9 (12,6, NC)

Pacientes que permanecem em resposta em 12 meses (%) (95% IC)	93 (85, 97)	81 (68, 89)	93 (75, 98)	74 (53, 87)
Pacientes que permanecem em resposta em 24 meses (%) (95% IC)	62 (40, 77)	57 (38, 72)	57 (27, 78)	45 (22, 65)

HR=Hazar ratio; IC=Intervalo de Confiança, NC=Não Calculado

A $HR < 1$ favorece **TAGRISSO** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina, uma Razão de chance de >1 favorece **TAGRISSO** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina.

^a Com base em respostas não confirmadas.

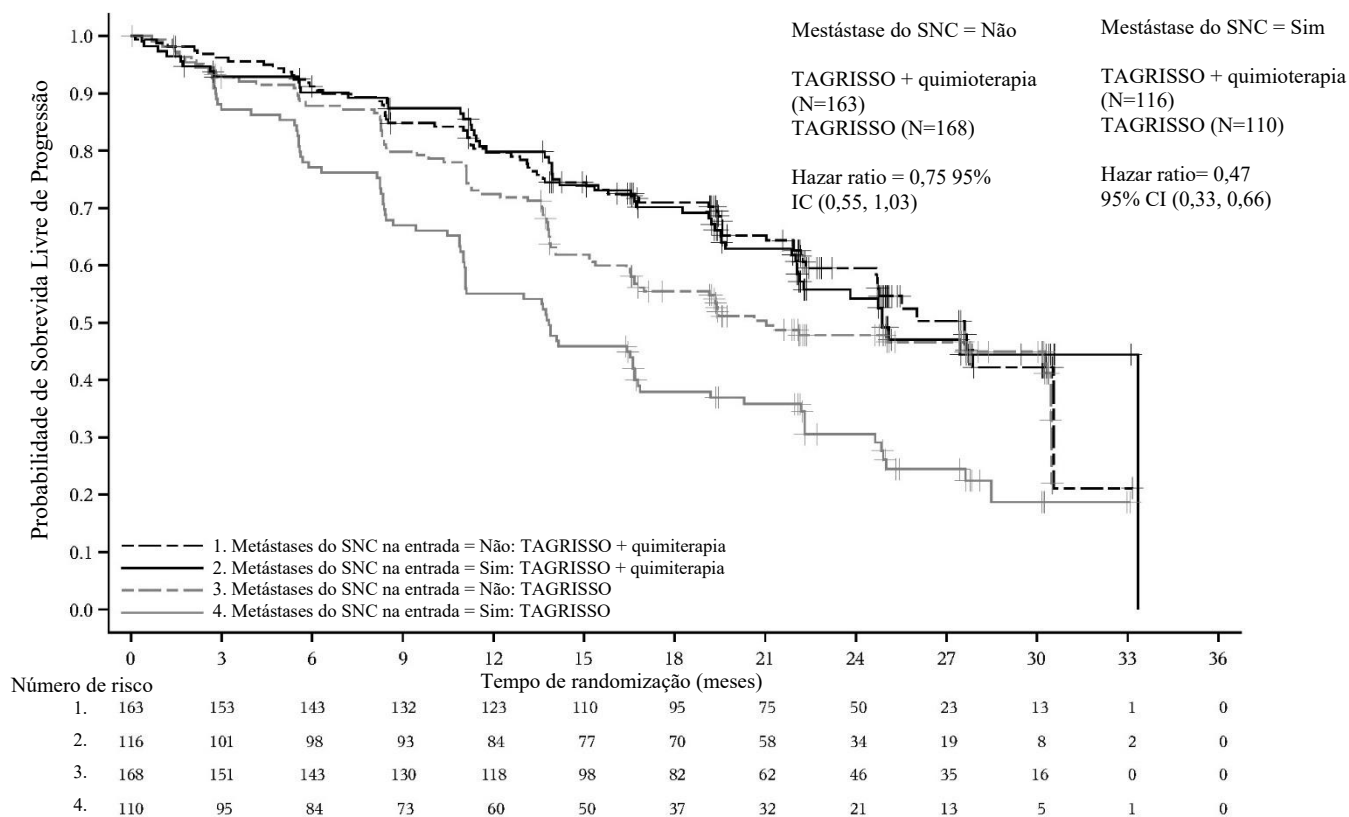
^b Valor P nominal.

^c A análise foi realizada por regressão logística com fator de tratamento.

A melhor variação percentual da mediana no tamanho da lesão alvo do SNC desde o início foi de -94% (intervalo: -100% a 7%) no braço **TAGRISSO** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina e -61% (intervalo: -100% a 68%) no braço de monoterapia de **TAGRISSO**.

Um subgrupo de PFS pré-especificado com base no status das metástases do SNC (identificado pelo investigador com base no local da lesão do SNC no início do estudo, histórico médico e/ou cirurgia anterior e/ou radioterapia anterior para metástases do SNC) na entrada do estudo foi realizado no FLAURA2. Independentemente do status das metástases do SNC na entrada do estudo, foi demonstrada uma melhora da PFS em pacientes no braço de **TAGRISSO** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em comparação com aqueles no braço de monoterapia de **TAGRISSO**. A curva de Kaplan-Meier para PFS pelo status de metástases do SNC na entrada do estudo é mostrada na Figura 12.

Figura 12. PFS global por avaliação do investigador pelo status de metástases do SNC na entrada do estudo, gráfico de Kaplan-Meier (conjunto de análise completo) em FLAURA2



+ Pacientes censurados.

Quimioterapia = Pemetrexede e quimioterapia à base de platina.

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

Desfechos relatados pelos pacientes

Os sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) foram coletados eletronicamente usando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 foi inicialmente administrado uma vez por semana durante as primeiras 8 semanas, depois a cada 3 semanas antes da progressão e a cada 8 semanas após a progressão. O C30 foi avaliado a cada 3 semanas durante as primeiras 8 semanas, depois a cada 6 semanas antes da progressão e a cada 8 semanas após a progressão. No início do estudo, não foram observadas diferenças nos sintomas relatados pelo paciente, função física ou GHS/QoL entre o braço de **TAGRISSO** em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina e o braço de monoterapia de **TAGRISSO**. A adesão ao longo dos primeiros 19 meses foi geralmente alta ($\geq 80\%$) e semelhante em ambos os braços.

Análise dos principais sintomas do câncer de pulmão

Os dados coletados desde a linha de base até o mês 19 mostraram melhorias semelhantes para três dos cinco sintomas primários pré-especificados de PRO (tosse, dispneia e dor torácica) no braço de **TAGRISSO** em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em comparação com o braço de monoterapia de

TAGRISSE, com melhora na tosse atingindo o ponto de corte clinicamente relevante estabelecido (alteração da linha de base ≤ -10) em ambos os braços. Houve uma tendência de melhora para perda de apetite e fadiga no braço de monoterapia com **TAGRISSE**. No braço de **TAGRISSE** em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina, houve uma tendência de piora da fadiga durante os primeiros 4 ciclos de quimioterapia, seguida por uma tendência de melhora e uma tendência de piora da perda de apetite. As alterações não foram clinicamente significativas. Os dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Medidas Repetidas de Modelo Misto – Principais sintomas de câncer de pulmão – alteração média desde a linha de base em pacientes tratados com TAGRISSE em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em comparação com pacientes tratados com TAGRISSE em monoterapia

	TAGRISSE com pemetrexede e quimioterapia à base de platina (N=279)		TAGRISSE (N=278)		Diferença estimada no tratamento (95%IC)
	N	Mediana ajustada	N	Mediana ajustada	
Tosse	253	-13,23	251	-11,19	-2,04 (-4,35, 0,26)
Dispnéia	253	-3,09	251	-5,67	2,57 (0,28, 4,86)
Dor no peito	253	-6,33	251	-6,61	0,29 (-1,62, 2,20)
Perda de apetite	253	2,87	253	-4,58	7,45 (4,52, 10,38)
Fadiga	253	-0,03	253	-6,31	6,28 (3,60, 8,96)

Análise do estado global de saúde/QoL e melhoria do funcionamento físico

Ambos os braços não relataram mudanças clinicamente significativas no funcionamento físico e estado global de saúde/QoL.

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

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

controle da doença (DCR) e a sobrevida global (OS), avaliadas pelo investigador.

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

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

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

Resultados de eficácia do AURA3 avaliados por investigador estão sumarizados na Tabela 10 e a curva de Kaplan-Meier para o PFS é apresentada na Figura 12. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os braços de tratamento na análise final de sobrevida global (OS – conduzida com 67% de maturidade), na qual 99 pacientes (71%) randomizados para quimioterapia haviam passado para o tratamento com **TAGRISSO**.

Tabela 10. Resultados de eficácia do AURA3 avaliados pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (pemetrexede/cisplatina ou pemetrexede/carboplatina) (N=140)
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (% maturidade)	140 (50)	110 (79)
PFS Mediana, meses (IC 95%)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (IC 95%); valor P	0,30 (0,23;0,41); P < 0,001	
Sobrevida global (OS)^a		
Número de mortes (% de maturidade)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediana de OS, meses (IC 95%)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (IC 95,56%); valor P	0,87 (0,67; 1,13); P = 0,277	
Taxa de Resposta Objetiva^b		
Número de respostas, taxa de resposta (IC 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Hazar ratio (IC 95%); valor P	5,4 (3,5; 8,5); P <0,001	
Duração da Resposta (DoR)^b		
DoR Mediana, meses (IC 95%)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)
Taxa de controle da doença (DCR)^c		
Número de paciente com controle da doença, taxa de resposta (IC 95%)	260 93% (90, 96)	104 74% (66, 81)
Hazar ratio (IC 95%); valor P	4,8 (2,6; 8,8); P < 0,001	

HR = Hazar ratio; IC = intervalo de confiança; OS = Sobrevida global

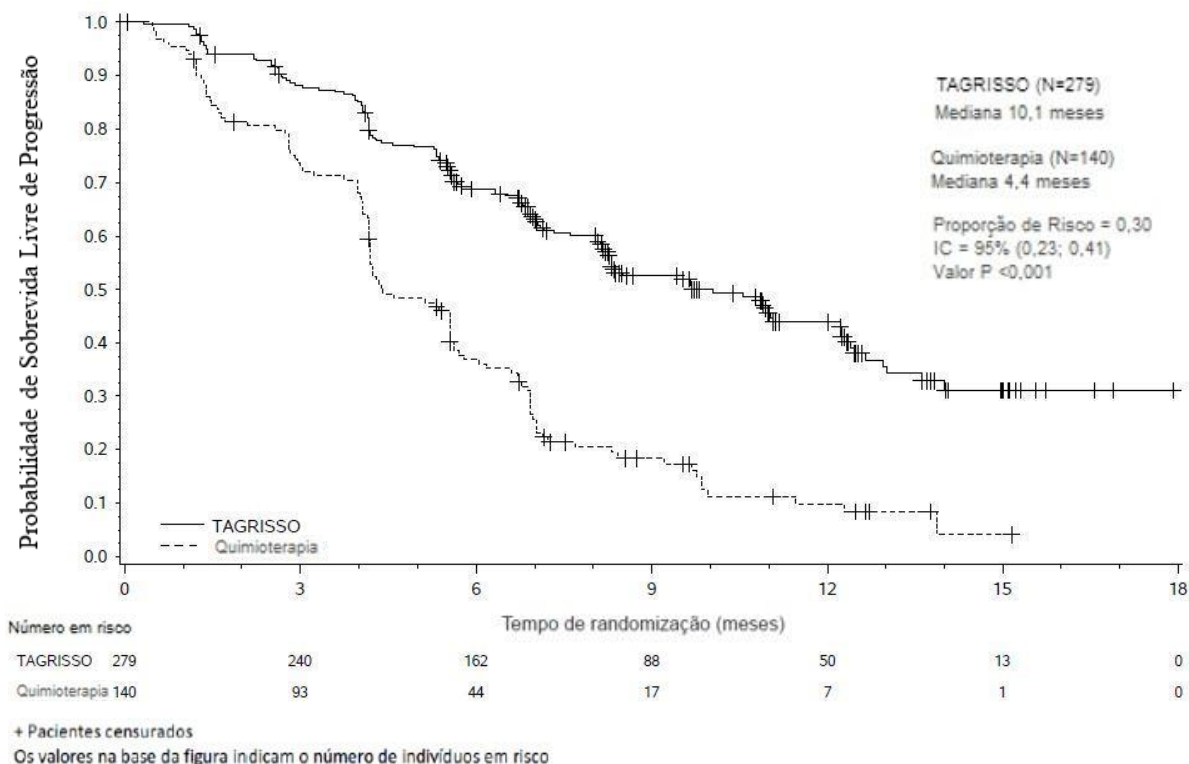
Todos os resultados de eficácia têm como base a avaliação do investigador RECIST Um HR < 1 favorece o TAGRISSO, uma Hazar ratio >1 favorece TAGRISSO

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

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

^c Conjunto de análises completas.

Figura 13. Curva Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão conforme avaliado pelo investigador no AURA3



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

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

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

Pacientes com metástases cerebrais estáveis, assintomáticas, que não requereram esteroides por pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento do estudo, foram elegíveis para serem randomizados. Uma avaliação BIRC da eficácia no SNC pelo RECIST v1.1 no subgrupo de 116/419 (28%) pacientes, que tiveram metástase no SNC em um escaneamento cerebral na linha de base, está resumida na Tabela 11. As respostas do SNC foram observadas independentemente do status da irradiação cerebral prévia.

Tabela 11. Eficácia no SNC pelo BIRC em pacientes com metástase no SNC em um escaneamento do cérebro na linha de base no AURA 3

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

NC= não calculável

Um HR < 1 favorece o TAGRISSO

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

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

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

Um subgrupo pré-especificado de PFS com base no status das metástases do SNC na entrada no estudo foi definido no AURA3 e é apresentado na Figura 14 e na Tabela 12.

Figura 14. PFS global por avaliação do investigador pelo status de metástases do SNC na entrada no estudo, gráfico de Kaplan-Meier (conjunto de análises completas) no AURA3

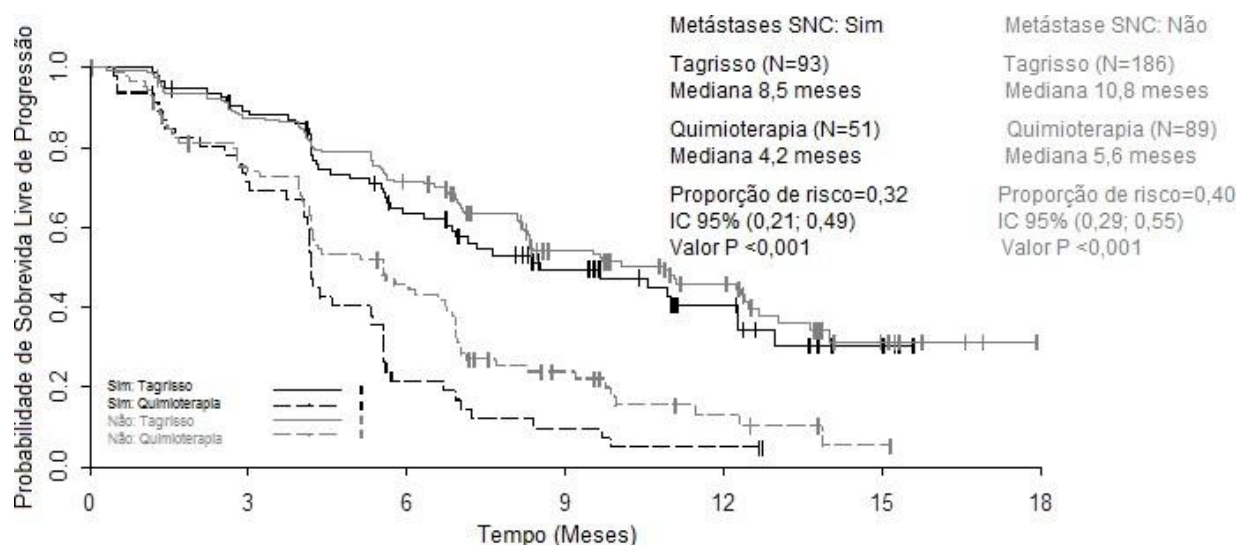


Tabela 12. PFS por metástases do SNC na entrada no estudo com base na avaliação do investigador (conjunto de análises completas) no AURA3

Status das metástases do SNC	Sim		Não	
	TAGRISSE N=93	Quimioterapia N=51	TAGRISSE N=186	Quimioterapia N=89
Número de eventos (% maturidade)	48 (52)	42 (82)	92 (50)	68 (76)
Mediana, Meses (IC 95%)	8,5 (6,8; 12,3)	4,2 (4,1; 5,4)	10,8 (8,3; 12,5)	5,6 (4,2; 6,8)
HR (IC 95%); valor P	0,32 (0,21; 0,49); P<0,001		0,40 (0,29; 0,55); P<0,001	

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

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

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

Desfechos relatados pelos pacientes

Sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) foram eletronicamente coletados utilizando EORTC QLQ-C30 e seu respectivo módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13). O

LC13 foi inicialmente administrado uma vez por semana pelas primeiras 6 semanas e, então, a cada 3 semanas antes e após a progressão. O C30 foi avaliado a cada 6 semanas antes e após a progressão.

Análise dos principais sintomas do câncer de pulmão

TAGRISSO melhorou os sintomas de câncer de pulmão relatados pelos pacientes em comparação à quimioterapia, pela demonstração de uma diferença estatisticamente significativa na principal alteração da linha de base versus quimioterapia, durante o período de tempo total desde a randomização até 6 meses, para 5 sintomas primários PRO pré-determinados (perda de apetite, tosse, dor no peito, dispneia e fadiga), conforme apresentado na Tabela 13.

Tabela 13. Medidas repetidas de modelo misto – Principais sintomas de câncer de pulmão - Principal alteração da linha de base nos pacientes de TAGRISSO comparado à quimioterapia

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

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

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

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

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

Dois estudos clínicos, de braço único, abertos, AURAex [Fase 2, coorte de Extensão, (n=201)] e AURA2 (n=210) foram realizados em pacientes com câncer de pulmão com mutação EGFR T790M positivo que progrediram durante uma ou mais terapias sistêmicas prévias, incluindo um inibidor da tirosina quinase do EGFR. Todos os pacientes deveriam ter CPNPC positivo para a mutação EGFR T790M identificado pelo teste cobas para mutação EGFR realizado em um laboratório central antes da administração. O status da mutação T790M foi também avaliado retrospectivamente utilizando ctDNA extraído de uma amostra de plasma

coletada durante a triagem. Todos os pacientes receberam **TAGRISSE** na dose de 80 mg, uma vez ao dia. A medida primária do resultado de eficácia desses dois estudos foi a Taxa de Resposta Objetiva (ORR) de acordo com o RECIST v1.1 conforme avaliação de um Comitê Independente de Revisão Central Cega (BICR). As medidas secundárias do resultado de eficácia foram a Duração da Resposta (DoR) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS).

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

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

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

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

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

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

Herbst, Roy S., et al. "Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA." (2020): LBA5-LBA5.

Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghiorghiu D, Rukazenzov Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.

Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Cheng Y, Lee CK, Valdiviezo N, Laktionov K, Yang TY, Yu Y, Kato T, Jiang L, Chewaskulyong B, Lucien Geater S, Maurel JM, Rojas C, Takahashi T, Havel L, Shepherd FA, Tanaka K, Ghiorghiu D, Amin NP, Armenteros-Monterroso E, Huang X, Chaudhry AA, Yang JC. CNS Efficacy of Osimertinib with or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Dec 2;JCO2302219. doi: 10.1200/JCO.23.02219. Epub ahead of print. PMID: 38042525.

Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, Inoue T, Wang CL, Huang M, Yang JC, Cobo M, Özgüroğlu M, Casarini I, Khiem DV, Sriuranpong V, Cronemberger E, Takahashi T, Runglodvatana Y, Chen M, Huang X, Grainger E, Ghiorghiu D, van der Gronde T, Ramalingam SS; LAURA Trial Investigators. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024 Aug 15;391(7):585-597. doi: 10.1056/NEJMoa2402614. Epub 2024 Jun 2. PMID: 38828946.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

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

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QT de **TAGRISSE** foi avaliado em 210 pacientes que receberam

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

Estudos in vitro indicam que osimertinibe é metabolizado predominantemente pelas CYP3A4 e CYP3A5. O

metabolismo mediado por CYP3A4 parece ser uma via metabólica menos importante. Vias metabólicas alternativas que ainda não foram totalmente caracterizadas podem existir. Com base nos estudos *in vitro*, dois metabólitos farmacologicamente ativos (AZ7550 e AZ5104) foram subsequentemente identificados no plasma de espécies pré-clínicas e humano após administração oral de **TAGRISO**; AZ7550 mostrou um perfil farmacológico semelhante ao **TAGRISO** enquanto o AZ5104 mostrou maior potência em ambos EGFR, mutante e tipo selvagem. Os dois metabólitos apareceram lentamente no plasma após a administração de **TAGRISO** aos pacientes, com uma mediana (min-max) de t_{max} de 24 (4-72) e 24 (6-72) horas, respectivamente. No plasma humano, osimertinibe inalterado foi responsável por 0,8%, com os dois metabólitos contribuindo para 0,08% e 0,07% da radioatividade total com a maior parte da radioatividade sendo ligada de forma covalente às proteínas no plasma. A média geométrica da exposição de ambos, AZ5104 e AZ7550, com base na AUC, foi aproximadamente de 10% cada para a exposição ao osimertinibe no estado de equilíbrio.

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

Eliminação

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

Interações Medicamentosas

Efeito de outras drogas sobre osimertinibe

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

Inibidores fortes CYP3A: Em um estudo de farmacocinética clínica em pacientes, **TAGRISO** coadministrado com 200 mg de itraconazol (um inibidor potente da CYP3A4) duas vezes ao dia, não teve efeito clinicamente significativo na exposição do osimertinibe [área sob a curva (AUC) aumentada em 24% (IC 90% 15, 35) e C_{max} reduzida em -20% (IC 90% -27, -13)]. Portanto, é provável que inibidores da CYP3A4 não afetem a exposição de osimertinibe. Outras enzimas catalizadoras não foram identificadas.

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

Efeito de osimertinibe sobre outras drogas

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

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

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

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

Populações especiais:

Em análises farmacocinéticas baseada na população (n=1367), não foram identificadas relações clinicamente significantes entre a exposição prevista no estado de equilíbrio (AUC_{ss}) e a idade (variação: 25 a 91 anos), gênero (65% de mulheres), etnia (incluindo caucasianos, asiáticos, japoneses, chineses e paciente não-asiáticos e não-caucasianos), linha de tratamento e condição de tabagismo do paciente (fumantes ativos n=34, ex-fumantes n=419). A análise da farmacocinética na população indicou que o peso corporal foi uma covariável significativa com uma alteração menor que 20% na AUC_{ss} de osimertinibe esperada na variação de peso corporal de 88 kg a 43 kg, respectivamente (95% a 5% quantis), quando comparado à AUC_{ss} para o peso corporal mediano de 61 kg. Levando-se em consideração os pesos corporais extremos, de <43 kg a >88 kg, as proporções do metabólito AZ5104 variaram de 11,8% a 9,6% enquanto para o AZ7550, variaram de 12,8% a 8,1%, respectivamente. Com base na análise farmacocinética da população, albumina sérica foi identificada

como uma covariante significativa com uma alteração de <30% na AUC_{ss} de osimertinibe esperada na variação de albumina de 29 a 46 g/L, respectivamente (95% a 5% quantis), quando comparado à AUC_{ss} para a mediana de albumina na linha de base de 39 g/L.

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

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

Em um estudo clínico, pacientes com insuficiência renal grave (CLcr 15 a menos de 30 mL/min; n=7) em comparação com pacientes com função renal normal (CLcr maior ou igual a 90 mL/min; n = 8) após uma dose única de 80 mg de **TAGRISO** mostraram um aumento de 1,85 vezes na AUC (IC 90%: 0,94, 3,64) e um aumento de 1,19 vezes na C_{max} (IC 90%: 0,69, 2,07). Além disso, com base em uma análise da farmacocinética na população de 593 pacientes com disfunção renal leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min), 254 pacientes com disfunção renal moderada (CLcr 30 a menor que 60 mL/min), 5 pacientes com disfunção renal grave (CLcr 15 a menor que 30 mL/min) e 502 pacientes com função renal normal (maior que ou igual a 90 mL/min), as exposições a osimertinibe foram similares. Pacientes com CLcr inferior ou igual a 10 mL/min não foram incluídos nos estudos clínicos.

Paciente com metástase cerebral.

Em um estudo de imagem (PET) de micro-dose de osimertinibe em pacientes com CPNPC positivo para mutação EGFR (n=4) com metástase cerebral, a penetração e distribuição de osimertinibe no cérebro foi

alcançada em um t_{\max} mediano de 22 min e uma C_{\max} média de 1,5% da dose injetada atingiu o cérebro. Foi semelhante ao observado em um estudo com voluntários saudáveis (n=7; T_{\max} : 11 min; C_{\max} : 2,2% da dose injetada atingiu o cérebro).

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade em doses repetidas

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

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

A degeneração de fibras da lente foi observada no estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos com exposições de 0,2 vezes a AUC observada na dose clínica recomendada de 80 mg uma vez ao dia, e foi consistente com a observação oftalmoscópica de opacidades da lente que foram notadas pela primeira vez a partir da semana 52 e mostraram um aumento gradual na incidência e gravidade com o aumento da duração da dosagem.

Carcinogênese e Mutagênese

Osimertinibe não demonstrou potencial carcinogênico quando administrado por via oral a camundongos transgênicos Tg rasH2 por 26 semanas. Um aumento da incidência de lesões vasculares proliferativas (hiperplasia angiomatosa e hemangioma) no linfonodo mesentérico foi observado no estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos com exposições 0,2 vezes a AUC observada na dose clínica recomendada de 80 mg uma vez ao dia. Isso é consistente com uma resposta vascular em ratos com exposição a longo prazo ao medicamento, e não é preditivo de potencial carcinogênico para neoplasias vasculares em humanos. Osimertinibe não causou lesão genética nos ensaios in vitro e in vivo.

Toxicologia reprodutiva

Com base nos estudos em animais, a fertilidade dos machos pode estar prejudicada pelo tratamento com

TAGRISSE. Alterações degenerativas estavam presentes nos testículos em ratos e cães expostos a **TAGRISSE** por ≥ 1 mês e houve redução na fertilidade de ratos machos após a exposição ao **TAGRISSE** por três meses. Esses achados foram observados em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Os achados à patologia observados nos testículos, após um mês de administração foram reversíveis em ratos, no entanto, uma confirmação definitiva sobre a reversibilidades dessas lesões em cães não pode ser feita.

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

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

Distribuição e regressão in vivo do tumor intracraniano do SNC

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

Estes dados são consistentes com observações de atividade antitumoral de osimertinibe em um modelo pré-clínico de xenoinxerto de metástase intracraniana mutante-EGFR (PC9; éxon 19 del) em cérebros de ratos, o osimertinibe (25 mg/kg/dia) demonstrou significativa regressão do tumor, que foi mantida durante o período do estudo de 60 dias e estava associada a um aumento na sobrevivência dos ratos em comparação aos animais controle (78% de sobrevivência após 8 semanas para osimertinibe comparado com 11% no grupo controle).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avaliação do status da mutação EGFR

Ao se considerar o uso de **TAGRISSO** como terapia adjuvante após a ressecção do tumor em pacientes com CPNPC, o resultado positivo da mutação EGFR (mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 [L858R]) indica elegibilidade para o tratamento. Um teste validado deve ser realizado em um laboratório clínico usando DNA de tecido tumoral de biópsia ou amostra cirúrgica.

Ao considerar o uso de **TAGRISSO** em pacientes com CPNPC localmente avançado e irressecável (estágio III), o status positivo da mutação EGFR (deleções no éxon 19 ou mutações de substituição no éxon 21 [L858R]) indica elegibilidade para o tratamento. Uma biópsia deve ser realizada em um laboratório clínico utilizando DNA de uma amostra de tecido tumoral. Ao se considerar o uso de **TAGRISSO** como tratamento para o CPNPC localmente avançado ou metastático, é importante que o status positivo da mutação EGFR seja determinado. Um teste validado deve ser realizado em laboratório clínico, usando o DNA do tecido tumoral ou o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtido de uma amostra de plasma.

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

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

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Reações adversas de doença intersticial pulmonar (DPI) grave, de ameaça à vida ou fatal (por exemplo, pneumonite) foram observadas em estudos clínicos em pacientes tratados com **TAGRISSO**. Na maioria dos

casos houve melhora ou resolução com a interrupção do tratamento. Pacientes com histórico médico de DPI, DPI induzida por medicamento, pneumonite por radiação que precisou de tratamento com esteroides ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa foram excluídos dos estudos clínicos.

Doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas semelhantes a DPI (por exemplo, pneumonite) foram relatadas em 4,0% e foram fatais em 0,4% (n=7) dos 1813 pacientes que receberam **TAGRISSO** em monoterapia nos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 e AURA.

A incidência de DPI foi de 11,2% nos pacientes da etnia japonesa, 2,3% nos pacientes de etnia asiática não-japoneses e 2,7% nos pacientes não-asiáticos. A mediana de tempo da primeira dose até o início da DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 2,8 meses.

DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foram relatadas em 3,3% e foram fatais em 0,4% (n=1) dos 276 pacientes que receberam **TAGRISSO** em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina em FLAURA2. A incidência de DPI foi de 14,9% em pacientes de etnia japonesa e 1,7% em pacientes não asiáticos; nenhum paciente de etnia asiática não japonesa teve um evento de DPI no braço de combinação em FLAURA2. A mediana de tempo da primeira dose até o início de DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 5,3 meses.

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

DPI após quimiorradioterapia definitiva à base de platina

No estudo LAURA, após quimiorradioterapia definitiva à base de platina, foram relatadas reações adversas DPI ou semelhantes a DPI (por exemplo, pneumonite) em 7,7% dos 143 pacientes que receberam **TAGRISSO** e 1,4% dos 73 pacientes que receberam placebo. No braço **TAGRISSO** do estudo LAURA, a incidência de DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 6,6% (6 de 91 pacientes) em pacientes de etnia asiática não japonesa e de 17,2% (5 de 29 pacientes) em pacientes não asiáticos; nenhum paciente de etnia japonesa teve um evento de DPI. O tempo médio desde a primeira dose até o início da DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 1,9 meses no braço de **TAGRISSO**. O tempo médio desde a última dose de radioterapia até o início da DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 3,0 meses no braço **TAGRISSO**. Houve 0,7% de casos fatais relatados para DPI ou reações adversas semelhantes a DPI no braço **TAGRISSO** e nenhum caso fatal no braço placebo.

Para pacientes tratados com **TAGRISSO** após quimiorradioterapia definitiva à base de platina, use as seguintes instruções para alteração da dose:

- Se os pacientes desenvolverem DPI assintomática ou reações adversas semelhantes a DPI (Grau 1), continue **TAGRISSO** ou interrompa e reinicie o tratamento, conforme apropriado.
- Descontinue permanentemente o uso de **TAGRISSO** se o paciente desenvolver uma reação adversa DPI ou semelhante a DPI de Grau ≥ 2 .

Pneumonite por radiação

A pneumonite por radiação é geralmente observada por até um ano após os pacientes receberem radioterapia nos pulmões. No estudo LAURA, após quimiorradioterapia definitiva à base de platina, pneumonite por radiação foi relatada em 48% dos 143 pacientes que receberam **TAGRISSO** e 38% dos 73 pacientes que receberam placebo. O tempo mediano desde a primeira dose até o início da pneumonite por radiação foi de 1,7 meses no grupo de **TAGRISSO** e 1,8 meses no grupo do placebo. O tempo mediano desde a última dose de radioterapia até o início da pneumonite por radiação foi de 2,5 meses no grupo de **TAGRISSO** e 2,6 meses no grupo do placebo. Três pacientes (2,1%) do braço de **TAGRISSO** apresentaram eventos de grau 3 e nenhum evento de grau 4 ou grau 5 foi relatado em qualquer grupo.

Para pacientes tratados com **TAGRISSO** após quimiorradioterapia definitiva à base de platina, use as seguintes instruções para alteração de dose:

- Se os pacientes desenvolverem pneumonite por radiação sintomática (de grau 2), interrompa o **TAGRISSO** até que os sintomas se resolvam; **TAGRISSO** poderá ser reiniciado.
- Descontinue permanentemente o uso de **TAGRISSO** se:
 - os sintomas não cessarem após 4 semanas da interrupção de **TAGRISSO**;
 - pneumonite por radiação sintomática (de grau 2) recidive após reiniciar **TAGRISSO**;
 - os pacientes desenvolverem pneumonite por radiação grave ou com risco à vida (de grau 3 ou 4).

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Casos de eritema multiforme (EM) e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido incomumente relatados e casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) tem sido raramente relatados, em associação com **TAGRISSO**. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avisados sobre sinais e sintomas de EM, SSJ e NET. Se sinais e sintomas sugestivos de EM aparecerem, um monitoramento cuidadoso do paciente e a interrupção ou descontinuação de **TAGRISSO** devem ser consideradas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de SSJ ou NET, o **TAGRISSO** deve ser interrompido. **TAGRISSO** deve ser descontinuado imediatamente se SSJ ou NET forem diagnosticados.

Prolongamento do intervalo QTc

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

Quando possível, evite o uso de **TAGRISSE** nos pacientes com síndrome de QT longo congênita (ver seção 9. Reações Adversas). Considere o monitoramento periódico com eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios eletrolíticos, ou naqueles que estão em uso de medicamentos que são conhecidos por prolongar o QTc. Suspenda **TAGRISSE** nos pacientes que desenvolverem um intervalo QTc maior do que 500 msec em pelo menos dois ECGs separados até que o intervalo QTc seja menor do que 481 msec ou recuperado até o basal se o intervalo QTc for maior ou igual a 481 msec, e então, reinicie **TAGRISSE** em uma dose reduzida conforme descrito na Tabela 13 da seção Posologia e Modo de Usar. Descontinue permanentemente **TAGRISSE** nos pacientes que desenvolverem prolongamento do intervalo QTc em combinação com qualquer um dos seguintes sintomas: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, sinais/sintomas de arritmia grave.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Alterações na contratilidade cardíaca

Nos estudos clínicos, diminuição igual ou superior a 10 pontos percentuais e uma queda inferior a 50% da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) ocorreu em 4,2% (65/1557) dos pacientes tratados com **TAGRISSE** em monoterapia que tiveram avaliação da FEVE na linha de base e pelo menos uma avaliação de acompanhamento. Em um ensaio controlado por placebo (ADAURA), 1,5% (5/325) dos pacientes tratados com **TAGRISSE** e 1,5% (5/331) dos pacientes tratados com placebo apresentaram diminuições da FEVE maiores ou iguais a 10 pontos percentuais e uma queda para menos de 50%. No estudo LAURA, após a quimiorradioterapia à base de platina, 3,0% (4/135) dos pacientes tratados com **TAGRISSE**, e nenhum paciente tratado com placebo, apresentaram reduções da FEVE maiores ou iguais a 10 pontos percentuais e uma queda abaixo de 50%. No estudo FLAURA2, 8,0% (21/262) dos pacientes tratados com a terapia combinada de **TAGRISSE** com pemetrexede e quimioterapia à base de platina, que tiveram avaliação inicial e pelo menos uma avaliação de FEVE de acompanhamento, tiveram reduções maiores ou iguais a 10 pontos percentuais da FEVE e uma queda para menos de 50%.

Com base nos dados disponíveis dos estudos clínicos, uma relação causal entre os efeitos nas alterações da contratilidade cardíaca e **TAGRISSE** não foi estabelecida. Nos pacientes com fatores de risco cardíaco e naqueles com condições que possam afetar a FEVE, o monitoramento cardíaco, incluindo uma avaliação da FEVE no início e durante o tratamento, deve ser considerado. Nos pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, o monitoramento cardíaco, incluindo avaliação da FEVE também deve ser considerado.

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

Ceratite

Ceratite foi relatada em 0,6% (n = 10) dos 1813 pacientes tratados com **TAGRISSE** em monoterapia nos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 e AURA. Os pacientes que apresentarem sinais e sintomas agudos sugestivos de ceratite, como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, ou piora desses sinais, devem ser imediatamente encaminhados a um oftalmologista (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Anemia aplásica (ou aplástica)

Raros relatos de anemia aplásica foram relatados em associação com o tratamento com **TAGRISSE**. Alguns casos tiveram desfecho fatal. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas de anemia aplásica, incluindo, mas não se limitando a, febre persistente, hematomas, sangramento e palidez. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de anemia aplásica, deve ser considerada a monitorização cuidadosa do paciente e a interrupção ou descontinuação do medicamento **TAGRISSE**. **TAGRISSE** deve ser descontinuado em pacientes com anemia aplásica confirmada.

Músculos esqueléticos

Foram relatados casos de aumento da creatina fosfoquinase (CPK) no sangue com o **TAGRISSE** em ensaios clínicos agrupados (n = 1813), incluindo graus ≥ 3 da escala CTCAE (0,3 %). Não foram relatados eventos adversos de grau 5 da CTCAE. Foram relatados casos pouco frequentes de miosite em 0,2% (n=3) dos 1813 pacientes tratados com **TAGRISSE** em monoterapia nos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 e AURA (ver seção 9. Reação adversa).

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos de rabdomiólise. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser aconselhados a comunicar qualquer dor muscular inexplicável, sensibilidade, fraqueza, dificuldade em mover os braços ou as pernas, urina escura com cor de chá ou diminuição da micção. Os sinais e sintomas de aumento da CPK, miosite ou rabdomiólise indicam a necessidade de uma avaliação clínica adequada e tratamento conforme indicado (ver seção 8. Posologia e Modo de Uso).

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

Uso durante a gravidez e Lactação Categoria de risco na gravidez: D

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

Contraceção em homens e mulheres

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

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

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outras drogas sobre osimertinibe

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

Efeito de osimertinibe sobre outras drogas

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

Substratos BCRP: Com base nos estudos in vitro, osimertinibe é um inibidor competitivo de transportadores BCRP. Em um estudo de farmacocinética clínica, a coadministração com rosuvastatina (substrato sensível de BCRP) aumentou a AUC e a C_{max} da rosuvastatina em 35% (IC 90% 15, 57) e em 72% (IC 90% 46, 103), respectivamente. Pacientes que tomam medicações concomitantes, com disposição dependente de BCRP e com índice terapêutico estreito, devem ser cuidadosamente acompanhados para sinais de mudança na tolerabilidade como resultado da maior exposição da medicação concomitante enquanto recebem **TAGRISSO**.

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

concomitante enquanto recebem **TAGRISSO** (veja item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

- Mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R):
 - em amostra de tumor para o tratamento adjuvante;
 - em amostra de tumor para tratamento de tumor localmente avançado e irressecável;
 - em amostra de tumor ou de plasma para tratamento de primeira linha.
- Mutação T790M (em amostra de tumor ou de plasma depois da progressão quando em uso de, ou após a terapia com EGFR TKI).

Posologia

Monoterapia

A dose recomendada de **TAGRISSO** é de 80 mg de osimertinibe, uma vez ao dia.

Terapia Combinada

A dose recomendada de **TAGRISSO** é de 80 mg de osimertinibe uma vez ao dia quando tomado com pemetrexede e quimioterapia à base de platina.

Consulte as bulas dos produtos pemetrexede e cisplatina ou carboplatina para obter as respectivas informações sobre a dosagem de cada um.

Duração do Tratamento

Os pacientes no contexto da terapia adjuvante devem receber tratamento até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A duração do tratamento por mais de 3 anos não foi estudada.

Pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático devem receber tratamento com **TAGRISSO** até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

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

Ajuste de dose

A interrupção da dose e/ou a redução da dose podem ser necessárias com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária a redução da dose, então a dose de **TAGRISSO** deve ser reduzida para 40 mg, uma vez ao dia. As orientações para redução da dose devido à toxicidade das reações adversas são fornecidas na Tabela 14.

Tabela 14. Recomendações de ajuste de dose para TAGRISSO

Órgão Alvo	Reação Adversa ^a	Modificação na Dose
<i>Pulmonar^{b,c}</i>	DPI/Pneumonite	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
	DPI/Pneumonite após quimiorradioterapia definitiva à base de platina: assintomático (Grau 1)	TAGRISSO deve ser continuado ou interrompido e reiniciado, conforme apropriado.

Órgão Alvo	Reação Adversa ^a	Modificação na Dose
	DPI/Pneumonite após quimiorradioterapia definitiva à base de platina: Grau ≥ 2	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
<i>Cardíaco^b</i>	Intervalo QTc maior do que 500 msec em pelo menos 2 ECGs separados	TAGRISSO deve ser suspenso até que o intervalo QTc seja inferior a 481 msec ou recuperado para o basal se o QTc basal for maior ou igual a 481 msec, e então, reiniciado em uma dose reduzida (40 mg).
	Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia grave	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
<i>Cutânea^b</i>	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
<i>Sistema Sanguíneo e Linfático^b</i>	Anemia aplásica	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.
<i>Outro</i>	Reação adversa de Grau 3 ou superior	TAGRISSO deve ser suspenso por até 3 semanas.
	Se a reação adversa de Grau 3 ou superior melhorar para Grau 0-2 após a suspensão do TAGRISSO por até 3 semanas	TAGRISSO pode ser reiniciado na mesma dose (80 mg) ou em uma dose menor (40 mg).
	Reação adversa de Grau 3 ou superior que não melhora para Grau 0-2 após a suspensão por até 3 semanas	TAGRISSO deve ser permanentemente descontinuado.

^aNota: A intensidade dos eventos adversos clínicos é classificada de acordo com a Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI) versão 5.0.

^bConsulte a seção 5. **Advertências e Precauções** para detalhes.

^cConsulte a seção 5. **Advertências e Precauções**, para obter instruções de uso em pacientes com pneumonite por radiação após quimiorradioterapia definitiva à base de platina

Terapia combinada

Quando **TAGRISSO** for administrado em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina, o ajuste de dose deve ser realizado, para qualquer um destes tratamentos conforme apropriado. Para obter as instruções de ajuste de dose de **TAGRISSO**, consulte a Tabela 14. Pemetrexede, cisplatina ou carboplatina devem ter suas doses reduzidas, serem suspensos ou descontinuados de acordo com as instruções descritas nas bulas de cada um destes medicamento.

Populações especiais

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

Pacientes pediátricos e adolescentes

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

Idosos (>65 anos)

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

Disfunção hepática

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

Disfunção renal

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

Modo de usar

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

Estudos em pacientes com CPNPC positivo para mutação EGFR

A segurança de **TAGRISO** em monoterapia é baseada nos dados de 1813 pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas, positivo para mutação EGFR. Estes pacientes receberam **TAGRISO** em uma dose de 80 mg por dia em quatro estudos randomizados de Fase 3 (ADAURA, adjuvante; FLAURA e FLAURA2 (braço de monoterapia), primeira linha; AURA3, segunda linha apenas), dois estudos de Fase 2 de braço único (AURAex; AURA2, segunda ou mais linhas) e um estudo Fase 1 (AURA1, primeira ou mais linhas) (ver seção Propriedades Farmacodinâmicas).

A maior parte das reações adversas foi de grau 1 ou grau 2 em intensidade. As reações adversas ao medicamento (RAM) mais comumente relatadas foram diarreia (47%), erupção cutânea (46%), paroníquia (34%), pele seca (32%) e estomatite (24%). Reações adversas de grau 3 e grau 4 com **TAGRISO** foram 9,2% e 0,2%, respectivamente. Nos pacientes tratados com **TAGRISO** 80 mg, uma vez ao dia, reduções na dose devido a reações adversas ocorreram em 3,6% dos pacientes. A descontinuação devido a reações adversas foi de 4,7%.

A segurança de **TAGRISO** (80 mg uma vez ao dia) após quimiorradioterapia à base de platina é baseada nos dados de 143 pacientes com CPNPC positivo para mutação de EGFR. Os resultados foram manejáveis e consistentes com **TAGRISO** em monoterapia e com o perfil de segurança conhecido do tratamento após quimiorradioterapia à base de platina. A maioria das reações adversas foram de grau 1 ou 2 em gravidade e não levaram a reduções de dose ou descontinuações.

A segurança de **TAGRISO** administrado em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina é baseada nos dados de 276 pacientes com CPNPC positivo para mutação EGFR e foi consistente com a segurança de **TAGRISO** em monoterapia e com o perfil de segurança conhecido do pemetrexede e da quimioterapia à base de platina.

Lista tabulada de reações adversas

Na Tabela 15, as reações adversas, quando possível, foram atribuídas em categorias de frequência com base na incidência de relatos de eventos adversos comparáveis em um conjunto de dados agrupados de 1813 pacientes EGFR positivos, que receberam **TAGRISO** em monoterapia em dose de 80 mg por dia nos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2, AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1.

As reações adversas estão listadas de acordo com o Grupo SOC da terminologia MedDRA (System Organ Classes, Grupos sistêmicos). Dentro de cada grupo, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na convenção CIOMS III e é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($> 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 15. Reações adversas relatadas nos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braço de monoterapia) e AURA^a

Grupos sistêmicos da terminologia MedDRA (SOC MedDRA)	Descrição CIOMS/ Frequência geral (todos os graus de CTCAE ^b)	Frequência de grau 3 ou superior do CTCAE
Termo preferido MedDRA		
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia aplásica	Rara (0,06%)	0,06%
Afecções oculares		
Ceratite ^c	Incomum (0,6%)	0,06%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Epistaxe	Comum (6%)	0%
Doença pulmonar intersticial ^d	Comum (4,0%) ^e	1,4%
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito comum (47%)	1,4%
Estomatite ^f	Muito comum (24%)	0,4%
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea ^g	Muito comum (46%)	0,8%
Paroníquia ^h	Muito comum (34%)	0,4%
Pele seca ⁱ	Muito comum (32%)	0,1%

Grupos sistêmicos da terminologia MedDRA (SOC MedDRA)	Descrição CIOMS/ Frequência geral (todos os graus de CTCAE^b)	Frequência de grau 3 ou superior do CTCAE
Prurido ^j	Muito comum (17%)	0,06%
Alopecia	Comum (5%)	0%
Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)	Common (2,1%)	0%
Urticária	Comum (1,9%)	0,1%
Hiperpigmentação da pele ^k	Incomum (1,0%)	0%
Eritema multiforme ^l	Incomum (0,3%)	0%
Necrólise epidérmica tóxica ^m	Incomum (0,2%)	
Vasculite cutânea ^m	Incomum (0,2%)	
Síndrome de Stevens-Johnson ⁿ	Rara (0,02%)	
Doenças do Sistema esquelético e do tecido conjuntivo		
Miosite	Incomum (0,2%)	
Investigações		
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	Comum (1,9%)	0,3%
Prolongamento do Intervalo QTc ^o	Comum (1,1%)	
Termo preferido MedDRA		
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)		
Leucopenia ^p	Muito comum (65%)	1,8%
Linfocitopenia ^p	Muito comum (64%)	8%
Plaquetopenia ^p	Muito comum (53%)	1,3%
Neutrofilia ^p	Muito comum (36%)	4,0%
Aumento da creatinina no sangue ^p	Comum (9%)	0,2%

^a Dados são cumulativos dos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braço de monoterapia) e AURA (AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1); apenas os eventos dos pacientes que receberam pelo menos uma dose de **TAGRISO**, conforme seus tratamentos randomizados, estão sumarizados.

^b Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 5.0.

^c Inclui: erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea, ceratite, ceratite puntata.

^d Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite, pneumonia em organização. Foram também relatados casos de pneumonia eosinofílica após a comercialização do medicamento.

^e Sete eventos Grau 5 CTCAE (fatais) foram relatados.

^f Inclui: úlceras orais, estomatite.

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea pelo medicamento, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, erosão da pele.

^h Inclui: distúrbios do leito ungueal, infecção do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, pigmentação das unhas, formação de linhas no corpo ungueal, toxicidade ungueal, onicálgia, onicoclase (rotura das unhas), onicolise, onicomadese, onicomalácia, paroníquia.

ⁱ Inclui: pele seca, eczema, fissuras na pele, xeroderma, xerose.

^j Inclui: prurido na pálpebra, prurido.

^k Casos de eritema discrómico perstans foram relatados no ambiente pós-comercialização.

^l Seis dos 1813 pacientes nos estudos ADAURA, AURA e FLAURA, FLAURA2 (braço de monoterapia) e AURA relataram eritema multiforme. Também foram recebidos relatos pós-comercialização de eritema multiforme, incluindo 7 relatos de um estudo de vigilância pós-comercialização (N = 3578).

^m Frequência estimada. O limite superior do IC 95% para o ponto estimado é de 3/1813 (0,17%). Sem relatos em estudos clínicos.

ⁿ Um evento reportado em estudo de pós-comercialização e frequência derivada dos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (braço de monoterapia) e AURA e do estudo de pós-comercialização (N=5391).

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

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

Tabela 16. Reações adversas relatadas no estudo ADAURA^a

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO (N=337)		Placebo (N=343)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%) ^c	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%) ^c
Termo de preferência MedDRA				
Afecções oculares				
Ceratite ^d	0,6	0	0,3	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe	5,6	0	0,9	0
Doença pulmonar intersticial ^e	3,0	0	0	0
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	46,3	2,4	19,8	0,3
Estomatite ^f	28,2	1,8	6,4	0
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ^g	39,2	0,3	19,0	0
Paroníquia ^h	36,5	0,9	3,8	0
Pele seca ⁱ	29,4	0,3	7,3	0
Prurido ^j	19,3	0	8,7	0
Alopecia	5,6	0	2,0	0
Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)	1,8	0	0	0
Hiperpigmentação da pele	1,8	0	0	0
Urticária	1,5	0	0,3	0,3
Doenças do Sistema esquelético e do tecido conjuntivo				
Miosite	0,3	0	0,3	0
Investigações				
Aumento da creatina fosfoquinase no	3,3		0,9	

sangue				
Prolongamento do Intervalo QTc ^k	0,6		0	
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)				
Leucopenia ^l	54,0	0	25,4	0
Plaquetopenia ^l	47,2	0	6,6	0,3
Linfocitopenia ^l	43,8	2,2	14,4	0,9
Neutrofilia ^l	25,6	0,3	10,2	0,3
Aumento da creatinina no sangue ^l	9,8	0	4,5	0,3

No ADAURA, a mediana da duração do tratamento do estudo foi 22,5 meses para pacientes no braço de TAGRISSO e 18,7 meses para os pacientes no braço do placebo.

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

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

^c Todos os eventos foram grau 3. Não ocorreram mortes.

^d Inclui: ceratite, ceratite puntata, erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea.

^e Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^f Inclui: estomatite, úlceras orais.

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea pelo medicamento, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, erosão da pele.

^h Inclui: distúrbios do leito ungueal, infecção do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, pigmentação das unhas, formação de linhas no corpo ungueal, toxicidade ungueal, onicocalgia, onicoclase (rotura das unhas), onicólise, onicomadese, onicomalácia, paroníquia.

ⁱ Inclui: pele seca, eczema, fissuras na pele, xeroderma, xerose.

^j Inclui: prurido na pálpebra, prurido, prurido generalizado.

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

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

Tabela 17. Reações adversas relatadas no estudo LAURA^a

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO (N=143)		Placebo (N=73)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo de preferência MedDRA				
Afecções oculares				
Ceratite ^c	0,7	0	1,4	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Doença pulmonar intersticial ^d	8	2,1 ^e	1,4	0
Epistaxe	0,7	0	0	0
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	36	2,1	14	0
Estomatite ^f	15	0	4,1	0

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO (N=143)		Placebo (N=73)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo de preferência MedDRA				
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneo				
Erupção cutânea ^g	36	0,7	19	0
Paroníquia ^h	23	0	1,4	0
Pele seca ⁱ	17	0,7	5	0
Prurido ^j	13	0	7	0
Alopécia	1,4	0	0	0
Urticária	1,4	0	1,4	0
Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)	0	0	0	0
Hiperpigmentação da pele	0	0	0	0
Eritema multiforme	0	0	0	0
Doenças do Sistema esquelético e do tecido conjuntivo				
Miosite	0	0	0	0
Investigações				
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	3,5	1,4	0	0
Prolongamento do intervalo QTc ^k	0,7		0	
(Achados baseados em resultados de testes apresentados como mudanças de grau segundo os CTCAE)				
Linfocitopenia ^l	70	3,5	40	1,4
Leucopenia ^l	66	2,8	24	0
Plaquetopenia ^l	51	1,4	8	1,4
Neutrofilia ^l	42	2,1	15	1,4
Aumento da creatinina no sangue ^{l,m}	19	0	12	0

No LAURA, a mediana da duração do tratamento do estudo foi de 24,0 meses para os pacientes no grupo do TAGRISSO e 8,3 meses para os pacientes no grupo do placebo.

^a Apenas eventos para pacientes que recebem pelo menos uma dose do seu tratamento randomizado estão resumidos.

^b Critérios de terminologia comum do Instituto Nacional do Câncer para eventos adversos, versão 5.0.

^c Inclui: Erosão da córnea, defeito do epitélio da córnea, queratite, queratite pontuada.

^d Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite, pneumonia em organização.

^e 1 evento Grau 5 CTCAE (fatal) foi relatado.

^f Inclui: úlceras orais, estomatite.

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesiculosa, abrasão cutânea.

^h Inclui: distúrbio do leito ungueal, infecção do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia

ungueal, infecção ungueal, pigmentação ungueal, estrias ungueais, toxicidade ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicólise, onicomadese, onicomalácia, paroníquia.

ⁱ Inclui: pele seca, eczema, fissuras cutâneas, xenoderma, xerose.

^j Inclui: prurido palpebral, prurido.

^k Representa a incidência de pacientes que apresentaram um prolongamento QTcF > 500 ms.

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

^m Uma depuração de creatinina sérica basal mais baixa (<30 ml/min) foi usada no estudo LAURA em comparação com outros estudos de TAGRISSO em monoterapia (<50 ml/min), de modo que as mudanças de grau eram mais prováveis de ocorrer.

Tabela 18. Reações adversas relatadas no estudo FLAURAa

Grupos sistêmicos da terminologia MedDRA (SOC MedDRA)	TAGRIS SO (N=279)		Comparador EGFR TKI (gefitinibe ou erlotinibe) (N=277)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo preferido MedDRA				
Afecções oculares				
Ceratite ^e	0,4	0	1,4	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe	6,1	0	5,1	0
Doença pulmonar intersticial ^d	3,9	1,1	2,2	1,4
Doenças gastrointestinais				
Diarreia ^e	58	2,2	57	2,5
Estomatite ^f	32	0,7	22	1,1
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ^g	58	1,1	78	6,9
Pele seca ^h	36	0,4	36	1,1
Paroníquia ⁱ	35	0,4	33	0,7
Prurido ^j	17	0,4	17	0
Alopecia	7,2	0	13	0
Urticária	2,2	0,7	0,4	0
Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)	1,4	0	2,5	0
Hiperpigmentação da pele	0,4	0	1,1	0
Doenças do Sistema esquelético e do tecido conjuntivo				
Miosite	0,4	0	0	0
Investigações				

Termo preferido MedDRA				
Prolongamento do Intervalo QTc ^k		1,1		0,7
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue		0,4		0,4
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)				
Leucopenia ^l	72	0,4	31	0,4
Linfocitopenia ^l	63	5,6	36	4,2
Plaquetopenia ^l	51	0,7	12	0,4
Neutrofilia ^l	41	3,0	10	0
Aumento da creatinina no sangue ^l	8,8	0	6,7	0,4

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

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

^b Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 5.0.

^c Inclui: erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea, ceratite, ceratite puntata.

^d Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

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

^f Inclui: úlceras orais, estomatite.

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea pelo medicamento, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, erosão da pele.

^h Inclui: pele seca, eczema, fissuras na pele, xeroderma, xerose.

ⁱ Inclui: distúrbios do leito ungueal, infecção do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, pigmentação das unhas, formação de linhas no corpo ungueal, toxicidade ungueal, onicálgia, onicoclase (rotura das unhas), onicólise, onicomadese, onicomalácia, paroníquia.

^j Casos relatados dentro dos termos agrupados. Inclui: prurido na pálpebra, prurido, prurido generalizado.

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

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

Tabela 19. Reações adversas relatadas no estudo FLAURA2^a

Grupos sistêmicos da terminologia MedDRA (SOC MedDRA)	TAGRISSO em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 or superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 or superior (%)
Termo preferido MedDRA				
Afecções Oculares				
Ceratite ^c	0,7	0	0	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe	7	0,4	7	0

Doença pulmonar intersticial ^d	3,3	0,7 ^e	3,6	1,8 ^e
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	43	2,9	41	0,4
Estomatite ^f	31	0,4	21	0,4
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ^g	49	2,5	44	1,5
Paroníquia ^h	27	0,7	32	0,4
Pele Seca ⁱ	24	0	31	0
Alopecia	9	0	5	0
Prurido ^j	8	0	11	0
Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)	5	0	3,3	0
Urticária	1,4	0,4	1,5	0
Eritema multiforme	1,4	0,7	0,4	0
Doenças do Sistema esquelético e do tecido conjuntivo				
Miosite	0	0	0,4	0
Investigações				
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	3,3	1,1	3,3	0
Prolongamento do Intervalo QTc ^k	1,8		1,8	
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)				
Leucopenia ^l	88	20	53	3,3
Plaquetopenia ^l	85	16	44	1,8
Neutrofilia ^l	85	36	40	4,7
Linfocitopenia ^l	78	16	55	7
Aumento da creatinina no sangue ^l	22	0,4	8	0

No estudo FLAURA2, a mediana da duração do tratamento do estudo foi 22,3 meses para pacientes tratados no braço de terapia combinada de TAGRISSO em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina e 19,3 meses para pacientes no braço da monoterapia com TAGRISSO.

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

^b Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 5.0.

^c Inclui: erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea, ceratite, ceratite puntata.

^d Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite, pneumonia em organização.

^e Um evento Grau 5 CTCAE (fatal) foi relatado.

^f Inclui: úlceras orais, estomatite

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção medicamentosa, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção pruriginosa, erupção cutânea pustular,

erupção cutânea vesicular, erosão cutânea.

^h Inclui: distúrbios do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, fragilidade do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, formação de linhas no corpo ungueal, paroníquia, toxicidade ungueal, onicália, onicolase (rotura das unhas), onicólise, onicomadese, onicomalácia paroníquia

^l Inclui: pele seca, eczema, fissuras na pele, xeroderma, xerose.

^j Inclui: prurido na pálpebra, prurido.

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

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

Tabela 20. Reações adversas relatadas no estudo AURA3^a

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	TAGRISSO Frequência geral (N=279)		Quimioterapia (pemetrexede/cisplatina ou pemetrexede/carboplatina) Frequência geral (N=136)	
	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou superior (%)
Termo preferido MedDRA				
Afecções oculares				
Ceratite ^c	1,1	0	0,7	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Epistaxe	5,4	0	1,5	0
Doença pulmonar intersticial ^{d,e}	3,6	0,4	0,7	0,7
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	41	1,1	11	1,5
Estomatite ^f	19	0	15	1,5
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ^g	34	0,7	5,9	0
Pele seca ^h	23	0	4,4	0
Paroníquia ⁱ	22	0	1,5	0
Prurido ^j	13	0	5,1	0
Alopecia	3,6	0	2,9	0
Urticária	2,5	0	1,5	0
Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)	1,8	0	0,7	0
Hiperpigmentação da pele	0,4	0	3,7	0
Doenças do Sistema esquelético e do tecido conjuntivo				

Miosite	0	0	0	0
Investigações				
Termo preferido MedDRA				
Prolongamento do Intervalo QTc ^k	1,4		0	
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	0,7		0,7	
(Achados com base em resultados do teste que apresentaram desvios do grau do CTCAE)				
Leucopenia ^l	61	1,1	75	5,3
Plaquetopenia ^l	46	0,7	48	7,4
Neutrofilia ^l	27	2,2	49	12
Aumento da creatinina no sangue ^l	6,5	0	9,2	0

No AURA3, a mediana da duração do tratamento do estudo foi 8,1 meses para pacientes no braço de TAGRISSO e 4,2 meses para os pacientes no braço de quimioterapia.

^a Apenas os eventos dos pacientes que receberam pelo menos uma dose de seu tratamento randomizado estão sumarizados.

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

^c Inclui: erosão da córnea, defeitos no epitélio da córnea, ceratite, ceratite puntata.

^d Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^e 1 evento Grau 5 CTCAE (fatal) foi relatado.

^f Inclui: úlceras orais, estomatite.

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular. ^h Inclui: pele seca, eczema, fissuras na pele, xerose.

ⁱ Inclui: distúrbios do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, fragilidade do leito ungueal, descoloração das unhas, distúrbio ungueal, distrofia das unhas, infecção nas unhas, formação de linhas no corpo ungueal, onicálgia, onicoclase (rotura das unhas), onicólise, onicomadese, paroníquia.

^j Inclui: prurido na pálpebra, prurido, prurido generalizado.

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos hematológicos

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

Prolongamento do intervalo QTc

Dos 1813 pacientes dos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 e AURA tratados com a monoterapia de **TAGRISSE** 80 mg, verificou-se que 1,1% dos pacientes (n = 20) tinham um QTc maior do que 500 msec e 4,3% dos pacientes (n = 78) apresentavam um aumento em relação ao QTc basal superior a 60 msec. Uma análise farmacocinética com **TAGRISSE** previu um aumento dependente da concentração no prolongamento do intervalo QTc. Não foram relatados eventos de arritmia relacionados ao QTc nos estudos ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 ou AURA (ver seções 5. Advertências e Precauções e Propriedades Farmacodinâmicas).

Populações especiais

Idosos

Nos estudos ADAURA, FLAURA, FLAURA2 e AURA (**TAGRISSE** em monoterapia; N=1813), 42% dos pacientes tinham 65 anos de idade ou mais e 11% tinham 75 anos de idade e mais. Comparado com os pacientes mais jovens (< 65), mais pacientes \geq 65 anos relataram reações adversas que levaram às modificações no medicamento em estudo (interrupções ou reduções) (14% versus 10%). Os tipos de reações adversas relatadas foram semelhantes independentemente da idade. Pacientes mais velhos relataram mais reações adversas de Grau 3 ou superior comparado com os pacientes mais jovens (11% versus 9%). Nenhuma diferença geral na eficácia foi observada entre pacientes mais velhos e os pacientes mais jovens.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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



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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0254

Produzido por: AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

TAG028

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/04/2026.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2016	2617316166	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1112383154	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	19/12/2016	Bula inicial	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
			19/12/2016	2617316166	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2016	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas		
19/04/2018	0309747181	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2234970177	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	16/04/2018	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
21/01/2019	0058487198	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2018	0607030182	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	24/12/2018	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg

23/05/2019	0473251199	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2018	0826279189	11315 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	29/04/2019	3. Características farmacológicas 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS e VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
05/07/2019	0593460195	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2019	0593460195	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2019	9. Reações adversas 8. Quais os males este medicamento pode me causar?	VPS e VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
09/12/2019	3398298198	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2019	3398298198	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2019	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS e VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
09/07/2020	2214481201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2020	2214481201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2020	2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS e VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
18/08/2020	2769055205	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2020	2769055205	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2020	2. Resultados de eficácia	VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg

23/03/2021	1117941/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2021	1117941/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2021	9. Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
13/05/2021	1848544/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2020	2874820/20-4	11121 RDC 73/2016 - NOVO - inclusão de nova indicação terapêutica	03/05/2021	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
22/10/2021	4168367/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2021	4168367/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2021	3. Características Farmacológicas	VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
24/03/2022	1356827/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2022	1356827/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2022	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg

03/06/2022	4251636/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2022	4251636/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2022	3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
14/12/2022	5051020/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2022	5051020/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2022	5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
15/08/2023	0858067/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2023	0858067/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2023	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
24/11/2023	11428282023	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2023	11428282023	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2023	9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg

17/04/2024	0488406242	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2023	0921876239	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	16/04/2024	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
25/04/2025	0557234255	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2024	0610784242	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	22/04/2025	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
15/05/2025	0660332/25-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	0660332/25-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	5. Advertências e Precauções	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg

08/08/2025	1021441/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2025	1021441/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2025	5.Advertências e Precauções	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg