1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten
TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TAGRISSO 40 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat).

TAGRISSO 80 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

TAGRISSO 40 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,3 mg Natrium.

TAGRISSO 80 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,6 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

TAGRISSO 40 mg Tabletten

Beigefarbene, 9 mm große, runde, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „AZ“ und „40“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

TAGRISSO 80 mg Tabletten

Beigefarbene, 7,25 × 14,5 mm große, ovale, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „AZ“ und „80“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur:

- adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB–IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor,* EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
- Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.

TAGRISSO ist angezeigt in Kombination mit:

- Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit TAGRISSO sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.

Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie oder für die Therapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Tumoren und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Monotherapie
Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich.

Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie.

Es wird auf die Fachinformationen von Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin für die entsprechenden Dosierungshinweise verwiesen.

Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die TAGRISSO-Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten.

Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden.

TAGRISSO kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden.

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und Toxizitäten, siehe Tabelle 1.

Kombinationstherapie
Wenn TAGRISSO in Kombination angewendet wird, sollte die Dosierung der Behandlungskomponenten gegebenenfalls angepasst werden. Hinweise zur Dosisanpassung von TAGRISSO, siehe Tabelle 1. Die Dosie-

Tabelle 1. Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO

Zielorgan	Nebenwirkung[a]	Dosisanpassung
Lunge[b]	ILD/Pneumonitis[c]	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
	Strahlenpneumonitis Grad 1	Erwägung einer Unterbrechung oder einer Fortsetzung der Behandlung mit TAGRISSO je nach klinischer Indikation
	Strahlenpneumonitis Grad 2	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO bis zum Abklingen der Symptome. Behandlung mit TAGRISSO kann wiederaufgenommen werden. Dauerhaftes Absetzen, wenn die Symptome nicht innerhalb von 4 Wochen abklingen oder bei erneutem Auftreten einer Strahlenpneumonitis Grad 2
	Strahlenpneumonitis Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
Herz[b]	QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den QTc-Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis (40 mg)
	Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
Haut[b]	Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
Blut und Lymphsystem[b]	Aplastische Anämie	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Zielorgan	Nebenwirkung[a]	Dosisanpassung
Andere	Nebenwirkung Grad 3 oder höher	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO für bis zu 3 Wochen
	Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0–2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Behandlung mit TAGRISSO kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden
	Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0–2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO

[a] Hinweis: Einstufung klinischer unerwünschter Ereignisse gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen), Version 5.0, des *National Cancer Institute* (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum).
[b] Siehe Abschnitt 4.4.
[c] ILD/Pneumonitis einschließlich ILD/Pneumonitis nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie.
EKGs: Elektrokardiogramme; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall

rung von Pemetrexed, Cisplatin oder Carboplatin sollte entsprechend den Hinweisen in den jeweiligen Fachinformationen angepasst werden. Cisplatin und/oder Carboplatin sollten für bis zu 4 Zyklen angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters, Körpergewichts, Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Raucherstatus des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf klinischen Studien sind bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A) oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) keine Dosisanpassungen erforderlich. Ebenso wird, basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse, bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin ≤ Obergrenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > ULN oder Gesamt-Bilirubin > dem 1- bis 1,5-Fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) oder mittlerer Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) keine Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurden bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Basierend auf klinischen Studien und einer populationsbezogenen PK-Analyse sind bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisanpassungen erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 15 ml/min, berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel] oder bei Dialysepatienten wurden nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAGRISSO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tablette soll im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und sie sollte nicht zerdrückt, geteilt oder gekaut werden.

Wenn der Patient nicht in der Lage ist, die Tablette zu schlucken, kann die Tablette zunächst in 50 ml stillem Wasser (ohne Kohlensäure) dispergiert werden. Sie wird unzerkleinert ins Wasser gegeben und es wird so lange gerührt, bis sie dispergiert ist. Die Flüssigkeit soll sofort getrunken werden. Um sicherzustellen, dass kein Rest zurückbleibt, sollte das Glas erneut zur Hälfte mit Wasser gefüllt und sofort ausgetrunken werden. Es sollten darüber hinaus keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden.

Wenn das Arzneimittel über eine Nasen-Magen-Sonde gegeben werden muss, wird genauso wie oben beschrieben vorgegangen, aber mit 15 ml für die anfängliche Dispersion und 15 ml für das Ausspülen der Arzneimittelreste. Die resultierenden 30 ml Flüssigkeit sollten über die Nasen-Magen-Sonde nach Angaben des Herstellers mit den entsprechenden Wasserspülungen gegeben werden. Die Gabe der Dispersion und der Arzneimittelreste sollte innerhalb von 30 Minuten erfolgen, nachdem die Tabletten ins Wasser gegeben wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Wenn die Anwendung von TAGRISSO zur adjuvanten Therapie nach vollständiger Tumorresektion bei Patienten mit NSCLC in Erwägung gezogen wird, zeigt ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen [Ex19del] oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) die Eignung für eine Behandlung an. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie oder einer operativ gewonnenen Probe durchgeführt werden.

Wenn die Anwendung von TAGRISSO bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, in Erwägung gezogen wird, zeigt ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) die Eignung für eine Behandlung an. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie durchgeführt werden.

Wenn die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vorgesehen ist, ist es wichtig, dass ein positiver EGFR-Mutationsstatus festgestellt wird. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde.

Die Feststellung eines positiven EGFR-Mutationsstatus (aktivierende EGFR-Mutationen für die Erstlinientherapie, Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R] bei Anwendung von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für die Erstlinientherapie, oder T790M-Mutationen nach Krankheitsprogression während oder nach einer EGFR-TKI-Therapie) mittels eines Gewebe-basierten oder Plasma-basierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dürfen verwendet werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO behandelt wurden, einschließlich bei Behandlung mit TAGRISSO nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemothera-

pie. Die meisten Fälle verbesserten sich nach einer Behandlungsunterbrechung oder gingen ganz zurück. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ILD, einer arzneimittelinduzierten ILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer aktiven ILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8).

Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.

Strahlenpneumonitis

Im Falle des Auftretens einer Strahlenpneumonitis geschieht dies gewöhnlich in einem Zeitraum von bis zu einem Jahr nach Erhalt der Strahlentherapie der Lunge. Für Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO aufgrund einer Strahlenpneumonitis nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie, siehe Abschnitt 4.2.

Schwere kutane Nebenwirkungen (*Severe cutaneous adverse reactions,* SCARs)

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind mit den Häufigkeitskategorien selten bzw. nicht bekannt berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS und TEN unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS oder TEN hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen werden. TAGRISSO sollte sofort abgesetzt werden, wenn SJS oder TEN diagnostiziert werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei Patienten, die mit TAGRISSO behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z. B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den ADAURA-, LAURA-, FLAURA-, FLAURA2- oder AURA-Studien wurden keine QTc-bedingten Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von TAGRISSO nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in Tabelle 1 beschrieben. Die Behandlung mit TAGRISSO sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

Veränderungen der Herzkontraktilität

In klinischen Studien traten Verringerungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von größer als oder gleich 10 Prozentpunkten auf, wobei ein Abfall auf weniger als 50 % bei 4,2 % (65/1557) der mit TAGRISSO als Monotherapie behandelten Patienten auftrat, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren. Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden. In einer adjuvanten Placebo-kontrollierten Studie (ADAURA) trat bei 1,5 % (5/325) der mit TAGRISSO behandelten Patienten und bei 1,5 % (5/331) der mit Placebo behandelten Patienten eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50 % auf. In der LAURA-Studie trat nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie bei 3,0 % (4/135) der mit TAGRISSO behandelten Patienten, und bei keinem mit Placebo behandelten Patienten, bei denen eine Messung der LVEF sowohl bei Studienbeginn als auch nach Studienbeginn erfolgt war, eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50 % auf. In der FLAURA2-Studie trat bei 8,0 % (21/262) der mit TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie behandelten Patienten, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren, eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50 % auf.

Keratitis

Bei 0,6 % (n = 11) der 1956 in den ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2-, LAURA- und AURA-Studien mit TAGRISSO als Monotherapie behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

Aplastische Anämie

Im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind seltene Fälle von aplastischer Anämie, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer aplastischen Anämie hingewiesen werden. Diese schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf anhaltendes Fieber, Hämatome, Blutungen, Blässe, Infektion und Fatigue. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO in Betracht gezogen werden. TAGRISSO sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Skelettmuskulaturerkrankungen

Im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind Fälle von Myositis berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Darüber hinaus sind nach Markteinführung Fälle von Rhabdomyolyse berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten Patienten darauf hingewiesen werden, jegliche unerklärlichen Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche, Bewegungseinschränkungen der Arme oder Beine, dunkelbraun gefärbten Urin oder verminderte Urinausscheidung zu melden. Anzeichen und Symptome eines erhöhten CPK-Wertes, einer Myositis oder einer Rhabdomyolyse erfordern eine angemessene klinische Abklärung und ggf. eine entsprechende Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).

Alter und Körpergewicht

Für ältere Patienten (> 65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus kann bei mit TAGRISSO behandelten Patienten auftreten und in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen. Patienten, bei denen eine positive HBV-Serologie nachgewiesen ist, sollten während der Behandlung mit TAGRISSO auf klinische und labordiagnostische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit TAGRISSO eine HBV-Reaktivierung entwickeln, sollte die Behandlung mit TAGRISSO ausgesetzt und die Patienten sollten gemäß den Leitlinien der lokalen Einrichtung behandelt werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren können die Osimertinib-Exposition reduzieren. Osimertinib kann die Exposition von Substraten des Brustkrebsresistenzproteins (*breast cancer resistant protein*, BCRP) und des P-glycoproteins (P-gp) erhöhen.

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Phase-I-Metabolismus von Osimertinib vor allem über CYP3A4 und CYP3A5 erfolgt. Im Rahmen einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten hatte die Anwendung zusammen mit 200 mg Itraconazol zweimal täglich (einem starken CYP3A4-Inhibitor) keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Osimertinib-Exposition (Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhte sich um 24 % und die C_{max} ging um 20 % zurück). Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass CYP3A4-Inhibitoren die Osimertinib-Exposition beeinflussen. Weitere katalysierende Enzyme wurden nicht identifiziert.

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma reduzieren können

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten wurde die AUC von Osimertinib im *Steady state* um 78 % reduziert, wenn es zusammen mit Rifampicin (600 mg täglich für 21 Tage) angewendet wurde. In ähnlicher Weise wurde die Exposition des Metaboliten AZ5104 um 82 % (AUC) bzw. um 78 % (C_{max}) reduziert. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) und TAGRISSO zu vermeiden. Mäßige CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil) können ebenfalls die Osimertinib-Exposition reduzieren und sollten mit Vorsicht angewendet oder nach Möglichkeit vermieden werden. Es sind keine klinischen Daten verfügbar, um eine Dosisanpassung von TAGRISSO zu empfehlen. Die Anwendung zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Gabe von Omeprazol nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Osimertinib-Exposition. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Werts im Magen bewirken, können ohne Einschränkung gemeinsam mit TAGRISSO angewendet werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO verändert werden können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib ein kompetitiver Inhibitor von BCRP-Transportern ist.

In einer klinischen PK-Studie erhöhte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO und Rosuvastatin (sensitives BCRP-Substrat) die AUC und C_{max} von Rosuvastatin um 35 % bzw. 72 %. Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von BCRP abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben, sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit der Begleitmedikation infolge einer erhöhten Exposition unter der Behandlung mit TAGRISSO beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

In einer klinischen PK-Studie reduzierte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO und Simvastatin (sensitives CYP3A4-Substrat) die AUC und C_{max} von Simvastatin um 9 % bzw. 23 %. Diese Veränderungen sind gering und wahrscheinlich nicht klinisch relevant. Klinische PK-Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten sind unwahrscheinlich. Das Risiko einer reduzierten Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

In einer klinischen Pregnan-X-Rezeptor-(PXR)-Interaktionsstudie erhöhte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO und Fexofenadin (P-gp-Substrat) nach einer Einmalgabe die AUC und C_{max} von Fexofenadin um 56 % (90 %-KI 35; 79) bzw. 76 % (90 %-KI 49; 108) und im *Steady state* um 27 % (90 %-KI 11; 46) bzw. 25 % (90 %-KI 6; 48). Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von P-gp abhängig ist und die eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Digoxin, Dabigatran, Aliskiren), sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit als Folge einer erhöhten Exposition des während der Behandlung mit TAGRISSO gleichzeitig angewendeten Arzneimittels überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption für Männer und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO zu vermeiden. Patienten sollte geraten werden, nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel in der darauffolgenden Zeit für eine wirksame Kontrazeption zu sorgen: Frauen mindestens 2 Monate lang und Männer mindestens 4 Monate lang. Ein Risiko durch eine reduzierte Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Osimertinib bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Embryoletalität, vermindertes fetales Wachstum und Neugeborenensterblichkeit, siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten könnte Osimertinib den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. TAGRISSO sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Osimertinib/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten zum Übergang von Osimertinib/ Metaboliten in die Muttermilch bei Tieren vor. Osimertinib und seine Metaboliten wurden jedoch in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Das Wachstum und Überleben der Nachkommen war reduziert (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von TAGRISSO auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus Tierstudien haben Effekte von Osimertinib an männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TAGRISSO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Studien an Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC

Die Sicherheit von TAGRISSO als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1956 Patienten mit EGFR-mutationspositivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Diese Patienten erhielten TAGRISSO in einer Dosierung von 80 mg täglich in fünf randomisierten Phase-3-Studien (ADAURA, adjuvant; FLAURA und FLAURA2 (Monotherapie-Arm), Erstlinientherapie; LAURA (nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie); und AURA3, nur Zweitlinientherapie), zwei einarmigen Phase-2-Studien (AURAex und AURA2, Zweitlinien- oder spätere Therapielinie) und einer Phase-1-Studie (AURA1, Erstlinien- oder spätere Therapielinie) (siehe Abschnitt 5.1). Die meisten Nebenwirkungen wiesen einen Schweregrad von 1 oder 2 auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren Diarrhö (46 %), Hautausschlag (45 %), Paronychie (33 %), trockene Haut (31 %) und Stomatitis (23 %). Nebenwirkungen des Grades 3 und 4 traten in den Studien zusammengenommen bei 11 % bzw. 0,2 % der Patienten auf. Bei 3,4 % der Patienten, die einmal täglich TAGRISSO 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert. 5,5 % der Therapien wurden aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Die Sicherheit von TAGRISSO angewendet in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie basiert auf Daten von 276 Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC und war mit der TAGRISSO-Monotherapie und den bekannten Sicherheitsprofilen von Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie konsistent. Die am häufigsten gemeldeten UAWs bei der Anwendung von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie waren Hautausschlag (49 %), Diarrhö (43 %), verminderter Appetit (31 %), Stomatitis (31 %), Paronychie (27 %) und trockene Haut (24 %). Wenn TAGRISSO als Kombina-

tionstherapie angewendet wird, sind vor Beginn der Behandlung die Fachinformationen der jeweiligen Komponenten der Kombinationstherapie zu berücksichtigen.

Patienten mit einer ILD in der Anamnese, einer arzneimittelinduzierten ILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalien beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus den Studien ausgeschlossen. Die LVEF der Patienten wurde beim Screening und danach alle 12 Wochen gemessen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind den Häufigkeitskategorien in Tabelle 2 zugeordnet, nach Möglichkeit basierend auf der Häufigkeit von vergleichbaren Reports unerwünschter Ereignisse aus einem gepoolten Datensatz von 1956 EGFR-mutationspositiven NSCLC-Patienten, die eine TAGRISSO-Monotherapie in einer Dosis von 80 mg täglich in den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA, AURA3, AURAex, AURA2 und AURA1 erhielten, sowie von 276 Patienten, die mit TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der FLAURA2-Studie behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgeführt. Für jede Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Darüber hinaus basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für die einzelnen Nebenwirkungen auf der Konvention CIOMS III und ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2. Nebenwirkungen berichtet in den ADAURA-, LAURA-, FLAURA-, FLAURA2- und AURA-Studien

MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff	TAGRISSO[a]		TAGRISSO mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie[b]	
	CIOMS-Kategorie/ Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)[c]	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 oder höher[c]	CIOMS-Kategorie/ Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)[c]	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 oder höher[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Reaktivierung einer Hepatitis B[d]	Nicht bekannt		0 %	0 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Aplastische Anämie	Selten (0,05 %)	0,05 %	0 %	0 %
Thrombozytopenie	Häufig (7 %)	0,6 %	Sehr häufig (18,5 %)	6,9 %
Neutropenie	Häufig (6 %)	0,9 %	Sehr häufig (24,6 %)	13,4 %
Leukopenie	Häufig (5 %)	0,4 %	Sehr häufig (12,7 %)	2,9 %
Lymphopenie	Häufig (1,6 %)	0,3 %	Häufig (2,5 %)	1,1 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Verminderter Appetit	Sehr häufig (19 %)	1,1 %	Sehr häufig (31 %)	2,9 %
Augenerkrankungen				
Keratitis[e]	Gelegentlich (0,6 %)	0,05 %	Gelegentlich (0,7 %)	0 %
Herzerkrankungen				
Herzinsuffizienz	Gelegentlich (0,5 %)	0,2 %	Häufig (1,8 %)	1,1 %[f]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis	Häufig (6 %)	0 %	Häufig (7 %)	0,4 %
Interstitielle Lungenerkrankung	Häufig (4,3 %)[g]	1,4 %[h]	Häufig (3,3 %)[i]	0,7 %[j]
Strahlenpneumonitis[k]	Häufig (4 %)	0,2 %	0 %	0 %
Eosinophile Pneumonie[d]	Nicht bekannt		0 %	0 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhö	Sehr häufig (46 %)	1,5 %	Sehr häufig (43 %)	2,9 %
Stomatitis[l]	Sehr häufig (23 %)	0,4 %	Sehr häufig (31 %)	0,4 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag[m]	Sehr häufig (45 %)	0,8 %	Sehr häufig (49 %)	2,5 %
Paronychie[n]	Sehr häufig (33 %)	0,4 %	Sehr häufig (27 %)	0,7 %
Trockene Haut[o]	Sehr häufig (31 %)	0,2 %	Sehr häufig (24 %)	0 %
Pruritus[p]	Sehr häufig (17 %)	0,05 %	Häufig (8 %)	0 %
Alopezie	Häufig (5 %)	0 %	Häufig (9 %)	0 %
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	Häufig (1,9 %)	0 %	Häufig (5 %)	0 %
Urtikaria	Häufig (1,9 %)	0,1 %	Häufig (1,4 %)	0,4 %
Hyperpigmentierung der Haut[q]	Gelegentlich (0,9 %)	0 %	Häufig (2,5 %)	0 %
Erythema multiforme[r]	Gelegentlich (0,3 %)	0 %	Häufig (1,4 %)	0,7 %
Kutane Vaskulitis[s]	Gelegentlich (0,2 %)		0 %	0 %
Stevens-Johnson-Syndrom[t]	Selten (0,02 %)		0 %	0 %
Toxische epidermale Nekrolyse[d]	Nicht bekannt		0 %	0 %

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff	TAGRISSO[a]		TAGRISSO mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie[b]	
	CIOMS-Kategorie/ Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)[c]	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 oder höher[c]	CIOMS-Kategorie/ Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)[c]	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 oder höher[c]
Untersuchungen				
Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion[u,v]	Häufig (4,1 %)		Häufig (8,0 %)	
Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut	Häufig (2 %)	0,4 %	Häufig (3,3 %)	1,1 %
QTc-Intervall-Verlängerung[w]	Häufig (1,1 %)		Häufig (1,8 %)	
Untersuchungen (Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)				
Verminderte Leukozytenzahl[u]	Sehr häufig (65 %)	1,9 %	Sehr häufig (88 %)	20 %
Verminderte Lymphozytenzahl[u]	Sehr häufig (64 %)	8 %	Sehr häufig (78 %)	16 %
Verminderte Thrombozytenzahl[u]	Sehr häufig (53 %)	1,3 %	Sehr häufig (85 %)	16 %
Verminderte Neutrophilenzahl[u]	Sehr häufig (36 %)	4,0 %	Sehr häufig (85 %)	36 %
Erhöhte Blutkreatininwerte	Häufig (5,6 %)	0,05 %	Sehr häufig (22 %)	0,4 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Myositis	Gelegentlich (0,2 %)	0 %	0 %	0 %

[a] Gepoolte Daten aus den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (Monotherapie-Arm), LAURA sowie den AURA-Studien (AURA3, AURAex, AURA2 und AURA1); zusammengefasst sind nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO-Dosis als randomisierte Behandlung erhalten haben.
[b] Die Daten stammen aus dem Kombinations-Arm der FLAURA2-Studie; zusammengefasst sind nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (TAGRISSO, Pemetrexed, Cisplatin oder Carboplatin) als randomisierte Behandlung erhalten haben. Die mediane Dauer der Studienbehandlung betrug 22,3 Monate bei Patienten im Arm TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie.
[c] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des *National Cancer Institute* (CTCAE), Version 5.0.
[d] Berichtet während der Anwendung nach Markteinführung.
[e] Einschließlich: Epitheldefekt der Hornhaut, Hornhauterosion, Keratitis, *Keratitis superficialis punctata*.
[f] Zwei Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurden berichtet.
[g] Einschließlich: Interstitielle Lungenerkrankung (1,8 %), Pneumonitis (2,2 %), Lungenfibrose (0,2 %), organisierende Pneumonie (0,1 %).
[h] Acht Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurden berichtet.
[i] Einschließlich: Interstitielle Lungenerkrankung (1,8 %), Pneumonitis (1,1 %), organisierende Pneumonie (0,4 %).
[j] Ein Ereignis des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurde berichtet.
[k] Einschließlich: Strahlenbedingte Lungenfibrose (0,05 %).
[l] Einschließlich: Geschwüre im Mund, Stomatitis.
[m] Einschließlich: Akne, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Arzneimittelausschlag, Erythema, Follikulitis, Pusteln, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, Hauterosion.
[n] Einschließlich: Nagelbetterkrankung, Nagelbettinfektion, Nagelbettentzündung, Nagelverfärbung, Nagelkrankheit, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Nagelpigmentierung, Nagelfurche, Nageltoxizität, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Onychomalazie, Paronychie.
[o] Einschließlich: Trockene Haut, Ekzem, Hautfissuren, Xeroderma, Xerosis.
[p] Einschließlich: Pruritus des Augenlids, Pruritus.
[q] Fälle von Erythema dyschromicum perstans wurden nach Markteinführung berichtet.
[r] Bei sechs der 1956 Patienten in den Studien ADAURA, AURA, FLAURA, FLAURA2 (Monotherapie-Arm), LAURA und AURA wurde Erythema multiforme berichtet. Nach Markteinführung sind ebenfalls Berichte von Erythema multiforme eingegangen, darunter 7 Berichte aus einer Anwendungsbeobachtung (N = 3578).
[s] Geschätzte Häufigkeit. Die Obergrenze des 95 %-KI für die Punktschätzung beträgt 3/1956 (0,4 %).
[t] Von einem Vorfall wurde in einer Studie nach Markteinführung berichtet. Die Häufigkeit wurde von den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (Monotherapie-Arm), LAURA und AURA sowie der Studie nach Markteinführung abgeleitet (N = 5534).
[u] Stellt die Häufigkeit der Laborwertveränderungen dar, nicht die der gemeldeten unerwünschten Ereignisse.
[v] Stellt Verringerungen von größer als oder gleich 10 Prozentpunkten und einen Abfall auf weniger als 50 % dar.
[w] Stellt die Inzidenz der Patienten mit QTcF-Verlängerung > 500 ms dar.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

In den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (Monotherapie-Arm), AURA und LAURA wurden ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen bei 4,3 % der 1956 Patienten berichtet. Es wurden acht Todesfälle berichtet. Im adjuvanten Setting wurde kein Todesfall berichtet. Die ILD-Inzidenz betrug 10,4 % bei Patienten japanischer Herkunft, 2,8 % bei Patienten nichtjapanischer asiatischer Herkunft und 3,2 % bei nichtasiatischen Patienten. Die mediane Zeit von der ersten Dosierung bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 85 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 7,7 % der 143 Patienten, die TAGRISSO nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie in der LAURA-Studie erhielten, beobachtet und verliefen bei 0,7 % (n = 1) tödlich. Die ILD-Inzidenz betrug 6,6 % bei Patienten nichtjapanischer asiatischer Herkunft und 17,2 % bei nichtasiatischen Patienten. Bei keinem Patienten japanischer Herkunft trat ein ILD-Ereignis auf. Die mediane Zeit von der ersten Dosierung bis zum Auftreten einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 1,9 Monate. Die mediane Zeit von der letzten Strahlentherapie-Dosis bis zum Auftreten einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 3,0 Monate.

ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 3,3 % der 276 Patienten, die TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der FLAURA2-Studie erhielten, beobachtet und verliefen bei 0,4 % (n = 1) tödlich. Die ILD-Inzidenz betrug 14,9 % bei Patienten japanischer Herkunft und 1,7 % bei Patienten nichtasiatischer Herkunft. Bei keinem Patienten nichtjapanischer asiatischer Herkunft trat ein ILD-Ereignis im FLAURA2-Kombinations-Arm auf. Die mediane Zeit von der ersten Dosierung bis zum Auftreten einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 161 Tage.

Strahlenpneumonitis

In der LAURA-Studie wurde nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie

bei 48 % der 143 Patienten, die TAGRISSO erhielten, und bei 38 % der 73 Patienten, die Placebo erhielten, eine Strahlenpneumonitis berichtet. Drei Patienten im TAGRISSO-Arm (2,1 %) hatten Ereignisse des Grades 3. In keinem der Arme wurden Ereignisse der Grade 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit von der ersten Dosierung bis zum Auftreten einer Strahlenpneumonitis betrug im TAGRISSO-Arm 1,7 Monate und im Placebo-Arm 1,8 Monate. Die mediane Zeit von der letzten Strahlentherapie-Dosis bis zum Auftreten einer Strahlenpneumonitis betrug im TAGRISSO-Arm 2,5 Monate und im Placebo-Arm 2,6 Monate.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Von den 1956 Patienten, die in den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA und AURA mit 80 mg TAGRISSO als Monotherapie behandelt wurden, kam es bei 1,1 % der Patienten (n = 21) zu einer QTc-Zeit über 500 ms und 4 % der Patienten (n = 79) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse mit TAGRISSO prognostizierte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der QTc-Verlängerung. In den Studien ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 oder AURA wurden keine QTc-bedingten Arrhythmien berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei Patienten, die TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie erhielten, war der Anteil der Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls von über 500 ms mit einem Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auftrat, gering und mit der Monotherapie vergleichbar (1,8 % gegenüber 1,5 %).

Gastrointestinale Effekte

Diarrhö wurde in den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA und AURA (TAGRISSO-Monotherapie; N = 1956) bei 46 % der Patienten berichtet, von denen 36 % Grad-1-Ereignisse, 8,1 % Grad 2 und 1,5 % Grad-3-Ereignisse waren; Ereignisse der Grade 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Dosisreduktion war bei 0,6 % der Patienten und Unterbrechung der Dosierung war bei 1,9 % der Patienten erforderlich. Vier Ereignisse (0,2 %) führten zum Abbruch der Therapie. In den Studien ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (Monotherapie-Arm) und AURA3 betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten jeweils 22 Tage, 19 Tage, 22 Tage bzw. 22 Tage und die mediane Dauer von Ereignissen des Grades 2 jeweils 11 Tage, 19 Tage, 17 Tage bzw. 6 Tage. Bei Patienten, die TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie erhielten, wurde Diarrhö bei 43 % der Patienten berichtet, im Vergleich zu 41 % der Patienten unter Monotherapie. Die meisten dieser Diarrhö-Ereignisse waren Ereignisse des Grades 1 und des Grades 2.

Hämatologische Ereignisse

In der frühen Phase der Behandlung mit TAGRISSO wurde eine Verringerung der Medianwerte von Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile und Thrombozyten festgestellt, die sich mit der Zeit stabilisierten und im weiteren Verlauf oberhalb der unteren Grenze des Normwerts blieben. Die unerwünschten Ereignisse Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie wurden berichtet. Der Schweregrad war in den meisten Fällen leicht bis mäßig, und die Dosierung musste nicht unterbrochen werden. Im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind seltene Fälle von aplastischer Anämie, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet worden. TAGRISSO sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

In ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA und AURA3 (TAGRISSO-Monotherapie; N = 1956) waren 43 % der Patienten 65 Jahre und älter, 11 % waren 75 Jahre und älter. Im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65 Jahre) meldeten mehr Patienten ≥ 65 Jahren Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosissenkung) der Studienmedikation führten (18 % gegenüber 13 %). Die Art der gemeldeten unerwünschten Ereignisse war ähnlich und unabhängig vom Alter. Ältere Patienten meldeten mehr Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher als jüngere Patienten (14 % gegenüber 9 %). Zwischen älteren und jüngeren Patienten wurde insgesamt kein Unterschied in der Wirksamkeit festgestellt. Bei der Auswertung der AURA-Phase-2-Studien wurde ein einheitliches Muster der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse beobachtet. Von den 276 Patienten, die mit TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden, waren 104 Patienten ≥ 65 Jahre und 23 Patienten ≥ 75 Jahre. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) meldeten ähnliche Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren (36 % gegenüber 36 %). Eine Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei einem höheren Anteil von Patienten ≥ 65 Jahren als bei Patienten < 65 Jahren (34 % gegenüber 20 %) gemeldet.

Geringes Körpergewicht

Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg), die TAGRISSO als Monotherapie (80 mg; N = 1956) erhielten, berichteten häufiger Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 (20 % gegenüber 10 %) und QTc-Verlängerung (12 % gegenüber 6 %) als Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥ 50 kg). Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg), die TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie erhielten, berichteten ähnlich häufig Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 wie Patienten mit höherem Körpergewicht (≥ 50 kg) (32 % gegenüber 37 %). Im Gegensatz dazu wurden trockene Haut (34 % gegenüber 22 %) und Stomatitis (40 % gegenüber 30 %) bei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg) häufiger berichtet als bei Patienten mit höherem Körpergewicht (≥ 50 kg).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien zu TAGRISSO wurde eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einer Dosierung von bis zu 240 mg täglich ohne dosisbegrenzende Toxizitäten behandelt. In diesen Studien traten im Vergleich zur 80-mg-Dosis bei Patienten, die täglich mit TAGRISSO-Dosen von 160 mg und 240 mg behandelt wurden, eine Zunahme in der Häufigkeit und im Schweregrad einiger typischer EGFR-TKI-induzierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf (hauptsächlich Diarrhö und Hautausschlag). Es liegen begrenzte Erfahrungen zur versehentlichen Überdosierung beim Menschen vor. In allen Fällen handelte es sich um einzelne Ereignisse, bei denen Patienten aus Versehen eine zusätzliche Tagesdosis von TAGRISSO einnahmen, ohne dass es zu klinischen Folgen kam.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von TAGRISSO. Im Falle des Verdachts auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. ATC-Code: L01EB04.

Wirkmechanismus

Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Es handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor der EGFRs mit aktivierenden Mutationen (EGFRm) und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien zeigten eine hochpotente inhibitorische Aktivität von Osimertinib am EGFR in einer Reihe von Zelllinien für NSCLC, die alle klinisch relevanten sensibilisierenden EGFR-Mutationen und T790M-Mutationen umfassten (apparente IC_{50}s-Werte von 6 nM bis 54 nM gegen Phospho-EGFR). Dies führt zu einer Hemmung des Zellwachstums bei signifikant weniger Aktivität gegen EGFR bei Wildtyp-Zelllinien (apparente IC_{50}s-Werte von 480 nM bis 1,8 µM gegen Phospho-EGFR). *In vivo* führte die orale Gabe von Osimertinib bei NSCLC-Xenotransplantaten und transgenen Mausmodellen mit Lungentumoren zum Schrumpfen sowohl der Tumore mit EGFRm als auch der mit T790M.

Kardiale Elektrophysiologie

Das Risiko für eine durch TAGRISSO hervorgerufene Verlängerung des QTc-Intervalls wurde mit 210 Patienten bewertet, die im Rahmen von AURA2 täglich 80 mg Osimertinib erhielten. Nach Gabe einer Einzeldosis und im *Steady state* wurden anhand der Ergebnisse aus seriellen EKGs die Wirkung von Osimertinib auf das QTc-Intervall be-

wertet. Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse prognostizierte bei 80 mg eine arzneistoffinduzierte Verlängerung des QTc-Intervalls von 14 ms mit einer Obergrenze von 16 ms (90 %-KI).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Adjuvante Behandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC, mit oder ohne vorhergehende adjuvante Chemotherapie – ADAURA

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (ADAURA) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von TAGRISSO zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit EGFR-mutationspositivem (Ex19del oder L858R) NSCLC gezeigt, bei denen zuvor eine vollständige Tumorresektion mit oder ohne adjuvante Chemotherapie durchgeführt worden war.

Geeignete Patienten mit resektablen Tumoren der Stadien IB – IIIA (gemäß der *American Joint Commission on Cancer* [AJCC] 7. Edition) mussten EGFR-Mutationen aufweisen (Ex19del oder L858R), die durch einen Cobas-EGFR-Mutationstest nachgewiesen wurden, der prospektiv in einem zentralen Labor mittels einer durch Biopsie oder operativ gewonnenen Probe durchgeführt wurde.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder auf TAGRISSO (n = 339, 80 mg oral einmal täglich) oder auf Placebo (n = 343) randomisiert, nachdem sie sich von der Operation und gegebenenfalls einer adjuvanten Standardchemotherapie erholt hatten. Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden innerhalb von 10 Wochen randomisiert und Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, innerhalb von 26 Wochen nach der Operation. Die Randomisierung wurde nach EGFR-Mutationstyp (Ex19del oder L858R), ethnischer Zugehörigkeit (asiatisch oder nichtasiatisch) und Krankheitsstadium auf Grundlage der pTNM-Klassifikation (*pathological tumor-node-metastasis*, pTNM) (IB oder II oder IIIA) gemäß AJCC Version 7 stratifiziert. Die Therapie wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder 3 Jahre lang gegeben.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in der Population mit den Stadien II – IIIA das krankheitsfreie Überleben (*disease-free survival*, DFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt. DFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt in der Population mit den Stadien IB – IIIA (Gesamtpopulation) war ein zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt. Weitere zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte schlossen die DFS-Rate, das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), die OS-Rate und die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) anhand des Fragebogens SF-36 ein.

Die Gesamtpopulation der Studie wies zur *Baseline* die folgenden demografischen und krankheitsbezogenen Eigenschaften auf: medianes Alter 63 Jahre (Spanne 30 – 86 Jahre), ≥ 75 Jahre (11 %), Frauen (70 %), Asiaten (64 %), nie geraucht (72 %), *World Health Organization*(WHO)-*Performance*-Status von 0 (64 %) oder 1 (36 %), Stadium IB (31 %), Stadium II (34 %) und IIIA (35 %). Im Hinblick auf den EGFR-Mutationsstatus handelte es sich bei 55 % um Exon-19-Deletionen und bei 45 % um Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; 9 Patienten (1 %) hatten gleichzeitig auch eine *de novo* T790M-Mutation. Die Mehrheit (60 %) der Patienten erhielt vor der Randomisierung eine adjuvante Chemotherapie (26 % IB; 71 % IIA; 73 % IIB; 80 % IIIA). Zum Zeitpunkt der DFS-Analyse wurden noch 205 (61 %) der Patienten behandelt. Von den 73 (11 %) Patienten, die die Möglichkeit hatten, die 3-jährige Behandlungsdauer abzuschließen, waren 40 (12 %) im Osimertinib-Arm und 33 (10 %) im Placebo-Arm.

Bei 37 Patienten kam es unter TAGRISSO zu einem Rezidiv. Am häufigsten trat ein Rezidiv in der Lunge (19 Patienten), in den Lymphknoten (10 Patienten) und im zentralen Nervensystem (ZNS) (5 Patienten) auf. Bei 157 Patienten kam es unter Placebo zu einem Rezidiv. Die am häufigsten angegebenen Stellen waren: Lunge (61 Patienten), Lymphknoten (48 Patienten) und ZNS (34 Patienten).

Die ADAURA-Studie zeigte in der Population mit den Stadien II – IIIA für mit TAGRISSO behandelte Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko eines Rezidivs oder Tod. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Population mit den Stadien IB – IIIA beobachtet.

Die Wirksamkeitsergebnisse aus ADAURA gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3

Die finale OS-Analyse (Datenschnitt [*data cut-off*, DCO]: 27. Januar 2023) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die mit TAGRISSO behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo. Dies gilt sowohl für die Population mit den Stadien II – IIIA (100 OS-Ereignisse [21 % Datenreife]; HR = 0,49; 95,03 %-KI: 0,33; 0,73; p-Wert = 0,0004) als auch für die Gesamtpopulation (Stadien IB – IIIA; 124 OS-Ereignisse [18 % Datenreife]; HR = 0,49; 95,03 %-KI: 0,34; 0,70; p-Wert < 0,0001). Bei beiden Populationen wurde das mediane OS in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht, und die 95 %-KI waren nicht berechenbar. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das OS bei allen Patienten betrug im TAGRISSO-Arm 59,9 Monate (Po-

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse aus ADAURA gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt

	Stadium-II – IIIA-Population		**Stadium-IB – IIIA-Population**	
Wirksamkeitsparameter	**TAGRISSO (N = 233)**	**Placebo (N = 237)**	**TAGRISSO (N = 339)**	**Placebo (N = 343)**
Krankheitsfreies Überleben				
Anzahl Ereignisse (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Rezidive (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Todesfälle (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Median DFS, Monate (95 %-KI)	NC (38,8; NC)	19,6 (16,6; 24,5)	NC (NC; NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (99,06 %-KI); p-Wert	0,17 (0,11; 0,26); < 0,0001[a]		0,20 (0,14; 0,30); < 0,0001[b]	
DFS-Rate nach 12 Monaten (%) (95 %-KI)	97 (94; 99)	61 (54; 67)	97 (95; 99)	69 (63; 73)
DFS-Rate nach 24 Monaten (%) (95 %-KI)	90 (84; 93)	44 (37; 51)	89 (85; 92)	52 (46; 58)
DFS-Rate nach 36 Monaten (%) (95 %-KI)[c, d]	78 (65; 87)	28 (19; 38)	79 (69; 86)	40 (32; 48)

HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; NC = nicht berechenbar (*Not Calculable*)
DFS-Ergebnisse basieren auf der Beurteilung durch den Prüfarzt.
Eine HR < 1 ist zugunsten von TAGRISSO.
Mediane Dauer des Follow-up für DFS: 22,1 Monate bei Patienten unter TAGRISSO, 14,9 Monate für Patienten, die Placebo erhielten (Stadium-II – IIIA-Population) und 16,6 Monate für Patienten, die Placebo erhielten (Stadium-IB – IIIA-Population).
DFS-Ergebnisse beruhen auf der Primäranalyse (17. Januar 2020).

[a] Adjustiert für eine Interimsanalyse (33 % Datenreife) war ein p-Wert < 0,0094 für eine statistische Signifikanz erforderlich.
[b] Adjustiert für eine Interimsanalyse (29 % Datenreife) war ein p-Wert < 0,0088 für eine statistische Signifikanz erforderlich.
[c] Die Anzahl der Patienten unter Risiko nach 36 Monaten betrug 18 Patienten im TAGRISSO-Arm und 9 Patienten im Placebo-Arm (Stadium-II – IIIA-Population).
[d] Die Anzahl der Patienten unter Risiko nach 36 Monaten betrug 27 Patienten im TAGRISSO-Arm und 20 Patienten im Placebo-Arm (Stadium-IB – IIIA-Population).

pulation mit den Stadien II – IIIA) und 60,4 Monate (Population mit den Stadien IB – IIIA) sowie im Placebo-Arm 56,2 Monate (Population mit den Stadien II – IIIA) und 59,4 Monate (Population mit den Stadien IB – IIIA).

Siehe Abbildungen 1 und 2

Der DFS-Vorteil für TAGRISSO im Vergleich zu Placebo war bei allen untersuchten vordefinierten Subgruppen konsistent, einschließlich ethnische Zugehörigkeit, Alter, Geschlecht und EGFR-Mutationstyp (Exon-19-Deletion oder L858R).

Siehe Abbildung 3 und Abbildung 4 auf Seite 10

Eine exploratorische Analyse des ZNS-DFS (Zeit bis zum ZNS-Rezidiv oder Tod) zeigte für die Gesamtpopulation (Stadium IB – IIIA) für Patienten unter TAGRISSO im Vergleich zu Placebo eine HR von 0,18 (95 %-KI: 0,10; 0,33; p < 0,0001).

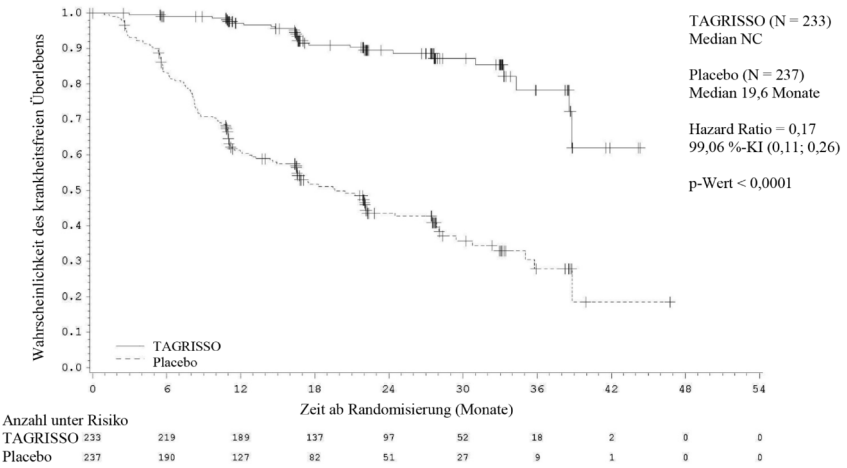
Ergebnisse aus Patientenbefragungen (Patient-reported outcomes)
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) wurde in ADAURA anhand des Fragebogens *Short Form (36) Health Survey Version 2* (SF-36v2) ermittelt. Der SF-36v2 wurde nach 12 Wochen, nach 24 Wochen und danach alle 24 Wochen, jeweils gerechnet vom Randomisierungsdatum bis zum Ende oder Abbruch der Behandlung, erhoben. Insgesamt blieb die HRQL in beiden Armen bis zu 30 Monate erhalten, wobei es bei mindestens 70 % der Patienten in der Population mit Stadium II – IIIA nicht zu einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung oder Tod in den Komponenten zur körperlichen Gesundheit des SF-36 (70 % vs. 76 % für TAGRISSO vs. Placebo) oder den Komponenten zur psychischen Gesundheit des SF-36 (70 % vs. 71 % für TAGRISSO vs. Placebo) kam.

Lokal fortgeschrittenes, inoperables EGFR-mutationspositives NSCLC – LAURA

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TAGRISSO für die Behandlung von Patienten mit EGFR-mutationspositivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, bei denen es während oder nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie nicht zu einer Krankheitsprogression gekommen war, wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (LAURA) untersucht. Die Patienten erhielten eine simultane Radiochemotherapie (*concurrent chemoradiation therapy*, CCRT) oder eine sequentielle Radiochemotherapie (*sequential chemoradiation therapy*, SCRT), wobei mindestens 2 Zyklen oder 5 wöchentliche Dosen einer platinhaltigen Chemotherapie sowie eine Gesamtstrahlendosis von 60 Gy ± 10 % (54 Gy bis 66 Gy) ≤ 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein mussten. Tumorgewebeproben der Patienten mussten eine EGFR-Mutation als Exon-19-Deletion oder Exon-21-Mutation L858R aufweisen. Die Testung fand im Labor vor Ort oder im Zentrallabor mittels eines zertifizierten/zugelassenen Tests statt.

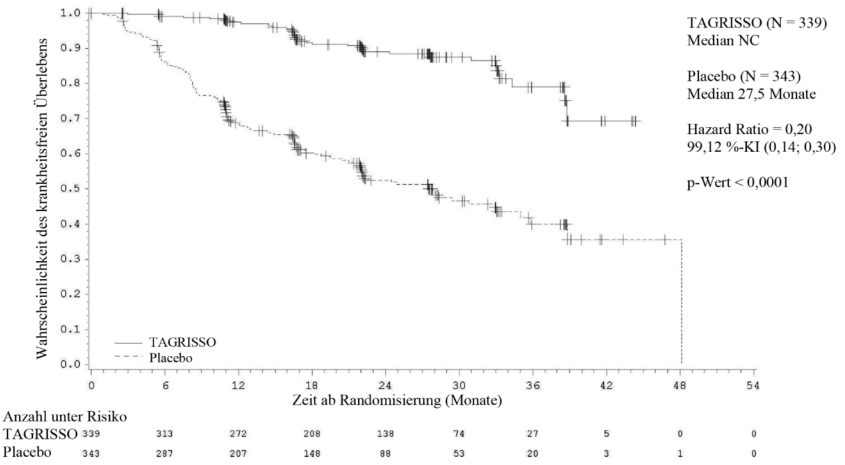
Die Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten entweder TAGRISSO 80 mg oral einmal täglich (n = 143) oder Placebo (n = 73). Die Randomisierung erfolgte stra-

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens bei Patienten mit Stadium II – IIIA gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt



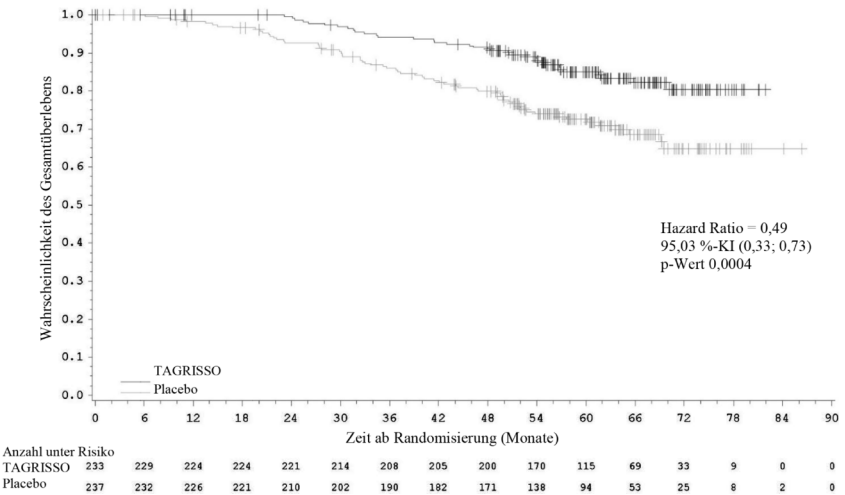
+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.
NC = *Not Calculable* (nicht berechenbar).

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens bei Patienten mit Stadium IB – IIIA (Gesamtpopulation) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt



+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.
NC = *Not Calculable* (nicht berechenbar).

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Stadium II – IIIA



+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko

tifiziert nach vorhergehender Radiochemotherapie-Strategie (CCRT vs. SCRT), Tumorstadium vor der Radiochemotherapie (IIIA vs. IIIB/IIIC) und nach der China-Kohorte. Die Patienten erhielten die Studientherapie bis zu einer Unverträglichkeit der Behandlung oder einer bestätigten Krankheitsprogression. Ein Cross-over von Placebo zu TAGRISSO war bei Krankheitsprogression erlaubt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Bewertung (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Weitere Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten OS und ZNS-PFS gemäß neuroradiologischer BICR-Beurteilung.

Die Gesamtpopulation der Studie wies bei der *Baseline* die folgenden demografischen und Krankheitseigenschaften auf: medianes Alter 63 Jahre (Spanne: 36 – 84 Jahre), ≥ 75 Jahre (13 %), Frauen (61 %), Asiaten (82 %), Weiße (14 %), nie geraucht (70 %). Der WHO-*Performance*-Status bei der *Baseline* war 0 (51 %) oder 1 (49 %); 35 % der Patienten wiesen NSCLC-Stadium IIIA auf, 49 % der Patienten Stadium IIIB und 16 % der Patienten Stadium IIIC. Im Hinblick auf den EGFR-Mutationsstatus handelte es sich bei 54 % um Exon-19-Deletionen und bei 45 % um Exon-21-L858R-Mutationen. Vor der Randomisierung erhielten 89 % der Patienten eine CCRT und 11 % der Patienten eine SCRT. Alle Patienten erhielten eine platinhaltige Chemotherapie (55 % eine carboplatinhaltige Chemotherapie und 44 % eine cisplatinhaltige Chemotherapie). Die mediane Gesamtstrahlendosis betrug für Patienten in beiden Armen 60 Gy.

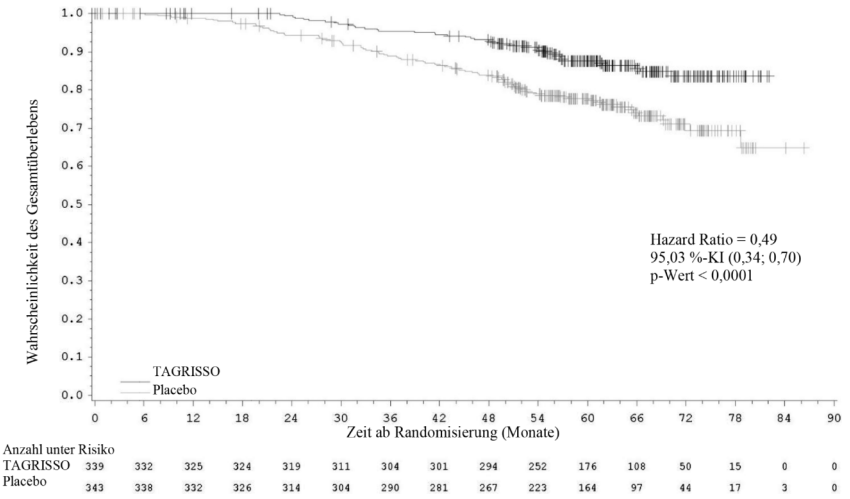
Die Behandlung mit TAGRISSO nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS im Vergleich zu Placebo (56 % Datenreife; HR = 0,16; 95 %-KI: 0,10; 0,24; p < 0,001, Median 39,1 Monate bzw. 5,6 Monate).

Gemäß Protokoll wurden bei allen Patienten Magnetresonanztomografie(MRT)-Hirnscans bei der *Baseline* durchgeführt, und bei allen Patienten außer einem waren MRT-Hirnscans während der Behandlung geplant. Im TAGRISSO-Arm wies laut neuroradiologischer Beurteilung ein geringerer Anteil der Patienten neue ZNS-Läsionen auf als im Placebo-Arm (17/143 [12 %] bzw. 26/73 [36 %]).
Zum Zeitpunkt der OS-Interimsanalyse (DCO: 05. Januar 2024) wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Fünfzig von 62 Patienten (80,6 %) im Placebo-Arm wurden nach der BICR-bestätigten Krankheitsprogression mit TAGRISSO behandelt.

Die Wirksamkeitsergebnisse aus LAURA sind in Tabelle 4 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurve für PFS ist in Abbildung 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 5

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Stadium IB – IIIA (Gesamtpopulation)



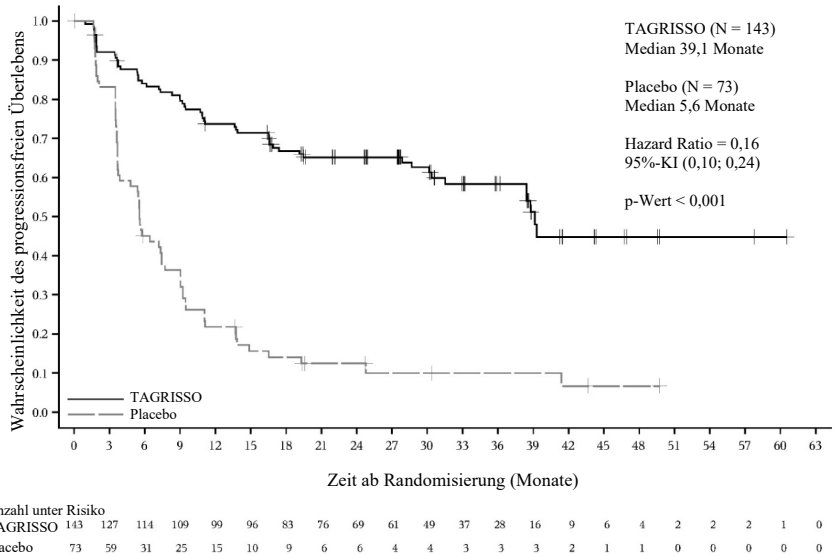
\+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse aus LAURA

Wirksamkeitsparameter	TAGRISSO (N = 143)	Placebo (N = 73)
Progressionsfreies Überleben[a]		
Anzahl Ereignisse (%)	57 (40)	63 (86)
Median PFS, Monate (95 %-KI)	39,1 (31,5; NC)	5,6 (3,7; 7,4)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,16 (0,10; 0,24); p < 0,001	
Gesamtüberleben		
Anzahl Todesfälle (%)	28 (20)	15 (21)
Median OS, Monate (95 %-KI)	54,0 (46,5; NC)	NC (42,1; NC)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,81 (0,42; 1,56); p = 0,530[a]	

HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, NC = nicht berechenbar (*Not Calculable*)
PFS-Ergebnisse gemäß BICR.
Mediane Dauer des Follow-up für PFS betrug bei allen Patienten 22,0 Monate im TAGRISSO-Arm und 5,6 Monate im Placebo-Arm.
[a] Adjustiert für eine Interimsanalyse (20 % Datenreife) war ein p-Wert < 0,000036 für eine statistische Signifikanz erforderlich.

Abbildung 5. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR in LAURA



\+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

Nicht vorbehandelte Patienten mit EGFR-mutationspositivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC

FLAURA – Monotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TAGRISSO bei der Behandlung von Patienten mit EGFR-mutationspositivem, lokal fortgeschrittenem, nicht für kurative Operation oder Strahlentherapie zugänglichem oder metastasiertem NSCLC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums erhalten hatten, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (FLAURA) nachgewiesen. Tumorgewebeproben der Patienten mussten eine der beiden häufigen EGFR-Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer EGFR-TKI-Sensitivität einhergehen (Ex19del oder L858R). Die Testung fand im Labor vor Ort oder im Zentrallabor statt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder auf TAGRISSO (n = 279, 80 mg einmal täglich oral) oder den EGFR-TKI-Vergleichsarm randomisiert (n = 277, 250 mg Gefitinib einmal täglich oral oder 150 mg Erlotinib einmal täglich oral). Die Randomisierung wurde nach EGFR-Mutationstyp (Ex19del oder L858R) und nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten, Nichtasiaten) stratifiziert. Die Patienten erhielten die Studientherapie bis zu einer Unverträglichkeit der Behandlung oder bis der Prüfarzt bestimmte, dass der Patient nicht mehr länger klinisch profitierte. Patienten im EGFR-TKI-Vergleichsarm konnten nach Krankheitsprogression auf unverblindetes TAGRISSO wechseln, sofern die Tumorproben den Nachweis einer T790M-Mutation erbrachten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das PFS gemäß Bewertung durch den Prüfarzt.

Die Gesamtpopulation der Studie wies bei der *Baseline* die folgenden demografischen und Krankheitseigenschaften auf: medianes Alter 64 Jahre (Spanne: 26 – 93 Jahre), ≥ 75 Jahre (14 %), Frauen (63 %), Weiße (36 %), Asiaten (62 %), nie geraucht (64 %). Alle Patienten wiesen einen WHO-*Performance*-Status von 0 oder 1 (100 %) auf. 36 % der Patienten hatten Knochenmetastasen, 35 % der Patienten hatten extrathorakale viszerale Metastasen und 21 % der Patienten hatten ZNS-Metastasen (identifiziert durch Abgleich von Unterlagen zur ZNS-Läsionsstelle bei der *Baseline*, Anamnese, und/oder vorherige Operationen und/oder vorherige Strahlentherapien bei ZNS-Metastasen).

TAGRISSO zeigte eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber dem EGFR-TKI-Vergleichsarm (Median 18,9 bzw. 10,2 Monate, HR = 0,46, 95 %-KI: 0,37; 0,57, p < 0,0001). Die Wirksamkeitsergebnisse aus FLAURA gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle 5 zusammengefasst, Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für PFS. Die finale Analyse des OS (58 % Datenreife) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung mit einer HR von 0,799 (95,05 %-KI: 0,641; 0,997) und eine klinisch relevante längere mediane Überlebenszeit bei Patienten, die auf TAGRISSO randomisiert wurden, verglichen mit dem EGFR-TKI-Vergleichsarm (Tabelle 5 und Abbildung 7). Nach jeweils 12, 18, 24 und 36 Monaten lebten mehr Patienten unter TAGRISSO (89 %, 81 %, 74 % bzw. 54 %) gegenüber Patienten im EGFR-TKI-Vergleichsarm (83 %, 71 %, 59 % bzw. 44 %). Die Analyse der Endpunkte, die nach der Progression erhoben wurden, zeigte, dass der PFS-Vorteil über die nachfolgenden Therapielinien erhalten blieb.

Siehe Tabelle 5, Abbildungen 6 und 7 auf Seite 12

Der Nutzen in Bezug auf das PFS unter TAGRISSO im Vergleich zum EGFR-TKI-Vergleichsarm war bei allen untersuchten vordefinierten Subgruppen konsistent, einschließlich ethnischer Zugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Raucheranamnese, Status in Bezug auf ZNS-Metastasen bei Studienbeginn und EGFR-Mutationstyp (Exon-19-Deletion oder L858R).

Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf ZNS-Metastasen in der FLAURA-Studie

Patienten mit ZNS-Metastasen, die für mindestens zwei Wochen nach Abschluss der definitiven Therapie und Steroidbehandlung keine Steroide benötigten und einen stabilen neurologischen Status aufwiesen, konnten in die FLAURA-Studie aufgenommen wer-

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse aus FLAURA gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt

Wirksamkeitsparameter	**TAGRISSO (N = 279)**	**EGFR-TKI-Vergleichsarm (Gefitinib oder Erlotinib) (N = 277)**
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (62 % Datenreife)	136 (49)	206 (74)
Median PFS, Monate (95 %-KI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,46 (0,37; 0,57); p < 0,0001	
Gesamtüberleben		
Anzahl Todesfälle (58 % Datenreife)	155 (56)	166 (60)
Median OS, Monate (95 %-KI)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
HR (95,05 %-KI); p-Wert	0,799 (0,641; 0,997); p = 0,0462[a]	
Objektive Ansprechrate*[b]		
Anzahl Responder (n), Ansprechrate (95 %-KI)	223 80 % (75; 85)	210 76 % (70; 81)
Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert	1,3 (0,9; 1,9); p = 0,2421	
Dauer des Ansprechens (DoR)*		
Median DoR, Monate (95 %-KI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Zweites PFS nach Beginn der ersten nachfolgenden Therapie (PFS2)		
Anzahl Patienten mit zweiter Progression (%)	73 (26)	106 (38)
Median PFS2, Monate (95 %-KI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,58 (0,44; 0,78); p = 0,0004	
Dauer von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Therapie oder Tod (TFST)		
Anzahl Patienten mit erster nachfolgender Therapie oder Tod (%)	115 (41)	175 (63)
Median TFST, Monate (95 %-KI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,51 (0,40; 0,64); p < 0,0001	
Dauer von der Randomisierung bis zur zweiten nachfolgenden Therapie oder Tod (TSST)		
Anzahl Patienten mit zweiter nachfolgender Therapie oder Tod (%)	75 (27)	110 (40)
Median TSST, Monate (95 %-KI)	NC (NC; NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,60 (0,45; 0,80); p = 0,0005	

HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, NC = nicht berechenbar (*Not Calculable*)

PFS-, ORR-, DoR- und PFS2-Ergebnisse basieren auf RECIST-Beurteilung durch den Prüfarzt.

* Basierend auf unbestätigtem Ansprechen.

Mediane Dauer des Follow-up: 15,0 Monate bei Patienten unter TAGRISSO und 9,7 Monate bei Patienten im EGFR-TKI-Vergleichsarm.

Mediane Dauer des Follow-up für Überleben: 35,8 Monate bei Patienten unter TAGRISSO und 27,0 Monate bei Patienten im EGFR-TKI-Vergleichsarm.

PFS-, ORR-, DoR-, PFS2-, TFST- und TSST-Ergebnisse beruhen auf dem DCO 12. Juni 2017. OS-Ergebnisse beruhen auf dem DCO 25. Juni 2019.

Eine HR < 1 ist zugunsten von TAGRISSO, eine *Odds Ratio* > 1 ist zugunsten von TAGRISSO.

[a] Adjustiert für eine Interimsanalyse (25 % Datenreife) war ein p-Wert < 0,0495 für eine statistische Signifikanz erforderlich.

[b] ORR-Ergebnisse gemäß BICR waren konsistent mit Ergebnissen der Beurteilung durch den Prüfarzt. ORR mittels BICR-Beurteilung betrug 78 % (95 %-KI: 73; 83) unter TAGRISSO und 70 % (95 %-KI: 65; 76) im EGFR-TKI-Vergleichsarm.

den. Bei 200 von 556 Patienten war bei der *Baseline* ein Hirnscan verfügbar. Eine verblindete unabhängige zentrale Bewertung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) der Scans ergab eine Subgruppe von 128/556 Patienten (23 %) mit ZNS-Metastasen. Die Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die Bewertung der Wirksamkeit im ZNS gemäß RECIST v1.1 in FLAURA zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des ZNS-PFS (HR = 0,48, 95 %-KI: 0,26; 0,86; p = 0,014).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 12

In FLAURA wurde eine vordefinierte PFS-Subgruppenanalyse auf der Grundlage des Status der ZNS-Metastasen (identifiziert durch Abgleich von Unterlagen zur ZNS-Läsionsstelle bei der *Baseline*, Anamnese, und/oder vorherige Operationen und/oder vorherige Strahlentherapien bei ZNS-Metastasen) beim Eintritt in die Studie durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich in Abbildung 8. Patienten im TAGRISSO-Arm zeigten unabhängig vom ZNS-Läsionsstatus beim Eintritt in die Studie einen überlegenen Nutzen in Bezug auf die Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten im EGFR-TKI-Vergleichsarm. Im TAGRISSO-Arm hatten weniger Patienten neue ZNS-Läsionen verglichen mit dem EGFR-TKI-Vergleichsarm (TAGRISSO 11/279 [3,9 %] im Vergleich zu EGFR-TKI-Vergleichsarm 34/277 [12,3 %]). In der Subgruppe von Patienten ohne ZNS-Läsionen bei der *Baseline* kam es im TAGRISSO-Arm zu einer geringeren Anzahl neuer ZNS-Läsionen als im EGFR-TKI-Vergleichsarm (7/226 [3,1 %] bzw. 15/214 [7,0 %]).

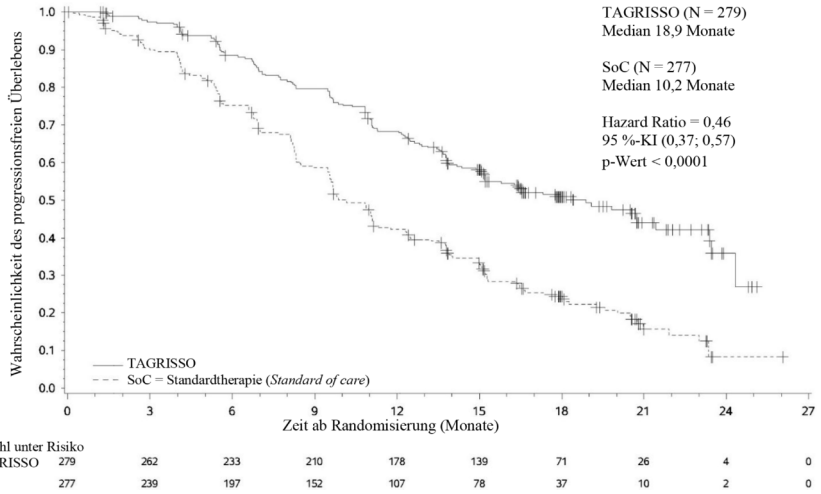
Siehe Abbildung 8 auf Seite 13

Ergebnisse aus Patientenbefragungen (Patient-reported outcomes)
Patientenberichte zu Symptomen und zur HRQL wurden elektronisch mittels EORTC QLQ-C30 und dessen Lungenkrebsmodul (EORTC QLQ-LC13) erhoben. Der LC13 wurde in den ersten 6 Wochen einmal wöchentlich und anschließend alle 3 Wochen sowohl vor als auch nach der Krankheitsprogression ausgegeben. Der C30 wurde alle 6 Wochen sowohl vor als auch nach der Progression erhoben. Bei der *Baseline* wurden keine Unterschiede in Bezug auf Patientenberichte zu Symptomen, Funktionsfähigkeit oder HRQL zwischen dem TAGRISSO- und dem EGFR-TKI-Vergleichsarm (Gefitinib oder Erlotinib) festgestellt. Die Rücklaufquote war in den ersten 9 Monaten insgesamt hoch (≥ 70 %) und ähnlich in beiden Armen.

Analyse der wichtigsten Lungenkrebssymptome

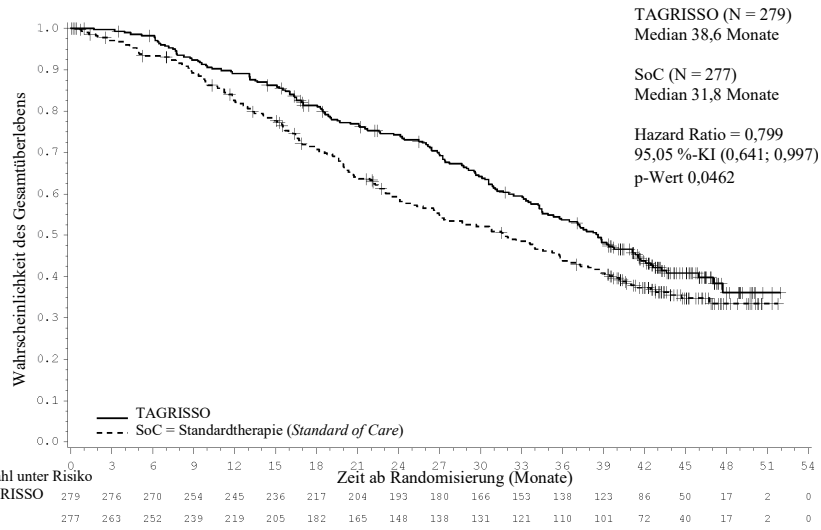
Von der *Baseline* bis Monat 9 erhobene Daten zeigten ähnliche Verbesserungen in der TAGRISSO- und EGFR-TKI-Vergleichsgruppe in Bezug auf die fünf vordefinierten primären PRO-Symptome (Husten, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Fatigue und Appetitverlust), wobei die Verbesserung des Hustens den festgelegten klinisch relevanten Grenzwert erreichte. Bis Monat 9 wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede (d. h. eine Differenz von ≥ 10 Punkten) in Bezug auf Patienten-berichtete Symptome zwischen TAGRISSO und der EGFR-TKI-Vergleichsgruppe festgestellt.

Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt in FLAURA



+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in FLAURA



+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

Tabelle 6. Wirksamkeit im ZNS gemäß BICR bei Patienten mit nachgewiesenen ZNS-Metastasen mittels eines Hirnscans bei der Baseline in FLAURA

Wirksamkeitsparameter	**TAGRISSO N = 61**	**EGFR-TKI-Vergleichsarm (Gefitinib oder Erlotinib) N = 67**
ZNS-progressionsfreies Überleben[a]		
Anzahl Ereignisse (%)	18 (30)	30 (45)
Median ZNS-PFS, Monate (95 %-KI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,48 (0,26; 0,86); p = 0,014	
Ohne Progression im ZNS und überlebend nach 6 Monaten (%) (95 %-KI)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
Ohne Progression im ZNS und überlebend nach 12 Monaten (%) (95 %-KI)	77 (62; 86)	56 (42; 68)

HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, NC = nicht berechenbar (*Not Calculable*)
Eine HR < 1 ist zugunsten von TAGRISSO, eine *Odds Ratio* > 1 ist zugunsten von TAGRISSO.
[a] ZNS-PFS bestimmt gemäß RECIST v1.1 durch ZNS-BICR (messbare und nicht messbare ZNS-Läsionen bei der *Baseline* durch BICR), n = 61 für TAGRISSO und n = 67 für EGFR-TKI-Vergleichsarm; unbestätigtes Ansprechen.

HRQL und Untersuchung der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit

Beide Gruppen berichteten über ähnliche Verbesserungen in den meisten Kategorien für die Funktionsfähigkeit und den allgemeinen Gesundheitsstatus/HRQL. Dies kann als Hinweis auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten insgesamt gewertet werden. Bis Monat 9 wurde in Bezug auf die Funktionsfähigkeit oder HRQL kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen der TAGRISSO- und der EGFR-TKI-Vergleichsgruppe festgestellt.

FLAURA2 – Kombinationstherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für die Behandlung von Patienten mit EGFR-mutationspositivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums erhalten hatten, wurde in einer randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie (FLAURA2) nachgewiesen. Tumorgewebeproben der Patienten mussten eine der beiden häufigen EGFR-Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer EGFR-TKI-Sensitivität einhergehen (Ex19del oder L858R). Die Testung fand im Labor vor Ort oder im Zentrallabor statt.

Die Patienten wurden auf einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert (1:1):

- TAGRISSO (80 mg) oral einmal täglich mit Pemetrexed (500 mg/m^2) sowie nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Cisplatin (75 mg/m^2) oder Carboplatin (AUC5) intravenös an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für 4 Zyklen, gefolgt von TAGRISSO (80 mg) oral einmal täglich und Pemetrexed (500 mg/m^2) intravenös alle 3 Wochen (n = 279)
- TAGRISSO (80 mg) oral einmal täglich (n = 278)

Die Randomisierung wurde nach ethnischer Zugehörigkeit (Chinesen/Asiaten, Nichtchinesen/Asiaten oder Nichtasiaten), WHO-*Performance*-Status (0 oder 1) und nach der Methode zur Gewebeuntersuchung (zentral oder lokal) stratifiziert. Die Patienten erhielten die Studientherapie bis zu einer Unverträglichkeit der Behandlung oder bis der Prüfarzt bestimmte, dass kein klinischer Nutzen mehr für den Patienten vorhanden war.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das PFS, beurteilt vom Prüfarzt gemäß RECIST 1.1. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das OS.

Die Gesamtpopulation der Studie wies bei der *Baseline* die folgenden demografischen und krankheitsbezogenen Eigenschaften auf: medianes Alter 61 Jahre (Spanne 26 – 85 Jahre), ≥ 75 Jahre (8 %), Frauen (61 %), Asiaten (64 %), Weiße (28 %), nie geraucht (66 %). WHO-*Performance*-Status bei der *Baseline* war 0 (37 %) oder 1 (63 %); 98,7 % hatten vorwiegend eine Adenokarzinom-Histologie. Von den Patienten mit metastasierter Erkrankung hatten 49 % Knochenmetastasen, 53 % hatten extrathorakale Metastasen und 20 % hatten Lebermetastasen. Einundvierzig Prozent (41 %) der Patienten hatten ZNS-Metastasen (identifiziert durch den Prüfarzt basierend auf der ZNS-Läsionsstelle bei der *Baseline*, Anamnese und/oder vorheriger Operation und/oder vorheriger Strahlentherapie bei ZNS-Metastasen). Im Hinblick auf den EGFR-Mutationsstatus des Tumors bei der Randomisierung handelte es sich bei 60,5 % um Exon-19-Deletionen und bei 38,2 % um Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; 0,7 % der Patienten hatten Tumoren mit sowohl Exon-19-Deletionen als auch Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber der TAGRISSO-Monotherapie. Der PFS-Vorteil war über alle analysierten Subgruppen konsistent. Die finale OS-Analyse zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die auf TAGRISSO mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie randomisiert wurden, verglichen mit der TAGRISSO-Monotherapie.

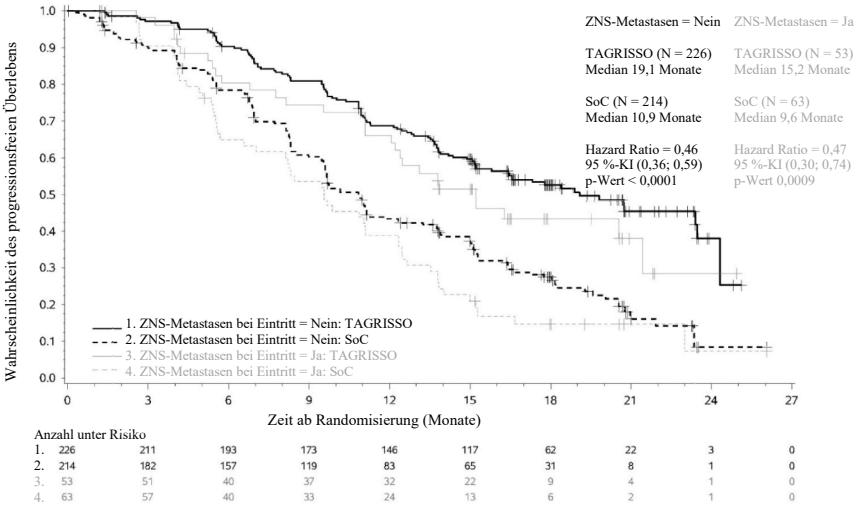
Die Wirksamkeitsergebnisse aus FLAURA2 gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 9 gezeigt und die Kaplan-Meier-Kurve für das OS ist in Abbildung 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 und Abbildungen 9 und 10 auf Seite 14

Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf ZNS-Metastasen in der FLAURA2-Studie

Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen, die keine Steroide benötigten und

Abbildung 8. Gesamt-PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach ZNS-Metastasen-Status beim Eintritt in die Studie; Kaplan-Meier-Kurve (*Full Analysis Set*) in FLAURA



+ zensierte Patienten.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse aus FLAURA2 gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt

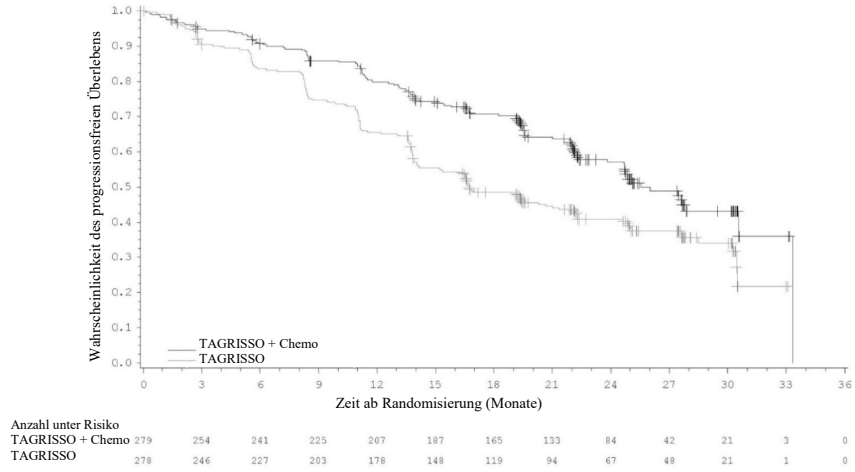
Wirksamkeitsparameter	TAGRISSO mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (N = 279)	TAGRISSO (N = 278)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	120 (43)	166 (60)
Median PFS, Monate (95 %-KI)[a]	25,5 (24,7; NC)	16,7 (14,1; 21,3)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,62 (0,49; 0,79); p < 0,0001	
Gesamtüberleben		
Anzahl Todesfälle (%)	144 (52)	171 (62)
Median OS, Monate (95 %-KI)	47,5 (41,0; NC)	37,6 (33,2; 43,2)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0202[b]	

HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, NC = nicht berechenbar (*Not Calculable*)
PFS-Ergebnisse basieren auf der RECIST-Beurteilung durch den Prüfarzt.
Mediane Dauer des Follow-up für PFS betrug bei allen Patienten 19,5 Monate im Arm TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie und 16,5 Monate im TAGRISSO-Monotherapie-Arm.
PFS-Ergebnisse beruhen auf dem DCO 03. April 2023 (51 % Datenreife). OS-Ergebnisse beruhen auf dem DCO 12. Juni 2025 (57 % Datenreife).

[a] PFS-Ergebnisse gemäß BICR waren konsistent mit Ergebnissen der Beurteilung durch den Prüfarzt.

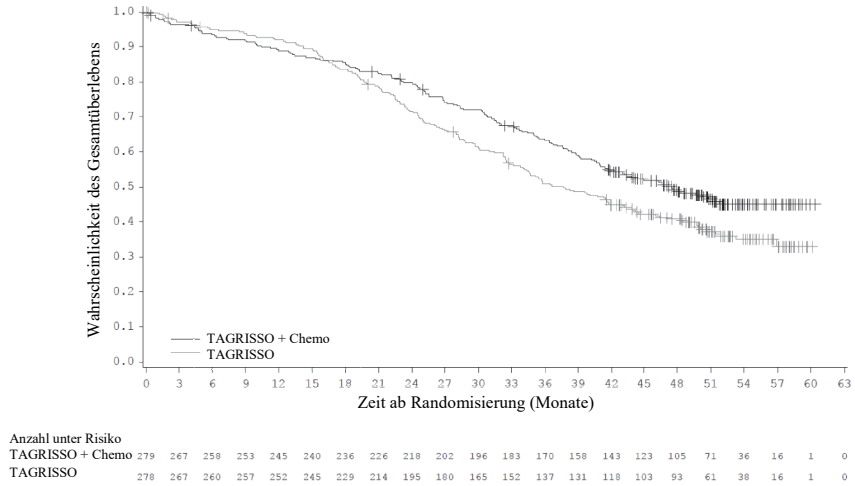
[b] Unter Berücksichtigung der Interimsanalysen war für die finale OS-Analyse ein p-Wert < 0,04953 erforderlich, um statistische Signifikanz zu erreichen.

Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens gemäß Beurteilung des Prüfarztes in FLAURA2



+ zensierte Patienten.
Chemo = Pemetrexed und platinhaltige Chemotherapie.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in FLAURA2



+ zensierte Patienten.
Chemo = Pemetrexed und platinhaltige Chemotherapie.
Die Zahlen unten in der Abbildung stehen für Patienten mit bestehendem Risiko.

für mindestens zwei Wochen nach Abschluss der definitiven Therapie und Steroidbehandlung einen stabilen neurologischen Status aufwiesen, konnten in die FLAURA2-Studie aufgenommen werden. Bei allen Patienten war bei der *Baseline* ein Hirnscan verfügbar. Die BICR-Beurteilung der Scans gemäß modifiziertem RECIST ergab eine Subgruppe von 222/557 (40 %) Patienten mit messbaren und/oder nicht messbaren ZNS-Läsionen (cFAS-Subgruppe) sowie eine weitere Subgruppe von 78/557 (14 %) Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen (cEFR-Subgruppe). Basierend auf einer exploratorischen Analyse betrug die ZNS-Ansprechrate in beiden Behandlungsarmen > 65 %, wobei die vollständige Ansprechrate im Arm TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie höher war (59,3 % der Patienten) als im TAGRISSO-Monotherapie-Arm (43,3 % der Patienten). Die mediane DoR wurde im Arm TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie nicht erreicht und betrug im TAGRISSO-Monotherapie-Arm 26,2 Monate. In der cEFR-Subgruppe hatten 47,5 % der Patienten im Arm TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ein vollständiges ZNS-Ansprechen im Vergleich zu 15,8 % der Patienten im TAGRISSO-Monotherapie-Arm.

Vorbehandelte T790M-positive NSCLC-Patienten in AURA3

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TAGRISSO für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem T790M-NSCLC mit Krankheitsprogression während oder nach einer EGFR-TKI-Therapie wurde in einer randomisierten, unverblindeten, aktiv kontrollierten Phase-3-Studie (AURA3) nachgewiesen. Alle Patienten mussten ein EGFR-T790M-mutationspositives NSCLC aufweisen, das vor der Randomisierung mittels des Cobas-EGFR-Mutationstests in einem Zentrallabor nachgewiesen wurde. Der T790M-Mutationsstatus wurde ebenfalls unter Verwendung von ctDNA bestimmt, die während des Screenings aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das PFS gemäß Bewertung durch den Prüfarzt. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren ORR, DoR und OS gemäß Bewertung durch den Prüfarzt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (TAGRISSO: platinhaltige Kombinationschemotherapie) auf eine Behandlung mit TAGRISSO (n = 279) oder mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (n = 140) randomisiert. Die Randomisierung wurde nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten, Nichtasiaten) stratifiziert. Die Patienten im TAGRISSO-Arm erhielten 80 mg TAGRISSO einmal täglich oral bis zu einer Unverträglichkeit der Behandlung oder bis der Prüfarzt bestimmte, dass kein klinischer Nutzen mehr für den Patienten vorhanden war. Die Chemotherapie bestand aus 500 mg/m^2 Pemetrexed mit Carboplatin AUC5 oder 500 mg/m^2 Pemetrexed mit Cisplatin 75 mg/m^2 an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für bis zu 6 Zyklen. Patienten ohne Krankheitsprogression nach vier Zyklen der platinhaltigen Chemotherapie konnten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen (500 mg/m^2 Pemetrexed an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus). Probanden im Chemotherapie-Arm mit objektiver radiologischer Krankheitsprogression (Beurteilung durch den Prüfarzt sowie Bestätigung durch eine unabhängige zentrale Bildgebungsprüfung) erhielten die Möglichkeit, eine Therapie mit TAGRISSO zu beginnen.

Die Gesamtpopulation der Studie wies bei der *Baseline* die folgenden demografischen und Krankheitseigenschaften auf: mittleres Alter 62 Jahre, ≥ 75 Jahre (15 %), Frauen (64 %), Weiße (32 %), Asiaten (65 %), nie geraucht (68 %), WHO-Performance-Status 0 oder 1 (100 %). 54 % der Patienten hatten extrathorakale viszerale Metastasen, einschließlich 34 % mit ZNS-Metastasen (identifiziert durch Abgleich von Unterlagen zur ZNS-Läsionsstelle bei der *Baseline*, Anamnese, und/oder vorherige Operationen und/oder vorherige Strahlentherapien bei ZNS-Metastasen) und 23 % mit Lebermetastasen. 42 % der Patienten hatten Knochenmetastasen.

In AURA3 zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei den mit TAGRISSO behandelten Patienten im Vergleich zur Chemotherapie. Die Wirksamkeitsergebnisse aus AURA3 gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle 8 zusammengefasst und Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für PFS. In der finalen OS-Analyse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Siehe Tabelle 8 und Abbildung 11 auf Seite 15

Eine Sensitivitätsanalyse des PFS erfolgte mittels BICR-Beurteilung und zeigte ein medianes PFS von 11,0 Monaten unter TAGRISSO im Vergleich zu 4,2 Monaten unter der Chemotherapie. Diese Analyse zeigte einen zur Prüfarztbeurteilung konsistenten Behandlungseffekt (HR 0,28; 95 %-KI: 0,20, 0,38).

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse aus AURA3 gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt

Wirksamkeitsparameter	TAGRISSO (N = 279)	Chemotherapie (Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin) (N = 140)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (% Datenreife)	140 (50)	110 (79)
Median PFS, Monate (95 %-KI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,30 (0,23; 0,41); p < 0,001	
Gesamtüberleben (OS)[a]		
Anzahl Todesfälle (% Datenreife)	188 (67,4)	93 (66,4)
Median OS, Monate (95 %-KI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56 %-KI); p-Wert	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
Objektive Ansprechrate[b]		
Anzahl Responder, Ansprechrate (95 %-KI)	197 71 % (65; 76)	44 31 % (24; 40)
Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert	5,4 (3,5; 8,5); p < 0,001	
Dauer des Ansprechens (DoR)[b]		
Median DoR, Monate (95 %-KI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

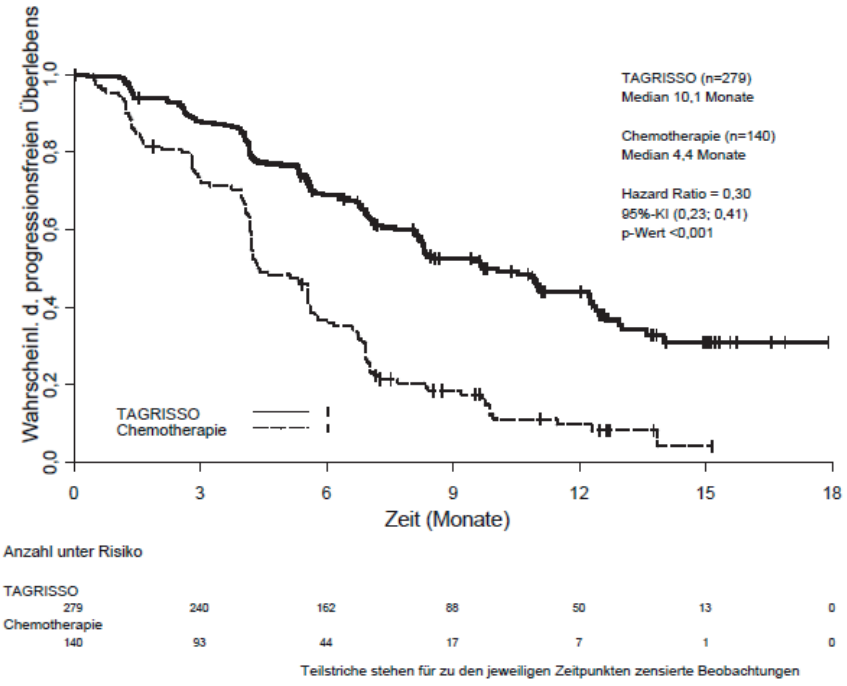
HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall; NC = nicht berechenbar (*non-calculable*); OS = *Overall Survival*

Alle Wirksamkeitsergebnisse basierend auf RECIST-Beurteilung durch den Prüfarzt.

[a] Die finale Analyse zum OS wurde bei 67 % Datenreife durchgeführt. Das KI für die HR wurde für vorherige Interimsanalysen adjustiert. Die OS-Analyse wurde nicht um potenziell verzerrende Effekte durch *Crossover* adjustiert (99 [71 %] Patienten des Chemotherapie-Arms erhielten eine Folgetherapie mit Osimertinib).

[b] ORR- und DoR-Ergebnisse gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt waren konsistent mit den mittels BICR-Beurteilung berichteten Ergebnissen; ORR mittels BICR-Beurteilung betrug 64,9 % [95 %-KI: 59,0; 70,5] unter Osimertinib-Therapie und 34,3 % [95 %-KI: 25,6; 42,8] unter Chemotherapie; DoR mittels BICR-Beurteilung betrug 11,2 Monate (95 %-KI: 8,3; NC) unter Osimertinib-Therapie und 3,1 Monate (95 %-KI: 2,9; 4,3) unter Chemotherapie.

Abbildung 11. Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß Beurteilung des Prüfarztes in AURA3



Klinisch bedeutsame Verbesserungen des PFS mit einem HR < 0,50 zugunsten von Patienten unter Behandlung mit TAGRISSO im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit Chemotherapie wurden konsistent in allen vordefinierten Subgruppenanalysen beobachtet, einschließlich ethnischer Zugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Raucheranamnese und EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion und L858R).

Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf ZNS-Metastasen in der Studie AURA3

Patienten mit asymptomatischen stabilen Gehirnmetastasen, die für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung keine Steroide benötigten, waren geeignet, um für die Studie randomisiert zu werden. Die BICR-Beurteilung der Wirksamkeit im ZNS gemäß RECIST v1.1 in der Subgruppe mit 116/419 (28 %) Patienten mit Nachweis von ZNS-Metastasen mittels eines Hirnscans bei der *Baseline* sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 16

In AURA3 wurde eine vordefinierte PFS-Subgruppenanalyse auf der Grundlage des Status der ZNS-Metastasen beim Eintritt in die Studie durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich in Abbildung 12.

Siehe Abbildung 12 auf Seite 16

In AURA3 wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten unter TAGRISSO im Vergleich zu Patienten unter Chemotherapie gezeigt, unabhängig vom ZNS-Metastasen-Status beim Eintritt in die Studie.

Ergebnisse aus Patientenbefragungen (Patient-reported outcomes)

Patientenberichte zu Symptomen und zur HRQL wurden elektronisch mittels EORTC QLQ-C30 und dessen Lungenkrebsmodul (EORTC QLQ-LC13) erhoben. Der LC13 wurde in den ersten 6 Wochen einmal wöchentlich und anschließend alle 3 Wochen sowohl vor als auch nach der Krankheitsprogression ausgefüllt. Der C30 wurde alle 6 Wochen sowohl vor als auch nach der Progression erhoben.

Analyse der wichtigsten Lungenkrebssymptome

TAGRISSO verbesserte die Patienten-berichteten Lungenkrebssymptome im Vergleich zur Chemotherapie: Es zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung gegenüber der *Baseline* im Vergleich zur Chemotherapie während des gesamten Zeitraums ab Randomisierung für 6 Monate. Dies galt für die 5 vordefinierten primären Patienten-berichteten (PRO)-Symptome wie in Tabelle 10 gezeigt (Appetitverlust, Husten, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe und Fatigue).

Siehe Tabelle 10 auf Seite 17

HRQL und Untersuchung der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit

Bei mit TAGRISSO behandelten Patienten bestand eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinisch bedeutsamen Verbesserung um ≥ 10 Punkte in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitsstatus sowie die körperliche Funktionsfähig-

Tabelle 9. Wirksamkeit im ZNS gemäß BICR bei Patienten mit nachgewiesenen ZNS-Metastasen mittels eines Hirnscans bei der *Baseline* in AURA3

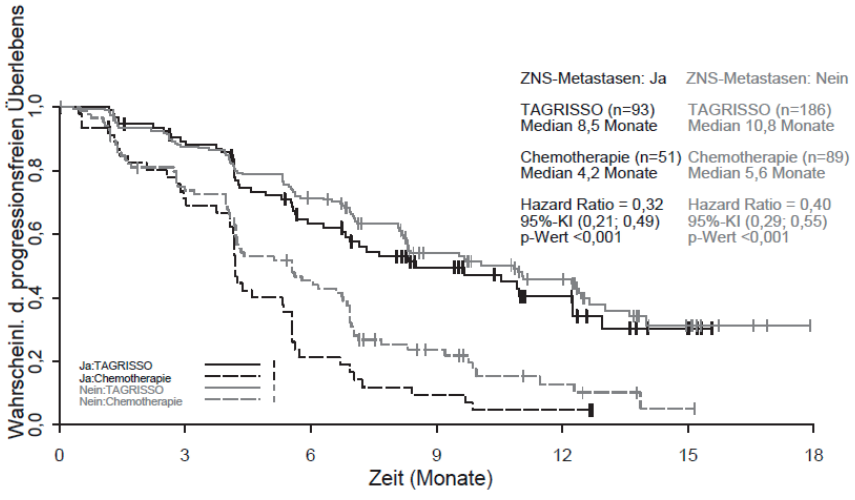
Wirksamkeitsparameter	TAGRISSO	Chemotherapie (Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin)
Objektive Ansprechrate im ZNS[a]		
ZNS-Ansprechrate % (n/N) (95 %-KI)	70 % (21/30) (51; 85)	31 % (5/16) (11 %; 59 %)
Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert	5,1 (1,4; 21); p = 0,015	
Dauer des Ansprechens im ZNS[b]		
Median ZNS-DoR, Monate (95 %-KI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Kontrollrate der ZNS-Erkrankung		
Krankheits-Kontrollrate bei ZNS-Erkrankung % (n/N) (95 %-KI)	87 % (65/75) (77; 93)	68 % (28/41) (52; 82)
Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert	3 (1,2; 7,9); p = 0,021	
Progressionsfreies Überleben bei ZNS-Erkrankung[c]	N = 75	N = 41
Anzahl Ereignisse (% Datenreife)	19 (25)	16 (39)
Median ZNS-PFS, Monate (95 %-KI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,32 (0,15; 0,69); p = 0,004	

[a] Objektive Ansprechrate im ZNS und Dauer des Ansprechens, bestimmt gemäß RECIST v1.1 durch ZNS-BICR in der für das Ansprechen evaluierbaren Population (messbare ZNS-Läsionen bei der *Baseline* durch BICR), n = 30 für TAGRISSO und n = 16 für Chemotherapie.

[b] Ausschließlich basierend auf Patienten mit einem Ansprechen; DoR ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen) bis zur Krankheitsprogression oder Tod; DCR definiert als Anteil Patienten mit Ansprechen (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen) oder stabilem Krankheitsbild ≥ 6 Wochen).

[c] ZNS-progressionsfreies Überleben, bestimmt gemäß RECIST v1.1 durch ZNS-BICR in der *Full-Analysis-Set*-Population (messbare und nicht messbare ZNS-Läsionen bei der *Baseline* durch BICR), n = 75 für TAGRISSO und n = 41 für Chemotherapie.
Eine HR < 1 ist zugunsten von TAGRISSO.

Abbildung 12. Gesamt-PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach ZNS-Metastasen-Status beim Eintritt in die Studie; Kaplan-Meier-Kurve (*Full Analysis Set*) in AURA3



keit im Fragebogen EORTC-C30 im Vergleich zur Chemotherapie. Während des Studienzeitraums betrug das *Odds Ratio* (OR) für den allgemeinen Gesundheitsstatus: 2,11; (95 %-KI: 1,24; 3,67, p = 0,007); OR für die körperliche Funktionsfähigkeit 2,79 (95 %-KI: 1,50; 5,46, p = 0,002).

Vorbehandelte T790M-positive NSCLC-Patienten in AURAex und AURA2

Zwei einarmige, unverblindete klinische Studien, AURAex (Phase-2-Extensionskohorte, (n = 201)) und AURA2 (n = 210) wurden mit Patienten mit EGFR-T790M-mutationspositivem Lungenkrebs durchgeführt, die während einer oder mehrerer vorhergehender systemischer Therapie(n), darunter ein EGFR-TKI, progredient waren. Alle Patienten mussten ein EGFR-T790M-mutationspositives NSCLC aufweisen, das vor der Behandlung mittels des Cobas-EGFR-Mutationstests in einem Zentrallabor nachgewiesen wurde. Der T790M-Mutationsstatus wurde auch retrospektiv unter Verwendung von ctDNA bestimmt, die während des Screenings aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Alle Patienten erhielten TAGRISSO in einer Dosis von 80 mg einmal täglich. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt dieser beiden Studien war die ORR gemäß RECIST v1.1 nach Auswertung mittels BICR-Beurteilung. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen DoR und PFS ein.

Die Charakteristika der Gesamt-Studienpopulation bei Studienbeginn (AURAex und AURA2) lauteten wie folgt: medianes Alter 63 Jahre, 13 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt, Frauen (68 %), Weiße (36 %), Asiaten (60 %). Alle Patienten hatten zuvor mindestens eine Therapielinie erhalten. 31 % (N = 129) hatten bereits 1 vorangegangene Therapielinie erhalten (nur EGFR-TKI-Therapie), 69 % (N = 282) waren mit 2 oder mehr vorangegangene Therapielinien behandelt worden. 72 % der Patienten hatten nie geraucht, 100 % der Patienten wiesen einen WHO-*Performance*-Status von 0 oder 1 auf. 59 % der Patienten hatten extrathorakale viszerale Metastasen, einschließlich 39 % mit ZNS-Metastasen (identifiziert durch Abgleich von Unterlagen zur ZNS-Läsionsstelle bei der *Baseline*, Anamnese, und/oder vorherige Operationen und/oder vorherige Strahlentherapien bei ZNS-Metastasen) und 29 % mit Lebermetastasen. 47 % der Patienten hatten Knochenmetastasen. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung für PFS betrug 12,6 Monate.

Bei den 411 vorbehandelten EGFR-T790M-mutationspositiven Patienten wurde durch BICR eine Gesamt-ORR von 66 % (95 %-KI: 61; 71) gemessen. Bei Patienten mit einem durch BICR bestätigen Ansprechen betrug die mediane DoR 12,5 Monate (95 %-KI: 11,1; NE). Die ORR durch BICR in AURAex betrug 62 % (95 %-KI: 55; 68) sowie 70 % (95 %-KI: 63; 77) in AURA2. Der Medianwert des PFS betrug 11,0 Monate (95 %-KI: 9,6; 12,4).

Objektive Ansprechraten von über 50 % wurden durch BICR bei allen vordefinierten Subgruppen festgestellt, die analysiert wurden, einschließlich der Subgruppen nach Therapielinie, ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Region.

In der für das Ansprechen beurteilbaren Population wurde ein Ansprechen bei 85 % (223/262) zum Zeitpunkt der ersten Tumoruntersuchung per Bildgebung (6 Wochen) und bei 94 % (247/262) zum Zeitpunkt der zweiten Tumoruntersuchung per Bildgebung (12 Wochen) dokumentiert.

Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf ZNS-Metastasen in Studien der Phase 2 (AURAex und AURA2)

Eine BICR-Beurteilung der Wirksamkeit im ZNS gemäß RECIST v 1.1 wurde in einer Subgruppe von 50 (von 411) Patienten durchgeführt, bei denen in einem Hirnscan bei der *Baseline* messbare ZNS-Metastasen festgestellt wurden. Eine ORR im ZNS von 54 % (27/50 Patienten; 95 %-KI: 39,3; 68,2) wurde festgestellt, wobei es sich bei 12 % um ein komplettes Ansprechen handelte.

Klinische Studien mit Patienten mit *de novo* EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 10. Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (*Mixed Model Repeated Measures*) – wichtigste Lungenkrebssymptome – mittlere Veränderung gegenüber der *Baseline* bei TAGRISSO-Patienten im Vergleich zur Chemotherapie

	Appetitverlust		Husten		Schmerzen in der Brust		Dyspnoe		Fatigue	
Arme	TAGRISSO (279)	Chemo-therapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemo-therapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemo-therapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemo-therapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemo-therapie (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Korr. Mittelwert	–5,51	2,73	–12,22	–6,69	–5,15	0,22	–5,61	1,48	–5,68	4,71
Geschätzte Differenz (95 %-KI)	–8,24 (–12,88; 3,60)		–5,53 (–8,89; –2,17)		–5,36 (–8,20; –2,53)		–7,09 (–9,86; –4,33)		–10,39 (–14,55; –6,23)	
p-Wert	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Korrigierter Mittelwert und geschätzte Differenz aus der MMRM-Analyse (*Mixed Model Repeated Measures*). Das Modell umfasste Patient, Behandlung, Termin, Verhältnis zwischen Behandlung und Termin, Symptom-Score bei der *Baseline,* Verhältnis zwischen Symptom-Score bei der *Baseline* und Termin und verwendete eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TAGRISSO eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Parameter von Osimertinib wurden bei gesunden Probanden und NSCLC-Patienten beschrieben. Auf der Grundlage der pharmakokinetischen Populationsanalyse beträgt die apparente Plasmaclearance von Osimertinib 14,3 l/h, das apparente Verteilungsvolumen 918 l und die terminale Halbwertszeit etwa 44 Stunden. Die Pharmakokinetik ist bei Patienten, die mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden, vergleichbar mit der von Patienten, die mit Osimertinib als Monotherapie behandelt wurden. Die AUC und C_{max} erhöhten sich proportional zur Dosis im Bereich von 20 bis 240 mg. Eine einmal tägliche Gabe von Osimertinib führt zu einer etwa 3-fachen Anreicherung bis zur *Steady-state*-Exposition, die nach 15 Tagesdosen erreicht wird. *Im Steady state* bleibt während eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls die Konzentration im zirkulierenden Plasma typischerweise 1,6-fach angereichert.

Resorption

Nach oraler Gabe von TAGRISSO wurden maximale Osimertinib-Plasmakonzentrationen nach einer medianen (min – max) t_{max} von 6 (3 – 24) Stunden erreicht. Bei manchen Patienten wurden in den ersten 24 Stunden mehrere Spitzenkonzentrationen beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit von TAGRISSO beträgt 70 % (90 %-KI 67; 73). Auf Grundlage einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten, die 80 mg erhielten, verändert Nahrung die Bioverfügbarkeit von Osimertinib nicht in klinisch bedeutsamem Maße (Anstieg der AUC um 6 % [90 %-KI –5; 19] und Reduzierung der C_{max} um 7 % [90 %-KI –19; 6]). In einer Studie mit gesunden Probanden, die eine 80-mg-Tablette erhielten und bei denen der pH-Wert im Magen durch die Gabe von Omeprazol über 5 Tage erhöht war, wurden keine Auswirkungen auf die Osimertinib-Exposition festgestellt (Erhöhung der AUC und der C_{max} um 7 % bzw. 2 %). Das 90 %-KI für die Expositionsrate blieb innerhalb der 80 – 125 %-Grenze.

Verteilung

Eine populationsbasierte Schätzung des mittleren Verteilungsvolumens von Osimertinib im *Steady state* (V_{ss}/F) beträgt 918 l, was auf eine ausgedehnte Verteilung ins Gewebe hindeutet. *In vitro* beträgt die Plasmaproteinbindung von Osimertinib 94,7 % (5,3 % frei). Es wurde außerdem festgestellt, dass sich Osimertinib kovalent an Proteine im Plasma von Ratten und Menschen, humanes Serumalbumin und Hepatozyten bei Ratten und Menschen bindet.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigen, dass Osimertinib vorwiegend über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert wird. Mit den derzeit verfügbaren Daten können alternative Stoffwechselwege jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Basierend auf *In-vitro*-Studien wurden anschließend 2 pharmakologisch aktive Metaboliten (AZ7550 und AZ5104) im Plasma von präklinischen Spezies und nach oraler Gabe von Osimertinib im Plasma vom Menschen nachgewiesen. AZ7550 zeigte ein ähnliches pharmakologisches Profil wie TAGRISSO, während AZ5104 sowohl bei mutiertem EGFR als auch bei Wildtyp-EGFR eine größere Wirksamkeit zeigte. Beide Metaboliten traten nach der Gabe von TAGRISSO langsam im Plasma der Patienten auf. Die mediane (min – max) t_{max} betrug jeweils 24 (4 – 72) bzw. 24 (6 – 72) Stunden. Im menschlichen Plasma waren die Muttersubstanz Osimertinib für 0,8 % und die beiden Metaboliten für jeweils 0,08 % und 0,07 % der gesamten Radioaktivität verantwortlich. Der Großteil der Radioaktivität wurde kovalent an Plasmaproteine gebunden. Das geometrische Mittel der Exposition von AZ5104 und AZ7550, basierend auf der AUC, betrug jeweils etwa 10 % der Exposition von Osimertinib im *Steady state*.

Der hauptsächliche Abbauweg von Osimertinib war Oxidation und Dealkylierung. In gepoolten menschlichen Urin- und Stuhlproben wurden mindestens 12 Komponenten nachgewiesen. 5 Komponenten machten > 1 % der Dosis aus, von denen jeweils etwa 1,9; 6,6 und 2,7 % der Dosis auf unverändertes Osimertinib, AZ5104 und AZ7550 entfielen und jeweils 1,5 % bzw. 1,9 % auf ein Cysteinyladdukt (M21) und einen unbekannten Metaboliten (M25).

In *In-vitro*-Studien wurde nachgewiesen, dass Osimertinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4/5, nicht aber von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 2E1 ist. Gemäß den Ergebnissen aus *In-vitro*-Studien ist Osimertinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von UGT1A1 und UGT2B7 in der Leber. Eine intestinale Inhibierung von UGT1A1 ist möglich, aber die klinischen Auswirkungen sind unbekannt.

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis mit 20 mg wurden 67,8 % der Dosis über die Fäzes ausgeschieden (1,2 % als Muttersubstanz), während 14,2 % der verabreichten Dosis (0,8 % als Muttersubstanz) nach 84-tägiger Probenahme im Urin nachgewiesen wurden. Unverändertes Osimertinib machte etwa 2 % der Ausscheidungen aus, davon 0,8 % im Urin und 1,2 % in den Fäzes.

Wechselwirkungen mit Transportproteinen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib kein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3 ist. *In vitro* inhibiert Osimertinib in klinisch relevanten Konzentrationen nicht OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 und MATE2K.

Gemäß *In-vitro*-Studien ist Osimertinib ein Substrat des P-gp und des BCRP, aber in klinischen Dosen sind klinisch relevante Interaktionen unwahrscheinlich. Gemäß *In-vitro*-Daten ist Osimertinib ein Inhibitor des BCRP und des P-gp (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Datenanalyse (n = 1367) wurden keine klinisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der erwarteten *Steady-state*-Konzentration (AUC_{ss}) einerseits und dem Alter (Bereich: 25 bis 91 Jahre), dem Geschlecht (65 % Frauen), der ethnischen Zugehörigkeit (darunter Weiße, Asiaten, Japaner, Chinesen und nichtasiatische, nichtweiße Patienten),

Therapielinie und dem Raucherstatus (n = 34 aktive Raucher, n = 419 ehemalige Raucher) des Patienten andererseits festgestellt. Die populationsbezogene PK-Analyse ließ darauf schließen, dass das Körpergewicht eine signifikante Kovariate darstellt mit einer unter 20%igen Veränderung der Osimertinib-AUC_{ss}, die über einen Körpergewichtsbereich von 88 kg bzw. 43 kg erwartet wird (95 %- bis 5 %-Quantile) im Vergleich zur AUC_{ss} bei dem medianen Körpergewicht von 61 kg. Unter Beachtung der Extreme beim Körpergewicht, von < 43 kg bis > 88 kg, lagen die Anteile des Metaboliten AZ5104 im Bereich von 11,8 % bis 9,6 %, während diese für AZ7550 von 12,8 % bis 8,1 % reichten. Basierend auf einer populationsbezogenen PK-Analyse wurde Serumalbumin als signifikante Kovariate identifiziert mit einer < 30%igen Veränderung der Osimertinib-AUC_{ss}, die über einen Albuminbereich von 29 bis 46 g/l erwartet wird (95 %- bis 5 %-Quantile) im Vergleich zur AUC_{ss} bei dem medianen *Baseline*-Albumin von 39 g/l. Diese Änderungen der Exposition aufgrund des Körpergewichts oder *Baseline*-Albumins werden nicht als klinisch relevant angesehen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Osimertinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. In einer klinischen Studie kam es bei Patienten mit verschiedenen Typen fortgeschrittener solider Tumore und leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A; Mittelwert=5,3; n = 7) oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B; Mittelwert=8,2; n = 5) nach einer Einzeldosis von 80 mg TAGRISSO nicht zu einer erhöhten Exposition im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 10). Das geometrische Mittel des Anteils (90 %-KI) der AUC und der C_{max} von Osimertinib betrug 63,3 % (47,3; 84,5) bzw. 51,4 % (36,6; 72,3) bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und 68,4 % (49,6; 94,2) bzw. 60,7 % (41,6; 88,6) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion; für den Metaboliten AZ5104 betrugen AUC bzw. C_{max} 66,5 % (43,4; 101,9) bzw. 66,3 % (45,3; 96,9) bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und 50,9 % (31,7; 81,6) bzw. 44,0 % (28,9; 67,1) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion, verglichen mit der Exposition bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen Leberfunktionsmarkern (ALT, AST, Bilirubin) und Osimertinib-Exposition. Es zeigte sich, dass das Serumalbumin als Marker für eine eingeschränkte Leberfunktion einen Einfluss auf die PK von Osimertinib hat. Aus den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST- oder ALT-Werten > 2,5-fach der Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) oder > 5,0-fach des ULN aufgrund einer zugrundeliegenden Malignität oder mit Gesamtbilirubinwerten > 1,5-fach des ULN ausgeschlossen. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse von 134 Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion, 8 Patienten mit mittlerer Einschränkung der Leberfunktion und 1.216 Patienten mit normaler Leberfunktion waren die Osimertinib-Expositionen ähnlich. Es liegen keine Daten über Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer klinischen Studie zeigten Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15 bis unter 30 ml/min; n = 7) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl größer oder gleich 90 ml/min; n = 8) nach einer oralen Einzeldosis von 80 mg TAGRISSO eine 1,85-fache Erhöhung der AUC (90 %-KI: 0,94; 3,64) und eine 1,19-fache Erhöhung des C_{max} (90 %-KI: 0,69; 2,07). Außerdem zeigte eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse mit 593 Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 60 bis unter 90 ml/min), 254 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30 bis unter 60 ml/min), 5 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15 bis unter 30 ml/min) und 502 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl größer oder gleich 90 ml/min) bei allen Patienten eine ähnliche Osimertinib-Konzentration. Patienten mit einer CrCl unter oder gleich 10 ml/min wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen.

Patienten mit Hirnmetastasen

PET-Aufnahmen nach der Gabe von [^{11}C] Osimertinib in Mikrodosen bei EGFR-mutationspositiven-NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen (n = 4) und gesunden Probanden (n = 7) zeigten, dass die Hirn-Plasma-Verteilung (K_p) vergleichbar war und dass [^{11}C] Osimertinib die Blut-Hirn-Schranke schnell passierte und sowohl bei den Patienten als auch bei den gesunden Probanden homogen über alle Regionen des Gehirns verteilt war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wesentlichen Befunde in chronischen Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden waren atrophische, inflammatorische und/oder degenerative Veränderungen, die das Epithel der Hornhaut (begleitet von Transluzenzen und Trübungen der Hornhaut bei ophthalmologischer Untersuchung von Hunden), den Gastrointestinaltrakt (einschließlich Zunge), die Haut sowie die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane betrafen, sowie sekundäre Veränderungen der Milz. Diese Befunde traten bei Plasmakonzentrationen auf, die unterhalb der nach humantherapeutischer Dosis von 80 mg bei Patienten gemessenen Werte lagen. Die nach 1-monatiger Behandlung erhobenen Befunde waren innerhalb eines Monats nach Behandlungsende weitgehend reversibel mit der Ausnahme einer nur partiellen Rückbildung einiger Hornhautveränderungen.

In der 104-wöchigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde bei Expositionen des 0,2-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen klinischen Dosis von 80 mg einmal täglich eine Degeneration der Linsenfasern festgestellt. Die Linsentrübungen wurden erstmalig ab Woche 52 in dieser Studie bemerkt und zeigten einen sukzessiven Anstieg an Inzidenz und Schweregrad mit zunehmender Dauer der Dosierung. Eine klinische Relevanz dieses Befundes kann nicht ausgeschlossen werden.

Osimertinib passiert die intakte Blut-Hirn-Schranke des Cynomolgus-Affen (intravenöse Gabe), der Ratte und der Maus (orale Anwendung).

Präklinische Daten zeigen, dass Osimertinib und sein Metabolit (AZ5104) den h-ERG-Kanal inhibiert. Eine QTc-Verlängerung kann nicht ausgeschlossen werden.

Osimertinib verursacht in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen keine Erbgutschäden. Bei oraler Verabreichung an transgene TgrasH2-Mäuse über 26 Wochen zeigte Osimertinib kein kanzerogenes Potenzial. In der 104-wöchigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde bei Expositionen des 0,2-Fachen der AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis von 80 mg einmal täglich eine erhöhte Inzidenz proliferativer Gefäßläsionen (angiomatöse Hyperplasien und Hämangiome) in den mesenterialen Lymphknoten beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Reproduktionstoxizität

Degenerative Veränderungen der Hoden wurden bei Ratten und Hunden festgestellt, die ≥ 1 Monat mit Osimertinib behandelt wurden. Nach einer Exposition mit Osimertinib über 3 Monate kam es bei männlichen Ratten zu einer verminderten Fertilität. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen festgestellt. Pathologische Befunde der Hoden nach 1-monatiger Dosierung waren bei Ratten reversibel; eine definitive Aussage zur Reversibilität dieser Läsionen bei Hunden kann jedoch nicht gemacht werden.

Auf Grundlage von Tierstudien kann die weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Osimertinib beeinträchtigt sein. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung wurde bei Ratten, die ≥ 1 Monat lang Osimertinib erhielten, bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen vermehrt Anöstrus, Verringerung der Gelbkörper in den Ovarien und Epithelverdünnung in Uterus und Vagina festgestellt. Befunde der Ovarien nach 1-monatiger Dosierung waren reversibel. In einer Studie zur weiblichen Fertilität an Ratten hatte die Osimertinib-Gabe von 20 mg/kg/Tag (ungefähr vergleichbar mit der empfohlenen täglichen klinischen Dosierung von 80 mg) keine Auswirkungen auf den Östruszyklus oder auf die Anzahl der weiblichen Ratten, die trächtig wurden, verursachte aber Sterblichkeit im frühen Embryonalstadium. Diese Befunde zeigten nach 1-monatiger Dosierpause Anzeichen einer Reversibilität.

In einer modifizierten Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten verursachte Osimertinib Embryoletalität, wenn es trächtigen Ratten vor der Embryoimplantation gegeben wurde. Dieser Befund trat bei einer von den Muttertieren tolerierten Dosis von 20 mg/kg auf, die einer humantherapeutischen Exposition nach Gabe der empfohlenen Dosis von 80 mg pro Tag entspricht (basierend auf Gesamt-AUC). Eine Exposition mit Dosen von 20 mg/kg und darüber während der Organogenese reduzierte das fetale Gewicht, hatte aber keine negativen Auswirkungen in Bezug auf die äußere oder viszerale Morphologie der Feten. Bei Gabe von Osimertinib an weibliche Ratten während der Trächtigkeit und anschließend in der

frühen Laktationsphase wurden Osimertinib und seine Metaboliten in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Die Überlebensrate und das Wachstum der Nachkommen wurden bei einer Dosis von 20 mg/kg und darüber beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (5,0 – 16,0 %) (E 463)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Al/Al Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen. Umkartons mit 30 × 1 Tabletten (3 Blisterpackungen).

Perforierte Al/Al Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen. Umkartons mit 28 × 1 Tabletten (4 Blisterpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 Filmtabletten
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 Filmtabletten
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 Filmtabletten
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Februar 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 30 × 1 Filmtabletten N 1.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt