

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAGRISSO 40 mg filmomhulde tabletten

TAGRISSO 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TAGRISSO 40 mg tabletten

Elke tablet van 40 mg bevat 40 mg osimertinib (als mesilaat).

TAGRISSO 80 mg tabletten

Elke tablet van 80 mg bevat 80 mg osimertinib (als mesilaat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

TAGRISSO 40 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,3 mg natrium

TAGRISSO 80 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,6 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

TAGRISSO 40 mg tabletten

Beige, ronde, biconvexe tablet van 9 mm, met één effen zijde en de inscriptie "AZ" en "40" op de andere zijde.

TAGRISSO 80 mg tabletten

Beige, ovale, biconvexe tablet van 7,25 x 14,5 mm, met één effen zijde en de inscriptie "AZ" en "80" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TAGRISSO als monotherapie is geïndiceerd voor:

- de adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassen patiënten met stadium IB-III A niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met tumoren met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties (zie rubriek 5.1).
- de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR-mutaties.

- de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een EGFR T790M-mutatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met TAGRISSO dient te worden gestart door een arts die ervaren is in het toepassen van therapieën tegen kanker.

Wordt het gebruik van TAGRISSO overwogen, dan moet de status van de EGFR-mutatie (in tumormonsters voor adjuvante behandeling en in tumor- of plasmamonsters voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting) worden bepaald met behulp van een gevalideerde testmethode (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 80 mg osimertinib.

Patiënten in de adjuvante setting dienen behandeld te worden totdat de ziekte terugkeert of tot onaanvaardbare toxiciteit. Een behandelduur van meer dan 3 jaar is niet onderzocht.

Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde longkanker dienen behandeld te worden tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Als er een dosis TAGRISSO wordt vergeten, dan dient de dosis alsnog te worden ingenomen, tenzij de volgende dosis al binnen 12 uur moet worden genomen.

TAGRISSO kan elke dag rond hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel worden ingenomen.

Dosisaanpassingen

Afhankelijk van de veiligheid en verdraagbaarheid van de individuele patiënt kan er een dosisonderbreking en/of dosisreductie nodig zijn. Als een dosisreductie noodzakelijk is, dan dient de dosis te worden verlaagd naar eenmaal daags 40 mg.

In tabel 1 worden richtlijnen gegeven voor dosisreductie bij bijwerkingen door toxiciteit.

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen voor TAGRISSO

| Doelorgaan | Bijwerking^a | Dosisaanpassing |
|--|---|---|
| <i>Longen^b</i> | ILD/pneumonitis | Beëindig het gebruik van TAGRISSO (zie rubriek 4.4) |
| <i>Hart^b</i> | QTc-interval groter dan 500 ms op minstens twee verschillende ECG's | Onderbreek het gebruik van TAGRISSO tot het QTc-interval kleiner is dan 481 ms of is hersteld naar de uitgangswaarde als de uitgangswaarde van QTc groter is dan of gelijk is aan 481 ms. Herstart met een gereduceerde dosis (40 mg) |
| | Verlenging van het QTc-interval met verschijnselen/symptomen van een ernstige ritmestoornis | Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent |
| <i>Huid^b</i> | Syndroom van Stevens-Johnson | Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent |
| <i>Bloed en lymfestelsel^b</i> | Aplastische anemie | Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent |

| | | |
|----------------|--|--|
| <i>Overige</i> | Bijwerking van graad 3 of hoger | Onderbreek het gebruik van TAGRISSO gedurende maximaal 3 weken |
| | Als de bijwerking van graad 3 of hoger is verbeterd naar graad 0-2 nadat het gebruik van TAGRISSO gedurende maximaal 3 weken werd onderbroken | Het gebruik van TAGRISSO kan opnieuw worden gestart met dezelfde dosis (80 mg) of een lagere dosis (40 mg) |
| | De bijwerking van graad 3 of hoger is niet verbeterd naar graad 0-2 nadat het gebruik van TAGRISSO gedurende maximaal 3 weken werd onderbroken | Beëindig het gebruik van TAGRISSO permanent |

^a Opmerking: Classificatie van de ernst van de bijwerkingen op basis van de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0.

^b Raadpleeg rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' voor meer informatie.
ECG's: Elektrocardiogrammen; QTc: QT-interval gecorrigeerd voor frequentie van de hartslag

Bijzondere patiëntengroepen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd, het lichaamsgewicht, het geslacht, de etniciteit of het rookgedrag van de patiënt (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A) of een matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B). Evenzo, op basis van farmacokinetische populatieanalyse, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (totale bilirubinewaarde \leq bovenlimiet van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) $>$ ULN of totale bilirubinewaarde $>$ 1,0 tot 1,5x ULN en willekeurige ASAT) of met een matige leverinsufficiëntie (totale bilirubinewaarde 1,5 tot 3x ULN en willekeurige ASAT). De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Totdat er aanvullende gegevens bekend worden, wordt het gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie afgeraden (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Uit klinische onderzoeken en farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten met terminaal nierfalen (creatinineklaring [CLCr] minder dan 15 ml/min, zoals berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of bij patiënten die dialyse ondergaan, zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige en terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van TAGRISSO bij kinderen of jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik. De tablet dient in zijn geheel met water te worden doorgeslikt en mag niet worden gedeeld, gekauwd of fijngemalen.

Als de patiënt niet in staat is om de tablet door te slikken, dan kan de tablet worden opgelost in 50 ml niet-koolzuurhoudend water. De tablet moet zonder deze eerst te verpulveren aan het water worden toegevoegd. Er moet worden geroerd tot de tablet is opgelost en onmiddellijk daarna moet de oplossing worden opgedronken. Het glas moet daarna weer tot de helft worden gevuld, om ervoor te zorgen dat er geen residu achterblijft. Dit water moet onmiddellijk worden opgedronken. Er mogen geen andere vloeistoffen worden toegevoegd.

Als het geneesmiddel via een maagsonde moet worden toegediend, dan moet hetzelfde proces als hierboven worden gevolgd, maar met gebruik van een volume van 15 ml voor de aanvankelijke oplossing en 15 ml voor het doorspoelen van het residu. De resulterende 30 ml vloeistof moet met geschikte waterspoelingen worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de maagsonde. De oplossing en het residu moeten uiterlijk 30 minuten nadat de tabletten aan het water zijn toegevoegd, worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Sint-janskruid mag niet gelijktijdig worden gebruikt met TAGRISSO (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bepaling van de EGFR-mutatiestatus

Wanneer het gebruik van TAGRISSO wordt overwogen als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij patiënten met NSCLC, is het belangrijk dat met een positieve EGFR-mutatiestatus (exon-19-deleties [ex19del] of exon-21 L858R-substitutiemutaties [L858R]) wordt aangetoond dat de patiënt in aanmerking komt voor de behandeling. Er moet een gevalideerde test in een klinisch laboratorium worden uitgevoerd op DNA van het tumorweefsel afkomstig van een biopsie of chirurgisch preparaat.

Wanneer het gebruik van TAGRISSO wordt overwogen ter behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, dan is het belangrijk dat de positieve status van de EGFR-mutatie is vastgesteld. Hiervoor dient een gevalideerde test te worden uitgevoerd met tumor-DNA dat afkomstig is van een weefselmonster of circulerend tumor-DNA (ctDNA) dat werd verkregen uit een plasmamonster.

Een aangetoonde positieve EGFR-mutatiestatus (activerende EGFR-mutaties in het geval van eerstelijnsbehandeling of T790M-mutaties wanneer het gaat om progressie tijdens of na behandeling met een EGFR-TKI) met behulp van een test op basis van weefsel of plasma duidt erop dat de patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met TAGRISSO. Als er echter een ctDNA-test op basis van plasma wordt uitgevoerd en het resultaat is negatief, dan is het raadzaam om, indien mogelijk, een vervolgonderzoek uit te voeren met een weefseltest, omdat een test op basis van plasma mogelijk fout-negatieve resultaten kan opleveren.

Er mogen uitsluitend robuuste, betrouwbare en sensitieve testen met bewezen bruikbaarheid voor het bepalen van de EGFR-mutatiestatus worden gebruikt.

Interstitiële longaandoening (Interstitial Lung Disease; ILD)

In klinische onderzoeken zijn ernstige, levensbedreigende of fatale ILD of ILD-achtige bijwerkingen (zoals pneumonitis) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met TAGRISSO. In de meeste gevallen trad er een verbetering op of verdwenen de symptomen bij een onderbreking van de behandeling. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, door geneesmiddelen geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor een behandeling met steroïden nodig was of enig bewijs van klinisch actieve ILD, werden uitgesloten van klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

ILD of ILD-achtige bijwerkingen werden gemeld bij 3,7% van de 1479 patiënten die in de ADAURA-, FLAURA- en AURA-onderzoeken TAGRISSO kregen. Vijf fatale gevallen zijn gemeld in de lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting. Er zijn geen fatale gevallen gemeld in de adjuvante setting. De incidentie van ILD was 10,9% bij patiënten van Japanse etniciteit, 1,6% bij patiënten van Aziatische etniciteit en 2,5% bij niet-Aziatische patiënten (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten met een acuut ontstaan en/of onverklaarbare verergering van respiratoire symptomen (zoals dyspneu, hoesten en koorts) dienen zorgvuldig te worden onderzocht om ILD uit te sluiten. Behandeling met dit geneesmiddel dient te worden gestaakt zolang deze symptomen worden onderzocht. Wanneer ILD wordt gediagnosticeerd, dient het gebruik van TAGRISSO te worden beëindigd en indien nodig passende behandeling geïnitieerd. Herstarten met TAGRISSO dient enkel overwogen te worden na een zorgvuldige afweging van de voordelen en het risico voor de individuele patiënt.

Syndroom van Stevens-Johnson (SJS)

Er zijn zeldzame gevallen van SJS gemeld die geassocieerd zijn met een behandeling met TAGRISSO. Voordat de behandeling gestart wordt, dienen patiënten geïnformeerd te worden over de verschijnselen en symptomen van SJS. Als er zich verschijnselen en symptomen suggestief voor SJS voordoen, dient de behandeling met TAGRISSO onmiddellijk te worden onderbroken of beëindigd.

Verlenging van het QTc-interval

Bij patiënten die worden behandeld met TAGRISSO, treedt een verlenging van het QTc-interval op. Een verlenging van het QTc-interval kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire tachyarritmieën (zoals torsade de pointes) of plotseling overlijden. Er werden geen aritmievoorvallen gemeld in de ADAURA-, FLAURA- of AURA-onderzoeken (zie rubriek 4.8). Patiënten met klinisch belangrijke afwijkingen in het ritme en de geleiding zoals gemeten via een electrocardiogram (ECG) in rust (bijvoorbeeld een QTc-interval groter dan 470 msec) werden uitgesloten van deze onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Indien mogelijk moet het gebruik van osimertinib bij patiënten met een aangeboren lange-QT-intervalsyndroom worden vermeden. Periodieke bewaking met electrocardiogrammen (ECG's) en elektrolyten dient te worden overwogen bij patiënten met congestief hartfalen, patiënten met elektrolytische afwijkingen of bij patiënten die geneesmiddelen nemen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen. Behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die een QTc-interval ontwikkelen van meer dan 500 ms op minstens twee verschillende ECG's tot het QTc-interval kleiner is dan 481 ms of hersteld is naar de uitgangswaarde als het QTc-interval groter is dan of gelijk is aan 481 ms. Start de toediening van TAGRISSO vervolgens weer met een gereduceerde dosis, zoals beschreven in tabel 1. Het gebruik van osimertinib zou beëindigd moeten worden bij patiënten die een verlenging van het QTc-interval ontwikkelen in combinatie met torsade de pointes, polymorfe ventriculaire tachycardie en/of verschijnselen/symptomen van een ernstige ritmestoornis.

Veranderingen in de cardiale contractiliteit

In klinische onderzoeken treedt een afname op van de linker ventriculaire ejectie fractie (left ventricular ejection fraction; LVEF) groter dan of gelijk aan 10 procentpunten en kwam een daling naar minder dan 50% voor bij 3,2% (40/1233) van de patiënten die behandeld werden met TAGRISSO die zowel een baselinemeting als tenminste één vervolgmeting van de LVEF hadden. Bij patiënten met cardiale risicofactoren en degenen met aandoeningen die de LVEF kunnen beïnvloeden, dient cardiale monitoring overwogen te worden, inclusief een meting van de LVEF bij baseline en gedurende de behandeling. Bij patiënten die gedurende de behandeling relevante cardiale verschijnselen/symptomen ontwikkelen, dient cardiale monitoring inclusief een LVEF-meting overwogen te worden. In een adjuvante, placebogecontroleerde studie (ADAURA) ondervond 1,6% (5/312) van de patiënten behandeld met TAGRISSO en 1,5% (5/331) van de patiënten behandeld met placebo een afname van de LVEF groter dan of gelijk aan 10 procentpunten en een daling tot minder dan 50%.

Keratitis

Keratitis werd gerapporteerd bij 0,7% (n = 10) van de 1479 patiënten die in de ADAURA-, FLAURA- en AURA-onderzoeken met TAGRISSO werden behandeld. Patiënten met verschijnselen en symptomen wijzend op keratitis, zoals acute of verslechterende oogontsteking, traanproductie,

lichtgevoeligheid, wazig zicht, oogpijn en/of roodheid van het oog, dienen direct naar een oogarts doorverwezen te worden (zie rubriek 4.2 Tabel 1).

Aplastische anemie

Zeldzame gevallen van aplastische anemie, waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld geassocieerd met de behandeling met osimertinib. Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van aplastische anemie, waaronder maar niet beperkt tot aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid, infectie en vermoeidheid. Als zich tekenen en symptomen voordoen die wijzen op aplastische anemie, moet nauwlettende monitoring van de patiënt en onderbreking of stopzetting van osimertinib worden overwogen. Osimertinib moet worden stopgezet bij patiënten met bevestigde aplastische anemie (zie rubriek 4.2).

Leeftijd en lichaamsgewicht

Oudere patiënten (> 65 jaar) of patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 50 kg) hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van graad 3 of hoger. Nauwgezette controle wordt aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.8).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Krachtige CYP3A4-inductoren kunnen de blootstelling aan osimertinib verlagen. Osimertinib kan de blootstelling aan substraten van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) en P-glycoproteïne (P-gp) verhogen.

Werkzame stoffen die de plasmaconcentratie van osimertinib kunnen verhogen

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat fase I-metabolisme van osimertinib hoofdzakelijk via CYP3A4 en CYP3A5 plaatsvindt. In een klinisch farmacokinetisch onderzoek bij patiënten die gelijktijdig tweemaal daags 200 mg itraconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) kregen toegediend, had itraconazol geen klinisch significante invloed op de blootstelling aan osimertinib (oppervlakte onder de curve (AUC) nam toe met 24% en C_{max} nam af met 20%). Daarom hebben CYP3A4-remmers waarschijnlijk geen invloed op de blootstelling aan osimertinib. Andere katalyserende enzymen zijn niet geïdentificeerd.

Werkzame stoffen die de plasmaconcentratie van osimertinib kunnen verlagen

In een klinisch farmacokinetisch onderzoek bij patiënten werd de AUC bij steady-state van osimertinib gereduceerd met 78% bij toediening in combinatie met rifampicine (dagelijks 600 mg gedurende 21 dagen). Overeenkomstig gaf dit een afname van de blootstelling aan metaboliet AZ5104 van 82% van de AUC en van 78% van de C_{max} . Het wordt aangeraden om het gelijktijdig gebruik van TAGRISSO en krachtige CYP3A4-inductoren (zoals fenytoïne, rifampicine en carbamazepine) te vermijden. Matige CYP3A4-inductoren (bv. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil) kunnen blootstelling aan osimertinib ook verminderen en dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt, of te worden vermeden indien mogelijk. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar die een dosisaanpassing van TAGRISSO aanbevelen. Gelijktijdig gebruik met sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Invloed van maagzuurremmende werkzame stoffen op osimertinib

In een klinisch farmacokinetisch onderzoek leidde een gelijktijdige toediening van omeprazol niet tot klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan osimertinib. Middelen die de pH in de maag veranderen, kunnen zonder beperkingen gelijktijdig met TAGRISSO worden gebruikt.

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentratie kan veranderen door TAGRISSO

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat osimertinib een competitieve remmer van BCRP-transporteiwitten is.

In een klinisch farmacokinetisch onderzoek leidde een toediening van TAGRISSO in combinatie met rosuvastatine (een gevoelig BCRP-substraat) tot een verhoging van de AUC en C_{max} van rosuvastatine met respectievelijk 35% en 72%. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken met een werking die afhankelijk is van BCRP en met een smal therapeutisch bereik, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op verschijnselen van veranderde verdraagbaarheid van het geneesmiddel dat gelijktijdig met TAGRISSO wordt toegediend als gevolg van een verhoogde blootstelling (zie rubriek 5.2).

In een klinisch farmacokinetisch onderzoek leidde een toediening van TAGRISSO in combinatie met simvastatine (een gevoelig CYP3A4-substraat) tot een verlaging van de AUC en C_{max} van simvastatine met respectievelijk 9% en 23%. Dit betreft kleine veranderingen die waarschijnlijk niet klinisch significant zijn. Klinische farmacokinetische interacties met CYP3A4-substraten zijn niet waarschijnlijk. Een risico op verminderde blootstelling aan hormonale anticonceptiva kan niet worden uitgesloten.

In een klinisch *Pregnane X Receptor* (PXR) interactieonderzoek leidde een toediening van TAGRISSO in combinatie met fexofenadine (P-gp substraat) tot een verhoging van de AUC en C_{max} van fexofenadine met respectievelijk 56% (90%-BI 90%-BI 35, 79) en 76% (90%-BI 49, 108) na één dosis en 27% (90%-BI 11, 46) en 25% (90%-BI 6, 48) bij steady-state. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken met een werking die afhankelijk is van P-gp en met een smal therapeutisch bereik (zoals digoxine, dabigatran, aliskiren), moeten nauwgezet worden gecontroleerd op verschijnselen van veranderde verdraagbaarheid van het geneesmiddel dat gelijktijdig met TAGRISSO wordt toegediend als gevolg van een verhoogde blootstelling (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geadviseerd om een zwangerschap te voorkomen zolang ze TAGRISSO innemen. Patiënten dienen te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de volgende periode nadat de behandeling met dit geneesmiddel is voltooid: minstens 2 maanden voor vrouwen en 4 maanden voor mannen. Een risico op verminderde blootstelling aan hormonale anticonceptiva kan niet worden uitgesloten.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van osimertinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (embryoletaliteit, verminderde foetale groei en neonataal overlijden, zie rubriek 5.3). Vanwege het werkingsmechanisme en de preklinische gegevens van osimertinib kan dit middel schade toebrengen aan de foetus wanneer dit wordt toegediend aan zwangere vrouwen. TAGRISSO mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met osimertinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of osimertinib/metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de uitscheiding van osimertinib/metabolieten daarvan in dierlijke melk. Osimertinib en de metabolieten daarvan zijn echter aangetroffen in zogende jongen. Dit

leidde tot een slechte groei en een verminderde overleving van de jongen (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met TAGRISSO.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van TAGRISSO op de vruchtbaarheid van mensen. Uit resultaten van dieronderzoeken is gebleken dat osimertinib een invloed heeft op de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen en dat het de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TAGRISSO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Onderzoeken bij EGFR-mutatiepositieve NSCLC-patiënten

De onderstaande gegevens geven de blootstelling aan TAGRISSO weer bij 1479 patiënten met EGFR-mutatiepositieve niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Deze patiënten kregen TAGRISSO in een dosering van 80 mg per dag in drie gerandomiseerde fase III-onderzoeken (ADAURA, adjuvant; FLAURA, eerstelijns en AURA3, uitsluitend tweedelijns), twee eenarmige onderzoeken (AURAx en AURA2, tweedelijns of later) en één fase I-onderzoek (AURA1, eerstelijns of later) (zie rubriek 5.1). De meeste causaal gerelateerde bijwerkingen hadden een ernst van graad 1 of 2. De meest frequent gemelde bijwerkingen met een causaal verband met het geneesmiddel waren diarree (47%), huiduitslag (45%), paronychia (33%), droge huid (32%) en stomatitis (24%). In de onderzoeken kwamen causaal gerelateerde bijwerkingen van graad 3 (10%) en graad 4 (0,1%) voor. Bij patiënten die werden behandeld met eenmaal daags 80 mg TAGRISSO, werd bij 3,4% van de patiënten de dosis gereduceerd als gevolg van bijwerkingen. Bij 4,8% werd de behandeling beëindigd vanwege causaal gerelateerde bijwerkingen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD, door medicatie geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor een behandeling met steroïden noodzakelijk was of elk bewijs van klinisch actieve ILD waren uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Patiënten met klinisch relevante afwijkingen in ritme of geleiding op een electrocardiogram (ECG) in rust (bijv. met een QTc-interval groter dan 470 msec), waren uitgesloten van deelname aan deze klinische onderzoeken. Patiënten werden beoordeeld op LVEF tijdens de screening en daarna elke 12 weken.

Tabel met causaal gerelateerde bijwerkingen

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de frequentie categorieën in tabel 2 waar mogelijk gebaseerd op de incidentie van vergelijkbare bijwerkingenrapportages in een samengevoegde gegevensreeks van de 1479 EGFR-mutatiepositieve NSCLC-patiënten die TAGRISSO kregen met een dosering van 80 mg per dag in de ADAURA, FLAURA-, AURA3-, AURAx-, AURA2- en AURA1-onderzoeken.

De causaal gerelateerde bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA. Binnen een systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen van het geneesmiddel gerangschikt naargelang hun frequentie, waarbij de meest frequent voorkomende bijwerkingen als eerste worden vermeld. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen van het geneesmiddel weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De bijbehorende frequentie categorie voor elke bijwerking wordt gebaseerd op de CIOMS III-conventie en wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Gemelde causaal gerelateerde bijwerkingen in de ADAURA, FLAURA- en AURA-onderzoeken^a

| MedDRA-systeem/orgaanklasse | MedDRA-term | CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden) ^b | Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger ^b |
|---|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Aplastische anemie | Zelden (0,07%) | 0,07% |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Verminderde eetlust | Zeer vaak (19%) | 1,1% |
| Oogaandoeningen | Keratitisc | Soms (0,7%) | 0,1% |
| Hartaandoeningen | Hartfalen | Soms (0,3%) | 0,1% |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen | Epistaxis | Vaak (5%) | 0 |
| | Interstitiële longaandoening ^d | Vaak (3,7%) ^e | 1,1% |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Diarree | Zeer vaak (47%) | 1,4% |
| | Stomatitis ^f | Zeer vaak (24%) | 0,5% |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Rash ^g | Zeer vaak (45%) | 0,7% |
| | Paronychia ^h | Zeer vaak (33%) | 0,4% |
| | Droge huid ⁱ | Zeer vaak (32%) | 0,1% |
| | Pruritus ^j | Zeer vaak (17%) | 0,1% |
| | Alopecia | Vaak (4,6%) | 0 |
| | Urticaria | Vaak (1,9%) | 0,1% |
| | Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom | Vaak (1,7%) | 0 |
| | Erythema multiforme ^k | Soms (0,3%) | 0 |
| | Cutane vasculitis ^l | Soms (0,3%) | 0 |
| | Syndroom van Stevens-Johnson ^m | Zelden (0,02%) | |
| Onderzoeken | Verlenging van het QTc-interval ⁿ | Soms (0,8%) | |
| | Bloed creatinefosfokinase verhoogd | Vaak (1,6%) | 0,3% |
| | Linkerventrieklejectiefractie verlaagd ^{o,p} | Vaak (3,2%) | |

| MedDRA-systeem/orgaanklasse | MedDRA-term | CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden) ^b | Frequentie voor CTCAE-graad 3 of hoger ^b |
|--|--|---|---|
| (Bevindingen op basis van testresultaten weergegeven als veranderingen in CTCAE-graden) | Leukocyten verlaagd ^o | Zeer vaak (65%) | 1,2% |
| | Lymfocyten verlaagd ^o | Zeer vaak (62%) | 6% |
| | Aantal bloedplaatjes verlaagd ^o | Zeer vaak (53%) | 1,2% |
| | Neutrofielen verlaagd ^o | Zeer vaak (33%) | 3,2% |
| | Bloedcreatinine verhoogd ^o | Vaak (9%) | 0 |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Myositis | Zelden (0,07%) | |

^a De gegevens zijn de gepoolde gegevens van de ADAURA-, FLAURA- en AURA- (AURA3, AURAex, AURA2 en AURA1) onderzoeken; in het overzicht zijn alleen de bijwerkingen opgenomen die voorkwamen bij patiënten die minstens één dosis TAGRISSO als gerandomiseerde behandeling toegediend kregen.

^b National Cancer Institute Criteria for Adverse Events, versie 4.0.

^c Omvat: cornea-epitheeldefecten, cornea-erosie, keratitis, keratitis punctata.

^d Omvat: interstitiële longaandoening, pneumonitis.

^e Er werden 5 bijwerkingen van CTCAE-graad 5 (fataal) gemeld.

^f Omvat: ulceratie in de mond, stomatitis.

^g Omvat: acne, dermatitis, acneïforme dermatitis, geneesmiddeleruptie, erytheem, folliculitis, pustula, rash, erythemateuze rash, folliculaire rash, gegeneraliseerde rash, maculaire rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash, pustuleuze rash, pruritische rash, vesiculaire rash, huidaerosie.

^h Omvat: nagelbedstoornis, nagelbedontsteking, nagelbedinfectie, verkleuring nagel, nagelafwijking, nageldystrofie, nagelinfectie, nagelpigmentatie, geribbelde nagel, nageltoxiciteit, onychalgie, onychoclasia, onycholyse, onychomadesis, onychomalacie, paronychia.

ⁱ Omvat: droge huid, eczeem, huidkloven, xeroderma, xerose.

^j Omvat: ooglidpruritus, pruritus, gegeneraliseerde pruritus.

^k Vijf van de 1479 patiënten in de ADAURA-, AURA- en FLAURA-onderzoeken meldde erythema multiforme. Er zijn ook post-marketingmeldingen van erythema multiforme ontvangen, waaronder 7 meldingen uit een post-marketing-surveillance onderzoek (N=3578).

^l Geschatte frequentie. De bovenlimiet van het 95%-BI voor de puntschatting is 3/1142 (0,3%).

^m Er is één geval gemeld in een post-marketingonderzoek. De frequentie is gebaseerd op de ADAURA-, FLAURA- en AURA-onderzoeken en de post-marketingonderzoek (N = 5057).

ⁿ Vertegenwoordigt de incidentie van patiënten met een verlenging van het QTcF > 500 msec.

^o Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

^p Vertegenwoordigt verminderingen groter dan of gelijk aan 10 procentpunten en een daling tot minder dan 50%.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Interstitiële longaandoening (ILD)

In de ADAURA-, FLAURA- en AURA-onderzoeken bedroeg de incidentie van ILD 11% bij patiënten van Japanse etniciteit, 1,6% bij patiënten van niet-Japanse Aziatische etniciteit en 2,5% bij niet-Aziatische patiënten. De mediane tijd tot de aanvang van ILD of ILD-achtige bijwerkingen, welke causaal waren gerelateerd, bedroeg 84 dagen (zie rubriek 4.4).

Verlenging van het QTc-interval

Van de 1479 patiënten in de ADAURA-, FLAURA- en AURA-onderzoeken behandeld met 80 mg TAGRISSO, werd bij 0,8% van de patiënten (n = 12) een QTc waargenomen van meer dan 500 ms; 3,1% van de patiënten (n = 46) vertoonde een verhoging ten opzichte van de uitgangswaarde van QTc

van meer dan 60 ms. Een farmacokinetische/farmacodynamische analyse met TAGRISSO voorspelde een concentratie-afhankelijke toename in de verlenging van het QTc-interval. Er zijn geen QTc-gerelateerde aritmieën gemeld in de ADAURA-, FLAURA- of AURA-onderzoeken (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Gastro-intestinale effecten

In de ADAURA-, FLAURA- en AURA-onderzoeken is diarree gerapporteerd bij 47% van de patiënten, waarvan 38% een bijwerking van graad 1 was, 7,9% van graad 2 en 1,4% van graad 3; bijwerkingen van graad 4 of 5 zijn niet gerapporteerd. Een vermindering van de dosis was noodzakelijk bij 0,3% van de patiënten en een onderbreking van de toediening bij 2%. Vier voorvallen (0,3%) leidden tot stopzetten. In ADAURA, FLAURA en AURA3 was de mediane tijd tot de aanvang respectievelijk 22, 19 en 22 dagen en was de mediane duur van de bijwerkingen van graad 2 respectievelijk 11, 19 en 6 dagen.

Hematologische voorvallen

Vroege verlagingen van de mediane, in het laboratorium bepaalde aantallen leukocyten, lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn waargenomen bij patiënten die met TAGRISSO werden behandeld; na verloop van tijd stabiliseerden deze en daarna bleven ze boven de ondergrens van normaal. De bijwerkingen leukopenie, lymfopenie, neutropenie en trombocytopenie zijn gemeld, de meeste daarvan waren mild tot matig van ernst en leidden niet tot dosisonderbrekingen. Zeldzame gevallen van aplastische anemie, waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld geassocieerd met de behandeling met osimertinib. Osimertinib moet worden stopgezet bij patiënten met bevestigde aplastische anemie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Oudere patiënten

In ADAURA, FLAURA en AURA3 (N = 1479) was 43% van de patiënten 65 jaar of ouder en 12% 75 jaar of ouder. Vergeleken met jongere patiënten (< 65) meldden meer patiënten van ≥ 65 jaar bijwerkingen die leidden tot een aanpassing van de dosis in het onderzoek (onderbreking of reductie) (16% versus 9%). Het type gemelde bijwerkingen was vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd. Oudere patiënten meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger in vergelijking met jongere patiënten (13% versus 8%). Er werden geen verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten en jongere patiënten. De waargenomen resultaten voor veiligheid en werkzaamheid komen overeen met die van de AURA fase II-onderzoeken.

Laag lichaamsgewicht

Patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 50 kg) die met TAGRISSO 80 mg werden behandeld, rapporteerden een hogere frequentie bijwerkingen graad ≥ 3 (46% versus 31%) en verlenging van het QTc (12% versus 5%) vergeleken met patiënten met een hoger lichaamsgewicht (≥ 50 kg).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met TAGRISSO werd een beperkt aantal patiënten behandeld met een dagelijkse dosis van maximaal 240 mg zonder dosisbeperkende toxiciteiten. In deze onderzoeken ondervonden patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis TAGRISSO van 160 mg en 240 mg een toename in de frequentie en ernst van een aantal kenmerkende EGFR TKI-geïnduceerde bijwerkingen (voornamelijk diarree en huiduitslag) in vergelijking met een behandeling met een dosis

van 80 mg. Er is beperkte ervaring met onbedoelde overdoses bij mensen. Alle gevallen betroffen opzichzelfstaande incidenten van patiënten die per ongeluk een extra dagelijkse dosis TAGRISSO namen, zonder enige klinische gevolgen.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis TAGRISSO. Wanneer een overdosis vermoed wordt, dan dient TAGRISSO te worden onthouden en een symptomatische behandeling te worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers; ATC-code: L01EB04.

Werkingsmechanisme

Osimertinib is een tyrosinekinaseremmer (TKI). Het middel is een irreversibele remmer van EGFR's met sensibiliserende mutaties (EGFR_m) en de TKI-resistente mutatie T790M.

Farmacodynamische effecten

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat osimertinib een krachtige en remmende werking tegen EGFR vertoont in een reeks van alle klinisch relevante, EGFR-sensibiliserende mutante en T790M-mutante cellijnen van NSCLC (aangetoonde IC₅₀s van 6 nM tot 54 nM tegen fosfo-EGFR). Dit leidt tot remming van de celgroei met tegelijkertijd significant minder activiteit tegen EGFR in wildtype (niet-gemuteerde) cellijnen (aangetoonde IC₅₀s van 480 nM tot 1,8 μM tegen fosfo-EGFR). Orale toediening van osimertinib *in vivo* leidt tot tumorverkleining in NSCLC-xenotransplantatie- en transgene longtumormodellen van muizen met een EGFR mutatie of een T790M-mutatie.

Cardiale elektrofysiologie

De kans op verlenging van het QTc-interval met TAGRISSO werd beoordeeld bij 210 patiënten die dagelijks 80 mg osimertinib ontvingen in AURA2. Er zijn seriële ECG's vastgelegd na één dosis en bij steady-state om het effect van osimertinib op het QTc-interval te evalueren. Een farmacokinetische/farmacodynamische analyse voorspelde een geneesmiddelgerelateerde verlenging van het QTc-interval bij 80 mg van 14 ms met een bovengrens van 16 ms (90%-BI).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante behandeling van EGFR-mutatiepositieve NSCLC, al dan niet voorbehandeld met adjuvante chemotherapie - ADAURA

De werkzaamheid en veiligheid van TAGRISSO als adjuvante behandeling van patiënten met volledige tumorresectie met EGFR-mutatiepositieve (ex19del of L858R) NSCLC al dan niet voorbehandeld met adjuvante chemotherapie, is aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (ADAURA).

Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek bij aanwezigheid van stadium IB - IIIA (volgens de American Joint Commission on Cancer [AJCC] 7e editie) resectabele tumoren met een positieve EGFR-mutatiestatus (ex19del of L858R) die prospectief in een centraal laboratorium was vastgesteld met een cobas EGFR-mutatietest op basis van materiaal van een biopt of een chirurgisch preparaat.

De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd om TAGRISSO (n=339, 80 mg oraal eenmaal daags) of placebo (n=343) te krijgen na herstel van chirurgie en standaard adjuvante chemotherapie indien van

toepassing. Patiënten die geen adjuvante chemotherapie kregen, werden binnen 10 weken gerandomiseerd en patiënten die wel behandeld werden met adjuvante chemotherapie binnen 26 weken na chirurgie. Randomisatie werd gestratificeerd volgens EGFR-mutatietype (ex19del of L858R), etniciteit (Aziatisch of niet-Aziatisch) en stadiëring op basis van percutane transthoracale naaldbiopsie (pTNM) (IB of II of IIIA) volgens AJCC 7^e editie. De behandeling werd gegeven tot terugkeer van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of gedurende 3 jaar.

De belangrijkste uitkomstmaat voor werkzaamheid was ziektevrije overleving (DFS) zoals beoordeeld door de onderzoeker in de stadium II-IIIa-populatie. DFS zoals beoordeeld door de onderzoeker in de populatie met stadium IB-IIIa (totale populatie) was een aanvullende uitkomstmaat voor werkzaamheid. Andere aanvullende uitkomstmaten voor werkzaamheid omvatten het percentage patiënten met DFS, totale overleving (OS), OS-percentages en tijd tot verslechtering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQL) SF-36.

De baseline demografische en ziektekenmerken van de totale populatie waren als volgt: mediane leeftijd 63 jaar (bereik 30-86 jaar), ≥ 75 jaar oud (11%), vrouw (70%), Aziatisch (64%), nooit gerookt (72%), World Health Organization (WHO) performance status van 0 (64%) of 1 (36%), stadium IB (31%), stadium II (34%) en IIIa (35%). Met betrekking tot de EGFR-mutatiestatus was er bij 55% van de patiënten sprake van exon-19-deleties en bij 45% van exon-21 L858R-substitutiemutaties; bij 9 patiënten (1%) was er ook sprake van een gelijktijdige de novo T790M-mutatie. De meerderheid (60%) van de patiënten kreeg adjuvante chemotherapie voorafgaand aan randomisatie (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIa). Op het moment van de data cut-off werden 205 (61%) patiënten nog actief behandeld; van de 73 (11%) patiënten die de mogelijkheid hadden om de behandelduur van 3 jaar te voltooien, maakten 40 (12%) deel uit van de osimertinib-arm en 33 (10%) van de placebo-arm.

Er waren 37 patiënten met een ziekterecidief gedurende de behandeling met TAGRISSO. De meest gemelde locaties van ziekterecidief waren: long (19 patiënten); lymfeklieren (10 patiënten) en centraal zenuwstelsel (CZS) (5 patiënten). Er waren 157 patiënten met een ziekterecidief gedurende de behandeling met placebo. De meest gemelde locaties waren: long (61 patiënten); lymfeklieren (48 patiënten) en CZS (34 patiënten).

ADAURA toonde een statistisch significante vermindering van het risico op terugkeer van de ziekte of overlijden bij patiënten die behandeld werden met TAGRISSO in vergelijking met patiënten die behandeld werden met placebo in de populatie met stadium II-IIIa. Vergelijkbare resultaten zijn waargenomen in de populatie met stadium IB-IIIa. De gegevens voor de totale overleving (OS) waren niet matuur op het moment van de DFS-analyse. De werkzaamheidsresultaten van ADAURA op basis van de beoordeling door de onderzoeker zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten van ADAURA op basis van de beoordeling door de onderzoeker

| | Populatie met stadium II-III A | | Populatie met stadium IB-III A | |
|---|--|-------------------|--|-------------------|
| Uitkomstmaat voor werkzaamheid | TAGRISSO (N=233) | Placebo (N=237) | TAGRISSO (N=339) | Placebo (N=343) |
| Ziektevrije overleving (DFS) | | | | |
| Aantal voorvallen (%) | 26 (11) | 130 (55) | 37 (11) | 159 (46) |
| Terugkeer van ziekte (%) | 26 (11) | 129 (54) | 37 (11) | 157 (46) |
| Overlijden (%) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 2 (0,6) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | NC (38,8; NC) | 19,6 (16,6; 24,5) | NC (NC; NC) | 27,5 (22,0; 35,0) |
| HR (99,06%-BI); P-waarde | 0,17 (0,11; 0,26); < 0,0001 ^a | | 0,20 (0,14; 0,30); < 0,0001 ^b | |
| Patiënten met DFS bij 12 maanden (%) (95%-BI) | 97 (94; 99) | 61 (54; 67) | 97 (95; 99) | 69 (63; 73) |
| Patiënten met DFS bij 24 maanden (%) (95%-BI) | 90 (84; 93) | 44 (37; 51) | 89 (85; 92) | 52 (46; 58) |
| Patiënten met DFS bij 36 maanden (%) (95%-BI) ^{c, d} | 78 (65; 87) | 28 (19; 38) | 79 (69; 86) | 40 (32; 48) |

HR = Hazardratio; BI = Betrouwbaarheidsinterval, NC = Niet calculeerbaar

DFS-resultaten zoals beoordeeld door de onderzoeker

Een HR < 1 is in het voordeel van TAGRISSO

De mediane duur van follow-up voor DFS was 22,1 maanden voor patiënten die TAGRISSO kregen, 14,9 maanden voor patiënten die placebo kregen (de populatie met stadium II-III A) en 16,6 maanden voor patiënten die placebo kregen (de populatie met stadium IB-III A).

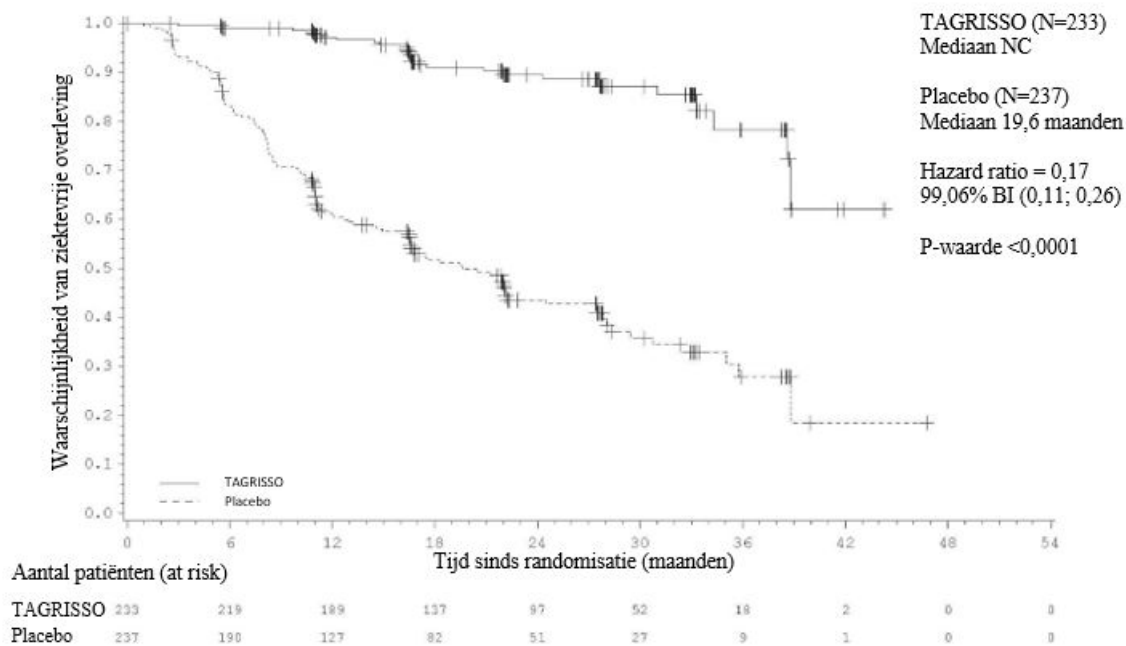
^a Gecorrigeerd voor een interim-analyse (33% maturiteit) was een p-waarde < 0,0094 nodig om statistische significantie te bereiken.

^b Gecorrigeerd voor een interim-analyse (29% maturiteit) was een p-waarde < 0,0088 nodig om statistische significantie te bereiken.

^c Het aantal patiënten *at risk* na 36 maanden was 18 patiënten in de osimertinib-arm en 9 patiënten in de placeboarm (de populatie met stadium II-III A).

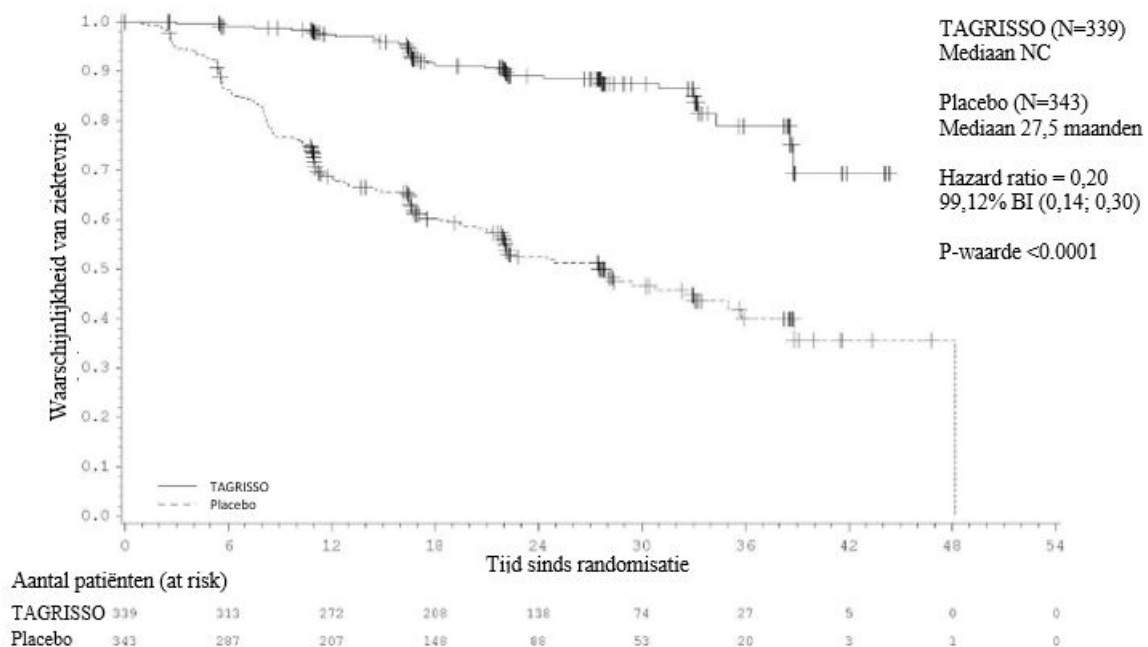
^d Het aantal patiënten *at risk* na 36 maanden was 27 patiënten in de osimertinib-arm en 20 patiënten in de placeboarm (de populatie met stadium IB-III A).

Figuur 1. Kaplan-Meiercurve voor ziektevrije overleving zoals beoordeeld door de onderzoeker bij patiënten met stadium II-III



+ Gecensureerde patiënten.
De waarden onderaan de figuur geven het aantal patiënten met risico aan.
NC = Niet calculeerbaar.

Figuur 2. Kaplan-Meiercurve voor ziektevrije overleving zoals beoordeeld door de onderzoeker bij patiënten met stadium IB-III (totale populatie)



+ Gecensureerde patiënten.
De waarden onderaan de figuur geven het aantal patiënten met risico aan.
NC = Niet calculeerbaar.

Het DFS-voordeel van TAGRISSO ten opzichte van placebo was consistent in alle geanalyseerde vooraf gedefinieerde subgroepen, inclusief etniciteit, leeftijd, geslacht en EGFR-mutatietype (ex19del of L858R).

Een verkennende analyse van CNS DFS (tijd tot CZS-recidief of overlijden) bij patiënten die TAGRISSO kregen vergeleken met patiënten die placebo kregen, toonde een HR van 0,18 (95%-BI: 0,10; 0,33; $p < 0,0001$) voor de totale populatie (stadium IB-IIIa).

Patient reported outcomes

In ADAURA werd de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQL) beoordeeld aan de hand van de Short Form (36) Health Survey versie 2 (SF-36v2) vragenlijst. SF-36v2 werd na 12 weken, 24 weken en vervolgens elke 24 weken vanaf randomisatie afgenomen, totdat de behandeling was voltooid of werd stopgezet. Over het algemeen bleef de HRQL tot aan 30 maanden in beide armen behouden, waarbij ten minste 70% van de patiënten in de populatie met stadium II-IIIa geen klinisch betekenisvolle verslechtering van de fysieke component van de SF-36 of overlijden (70% vs 76% voor TAGRISSO vs placebo) of in de mentale component van de SF-36 of overlijden (70% vs 71% voor TAGRISSO vs placebo) ervaren had.

Eerder onbehandelde EGFR-mutatiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC – FLAURA

De werkzaamheid en veiligheid van TAGRISSO voor de behandeling van patiënten met EGFR-mutatiepositieve lokaal gevorderde, niet voor curatieve chirurgie of radiotherapie in aanmerking komende of gemetastaseerde NSCLC, die nog niet eerder een systemische behandeling voor gevorderde ziekte ontvingen, is aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (FLAURA) met werkzame controle. Tumorweefselmonsters met een van de twee algemeen voorkomende EGFR-mutaties die bekend staan om hun EGFR-TKI-gevoeligheid (ex19del of L858R), zoals is gebleken uit lokale of centrale onderzoeken, waren verplicht.

De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor een behandeling met TAGRISSO (n=279, 80 mg oraal eenmaal daags) of een EGFR-TKI als controlemiddel (n = 277; gefitinib 250 mg oraal eenmaal daags of erlotinib 150 mg oraal eenmaal daags). Randomisatie werd gestratificeerd naar EGFR-mutatietype (ex19del of L858R) en etniciteit (Aziatisch of niet-Aziatisch). De patiënten werden met het onderzoeksgeneesmiddel behandeld tot aan intolerantie voor de behandeling, of tot de onderzoeker bepaalde dat de patiënt er geen klinisch voordeel meer van had. Patiënten die een EGFR-TKI als controlemiddel kregen, konden post-progressie overgaan op open-label TAGRISSO, mits tumormonsters positief testten op de T790M-mutatie. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door de onderzoeker.

De uitgangswaarden wat betreft demografische en ziektekenmerken van de totale onderzoekspopulatie waren: gemiddelde leeftijd 64 jaar (spreiding 26-93 jaar), ≥ 75 jaar oud (14%), vrouw (63%), blank (36%), Aziatisch (62%), nooit-rokers (64%), World Health Organization (WHO) performance status van 0 of 1 (100%), gemetastaseerde botaandoening (36%), extrathoracale viscerale metastasen (35%), CZS-metastasen (21%, geïdentificeerd door de locatie van de CZS-laesie bij baseline, medische geschiedenis, en/of voorafgaande chirurgische ingreep en/of voorafgaande radiotherapie van metastasen in het CZS).

TAGRISSO heeft een klinisch relevante en statistisch significante verbetering laten zien in PFS vergeleken met EGFR-TKI als controlemiddel (mediaan respectievelijk 18,9 en 10,2 maanden, HR = 0,46; 95%-BI: 0,37; 0,57; $P < 0,0001$). De FLAURA-resultaten voor werkzaamheid op basis van beoordeling door de onderzoeker zijn samengevat in tabel 4 en de Kaplan-Meiercurve voor PFS is weergegeven in figuur 3. De uiteindelijke analyse van de totale overleving (overall survival; OS, 58% maturiteit), liet een statistisch significante verbetering met een HR van 0,799 (95,05% BI: 0,641; 0,997) en een klinisch relevante langere mediane overlevingstijd zien bij patiënten gerandomiseerd naar TAGRISSO vergeleken met patiënten die met een EGFR-TKI als controlemiddel waren behandeld (tabel 4 en figuur 4). Een groter deel van de met TAGRISSO behandelde patiënten was op 12, 18, 24 en 36 maanden nog in leven (respectievelijk 89%, 81%, 74% en 54%) vergeleken met patiënten die met een EGFR-TKI als controlemiddel waren behandeld (respectievelijk 83%, 71%, 59%

en 44%). Uit analyse van post-progressie-eindpunten bleek dat het PFS-voordeel behouden bleef tijdens volgende therapielijnen.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van FLAURA volgens de onderzoeker

| Uitkomstmaat voor werkzaamheid | TAGRISO (N = 279) | EGFR-TKI als controlemiddel (gefitinib of erlotinib) (N = 277) |
|---|---|---|
| Progressievrije overleving (PFS) | | |
| Aantal voorvallen (62% maturiteit) | 136 (49) | 206 (74) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 18,9 (15,2; 21,4) | 10,2 (9,6; 11,1) |
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,46 (0,37; 0,57); P < 0,0001 | |
| Totale overleving (OS) | | |
| Aantal sterfgevallen (58% maturiteit) | 155 (56) | 166 (60) |
| Mediane OS in maanden (95%-BI) | 38,6 (34,5; 41,8) | 31,8 (26,6; 36,0) |
| HR (95,05%-BI); P-waarde | 0,799 (0,641; 0,997); P = 0,0462 [†] | |
| Objectieve respons (ORR)^{*1} | | |
| Aantal responsen (n), responsratio (95%-BI) | 223 80% (75, 85) | 210 76% (70, 81) |
| Odds ratio (95%-BI); P-waarde | 1,3 (0,9; 1,9); P = 0,2421 | |
| Duur van respons (DoR)[*] | | |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 17,2 (13,8; 22,0) | 8,5 (7,3; 9,8) |
| Tweede PFS na aanvang van de eerstvolgende therapie (PFS2) | | |
| Aantal patiënten met tweede progressie (%) | 73 (26) | 106 (38) |
| Mediaan PFS2, maanden (95%-BI) | NC (23,7; NC) | 20,0 (18,0; NC) |

| | | |
|--|-------------------------------|-------------------|
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,58 (0,44; 0,78); P = 0,0004 | |
| Tijd vanaf randomisatie tot eerstvolgende behandeling of overlijden (TFST) | | |
| Aantal patiënten die eerstvolgende behandeling kregen of overleden (%) | 115 (41) | 175 (63) |
| Mediane TFST, maanden (95%-BI) | 23,5 (22,0; NC) | 13,8 (12,3; 15,7) |
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001 | |
| Tijd vanaf randomisatie tot tweede opeenvolgende behandeling of overlijden (TSST) | | |
| Aantal patiënten die tweede opeenvolgende behandeling kregen of overleden (%) | 75 (27) | 110 (40) |
| Mediane TSST, maanden (95%-BI) | NC (NC; NC) | 25,9 (20,0; NC) |
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,60 (0,45; 0,80); P = 0,0005 | |

HR = Hazardratio; BI = Betrouwbaarheidsinterval, NC = Niet calculeerbaar

PFS, ORR, DoR en PFS2 resultaten zijn gebaseerd op RECIST-beoordelingen door de onderzoeker

*Op basis van onbevestigde respons

De mediane follow-up tijd was 15,0 maanden bij patiënten die met TAGRISSO werden behandeld en 9,7 maanden bij patiënten die met EGFR-TKI als controlemiddel werden behandeld.

De mediane overleving follow-up tijd was 35,8 maanden bij patiënten die met TAGRISSO werden behandeld en 27,0 maanden bij patiënten die met EGFR-TKI als controlemiddel werden behandeld.

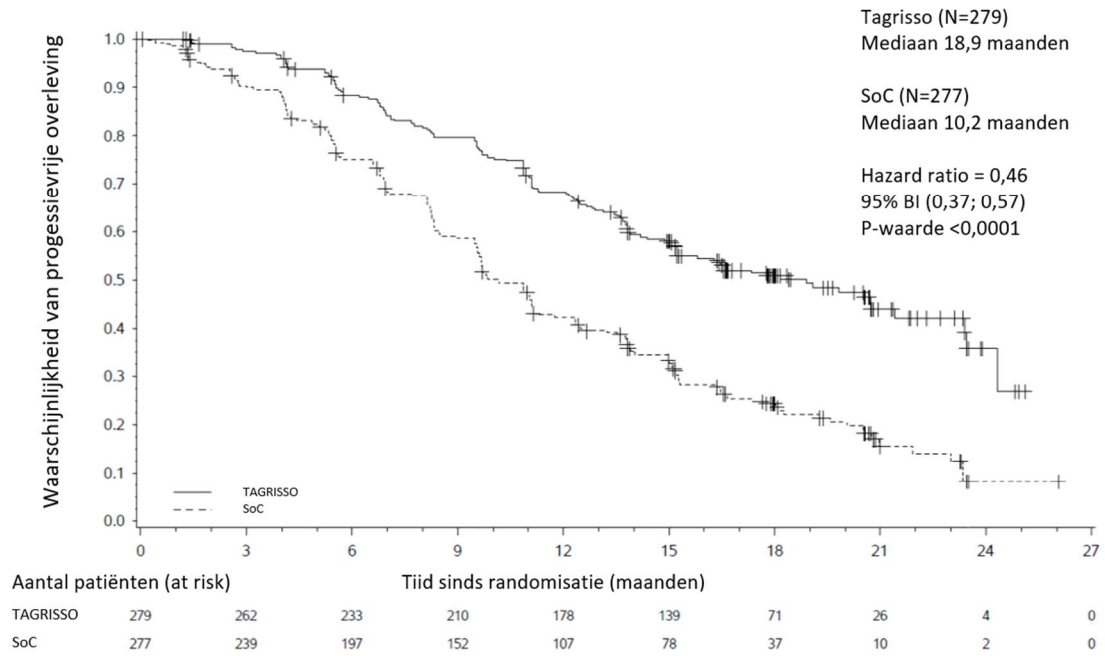
Voor PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST en TSST resultaten is de laatste datum 12 juni 2017. Voor OS resultaten is de laatste datum 25 juni 2019.

Een HR < 1 laat een voordeel zien voor TAGRISSO, een Odds ratio van >1 laat een voordeel zien voor TAGRISSO.

† Gecorrigeerd voor een interim-analyse (25% maturiteit), was een P-waarde < 0,0495 nodig voor statistische significantie.

¹ De resultaten voor ORR op basis van geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) kwamen overeen met de resultaten van de onderzoeker; ORR op basis van BICR-beoordeling was 78% (95%-BI:73; 83) op TAGRISSO en 70% (95%-BI:65; 76) op de behandeling met EGFR-TKI als controlemiddel.

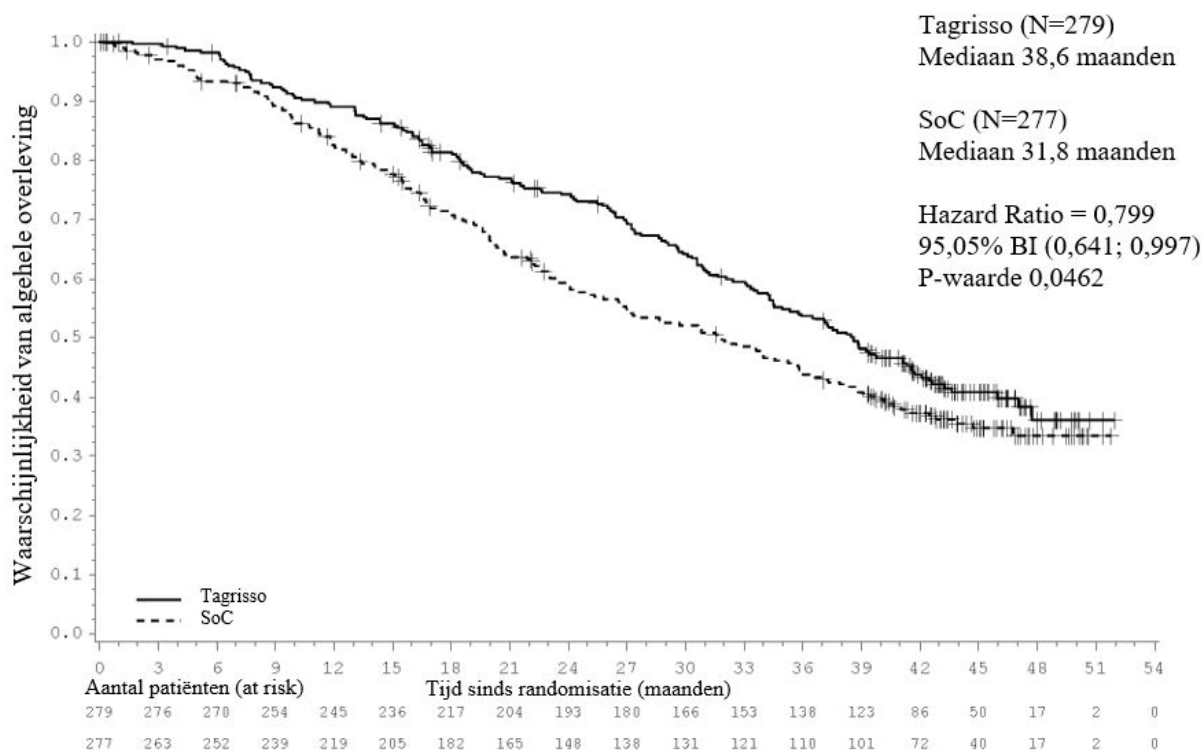
Figuur 3. Kaplan-Meiercurves voor progressievrije overleving zoals beoordeeld door de onderzoeker in FLAURA



+ Gecensureerde patiënten.

De waarden onderaan de figuur geven het aantal patiënten met risico aan.

Figuur 4. Kaplan-Meiercurves voor totale overleving in FLAURA



+ Gecensureerde patiënten.

De waarden onderaan de figuur geven het aantal patiënten met risico aan.

Het PFS-voordeel van TAGRISSO in vergelijking met EGFR-TKI als controlebehandeling was consistent voor alle geanalyseerde, vooraf gedefinieerde subgroepen waaronder etniciteit, leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van roken, CZS-metastasen aan het begin van het onderzoek en EGFR-mutatietype (Exon-19-deletie of L858R).

Data voor werkzaamheid bij CZS-metastasen in FLAURA-onderzoek

Patiënten met CZS-metastasen die geen steroïden nodig hadden en die ten minste twee weken na afloop van de definitieve therapie en steroïden een stabiele neurologische status hadden, kwamen in aanmerking voor randomisatie in het FLAURA-onderzoek. Op 556 patiënten waren er van 200 patiënten bij baseline hersenscans beschikbaar. Een BICR-beoordeling van deze scans leidde tot een subgroep van 128/556 (23%) patiënten met CZS-metastasen; deze gegevens staan in tabel 5. CZS-werkzaamheid op basis van RECIST v1.1 in FLAURA gaf een statistisch significante verbetering te zien in CZS PFS (HR = 0,48; 95%-BI 0,26; 0,86; P = 0,014).

Tabel 5. CZS-werkzaamheid op basis van BICR bij patiënten met CZS-metastases op een baseline hersenscan in FLAURA

| Uitkomstmaat voor werkzaamheid | TAGRISSO N = 61 | EGFR-TKI als controlemiddel (gefítinib of erlotinib) N = 67 |
|---|------------------------------|--|
| CZS progressievrije overleving¹ | | |
| Aantal voorvallen (%) | 18 (30) | 30 (45) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | NC (16,5; NC) | 13,9 (8,3; NC) |
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,48 (0,26; 0,86); P = 0,014 | |
| CZS progressievrij en op 6 maanden in leven (%) (95%-BI) | 87 (74; 94) | 71 (57; 81) |

| | | |
|---|-------------|-------------|
| CZS progressievrij en op 12 maanden in leven (%) (95%-BI) | 77 (62; 86) | 56 (42; 68) |
|---|-------------|-------------|

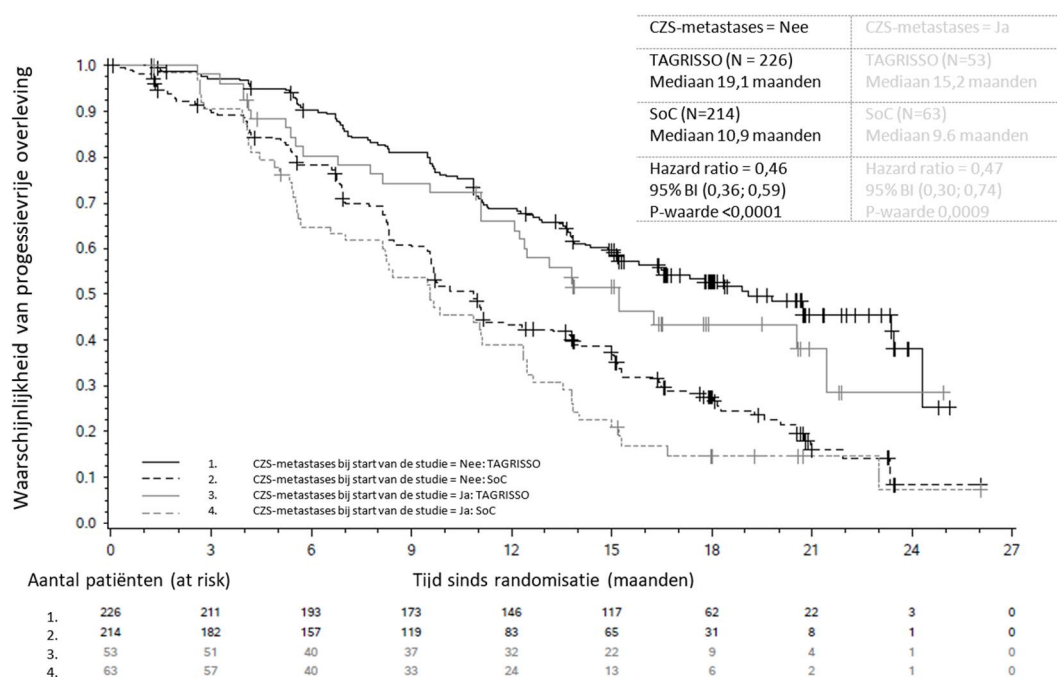
HR = Hazardratio; BI = Betrouwbaarheidsinterval, NC = Niet calculeerbaar

Een HR < 1 laat een voordeel zien voor TAGRISSO, een Odds ratio van > 1 laat een voordeel zien voor TAGRISSO

¹ CZS PFS bepaald door RECIST v1.1 op CZS BICR (CZS meetbare en niet-meetbare laesies bij baseline door BICR) n = 61 voor TAGRISSO en n = 67 voor de EGFR TKI-comparator; responsen zijn niet bevestigd.

In FLAURA werd een vooraf gedefinieerde PFS-subgroep gevormd op basis van de status van CZS-metastasen (bepaald door plek van de CZS-laesie bij baseline, medische voorgeschiedenis, en/of voorafgaande chirurgie, en/of voorafgaande radiotherapie van CZS-metastasen) aan het begin van het onderzoek en deze wordt weergegeven in figuur 5. Ongeacht de status van CZS-laesies aan het begin van het onderzoek, hadden patiënten in de TAGRISSO-groep voordeel qua werkzaamheid ten opzichte van de groep met EGFR-TKI als controlemiddel. Ook waren er minder patiënten met nieuwe CZS-laesies in de TAGRISSO-groep dan in de groep met EGFR-TKI (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] versus EGFR-TKI, 34/277 [12,3%]). In de subgroep van patiënten zonder CZS-laesies bij baseline was er een kleiner aantal nieuwe CZS-laesies in de TAGRISSO-groep in vergelijking met de groep met EGFR-TKI als controlemiddel (respectievelijk 7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%]).

Figuur 5: Totale PFS op basis van beoordeling door de onderzoeker, opgesplitst voor status van CZS-metastasen bij aanvang van het onderzoek, Kaplan-Meiercurve (volledige dataset voor analyse) in FLAURA



+ Gecensureerde patiënten.

De waarden onderaan de figuur geven het aantal patiënten met risico aan.

‘Patient Reported Outcome Measures’ (PROM’s)

Door patiënten gemelde symptomen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQL) werden elektronisch verzameld, waarbij gebruik werd gemaakt van de EORTC QLQ-C30 en de bijbehorende longkankermodule (EORTC QLQ LC13). De LC13 werd in eerste instantie eenmaal per week afgenomen gedurende de eerste 6 weken, daarna om de 3 weken voor en na progressie. De C30 werd voor en na progressie om de 6 weken beoordeeld. Op baseline werden geen verschillen in de door de patiënt gemelde symptomen, functie of HRQL waargenomen tussen de groep met TAGRISSO en de EGFR-TKI als controlemiddel (gefitinib of erlotinib). Therapietrouw

gedurende de eerste 9 maanden was over het algemeen hoog ($\geq 70\%$) en vergelijkbaar in beide groepen.

Analyse van belangrijkste symptomen van longkanker

De gegevens verzameld vanaf baseline tot maand 9 lieten vergelijkbare verbeteringen zien voor de TAGRISSO-groep en de groep met EGFR-TKI als controlemiddel voor de vijf vooraf gespecificeerde primaire, door patiënten gemelde symptomen (hoesten, dyspneu, pijn op de borst, vermoeidheid en verminderde eetlust) waarbij de verbetering van hoesten de vastgestelde klinisch relevante grens bereikte. Tot maand 9 waren er geen klinisch relevante verschillen in de door de patiënt gemelde symptomen tussen de TAGRISSO-groep en de EGFR-TKI als controlemiddel (zoals beoordeeld door een verschil van ≥ 10 punten).

HRQL en analyse van de fysieke functieverbetering

Beide groepen meldden vergelijkbare verbeteringen in de meeste functiedomeinen en algemene gezondheid/HRQL, wat wijst op een verbetering van de algemene gezondheid van de patiënten. Tot maand 9 waren er geen klinisch relevante verschillen tussen de groep met TAGRISSO en met EGFR-TKI als controlemiddel voor wat betreft functioneren of HRQL.

Voorbehandelde patiënten met T790M-mutatiepositieve NSCLC – AURA3

De werkzaamheid en veiligheid van TAGRISSO voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd T790M NSCLC waarbij ziekteprogressie was opgetreden gedurende of na behandeling met een EGFR TKI, is aangetoond in een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek (AURA3) met werkzame controle. Bij alle patiënten moest EGFR T790M-mutatiepositieve NSCLC zijn vastgesteld aan de hand van de Cobas EGFR-mutatietest, uitgevoerd in een centraal laboratorium voorafgaand aan de randomisatie. De T790M-mutatiestatus werd ook bepaald met ctDNA dat werd geïsoleerd uit een plasmamonster afgenomen tijdens de screening. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was de progressievrije overleving (progression-free survival; PFS), zoals beoordeeld door de onderzoeker. Aanvullende uitkomstmaten voor werkzaamheid waren onder andere objectieve respons (objective response rate; ORR), duur van respons (duration of response; DoR) en totale overleving (overall survival; OS) zoals beoordeeld door de onderzoeker.

De patiënten werden gerandomiseerd in een 2:1 (TAGRISSO: platinumbevattende doublet chemotherapie) ratio naar TAGRISSO (n = 279) of platinumbevattende doublet-chemotherapie (n = 140). Randomisatie was gestratificeerd naar etniciteit (Aziatisch en niet-Aziatisch). Patiënten in de TAGRISSO-arm kregen 80 mg TAGRISSO, oraal, eenmaal daags tot intolerantie voor de therapie of tot de onderzoeker bepaalde dat de patiënt geen klinisch voordeel meer ondervond. Chemotherapie bestond uit 500 mg/m² pemetrexed met carboplatine AUC5 of uit 500 mg/m² pemetrexed met 75 mg/m² cisplatine op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus, tot maximaal 6 cycli. Patiënten bij wie na vier cycli van platinumbevattende chemotherapie geen ziekteprogressie was opgetreden, mochten een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen (500 mg/m² pemetrexed op de eerste dag van elke 21-daagse cyclus). Personen in de chemotherapie-arm met objectieve radiologische progressie (vastgesteld door de onderzoeker en bevestigd door een onafhankelijke centrale beoordeling van de beelden) kregen de mogelijkheid om te beginnen met behandeling met TAGRISSO.

De uitgangswaarden wat betreft demografische- en ziektekenmerken van de totale onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd 62, ≥ 75 jaar (15%), vrouw (64%), blank (32%), Aziatisch (65%), nooit gerookt (68%), WHO- (World Health Organization-) performance status 0 of 1 (100%). Vierenvijftig procent (54%) van de patiënten had extrathoracale, viscerale metastasen, van wie 34% met metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) (geïdentificeerd door de locatie van de CZS-laesie bij baseline, medische geschiedenis, en/of voorafgaande chirurgische ingreep en/of voorafgaande radiotherapie van metastasen in het CZS) en 23% met levermetastasen. Tweeënveertig procent (42%) van de patiënten had een gemetastaseerde botziekte.

AURA3 toonde een statistisch significante verbetering aan in PFS bij patiënten behandeld met TAGRISSO in vergelijking met chemotherapie. AURA3-resultaten voor werkzaamheid op basis van beoordeling door de onderzoeker zijn samengevat in tabel 6 en de Kaplan-Meiercurve voor PFS is weergegeven in figuur 6. Er is geen statistisch significant verschil waargenomen tussen de behandelarmen bij de uiteindelijke OS-analyse.

Tabel 6. AURA3-resultaten voor werkzaamheid op basis van beoordeling door de onderzoeker

| Uitkomstmaat voor werkzaamheid | TAGRISSO (N = 279) | Chemotherapie (pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine) (N = 140) |
|---|------------------------------|---|
| Progressievrije overleving | | |
| Aantal voorvallen (% maturiteit) | 140 (50) | 110 (79) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 10,1 (8,3; 12,3) | 4,4 (4,2; 5,6) |
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,30 (0,23; 0,41); P < 0,001 | |
| Totale overleving (OS)¹ | | |
| Aantal sterfgevallen (% maturiteit) | 188 (67,4) | 93 (66,4) |
| Mediane OS, maanden (95%-BI) | 26,8 (23,5; 31,5) | 22,5 (20,2; 28,8) |
| HR (95,56%-BI); P-waarde | 0,87 (0,67; 1,13); P = 0,277 | |
| Objectieve respons (ORR)² | | |
| Aantal voorvallen, percentage (95%-BI) | 197 71% (65; 76) | 44 31% (24; 40) |
| Odds ratio (95%-BI); P-waarde | 5,4 (3,5; 8,5); P < 0,001 | |
| Duur van respons (DoR)² | | |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 9,7 (8,3; 11,6) | 4,1 (3,0; 5,6) |

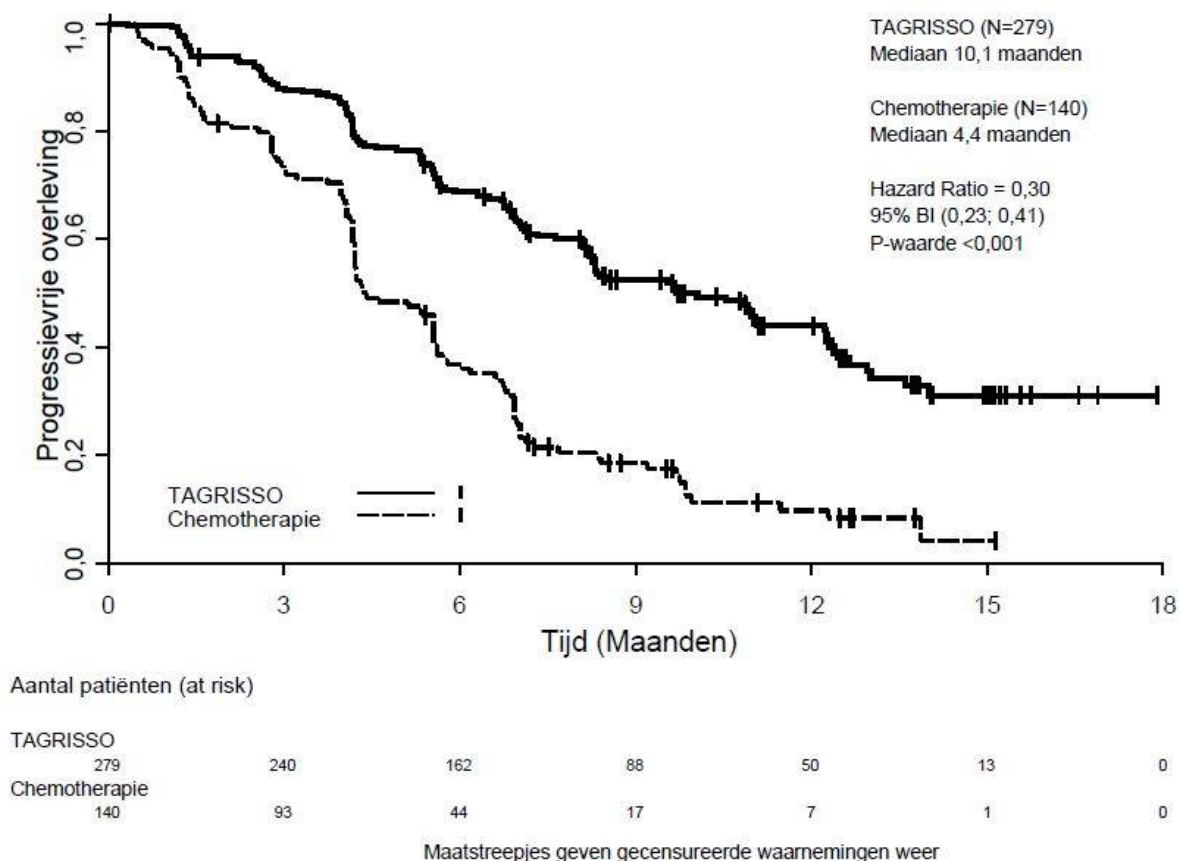
HR = Hazardratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; NC = kon niet berekend worden; OS=Overall Survival

Alle resultaten voor werkzaamheid zijn gebaseerd op RECIST-beoordelingen door de onderzoeker

¹De uiteindelijke analyse van de OS is bij 67% maturiteit uitgevoerd. De BI voor de HR is gecorrigeerd voor eerdere interim-analyses. De OS-analyse is niet gecorrigeerd voor de eventuele versturende factoren van cross-over (99 [71%] patiënten in de chemotherapie-arm kregen vervolgens een behandeling met osimertinib).

²De resultaten voor ORR en DoR op basis van beoordeling door de onderzoeker kwamen overeen met de resultaten gerapporteerd op basis van geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR); ORR op basis van BICR-beoordeling was 64,9% [95%-BI: 59,0; 70,5] met osimertinib en 34,3% [95%-BI: 26,5; 42,8] met chemotherapie; DoR op basis van BICR-beoordeling was 11,2 maanden (95%-BI: 8,3; NC) met osimertinib en 3,1 maanden (95%-BI: 2,9; 4,3) met chemotherapie.

Figuur 6. Kaplan-Meiercurves voor progressievrije overleving zoals beoordeeld door onderzoekers in AURA3



Een sensitiviteitsanalyse van PFS is uitgevoerd door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) en toonde een mediane PFS aan van 11,0 maanden met TAGRISSO in vergelijking met 4,2 maanden met chemotherapie. Deze analyse liet een behandel­effect zien (HR 0,28; 95%-BI; 0,20; 0,38) dat consistent is met het behandel­effect op basis van beoordeling door de onderzoeker.

Verbeteringen van klinische betekenis in PFS met HR's lager dan 0,50 ten gunste van patiënten die TAGRISSO kregen in vergelijking met degenen die chemotherapie kregen, waren consistent in alle geanalyseerde vooraf gedefinieerde subgroepen, inclusief etniciteit, leeftijd, geslacht, rookgeschiedenis en EGFR-mutatie (exon-19-deletie en L858R).

AURA3-onderzoeksresultaten voor werkzaamheid bij metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS)

Patiënten met asymptomatische, stabiele hersenmetastasen die ten minste vier weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling geen steroïden nodig hadden, kwamen in aanmerking voor randomisatie in het onderzoek. In tabel 7 zijn de BICR-beoordelingen samengevat van CZS-werkzaamheid op basis van RECIST v1.1 in de subgroep van 116/419 (28%) patiënten bij wie op een baseline hersenscan was vastgesteld dat zij metastasen hadden in het CZS.

Tabel 7. CZS-werkzaamheid op basis van BICR bij patiënten met metastasen in het CZS op een baseline hersenscan in AURA3

| Uitkomstmaat voor werkzaamheid | TAGRISSE | Chemotherapie (pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine) |
|---|------------------------------|--|
| CZS objectieve respons (ORR)¹ | | |
| CZS respons % (n/N) (95%-BI) | 70% (21/30) (51; 85) | 31% (5/16) (11%; 59%) |
| Odds ratio (95%-BI); P-waarde | 5,1 (1,4; 21); P = 0,015 | |
| CZS duur van respons (DoR)² | | |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 8,9 (4,3; NC) | 5,7 (NC; NC) |
| CZS percentage stabilisatie van de ziekte (DCR) | | |
| CZS percentage stabilisatie van de ziekte (DCR) | 87% (65/75) (77; 93) | 68% (28/41) (52; 82) |
| Odds ratio (95%-BI); P-waarde | 3 (1,2; 7,9); P = 0,021 | |
| CZS progressievrije overleving³ (PFS) | | |
| | N = 75 | N = 41 |
| Aantal (% maturiteit) | 19 (25) | 16 (39) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 11,7 (10; NC) | 5,6 (4,2; 9,7) |
| HR (95%-BI); P-waarde | 0,32 (0,15; 0,69); P = 0,004 | |

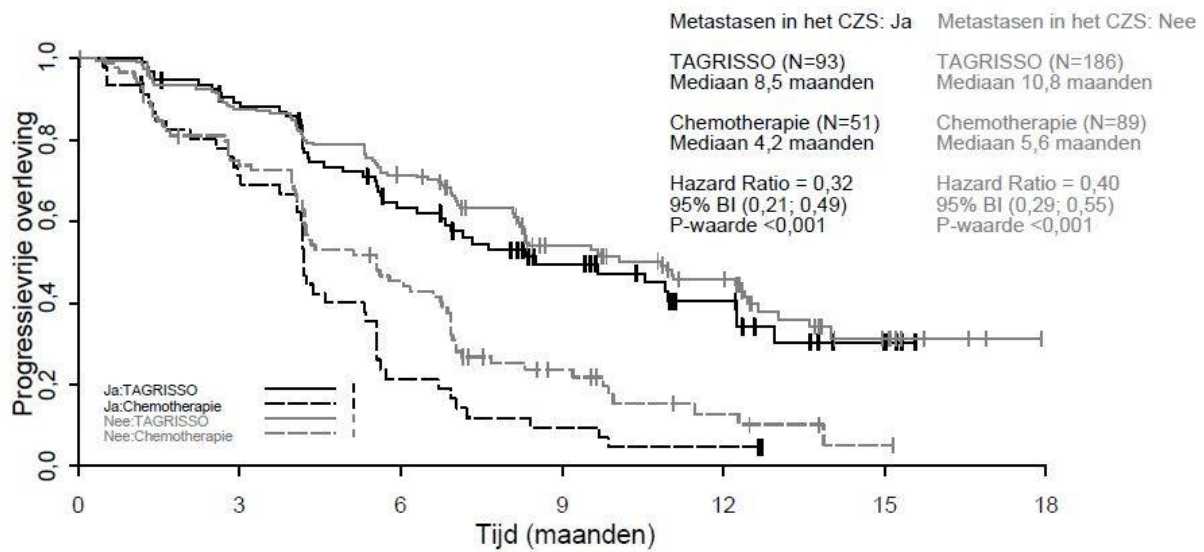
¹ De CZS objectieve respons en duur van respons zijn vastgesteld op basis van RECIST v1.1 door CZS BICR in de voor respons evalueerbare populatie (meetbare CZS-laesies bij baseline op basis van BICR) n = 30 voor TAGRISSO en n = 16 voor chemotherapie.

² Alleen op basis van patiënten met respons; responsduur gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van de eerste gedocumenteerde respons (volledige respons of gedeeltelijke respons) tot progressie of overlijden; de DCR is gedefinieerd als het deel van de patiënten met een respons (complete respons of gedeeltelijke respons) of stabiele ziekte ≥ 6 weken.

³ De CZS progressievrije overleving is vastgesteld op basis van RECIST v1.1 door CZS BICR in de volledige populatiedataset voor analyse (meetbare en niet-meetbare CZS-laesies bij baseline op basis van BICR) n = 75 voor TAGRISSO en n = 41 voor chemotherapie.
Een HR < 1 in het voordeel van TAGRISSO

In AURA3 is de PFS beoordeeld in een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse op basis van CZS-metastasestatus bij aanvang van het onderzoek, weergegeven in figuur 7.

Figuur 7. Totale PFS op basis van beoordeling door de onderzoeker, opgesplitst voor CZS-metastasesstatus bij aanvang van het onderzoek, Kaplan-Meiercurve (volledige dataset voor analyse) in AURA3



AURA3 liet een statistisch significante verbetering in PFS zien voor patiënten die TAGRISSO kregen in vergelijking met degenen die chemotherapie kregen, onafhankelijk van de aanwezigheid van metastasen in het centraal zenuwstelsel bij aanvang van het onderzoek.

Patient reported outcomes

Patient reported outcomes en HRQL werden elektronisch verzameld, waarbij gebruik werd gemaakt van de EORTC QOQ-C30 en de bijbehorende longkankermodule (EORTC QLQ-LC13). De LC13 werd in eerste instantie eenmaal per week afgenomen gedurende de eerste 6 weken, daarna elke 3 weken voor en na progressie. De C30 werd elke 6 weken voor en na progressie beoordeeld.

Analyse van belangrijkste longkankersymptomen

TAGRISSO verbeterde door patiënten gerapporteerde longkankersymptomen in vergelijking met chemotherapie. Dit werd aangetoond door een statistisch significant verschil in de gemiddelde verandering vanaf baseline versus chemotherapie, gedurende de totale periode vanaf randomisatie tot 6 maanden, voor 5 vooraf gespecificeerde primaire, door patiënten gerapporteerde symptomen (verminderde eetlust, hoesten, pijn op de borst, dyspneu en vermoeidheid) zoals getoond in tabel 8.

Tabel 8. Mixed Model Herhaalde Metingen – Belangrijkste longkankersymptomen – gemiddelde verandering ten opzichte van baseline voor TAGRISSO-patiënten in vergelijking met chemotherapie

| | Verminderde eetlust | | Hoesten | | Pijn op de borst | | Dyspneu | | Vermoeidheid | |
|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| Armen | TAGRISSO (279) | Chemotherapie (140) | TAGRISSO (279) | Chemotherapie (140) | TAGRISSO (279) | Chemotherapie (140) | TAGRISSO (279) | Chemotherapie (140) | TAGRISSO (279) | Chemotherapie (140) |
| N | 239 | 97 | 228 | 113 | 228 | 113 | 228 | 113 | 239 | 97 |
| Gecorrigeerd gemiddelde | -5,51 | 2,73 | -12,22 | -6,69 | -5,15 | 0,22 | -5,61 | 1,48 | -5,68 | 4,71 |
| Geschat verschil (95%-BI) | -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-waarde | p < 0,001 | | p = 0,001 | | p < 0,001 | | p < 0,001 | | p < 0,001 | |

Het gecorrigeerde gemiddelde en het geschatte verschil zijn verkregen via een Mixed Model Herhaalde Metingen (MMRM)-analyse. Het model omvatte patiënt, behandeling, bezoek, behandeling-door-bezoekinteractie, baseline symptoomscore en baseline symptoomscore-door-bezoekinteractie en gebruikte een ongestructureerde covariantiematrix.

HRQL en analyse van de fysieke functieverbetering

Patiënten die TAGRISSO gebruikten, hadden significant grotere kansen om een verbetering van klinische betekenis groter dan of gelijk aan 10 punten op het onderdeel global health status en fysiek functioneren van de EORTC-C30 vragenlijst te bereiken in vergelijking met chemotherapie gedurende de onderzoeksperiode. Odds Ratio (OR) global health status: 2,11 (95%-BI 1,24; 3,67; p = 0,007); OR fysiek functioneren: 2,79 (95%-BI 1,50; 5,46; p = 0,002).

Voorbehandelde T790M-positieve NSCLC-patiënten – AURAex en AURA 2

Er zijn twee eenarmige, klinische open-labelonderzoeken, AURAex (fase II-extensie-cohortonderzoek (n = 201)) en AURA2 (n = 210), uitgevoerd bij patiënten met EGFR T790M-mutatiepositieve progressieve longkanker na één of meer eerdere systemische therapieën, met inbegrip van een EGFR-TKI. Bij alle patiënten werd voorafgaand aan de behandeling aan de hand van de Cobas EGFR-mutatietest in een centraal laboratorium bevestigd dat zij EGFR T790M-mutatiepositieve NSCLC hadden. De T790M-mutatiestatus is ook retrospectief bepaald met ctDNA dat werd geïsoleerd uit een plasmamonster afgenomen tijdens de screening. Alle patiënten kregen eenmaal daags een dosis van 80 mg TAGRISSO toegediend. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid uit deze twee onderzoeken was de ORR volgens RECIST v1.1, zoals geëvalueerd aan de hand van een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR). Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren onder meer de duur van respons (DoR) en de progressievrije overleving (PFS).

De baselinekenmerken van de totale onderzoekspopulatie (in AURAex en AURA2) waren als volgt: mediane leeftijd 63 jaar, 13% van de patiënten was ≥ 75 jaar, vrouw (68%), blank (36%), Aziatisch (60%). Alle patiënten hadden minstens één eerdere therapielijn gekregen. Eenendertig procent (31%) (N = 129) had één eerdere therapielijn gekregen (alleen een EGFR-TKI-behandeling), 69% (N = 282) had twee of meer eerdere therapielijnen gekregen. Tweeënzeventig procent (72%) van de patiënten had nooit gerookt, 100% van de patiënten had een WHO- (World Health Organization-)performance status van 0 of 1. Negenenvijftig procent (59%) van de patiënten had extrathoracale, viscerale metastasen, van wie 39% met metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) (geïdentificeerd aan de hand van de locatie van de CZS-laesie bij baseline, medische geschiedenis, en/of voorafgaande chirurgische ingreep en/of voorafgaande radiotherapie van metastasen in het CZS) en 29% met levermetastasen. Zevenenveertig procent (47%) van de patiënten had een gemetastaseerde botziekte. De mediane duur van het vervolgonderzoek voor PFS was 12,6 maanden.

Bij de 411 voorbehandelde EGFR T790M-mutatiepositieve patiënten was de totale objectieve respons (ORR) op basis van geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) 66% (95%-BI: 61; 71).

Bij patiënten met een door BICR bevestigde respons was de mediane duur van respons (DoR) 12,5 maanden (95%-BI: 11,1; NE). De ORR op basis van BICR in AURAex was 62% (95%-BI: 55; 68) en 70% (95%-BI: 63; 77) in AURA 2. De mediane PFS was 11,0 maanden (95%-BI: 9,6; 12,4).

Objectieve respons op basis van BICR boven 50% werd waargenomen in alle geanalyseerde vooraf gedefinieerde subgroepen, inclusief behandelijn, etniciteit, leeftijd en regio.

In de voor respons evalueerbare populatie werd bij 85% (223/262) een respons gedocumenteerd ten tijde van de eerste scan (6 weken); bij 94% (247/262) werd een respons gedocumenteerd ten tijde van de tweede scan (12 weken).

Fase II-onderzoeksresultaten voor werkzaamheid bij metastasen in het centrale zenuwstelsel (AURAex en AURA 2)

Een BICR-beoordeling van de CZS-werkzaamheid op basis van RECIST v1.1 is uitgevoerd in een subgroep van 50 (van de 411) patiënten bij wie op een baseline hersenscan was vastgesteld dat zij metastasen hadden in het CZS. Een CZS objectieve respons (ORR) is waargenomen bij 54% (27/50) van de patiënten; 95%-BI: 39,3; 68,2), waarbij 12% van deze responsen volledige responsen zijn.

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met de novo ontstane EGFR T790M-mutatiepositieve NSCLC.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten om af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TAGRISSO in alle subgroepen van pediatrische patiënten met NSCLC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van osimertinib zijn bepaald voor gezonde personen en NSCLC-patiënten. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse is de schijnbare plasmaklaring van osimertinib 14,3 l/u, het schijnbare distributievolume 918 l en de terminale halfwaardetijd ongeveer 44 uur. De AUC en C_{max} namen evenredig toe met de dosis in het dosisbereik van 20 tot 240 mg. Een toediening van eenmaal daags osimertinib leidt tot een ongeveer drievoudige accumulatie waarbij een steady-state van de blootstelling wordt bereikt na 15 doseringsdagen. Bij steady-state wordt doorgaans een circulerende plasmaconcentratie bereikt binnen een bereik van 1,6 bij een doseringsinterval van 24 uur.

Absorptie

Na orale toediening van TAGRISSO werd een piekplasmaconcentratie van osimertinib bereikt met een mediane (min-max) T_{max} van 6 (3-24) uur, waarbij bij sommige patiënten meerdere pieken werden waargenomen in de eerste 24 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van TAGRISSO is 70% (90%-BI 67, 73). Uit een klinisch farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met 80 mg is gebleken dat de biologische beschikbaarheid van osimertinib niet klinisch significant verandert door voedsel. (AUC-toename van 6% (90%-BI -5, 19) en C_{max} -afname van 7% (90%-BI -19, 6)). Bij gezonde vrijwilligers die een tablet van 80 mg kregen toegediend en bij wie de pH in de maag werd verhoogd door gedurende 5 dagen omeprazol toe te dienen, werd de blootstelling aan osimertinib niet beïnvloed (toename van AUC en C_{max} met respectievelijk 7% en 2%), waarbij het 90%-BI voor de blootstellingsverhouding binnen de limiet van 80-125% bleef.

Distributie

Het geschatte gemiddelde distributievolume van osimertinib voor de populatie bij steady-state (V_{ss}/F) is 918 l, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie in weefsel. *In vitro* is de plasma-eiwitbinding van osimertinib 94,7% (5,3% vrij). Er is ook aangetoond dat osimertinib covalent wordt gebonden aan

plasma-eiwitten van ratten en mensen, serumalbumine van mensen en hepatocyten van ratten en mensen.

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat osimertinib hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5. Met de huidige beschikbare gegevens kunnen echter alternatieve metabolische processen niet volledig worden uitgesloten. Op basis van *in-vitro*-onderzoeken zijn vervolgens twee farmacologisch actieve metabolieten (AZ7550 en AZ5104) geïdentificeerd in het plasma van preklinische soorten en bij mensen na orale toediening van osimertinib; AZ7550 vertoonde een vergelijkbaar farmacologisch profiel als TAGRISSO en AZ5104 vertoonde een krachtigere potentie voor zowel gemuteerd als niet-gemuteerd ('wildtype') EGFR. Beide metabolieten verschenen langzaam in het plasma na toediening van TAGRISSO aan patiënten, met een mediane (min-max) T_{max} van respectievelijk 24 (4-72) en 24 (6-72) uur. In menselijk plasma was het oorspronkelijke osimertinib 0,8%, en de twee metabolieten 0,08% en 0,07% van de totale radioactiviteit, waarbij het merendeel van de radioactiviteit covalent gebonden werd aan plasma-eiwitten. De geometrisch gemiddelde blootstelling van zowel AZ5104 als AZ7550, gebaseerd op de AUC, bedroeg voor beiden ongeveer 10% van de blootstelling aan osimertinib bij steady-state.

De belangrijkste wijze van metabolisatie van osimertinib was oxidatie en dealkylatie.

Er werden minstens 12 componenten waargenomen in de samengevoegde urine- en ontlastingsmonsters van mensen, waarvan 5 componenten goed waren voor > 1% van de dosis. Hiervan was ongewijzigde osimertinib, AZ5104 en AZ7550, goed voor ongeveer 1,9%, 6,6% en 2,7% van de dosis, terwijl een cysteïnyl-adduct (M21) en een onbekende metaboliet (M25) goed waren voor respectievelijk 1,5% en 1,9% van de dosis.

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat osimertinib een competitieve remmer is van CYP3A4/5, maar niet van CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 2E1 in klinisch relevante concentraties. Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat osimertinib hepatisch geen remmer is van UGT1A1 en UGT2B7 in klinisch relevante concentraties. Intestinale remming van UGT1A1 is mogelijk, maar de klinische impact ervan is onbekend.

Eliminatie

Na één orale dosis van 20 mg werd 67,8% van de dosis teruggevonden in de ontlasting (1,2% in oorspronkelijk vorm), terwijl 14,2% van de toegediende dosis (0,8% in oorspronkelijk vorm) werd teruggevonden in de urine na 84 dagen van monsternamen. Ongewijzigd osimertinib bedroeg ongeveer 2% van de eliminatie, met 0,8% in urine en 1,2% in ontlasting.

Interacties met transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat osimertinib geen substraat is van OATP1B1 en OATP1B3. *In vitro* zorgt osimertinib niet voor remming van OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 en MATE2K in klinisch relevante concentraties.

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat osimertinib een substraat is van P-gp en BCRP, maar bij klinische dosering zijn klinisch relevante interacties onwaarschijnlijk. Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens is osimertinib een remmer van BCRP en P-gp (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntgroepen

In populatiegebaseerde, farmacokinetische analyses (n = 1367) zijn geen klinisch significante relaties geïdentificeerd tussen de voorspelde blootstelling bij steady-state (AUC_{ss}) en de leeftijd (spreiding: 25 tot 91 jaar), het geslacht (65% vrouw), de etniciteit (waaronder blanke, Aziatische, Japanse, Chinese en niet-Aziatische, niet-blanke patiënten), de behandellijn en het rookgedrag (n = 34 huidige rokers, n = 419 vroegere rokers) van de patiënt. Een farmacokinetische populatieanalyse toonde aan dat het lichaamsgewicht een significante covariante was waarvoor een verandering van minder dan 20% in de

AUC_{ss} van osimertinib werd verwacht in het lichaamsgewichtsbereik van respectievelijk 88 kg tot 43 kg (95% tot 5% kwantiel) in vergelijking met de AUC_{ss} voor het mediane lichaamsgewicht van 61 kg. Rekening houdend met een extreem lichaamsgewicht, zowel < 43 kg als > 88 kg, varieerde de metabolietverhouding voor AZ5104 van respectievelijk 11,8% tot 9,6% en voor AZ7550 van respectievelijk 12,8% tot 8,1%. Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyse, was serumalbumine geïdentificeerd als een significante covariante met een < 30% verandering in AUC_{ss} van osimertinib verwacht tussen het albuminebereik van respectievelijk 29 tot 46 g/l (95% tot 5% kwantielen) in vergelijking met de AUC_{ss} voor de mediane albumine bij baseline van 39 g/l. Deze veranderingen in de blootstelling vanwege verschillen in lichaamsgewicht of albumine bij baseline worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Leverinsufficiëntie

Osimertinib wordt hoofdzakelijk via de lever geëlimineerd. In een klinisch onderzoek hadden patiënten met verschillende types gevorderde, vaste tumoren en met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A, gemiddelde score = 5,3, n = 7) of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B, gemiddelde score = 8,2, n = 5) geen verhoogde blootstelling ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie (n = 10) na een enkele dosis van 80 mg TAGRISSO. De geometrisch gemiddelde ratio (90%-BI) van de osimertinib AUC en C_{max} was 63,3% (47,3; 84,5) en 51,4% (36,6; 72,3) bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie en 68,4% (49,6; 94,2) en 60,7% (41,6; 88,6) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie; voor de metaboliet AZ5104 waren de AUC en C_{max} 66,5% (43,4; 101,9) en 66,3% (45,3; 96,9) bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie en 50,9% (31,7; 81,6) en 44,0% (28,9; 67,1) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, ten opzichte van blootstelling bij patiënten met een normale leverfunctie. Uit een farmacokinetische populatieanalyse is geen relatie gebleken tussen markers voor de leverfunctie (ALAT, ASAT, bilirubine) en de blootstelling aan osimertinib. De marker voor leverinsufficiëntie, serumalbumine, vertoonde een effect op de farmacokinetiek van osimertinib. In uitgevoerde klinische onderzoeken werden de patiënten uitgesloten met een ASAT of ALAT > 2,5x de bovengrens van normaal (ULN) of, vanwege een onderliggende maligniteit > 5,0x ULN, of met een totaalbilirubine > 1,5x ULN. Bij een farmacokinetische analyse van 134 patiënten met lichte leverinsufficiëntie, 8 patiënten met matige leverinsufficiëntie en 1216 patiënten met normale leverfunctie was de blootstelling aan osimertinib vergelijkbaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

In een klinisch onderzoek vertoonden patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr 15 tot minder dan 30 ml/min, n = 7) ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (CLcr groter dan of gelijk aan 90 ml/min, n = 8) na een enkele orale dosis van 80 mg TAGRISSO een 1,85-voudige verhoging van de AUC (90%-BI 0,94; 3,64) en een 1,19-voudige verhoging van de C_{max} (90%-BI 0,69; 2,07). Daarnaast was de blootstelling aan osimertinib vergelijkbaar in een farmacokinetische populatieanalyse van 593 patiënten met een lichte nierinsufficiëntie (CLcr 60 tot minder dan 90 ml/min), 254 patiënten met een matige nierinsufficiëntie (CLcr 30 tot minder dan 60 ml/min), 5 patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CLcr 15 tot minder dan 30 ml/min) en 502 patiënten met een normale nierfunctie (groter dan of gelijk aan 90 ml/min). Patiënten met een CLcr van minder dan of gelijk aan 10 ml/min werden uitgesloten van de klinische onderzoeken.

Patiënten met hersenmetastasen

PET-beelden na toediening van microdoses [¹¹C]osimertinib bij EGFR-mutatie-positieve NSCLC-patiënten met hersenmetastasen (n=4) en gezonde vrijwilligers (n=7) toonden aan dat de hersenen-plasma ratio (K_p) vergelijkbaar was en dat [¹¹C]osimertinib snel de bloed-hersenbarrière passeerde en homogeen verdeeld werd over alle hersengebieden bij zowel patiënten als gezonde vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste waargenomen bevindingen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doseringen bij ratten en honden omvatten atrofische, inflammatoire en/of degeneratieve veranderingen die van invloed waren op het epitheel van de cornea (gepaard met doorschijnendheid van de cornea en opaciteit van de cornea bij honden tijdens oftalmologisch onderzoek), het maag-darmkanaal (met inbegrip van de tong), de huid en de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen met secundaire veranderingen aan de milt. Deze bevindingen werden vastgesteld bij een plasmaconcentratie onder de waargenomen concentratie bij patiënten die de therapeutische dosis van 80 mg toegediend kregen. De aanwezige bevindingen na dosering gedurende 1 maand waren grotendeels omkeerbaar binnen 1 maand na beëindiging van de dosering met uitzondering van gedeeltelijk herstel van sommige veranderingen van de cornea.

Degeneratie van lensvezels werd gevonden in het 104 weken durende carcinogeniteitsonderzoek bij ratten bij blootstellingen van 0,2 maal de AUC bij de mens, bij de aanbevolen klinische dosis van 80 mg eenmaal daags. Lenstroebeligen werden voor het eerst opgemerkt vanaf week 52 van dit onderzoek en vertoonden een geleidelijke toename in incidentie en ernst bij een toenemende doseringsduur. De klinische relevantie van deze bevinding kan niet worden uitgesloten.

Osimertinib passeerde de intacte bloedhersenbarrière van de java-aap (intraveneuze toediening), rat en muis (orale toediening).

Niet-klinische data geven een aanwijzing dat osimertinib en de metabool daarvan (AZ5104) het ionkanaal HERG remmen en verlenging van QTc-tijd kan niet worden uitgesloten.

Osimertinib veroorzaakte geen genetische schade in *in vitro*- en *in vivo*-tests. Osimertinib vertoonde geen carcinogene potentie bij orale toediening aan Tg-rasH2 transgene muizen gedurende 26 weken. Een verhoogde incidentie van proliferatieve vasculaire laesies (angiomateuze hyperplasie en hemangioom) in de mesenteriale lymfeklier werd waargenomen in het 104 weken durende carcinogeniteitsonderzoek bij ratten bij blootstellingen van 0,2 maal de AUC bij de aanbevolen klinische dosis van 80 mg eenmaal daags. Het is onwaarschijnlijk dat dit relevant is voor de mens.

Reproductietoxiciteit

Er waren degeneratieve veranderingen aanwezig in de testikels van ratten en honden die werden blootgesteld aan osimertinib gedurende ≥ 1 maand en er was sprake van een verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten na blootstelling aan osimertinib gedurende 3 maanden. Deze bevindingen werden waargenomen bij klinisch relevante plasmaconcentraties. De pathologische bevindingen in de testikels die werden waargenomen na een dosering gedurende 1 maand, waren omkeerbaar bij ratten. Er kan echter geen definitieve uitspraak gedaan worden wat betreft de omkeerbaarheid van dergelijke laesies bij honden.

Gebaseerd op dieronderzoeken zou de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen afnemen door behandeling met osimertinib. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doseringen werd een verhoogde incidentie van anoestrus, degeneratie van corpora lutea in de ovaria en epitheelverlies in de baarmoeder en vagina waargenomen bij ratten die werden blootgesteld aan osimertinib gedurende ≥ 1 maand bij een klinisch relevante plasmaconcentratie. De bevindingen die werden waargenomen in de ovaria na dosering gedurende 1 maand, waren omkeerbaar. In een vrouwelijk vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten had toediening van osimertinib 20 mg/kg/dag (wat ongeveer gelijk is aan de aanbevolen dagelijkse klinische dosis van 80 mg) geen effect op het verloop van de oestrogene cyclus of het aantal vrouwelijke ratten dat zwanger werd, maar veroorzaakte het vroegtijdig overlijden van de embryo. Deze bevindingen lieten bewijs van omkeerbaarheid zien na een behandelingsvrije periode van 1 maand.

In een onderzoek naar veranderingen in de embryofoetale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte osimertinib embryoletaliteit bij toediening aan zwangere ratten voorafgaand aan de embryo-implantatie. Deze effecten werden waargenomen bij een door de moeder getolereerde dosis van 20 mg/kg, waarbij de blootstelling equivalent was aan de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis van 80 mg per dag (op basis van de totale AUC). Een blootstelling aan doses van 20 mg/kg en

hoger tijdens de organogenese veroorzaakte een verminderd foetaal gewicht, maar had geen negatieve invloed op de uitwendige of viscerale foetale morfologie. Bij toediening van osimertinib aan zwangere ratten gedurende de gehele zwangerschap en in het begin van de lactatie was er sprake van een aantoonbare blootstelling aan osimertinib en de metabolieten daarvan bij de jongen, plus een afname in de overleving van de jongen en een slechte groei van de jongen (bij een dosis van 20 mg/kg en hoger).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Laagesubstitueerde hydroxypropylcellulose
Natriumstearyl fumarate

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde Al/Al-blisterverpakkingen met eenheidsdosering. Doosjes met 30 x 1 tabletten (3 blisterverpakkingen).

Geperforeerde Al/Al-blisterverpakkingen met eenheidsdosering. Doosjes met 28 x 1 tabletten (4 blisterverpakkingen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 24 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
ZWEDEN

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomangementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving | Uiterste datum |
|--|----------------|
| Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de werkzaamheid van Tagrisso als monotherapie voor de adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassen patiënten met stadium IB-IIIa niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met tumoren met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties verder te evalueren, moet de houder van de | Q2 2024 |

| Beschrijving | Uiterste datum |
|---|-----------------------|
| vergunning voor het in de handel brengen de definitieve resultaten van de ADAURA-studie indienen. | |

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAGRISSO 40 mg filmomhulde tabletten
osimertinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 40 mg osimertinib (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tagrisso 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAGRISSO 80 mg filmomhulde tabletten
osimertinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 80 mg osimertinib (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tagrisso 80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAGRISSE 40 mg tabletten
osimertinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAGRISSE 80 mg tabletten
osimertinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

TAGRISSO 40 mg filmomhulde tabletten TAGRISSO 80 mg filmomhulde tabletten osimertinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is TAGRISSO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TAGRISSO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

TAGRISSO bevat de werkzame stof osimertinib die behoort tot de proteïnekinaseremmers, een groep medicijnen die wordt gebruikt om kanker te behandelen. TAGRISSO wordt gebruikt voor de behandeling van een type longkanker bij volwassenen dat 'niet-kleincellige longkanker' wordt genoemd. Als uit een test is gebleken dat uw kanker bepaalde veranderingen (mutaties) in een EGFR-gen (epidermale groeifactorreceptor) heeft, dan is het waarschijnlijk dat uw kanker op een behandeling met TAGRISSO zal reageren. TAGRISSO kan aan u worden voorgeschreven:

- als behandeling na de operatie nadat uw kanker helemaal is weggehaald (dit wordt adjuvante behandeling genoemd);
of
- als het eerste geneesmiddel dat u krijgt voor de behandeling van uw kanker die is uitgezaaid naar andere delen van uw lichaam;
of
- in bepaalde gevallen als u eerder met andere proteïnekinaseremmers voor uw kanker bent behandeld.

Hoe werkt TAGRISSO?

TAGRISSO werkt door EGFR te blokkeren en kan de groei van uw longkanker helpen vertragen of stoppen. Het kan ook helpen om de omvang van de tumor te verkleinen en om te voorkomen dat de tumor terugkomt nadat deze weggehaald is tijdens een operatie.

- Als u TAGRISSO krijgt nadat uw kanker helemaal is weggehaald, betekent dit dat uw kanker beschadigingen in het EGFR-gen had, een 'exon-19-deletie' of een 'exon-21-substitutiemutatie'.
- Als TAGRISSO de eerste proteïnekinaseremmer is waarmee u wordt behandeld, dan betekent dit dat uw kanker defecten bevat in het EGFR-gen, bijvoorbeeld een 'exon-19-deletie' of een 'exon-21-substitutiemutatie'.

- Als uw kanker zich tijdens een behandeling met andere proteïnekinaseremmers heeft verergerd, betekent dit dat uw kanker het gendefect 'T790M' heeft. Door dit defect zullen andere proteïnekinaseremmers mogelijk niet langer werken.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de werking van dit geneesmiddel of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Neem bij twijfel contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u TAGRISSO inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als:

- u last gehad heeft van ontsteking van uw longen (een aandoening die 'interstitiële longaandoening' (longfibrose) wordt genoemd).
- u ooit hartproblemen heeft gehad – uw arts wil u dan waarschijnlijk goed in de gaten houden.
- u in het verleden oogproblemen heeft gehad.

Als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Tijdens het innemen van dit geneesmiddel moet u in het volgende geval onmiddellijk een arts waarschuwen:

- U heeft plotseling moeite met ademen in combinatie met hoesten en/of koorts.
- U heeft ernstige vervelling van uw huid.
- U heeft een snelle of onregelmatige hartslag, last van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, een onprettig gevoel op de borst, last van kortademigheid en flauwvallen.
- U heeft waterige ogen, uw ogen zijn overgevoelig voor licht, doen pijn, zijn rood of uw vermogen om te zien verandert.
Zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor meer informatie.
- U krijgt aanhoudende koorts, u krijgt makkelijker blauwe plekken of bloedingen, u heeft erger wordende vermoeidheid, een bleke huid en infectie. Zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor meer informatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van TAGRISSO bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TAGRISSO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen op kruidenbasis en geneesmiddelen die zonder recept (voorschrift) verkrijgbaar zijn. Dit is nodig omdat TAGRISSO de werking van sommige andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Bovendien kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van TAGRISSO beïnvloeden.

Licht uw arts in voordat u TAGRISSO gaat innemen als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van TAGRISSO verminderen:

- Fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital – worden gebruikt bij insulden of toevallen.

- Rifabutine of rifampicine – worden gebruikt bij tuberculose (TBC).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een geneesmiddel op kruidenbasis dat wordt gebruikt bij depressies.

TAGRISSE kan de werking van de volgende geneesmiddelen veranderen en/of meer bijwerkingen van deze geneesmiddelen teweegbrengen:

- Rosuvastatine – wordt gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen.
- Orale hormonale anticonceptiepil – wordt gebruikt om zwangerschap te voorkomen (voorbehoedsmiddelen, anticonceptiva).
- Bosentan – wordt gebruikt tegen hoge bloeddruk in uw longen.
- Efavirenz en etravirine – worden gebruikt om HIV-infecties/AIDS te behandelen.
- Modafinil – wordt gebruikt tegen slaapstoornissen.
- Dabigatran – wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.
- Digoxine – wordt gebruikt tegen onregelmatige hartslag of andere hartproblemen.
- Aliskiren – wordt gebruikt tegen hoge bloeddruk.

Licht uw arts in voordat u TAGRISSO gaat innemen als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt. Uw arts zal de geschikte behandelmogelijkheden met u bespreken.

Zwangerschap – informatie voor vrouwen

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Als u zwanger wordt tijdens uw behandeling, vertel dit dan meteen aan uw arts. Uw arts zal beslissen of u door kunt gaan met het innemen van TAGRISSO.
- U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel inneemt. Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken. Zie 'Anticonceptie - informatie voor vrouwen en mannen' hieronder.
- Vraag uw arts om advies als u van plan bent om zwanger te worden nadat u de laatste dosis van dit geneesmiddel heeft ingenomen. Dit is nodig omdat er nog een deel van het geneesmiddel in uw lichaam kan zitten, (zie onderstaand advies over het voorkomen van zwangerschap).

Zwangerschap – informatie voor mannen

- Als uw partner zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen

U moet tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

- TAGRISSO kan invloed hebben op hoe goed uw orale hormonale anticonceptiepil werkt. Overleg met uw arts wat de meest geschikte methode van anticonceptie is.
- TAGRISSO kan in sperma terechtkomen. Daarom is het belangrijk dat ook mannen effectieve anticonceptie toepassen.

Daarnaast moet u het volgende doen nadat uw behandeling met TAGRISSO voorbij is:

- **Vrouwen** – blijf nog 2 maanden anticonceptie gebruiken.
- **Mannen** – blijf nog 4 maanden anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding zolang u dit geneesmiddel inneemt. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel een risico vormt voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

TAGRISSE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

TAGRISSEO bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u nemen?

- De aanbevolen dosering is elke dag één tablet van 80 mg.
- Uw arts kan uw dosering zo nodig terugbrengen naar elke dag één tablet van 40 mg.

Hoe neemt u dit middel in?

- TAGRISSEO moet via de mond worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door met water. De tablet mag niet worden gedeeld, gekauwd of fijn gemalen.
- Neem TAGRISSEO elke dag op hetzelfde tijdstip in.
- U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

Als het u moeite kost om de tablet door te slikken, dan kunt u deze oplossen in water:

- Doe de tablet in een glas.
- Voeg 50 ml (ongeveer twee derde van een waterglas) niet-koolzuurhoudend water toe. Gebruik geen andere vloeistoffen.
- Roer tot de tablet in zeer kleine stukjes uiteen is gevallen - de tablet lost niet volledig op.
- Drink de oplossing meteen op.
- Spoel het glas goed met opnieuw 50 ml water en drink dit op, zodat u er zeker van kunt zijn dat u ook alle resten van het geneesmiddel heeft ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer TAGRISSEO heeft ingenomen dan uw normale dosis, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis TAGRISSEO bent vergeten in te nemen, neemt u deze dosis alsnog in zodra u daaraan denkt. Als de tijd tot de volgende dosis minder dan 12 uur is, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende normale dosis op het geplande tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet zomaar met de inname van TAGRISSEO. Bespreek dit eerst met uw arts. Het is belangrijk dat u dit geneesmiddel elke dag inneemt, zolang uw arts dit aan u voorschrijft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de volgende ernstige bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- Plotseling moeite met ademen, in combinatie met hoesten of koorts - dit kan een verschijnsel zijn van ontstoken longen (een aandoening die 'interstitiële longaandoening' wordt genoemd).

De meeste gevallen kunnen worden behandeld maar enkele gevallen hadden een dodelijke afloop. Als u deze bijwerking krijgt, kan het zijn dat uw arts het gebruik van TAGRISSO stopzet. Deze bijwerking komt vaak voor: bij maximaal 1 op de 10 gebruikers.

- Stevens-Johnsonsyndroom, dat zich kan voordoen als roodachtige, schietschijfachtige vlekken of ronde plekken vaak met in het midden blaren op de romp, vervelling van de huid, zweertjes van de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Koorts en griepachtige verschijnselen kunnen hieraan voorafgaan. Deze bijwerking komt zelden voor: bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers.
- Veranderingen in de elektrische activiteit in het hart (QTc-verlenging). Bijvoorbeeld een snelle of onregelmatige hartslag, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, een onprettig gevoel op de borst, kortademigheid en flauwvallen. Deze bijwerking komt soms voor: bij maximaal 1 op de 100 gebruikers.
- Waterige ogen, gevoeligheid voor licht, oogpijn, roodheid van uw ogen of veranderingen in uw vermogen om te zien krijgt. Deze bijwerking komt soms voor: bij maximaal 1 op de 100 gebruikers.
- Een aandoening van het bloed genaamd ‘aplastische bloedarmoede (anemie)’. Hierbij stopt het beenmerg met het maken van nieuwe bloedcellen. Teken die kunnen wijzen op deze aandoening van het bloed kunnen zijn: aanhoudende koorts, makkelijker blauwe plekken of bloedingen krijgen, erger wordende vermoeidheid en minder goed infecties kunnen bestrijden. Deze bijwerking komt zelden voor: bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers.
- Een aandoening waarbij het hart per hartslag minder bloed uit het hart pompt dan nodig is. Dit kan kortademigheid, vermoeidheid en zwelling van de enkels veroorzaken. Dit kan wijzen op hartfalen of verminderde ‘linkerventriekjectiefractie’ (de hoeveelheid bloed die per hartslag uit uw linker hartkamer gaat).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de bovenstaande ernstige bijwerkingen krijgt.

Overige bijwerkingen

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Diarree - dit kan tijdens de behandeling af en toe voorkomen. Neem contact op met uw arts als de diarree blijft aanhouden of ernstig wordt.
- Huid- en nagelproblemen - verschijnselen zijn onder andere pijn, jeuk, droge huid, huiduitslag en roodheid rond de vingernagels. De kans hierop is groter als de huid in aanraking komt met zonlicht. Het kan helpen om regelmatig een vochtinbrengende crème aan te brengen op uw huid en nagels. Neem contact op met uw arts als uw huid- of nagelproblemen erger worden.
- Stomatitis - ontsteking van het slijmvlies van de mond of er komen zweertjes in uw mond.
- Verlies van uw eetlust, geen trek in eten.
- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukocyten, lymfocyten of neutrofielen).
- Afname van het aantal bloedplaatjes in uw bloed.

Vaak (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedneus (epistaxis).
- Dunner worden van uw haar (alopecia)
- Netelroos (urticaria) - jeukende, verhoogde plekken op uw huid die overal op uw lichaam kunnen zitten. Deze plekken kunnen roze of rood zijn en kunnen een ronde vorm hebben. Vertel het uw arts als u deze bijwerking heeft.
- Hand-voetsyndroom – u kunt het volgende merken op uw handpalmen en/of voetzolen: roodheid, verdikking (zwelling), tintelingen of een branderig gevoel met kloofjes van uw huid.
- Verhoging van een stof in het bloed genaamd creatinine (dit wordt aangemaakt door uw lichaam en verwijderd door uw nieren).
- Abnormale resultaten van bloedonderzoek die gerelateerd zijn aan creatinefosfokinase in het bloed (een enzym dat vrijkomt in het bloed wanneer spieren beschadigd zijn).

Soms (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Schietschijfleasies; dit zijn reacties van de huid in de vorm van ringen (dit kan duiden op erythema multiforme).

- Ontsteking van de bloedvaten in de huid. Dit kan eruitzien als blauwe plekken of als roodheid van uw huid waarvan de kleur niet weggaat als erop gedrukt wordt (niet-wegdrukbaar).

Zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Ontsteking van een spier wat kan leiden tot spierpijn of spierzwakte.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterfolie en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als de verpakking beschadigd is of als u merkt dat er geprobeerd is de verpakking te openen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) osimertinib (als mesilaat). Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 40 mg osimertinib. Elke 80 mg filmomhulde tablet bevat 80 mg osimertinib.
- De andere stof(fen) is (zijn) mannitol, microkristallijne cellulose, laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose, natriumstearylfumaraat, polyvinylalcohol, titaandioxide, macrogol 3350, talk, geel ijzeroxide, rood ijzeroxide en zwart ijzeroxide (zie rubriek 2 ‘TAGRISSO bevat natrium’).

Hoe ziet TAGRISSO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TAGRISSO 40 mg wordt geleverd als beige, filmomhulde, ronde en biconvexe tabletten, met één effen zijde en de inscriptie “AZ” en “40” op de andere zijde.

TAGRISSO 80 mg wordt geleverd als beige, filmomhulde, ovale en biconvexe tabletten, met één effen zijde en de inscriptie “AZ” en “80” op de andere zijde.

TAGRISSO wordt geleverd in blisterverpakkingen met 30 x 1 filmomhulde tabletten, verpakt in doosjes met 3 blisterverpakkingen van elk 10 tabletten.

TAGRISSO wordt geleverd in blisterverpakkingen met 28 x 1 filmomhulde tabletten, verpakt in doosjes met 4 blisterverpakkingen van elk 7 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 (2) 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (2) 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 (43) 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 (21) 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 (1) 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 (91) 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 (21) 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 (21) 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 (1) 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>