

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAGRISO 40 mg tabletki powlekane

TAGRISO 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TAGRISO 40 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 40 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu).

TAGRISO 80 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 80 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Lek zawiera 0,3 mg sodu w tabletki 40 mg i 0,6 mg sodu w tabletki 80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

TAGRISO 40 mg tabletki

Beżowe, o średnicy 9 mm, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

TAGRISO tabletki 80 mg

Beżowe, o wymiarach 7,25 x 14,5 mm, owalne, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TAGRISO w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR).
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego TAGRISO powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu TAGRISSO, należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie EGFR w materiale z guza lub próbkach osocza z użyciem walidowanej metody testowej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego TAGRISSO należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki.

Produkt leczniczy TAGRISSO może być przyjmowany bez związku z przyjmowaniem posiłków, codziennie o tej samej porze.

Dostosowanie dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku.

W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę.

Wytyczne dotyczące redukcji dawki w związku z działaniami niepożądanymi przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego TAGRISSO

Narząd docelowy	Działanie niepożądane^a	Dostosowanie dawki
<i>Płuca</i>	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc	Zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO (patrz punkt 4.4)
<i>Serce</i>	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO do czasu, gdy odstęp QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość wyjściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)
	Wydłużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO
<i>Inne</i>	Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO na okres do 3 tygodni
	Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego TAGRISSO na okres do 3 tygodni	Stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)
	Działanie niepożądane stopnia 3. lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania leku TAGRISSO na okres do 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO

^a Uwaga: Stopień nasilenia klinicznych działań niepożądanych określany na podstawie Wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute [National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], wersja 4.0.

EKG: elektrokardiogramy; QTc: odstępek QT z uwzględnieniem czynności serca

Szczególne grupy pacjentów

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku pacjenta, masy ciała, płci, pochodzenia etnicznego oraz tego, czy pacjent pali tytoń, czy nie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań klinicznych nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child Pugh) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child Pugh). Podobnie, w oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji, nie jest zalecana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej \leq górnej granicy normy [GGN] oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>$ GGN a 1,5-krotnością GGN, lub stężenie bilirubiny całkowitej między GGN a 1,5-krotnością GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej między 1,5-krotnością a 3-krotnością GGN z dowolną aktywnością AspAT). Skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie zostały określone. Do czasu, gdy dostępne będą dodatkowe dane, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie badań klinicznych i analizy PK populacji nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność tego produktu leczniczego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [z klirensiem kreatyniny (CLcr) mniejszym niż 15 ml/min, obliczonym przy użyciu równania Cockrofta-Gaulta] lub u pacjentów dializowanych nie zostały określone. Podczas leczenia pacjentów z ciężką i schyłkową niewydolnością nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego TAGRISSO u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą i nie należy jej kruszyć, dzielić ani żuć.

Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, tabletkę można rozpuścić w 50 ml wody niegazowanej. W tym celu należy wrzucić ją do wody bez jej kruszenia, mieszać wodę do czasu rozpuszczenia tabletki, a następnie niezwłocznie wypić tak przygotowany płyn. Należy potem dodać kolejne pół szklanki wody w celu upewnienia się, że w szklance nie pozostały resztki produktu leczniczego i również niezwłocznie wypić tę objętość wody. Do wody nie należy dodawać żadnych innych płynów.

W przypadku konieczności podawania produktu leczniczego przez sondę nosowo-żołądkową należy zastosować taką samą procedurę, lecz należy użyć objętości 15 ml do rozpuszczenia leku oraz 15 ml do wypłukania ewentualnych resztek leku. Tę objętość 30 ml płynu należy podać zgodnie z zaleceniami producenta sondy żołądkowej, odpowiednio przepłukując sondę wodą. Zawiesinę oraz ewentualne resztki należy podać w czasie do 30 minut po dodaniu tabletek do wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W trakcie leczenia produktem leczniczym TAGRISSO nie należy stosować ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena mutacji w genie kodującym EGFR

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza.

Do oceny należy wykorzystywać wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym EGFR w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza).

Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym TAGRISSO. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. ILD)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w ramach badań klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu śródmiąższowej choroby płuc (ang. Interstitial Lung Disease, ILD) lub reakcje podobne do ILD (np. zapalenie płuc). W większości przypadków poprawa lub całkowite ustąpienie tego stanu następowało po przerwaniu stosowania leku. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc, lub lekopochna ILD, lub popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami oraz pacjenci z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych FLAURA i AURA występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) lub reakcji podobnych do ILD (np. zapalenie płuc) zgłaszano u 3,9% spośród 1142 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO, a zgon z tego powodu nastąpił u 0,4% pacjentów. Częstość występowania ILD wynosiła 10,4% wśród Japończyków, 1,8% wśród Azjatów oraz 2,8% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego (patrz punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów, u których dojdzie do wystąpienia ostrych objawów i (lub) niewyjaśnionego nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (np. duszności, kaszlu, gorączki), należy natychmiast wykonać badania w celu wykluczenia ILD. W trakcie tej diagnostyki należy wstrzymać stosowanie tego produktu leczniczego. W przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO i wdrożyć odpowiednie postępowanie u pacjenta. Wznowienie podawania produktu leczniczego TAGRISSO należy rozważyć wyłącznie po dokładnym uwzględnieniu korzyści i ryzyka u danego pacjenta.

Zespół Stevensa-Johnsona

Donoszono o rzadkich opisach przypadków zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) w związku z leczeniem produktem leczniczym TAGRISSO. Przed rozpoczęciem leczenia należy pouczyć pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach SJS. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących SJS, leczenie produktem TAGRISSO należy natychmiast przerwać lub zakończyć.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QTc może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych (np. torsade de pointes) lub nagłego zgonu. W badaniach FLAURA i AURA nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek incydentów arytmii (patrz punkt 4.8). Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach (patrz punkt 4.8).

O ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy rozważyć okresowe monitorowanie z wykonywaniem zapisów elektrokardiograficznych (EKG) oraz oznaczeń stężeń elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także u tych pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy wstrzymać stosowanie u pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms w co najmniej 2 odrębnych badaniach EKG do czasu powrotu odstępu QTc do wartości mniejszej niż 481 ms lub do powrotu odstępu QTc do wartości wyjściowej, jeżeli odstęp QTc wynosi 481 ms lub więcej, a następnie należy wznowić stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w zmniejszonej dawce zgodnie z instrukcjami podanymi w Tabeli 1. Należy trwale zaprzestać stosowania ozymertynibu u pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek spośród następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.

Zmiany kurczliwości serca

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych lekiem TAGRISSO, u których wykonano pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. LVEF) w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10% lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50% występowały u 3,9% pacjentów (35/908). U pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na LVEF, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF w warunkach wyjściowych oraz w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpią istotne objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony serca podczas leczenia, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF.

Zapalenie rogówki

Zapalenie rogówki zgłaszano u 0,7% (n=8) spośród 1142 pacjentów leczonych lekiem TAGRISSO w ramach badań FLAURA i AURA. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub nasilające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do lekarza okulisty (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Wiek i masa ciała

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat) lub pacjenci o niskiej masie ciała (<50 kg) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego. Zaleca się ściśle monitorowanie tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Sód

Lek ten zawiera < 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 40 mg lub 80 mg, więc zasadniczo jest on „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Silne induktory CYP3A4 mogą powodować zmniejszenie ekspozycji na ozymertynib. Ozymertynib może powodować zwiększenie ekspozycji na substraty białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) i glikoproteiny P (P-gp).

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie ozymertynibu w osoczu

W badaniach *in vitro* wykazano, że metabolizm fazy I ozymertynibu zachodzi głównie przy udziale enzymów CYP3A4 oraz CYP3A5. W klinicznym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów, którym podawano itrakonazol 200 mg dwa razy na dobę (silny inhibitor CYP3A4) nie wykazano żadnego klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na ozymertynib (pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w funkcji czasu [AUC] uległo zwiększeniu o 24% a C_{max} uległo zmniejszeniu o 20%). Z tego względu uważa się, że inhibitory CYP3A4 nie wywierają wpływu na ekspozycję na ozymertynib. Nie zidentyfikowano innych enzymów katalitycznych.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie ozymertynibu w osoczu

W klinicznym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów AUC ozymertynibu w stanie stacjonarnym było zmniejszone o 78% podczas jego stosowania jednocześnie z ryfampicyną (600 mg codziennie przez 21 dni). Podobnie, ekspozycja na metabolit, AZ5104 uległa zmniejszeniu – AUC o 82% oraz C_{max} o 78%. Zalecane jest unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A (np. fenytoiny, ryfampicyny i karbamazepiny) z produktem leczniczym TAGRISSO. Umiarkowane induktory CYP3A4 (np. bosentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil) mogą także zmniejszać ekspozycję na ozymertynib i należy stosować je z ostrożnością, lub unikać ich jednoczesnego stosowania, jeśli to możliwe. Nie ma dostępnych danych klinicznych, by zalecać dostosowanie dawki produktu leczniczego TAGRISSO. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ substancji czynnych zmniejszających wydzielanie kwasu w żołądku na ozymertynib

W badaniach farmakokinetyki stwierdzono, że równoczesne podawanie z omeprazolem nie skutkowało klinicznie istotnymi zmianami ekspozycji na ozymertynib. Substancje powodujące zmianę pH soku żołądkowego mogą być stosowane równocześnie z produktem leczniczym TAGRISSO bez żadnych ograniczeń.

Substancje czynne, których stężenia w osoczu mogą ulec zmianie w związku ze stosowaniem produktu leczniczego TAGRISSO

Na podstawie wyników badań in vitro wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem nośników BCRP.

W klinicznym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie produktu TAGRISSO z rozuwastatyną (która jest czułym substratem BCRP) skutkowało zwiększeniem AUC oraz C_{max} rozuwastatyny odpowiednio o 35% oraz o 72%. Pacjenci przyjmujący równocześnie leki, których losy w organizmie zależą od BCRP i charakteryzujące się wąskim indeksem terapeutycznym powinni być uważnie monitorowani w celu wykrycia objawów zmienionej tolerancji tych leków w wyniku zwiększonej ekspozycji podczas leczenia produktem leczniczym TAGRISSO (patrz punkt 5.2).

W klinicznym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO z symwastatyną (która jest czułym substratem CYP3A4) prowadziło do zmniejszenia AUC oraz C_{max} symwastatyny odpowiednio o 9% oraz o 23%. Te zmiany są niewielkie i nie powinny być istotne klinicznie. Nie jest spodziewane występowanie klinicznych interakcji farmakokinetycznych z substratami CYP3A4. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

W klinicznym badaniu interakcji z receptorem dla pregnanu X (PXR) jednoczesne podawanie produktu TAGRISSO i feksofenadyny (substratu P-gp) spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} feksofenadyny odpowiednio o 56% (90% CI 35, 79) i 76% (90% CI 49, 108) po podaniu pojedynczej dawki oraz o 27% (90% CI 11, 46) i 25% (90% CI 6, 48) w stanie stacjonarnym. Pacjenci przyjmujący jednocześnie leki, których dystrybucja jest zależna od glikoproteiny P i które posiadają wąski indeks terapeutyczny (np. digoksyna, dabigatran, aliskiren) powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów zmienionej tolerancji leczenia w wyniku zwiększonej ekspozycji na jednocześnie stosowane leki podczas przyjmowania produktu TAGRISSO (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia dziecka należy zalecać unikanie zajścia w ciążę w okresie przyjmowania produktu leczniczego TAGRISSO. Pacjentkom i pacjentom należy zalecać stosowanie skutecznej antykoncepcji przez następujące okresy po zakończeniu leczenia tym produktem leczniczym: co najmniej przez 2 miesiące w przypadku kobiet oraz 4 miesiące w przypadku mężczyzn. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

Ciąża

Brak lub dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ozymertynibu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu na rozród (obumarcie zarodka, zmniejszony wzrost płodu i zgony noworodków, patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania i danych z badań nieklinicznych wiadomo, że ozymertynib może powodować uszkodzenie płodu, jeżeli jest podawany kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego TAGRISSO nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia ozymertynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ozymertynib lub jego metabolity są wydzielane w mleku kobiecym. Nie są dostępne wystarczające informacje dotyczące wydzielania ozymertynibu lub jego metabolitów w mleku zwierząt. Jednakże, ozymertynib i jego metabolity były wykrywane u osesków i obserwowano niekorzystny wpływ na wzrost szczeniąt i ich przeżycie (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zaprzestać karmienia piersią na czas przyjmowania produktu leczniczego TAGRISSO.

Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego TAGRISSO na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ozymertynib oddziałuje na narządy rozrodcze samców i samic i mógłby powodować upośledzenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TAGRISSO nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR

Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy TAGRISSO u 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali TAGRISSO w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAx oraz AURA2 - druga lub dalsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub dalsza linia leczenia) (patrz punkt 5.1). Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów. Zaprzestanie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,3% pacjentów.

Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przyporządkowane kategoriom częstości występowania w Tabeli 2, o ile było to możliwe w oparciu o częstość występowania porównywalnych zdarzeń niepożądanych w połączonym zbiorze danych u 1142 pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR, którzy przyjmowali produkt leczniczy TAGRISSO w dawce 80 mg na dobę w badaniach FLAURA, AURA3, AURAx, AURA 2 oraz AURA1.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów (SOC) wg Słownika medycznego do celów urzędowych (MedDRA). W ramach każdej klasy układów i narządów niepożądane reakcje na lek są uporządkowane według ich częstości występowania, przy czym te występujące najczęściej podane zostały jako pierwsze. W ramach każdej podgrupy częstości występowania niepożądane reakcje na lek zostały przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości (nasilenia). Ponadto, odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu kategoria częstości występowania jest oparta na konwencji CIOMS III i określana jest jako występowanie ADR: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych FLAURA i AURA^a

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE)^b	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ^c	Często (3,9%) ^d	1,5%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (49%)	1,2%
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często (20%)	0,2%
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki ^e	Niezbyt często (0,7%)	0,1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^f	Bardzo często (47%)	0,9%
	Suchość skóry ^g	Bardzo często (33%)	0,1%
	Zanokcica ^h	Bardzo często (31%)	0,3%
	Świąd ⁱ	Bardzo często (17%)	0,1%
	Zespół Stevensa-Johnsona ^j	Rzadko (0,02%)	
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT ^k	Niezbyt często (0,9%)	
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^l	Bardzo często (54%)	1,6%
	Zmniejszenie liczby leukocytów ^l	Bardzo często (68%)	1,5%

	Zmniejszenie liczby limfocytów ^l	Bardzo często (67%)	7,2%
	Zmniejszenie liczby neutrofilii ^l	Bardzo często (35%)	4,1%

- ^a Dane skumulowane z badań klinicznych FLAURA i AURA (AURA3, AURA-ex, AURA2 i AURA1); przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAGRISSO jako losowo przydzielone leczenie.
- ^b Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.0.
- ^c Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc.
- ^d Zgłoszono wystąpienie 5 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon).
- ^e Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, nadżerka (erozja) rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki.
- ^f Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka; wysypka uogólniona; wysypka rumieniowa; wysypka plamista; wysypka plamisto-grudkowa; wysypka grudkowa; wysypka krostkowa; wysypka ze świądem; wysypka pęcherzowa; wysypka pęcherzykowa; rumień; zapalenie mieszków włosowych; trądzik; zapalenie skóry; trądzikopodobne zapalenie skóry; wykwity polekowe; nadżerka skórna.
- ^g Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skórnym; skóra pergaminowa.
- ^h Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, bruzdy paznokci, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcica.
- ⁱ Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek.
- ^j Zgłoszono jeden przypadek w badaniu po dopuszczeniu produktu do obrotu, a częstość występowania pochodzi z badań FLAURA i AURA oraz z badania po wprowadzeniu leku do obrotu (N=4720).
- ^k Odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 ms.
- ^l Odpowiada występowaniu odchyłeń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa w jednoramiennych badaniach klinicznych fazy 2 AURAex oraz AURA2 były zasadniczo spójne z obserwowanymi w grupie pacjentów otrzymujących TAGRISSO w badaniu AURA3. Nie obserwowano dodatkowego lub niespodziewanego działania toksycznego, a działania niepożądane występowały w sposób zgodny z przewidywaniami w odniesieniu do rodzaju, stopnia nasilenia oraz częstości występowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)

W badaniach FLAURA i AURA częstość występowania ILD wynosiła 10,4% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,8% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,8% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 85 dni (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QTc

Spośród 1142 pacjentów uczestniczących w badaniach FLAURA i AURA leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg, u 0,9% pacjentów (n=10) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 3,6% pacjentów (n=41) doszło do wydłużenia odstępu QTc względem wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej produktu leczniczego TAGRISSO przewidywane jest zależne od stężenia leku zwiększenie wydłużenia odstępu QTc. W badaniach FLAURA lub AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Działania niepożądane dotyczące przewodzenia pokarmowego

W badaniach FLAURA i AURA, biegunka występowała u 49% pacjentów, z czego u 39% w stopniu 1, u 8,0% w stopniu 2, a u 1,2% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub

5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,2% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 1,4% pacjentów. W jednym przypadku (0,1%) konieczne było zakończenie leczenia. W badaniu FLAURA i AURA3, mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła odpowiednio 19 dni i 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła odpowiednio 19 dni i 6 dni.

Zdarzenia hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem TAGRISSO na wczesnym etapie leczenia w badaniach laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie mediany liczby leukocytów, limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi, które ustabilizowało się z czasem i pozostawało powyżej dolnej granicy normy. Zgłaszano zdarzenia niepożądane leukopenii, limfopenii, neutropenii i małopłytkowości, z których większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziła do przerwania podawania leku.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu FLAURA i AURA3 (n=1142) 43% stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a 13% stanowiły osoby w wieku 75 lat lub starsze. W porównaniu z osobami młodszymi (w wieku <65 lat), wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat u większej liczby pacjentów zgłaszano działania niepożądane, które prowadziły do modyfikacji dawki leku badanego (przerwanie stosowania leku lub zmniejszenie dawki) (13,4% versus 7,6%). Rodzaje zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne niezależnie od wieku pacjentów. Starsi pacjenci częściej w porównaniu z pacjentami młodszymi zgłaszali działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (13,4% w porównaniu do 9,3%). Między pacjentami starszymi a młodszymi nie stwierdzono zasadniczo różnic pod względem skuteczności działania leku. Podobny układ wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowano w analizie badań AURA fazy 2.

Mała masa ciała

Pacjenci o małej masie ciała (<50 kg), przyjmujący produkt leczniczy TAGRISSO 80 mg, zgłaszali częściej działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (52% w porównaniu do 35%) i wydłużenie odstępu QTc (14% w porównaniu do 4%) niż pacjenci o większej masie ciała (≥ 50 kg).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych produktu leczniczego TAGRISSO niewielka liczba pacjentów była leczona produktem leczniczym TAGRISSO w dawkach dobowych do 240 mg bez występowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W tych badaniach u pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym TAGRISSO w dawkach dobowych 160 mg oraz 240 mg nastąpiło zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia szeregu typowych zdarzeń niepożądanych wywoływanych przez inhibitory domeny kinazy tyrozynowej EGFR (przede wszystkim biegunki oraz wysypki skórnej) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek w dawce 80 mg. Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące przypadków niezamierzonego przedawkowania u ludzi. Wszystkie przypadki były odosobnionymi incydentami u pacjentów, którzy omyłkowo przyjęli dodatkową dawkę produktu leczniczego TAGRISSO, bez jakichkolwiek konsekwencji klinicznych.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego TAGRISSO nie jest dostępne żadne swoiste leczenie. W przypadku podejrzenia przedawkowania, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TAGRISSO i wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej; kod ATC: L01XE35.

Mechanizm działania

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptors, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M (pozorne IC₅₀s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). Takie oddziaływanie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek, lecz wykazuje istotnie mniejszą aktywność wobec EGFR w komórkach linii dzikich (pozorne IC₅₀s od 480 nM do 1,8 μM wobec ufosforylowanego EGFR). Podanie ozymertynibu doustnie *in vivo* prowadzi do zmniejszenia guza nowotworowego zarówno w przypadku heteroprzeszczepu komórek NDRP z mutacjami EGFRm oraz T790M, jak i w przypadku modeli raka płuca u myszy transgenicznym.

Elektrofizjologia serca

Zdolność produktu leczniczego TAGRISSO do wydłużania odstępu QTc była oceniana u 210 pacjentów, którzy otrzymywali ozymertynib w dawce 80 mg raz na dobę w badaniu AURA2. W celu oceny wpływu ozymertynibu na odstęp QTc wykonywano seryjne zapisy EKG po podaniu pojedynczej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym. Na podstawie analizy farmakokinetycznej/farmakodynamicznej przewidywane jest zależne od dawki wydłużenie odstępu QTc, które dla dawki 80 mg wynosi 14 ms, z granicą górną tego wydłużenia wynoszącą 16 ms (90% CI).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wcześniej nieleczeni pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR – badanie FLAURA

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu TAGRISSO w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP, w obu przypadkach z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego z powodu choroby zaawansowanej zostały wykazane w kontrolowanym badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (FLAURA). W badaniu konieczne było pobranie od pacjentów materiału z guza dla stwierdzenia obecności jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR, co do których wiadomo, że wiążą się z wrażliwością na leczenie IKT EGFR (Exdel19 lub L858R), co stwierdzano w badaniu wykonywanym lokalnie lub centralnie.

Pacjenci zostali zrandomizowani 1:1 i otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO (n=279, 80 mg doustnie raz na dobę) lub komparator IKT EGFR (n=277; gefitynib 250 mg doustnie raz na dobę lub erlotynib 150 mg doustnie raz na dobę). Randomizacja podlegała stratyfikacji ze względu na typ mutacji EGFR (Ex19del lub L858R) i pochodzenie etniczne (Azjaci lub nie-Azjaci). Pacjenci

otrzymywali badane leczenie do czasu wystąpienia nietolerancji leczenia lub stwierdzenia przez badacza, że pacjent nie odnosi już korzyści klinicznej z leczenia. W przypadku pacjentów otrzymujących leki z IKT EGFR dozwolone było wymienne stosowanie leku eksperymentalnego TAGRISSO w grupie kontrolnej po progresji choroby, o ile w badaniu próbek guza potwierdzono obecność mutacji T790M.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza.

Charakterystyka demograficzna pacjentów i charakterystyka choroby w chwili rozpoznania w ogólnej populacji w badaniu była następująca: mediana wieku 64 lata (zakres: 26-93 lata), pacjenci w wieku ≥ 75 lat (14%), kobiety (63%), pacjenci rasy białej (36%), Azjaci (62%), pacjenci nigdy niepalący tytoniu (64%), pacjenci ze stanem sprawności 0 lub 1 według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (100%), obecność przerzutów do kości (36%), przerzuty do narządów mięszszowych poza klatką piersiową (35%), przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (21%, zidentyfikowane na podstawie obecności zmiany przerzutowej w OUN w warunkach wyjściowych, wywiadu lekarskiego, i (lub) wcześniejszego wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii z powodu przerzutów do OUN).

Produkt TAGRISSO wykazywał klinicznie znaczącą i znamiennej statystycznie poprawę PFS w porównaniu z komparatorem z grupy IKT EGFR (mediana odpowiednio 18,9 miesiąca i 10,2 miesiąca; HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57; $p < 0,0001$). Wyniki badania FLAURA w ocenie badacza zostały podsumowane w Tabeli 3, a krzywą Kaplana-Meiera ilustrującą PFS przedstawiono na Ryc. 1. W chwili przeprowadzania analizy okresowej przeżycia całkowitego (25% dojrzałości danych), HR o wartości 0,63 świadczył o przewadze produktu TAGRISSO (95% CI: 0,45, 0,88; $p = 0,0068$), jednak wartość ta nie osiągnęła formalnej znamienności statystycznej. Większy odsetek pacjentów leczonych produktem TAGRISSO pozostających przy życiu po 12 miesiącach i 18 miesiącach (odpowiednio 89% i 83%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi lek porównywany z grupy IKT EGFR (odpowiednio 83% i 71%). Analiza punktów końcowych po progresji wykazała, że korzyść dla PFS była zachowana w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu FLAURA na podstawie oceny badacza

Parametr skuteczności	TAGRISSO (N=279)	Lek porównywany z grupy IKT EGFR (gefitynib lub erlotynib) (N=277)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (62% dojrzałości)	136 (49)	206 (74)
Mediana, miesiące (95% CI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95% CI); wartość p	0,46 (0,37; 0,57); $p < 0,0001$	
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów (25% dojrzałości danych)	58 (21)	83 (30)

Mediana OS w miesiącach (95% CI)	NC	NC
HR (95% CI); wartość p	0,63 (0,45; 0,88); p=0,0068 (NS) †	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi		
Liczba odpowiedzi (n), odsetek odpowiedzi (95% CI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	1,3 (0,9; 1,9); p=0,2421	
Czas trwania odpowiedzi (DoR)		
Mediana, miesiące (95% CI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Drugie PFS po rozpoczęciu pierwszej kolejnej terapii (PFS2)		
Liczba pacjentów z drugą progresją (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana PFS2, miesiące (95% CI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95% CI); wartość p	0,58 (0,44; 0,78); p=0,0004	
Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST)		
Liczba pacjentów, którzy otrzymali pierwszą kolejną terapię lub zmarli (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, miesiące (95% CI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95% CI); wartość p	0,51 (0,40; 0,64); p<0,0001	
Czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST)		
Liczba pacjentów, którzy otrzymali drugą linię leczenia e lub zmarli (%)	75 (27)	110 (40)
Mediana TSST, miesiące (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95% CI); wartość p	0,60 (0,45; 0,80); p=0,0005	

HR=Współczynnik ryzyka; CI=Przedział ufności, NC=niemożliwe do obliczenia, NS=Nieistotne statystycznie
Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności opierają się na ocenie badacza wg kryteriów RECIST
Na podstawie niepotwierdzonej odpowiedzi

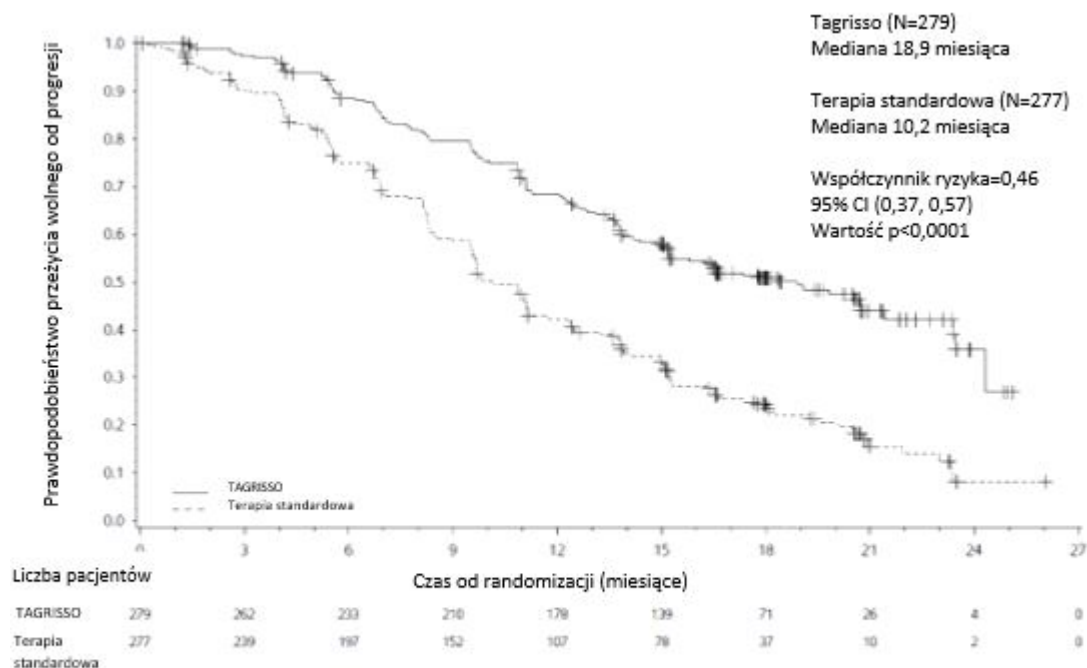
Mediana czasu obserwacji wyniosła 15,0 miesięcy u pacjentów otrzymujących TAGRISSO i 9,7 miesiąca u pacjentów otrzymujących lek porównawczy z grupy IKT EGFR

Wartości $HR < 1$ uzasadnia wartość produktu TAGRISSO, iloraz szans > 1 potwierdza wartość TAGRISSO

[†] Na podstawie analizy okresowej przy 25% dojrzałości danych do uzyskania znamiennej statystycznej była wymagana wartość $p < 0,0015$

¹ Wyniki ORR wg BICR (zasłепionej niezależnej oceny centralnej) były zgodne z wynikami w ocenie badacza; ORR wg BICR wyniósł 78% (95% CI: 73, 83) w grupie otrzymującej TAGRISSO i 70% (95% CI: 65, 76) w grupie otrzymującej porównywane leczenie IKT EGFR.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ilustrujące czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza w badaniu FLAURA



+ Znaczniki oznaczają odcięte obserwacje.

Wartości u podstawy rysunku wskazują liczbę pacjentów.

Korzystny wpływ produktu TAGRISSO na PFS w porównaniu z lekiem porównywanym z grupy IKT EGFR był spójny we wszystkich predefiniowanych podgrupach objętych analizą, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na pochodzenie etniczne, wiek, płeć, palenie tytoniu, obecność przerzutów do OUN w chwili przystąpienia do badania i typ mutacji w genie kodującym EGFR (delecja w eksonie 19 lub substytucja w eksonie 21 L858R).

Dane dotyczące skuteczności wobec przerzutów do OUN w badaniu FLAURA

Pacjenci z przerzutami do OUN niewymagający podawania steroidów, w stabilnym stanie neurologicznym przez co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia spełniali kryteria randomizacji w badaniu FLAURA. Spośród 556 pacjentów, u 200 dostępne były wyjściowe badania obrazowe mózgu. Na podstawie oceny BICR tych badań wyłoniono podgrupę 128/556 (23%) pacjentów z przerzutami do OUN, a dane te przedstawiono w Tabeli 4. Skuteczność TAGRISSO wobec przerzutów do OUN wg kryteriów RECIST w. 1.1 w badaniu FLAURA wykazała nominalną, statystycznie znamienne poprawę w zakresie PFS OUN ($HR=0,48$, 95% CI 0,26, 0,86; $p=0,014$).

Tabela 4. Skuteczność wobec przerzutów do OUN wg BICR u pacjentów z przerzutami do OUN widocznymi w wyjściowych badaniach obrazowych mózgu w badaniu FLAURA

Parametr skuteczności	TAGRISSO N=61	Lek porównywany z grupy IKT EGFR (gefitynib lub erlotynib) N=67
Czas przeżycia wolnego od progresji w OUN¹		
Liczba zdarzeń (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, miesiące (95% CI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95% CI); wartość p	0,48 (0,26; 0,86); p=0,014 [†]	
Bez progresji w OUN i żyjący po 6 miesiącach (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Bez progresji w OUN i żyjący po 12 miesiącach (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR=Współczynnik ryzyka; CI=Przedział ufności, NC=Niemożliwe do obliczenia

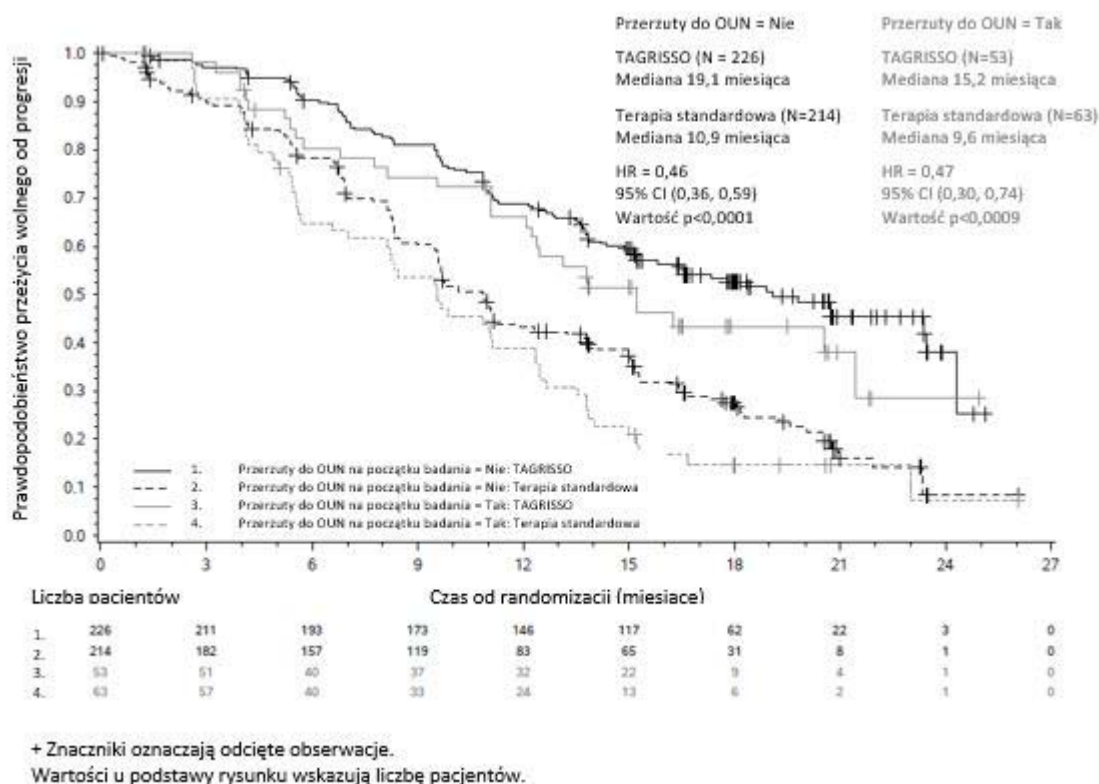
Wartości HR< 1 uzasadnia wartość produktu TAGRISSO, iloraz szans >1 potwierdza wartość TAGRISSO

¹ PFS OUN określano na podstawie kryteriów RECIST w. 1.1 wg BICR OUN (mieralne lub niemieralne zmiany w OUN przed przystąpieniem do badania wg BICR) n=61 w grupie otrzymującej TAGRISSO i n=67 w grupie otrzymującej lek porównywany należący do IKT EGFR; odpowiedzi nie zostały potwierdzone

[†] Nominalnie statystycznie znamienne

W badaniu FLAURA dokonano oceny PFS w predefiniowanej podgrupie wyodrębnionej ze względu na obecność przerzutów do OUN w chwili przystąpienia do badania (zidentyfikowanych na podstawie wyjściowej lokalizacji przerzutów, wywiadu lekarskiego i (lub) wcześniejszego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii przerzutów do OUN), a wyniki tej oceny przedstawiono na rycinie 2. Niezależnie od obecności lub braku zmian w OUN w chwili przystąpienia do badania, pacjenci z grupy otrzymującej TAGRISSO wykazywali korzystny wpływ na skuteczność leczenia w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej lek porównywany IKT EGFR; w grupie otrzymującej produkt TAGRISSO zanotowano mniejszą liczbę pacjentów z nowymi zmianami w OUN w porównaniu z grupą otrzymującą lek porównywany IKT EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] w porównaniu z porównywanym IKT EGFR 34/277 [12,3%]). W podgrupie pacjentów bez wyjściowych zmian w OUN odnotowano mniejszą liczbę nowych zmian w OUN w grupie otrzymującej TAGRISSO w porównaniu z grupą otrzymującą porównywany IKT EGFR (odpowiednio 7/226 [3,1%] w por. z 15/214 [7,0%]).

Rycina 2. Całkowity PFS w ocenie badacza z uwzględnieniem obecności lub braku przerzutów do OUN w chwili przystąpienia do badania, krzywe Kaplana-Meiera (pełny zbiór danych do analizy) w badaniu FLAURA



Wyniki subiektywne zgłaszane przez pacjentów (PRO)

Dolegliwości i jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQL) zgłaszane przez pacjentów były zbierane elektronicznie za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dedykowanego rakowi płuca (EORTC QLQ-LC13). Kwestionariusz LC13 początkowo był wypełniany raz na tydzień przez pierwsze 6 tygodni, następnie co 3 tygodnie przed i po progresji. Kwestionariusz C30 był oceniany co 6 tygodni przed i po progresji. Wyjściowo nie obserwowano różnic w subiektywnych dolegliwościach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu lub HRQL między grupą otrzymującą produkt TAGRISSO a grupą otrzymującą porównywaną IKT EGFR (gefitynib lub erlotynib). Stopień przestrzegania zaleceń dotyczących terapii w pierwszych 9 miesiącach był na ogół duży ($\geq 70\%$) i podobny w obu grupach.

Analiza najważniejszych objawów raka płuca

Dane zgromadzone od włączenia do badania do miesiąca 9 wykazały podobną poprawę w grupie otrzymującej produkt TAGRISSO i w grupie otrzymującej porównywaną IKT EGFR w odniesieniu do pięciu predefiniowanych głównych objawów PRO (kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia i utrata łaknienia) z poprawą kaszlu, która osiągnęła ustalony klinicznie istotny punkt odcięcia. Do miesiąca 9 nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w objawach zgłaszanych przez pacjentów między grupą otrzymującą produkt TAGRISSO a grupą otrzymującą porównawczy TKI EGFR (oceniane na podstawie różnicy ≥ 10 punktów). Dane zostały przedstawione w Tabeli 7.

Analiza HRQL oraz poprawy sprawności pacjentów

W obu grupach zgłaszano podobną poprawę w większości domen dotyczących sprawności i w globalnej ocenie stanu zdrowia/HRQL wskazując, że ogólny stan zdrowia pacjentów poprawił się. Do miesiąca 9. nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic między grupą otrzymującą produkt TAGRISSO a grupą leczoną porównywanym IKT EGFR w odniesieniu do sprawności lub HRQL.

Pacjenci z NDRP z mutacją T790M – badanie AURA3 wcześniej leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP z mutacją T790M, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu u nich terapii EGFR TKI, zostały wykazane w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy 3 z porównaniem względem komparatora czynnego (AURA3). U wszystkich pacjentów wymagane było rozpoznanie NDRP z mutacją T790M w EGFR, wykazaną przy użyciu zestawu cobas EGFR w laboratorium centralnym przed randomizacją. Status mutacji T790M był również sprawdzany przy użyciu ctDNA wyekstrahowanego z próbki osocza pobranej podczas badań przesiewowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival, PFS) oceniany przez badacza. Dodatkowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) oceniane przez badacza.

Pacjenci zostali zrandomizowani w proporcji 2:1 (TAGRISSO:chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny) do otrzymywania produktu leczniczego TAGRISSO (n=279) lub dwulekowej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (n=140). Randomizacja podlegała stratyfikacji ze względu na przynależność etniczną (Azjaci oraz nie-Azjaci). Pacjenci w grupie TAGRISSO otrzymywali TAGRISSO doustnie w dawce 80 mg raz na dobę do czasu wystąpienia nietolerancji leczenia lub stwierdzenia przez badacza, że pacjent nie odnosi już korzyści klinicznej z leczenia. Chemioterapia składała się z pemetreksedu 500 mg/m² pc. w skojarzeniu z karboplatiną AUC5 lub pemetreksedu 500 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną 75 mg/m² pc.) w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci, u których nie doszło do progresji choroby po czterech cyklach chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny mogli otrzymywać terapię podtrzymującą pemetreksedem (pemetreksed 500 mg/m² pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu). Pacjentom poddawanym chemioterapii, u których doszło do obiektywnej progresji radiologicznej (stwierdzonej przez badacza oraz potwierdzonej w niezależnej centralnej ocenie wyników badań obrazowych) dano możliwość rozpoczęcia terapii produktem leczniczym TAGRISSO.

Wyjściowa charakterystyka chorych w ogólnej populacji w badaniu była następująca: mediana wieku 62 lata, pacjenci w wieku ≥75 lat (15%), kobiety (64%), pacjenci rasy białej (32%), Azjaci (65%), pacjenci nigdy niepalący tytoniu (68%), pacjenci ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali WHO (100%). Pięćdziesiąt cztery procent (54%) pacjentów miało przerzuty do narządów miękkich poza klatką piersiową, w tym 34% miało przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (zidentyfikowane na podstawie obecności zmiany przerzutowej w OUN w warunkach wyjściowych, wywiadu lekarskiego, i (lub) wcześniejszego wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego i (lub) uprzedniej radioterapii z powodu przerzutów do OUN), a 23% pacjentów miało przerzuty do wątroby. U czterdziestu dwóch procent (42%) pacjentów obecne były przerzuty do kości.

W badaniu AURA3 wykazano statystycznie znaczącą poprawę PFS u pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w porównaniu z leczonymi chemioterapią. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu AURA3 na podstawie oceny przez badacza zostały podsumowane w Tabeli 5, a krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca PFS przedstawiona została na Rycinie 3. Dane dotyczące łącznego czasu przeżycia nie były pełne w czasie wykonania tej wstępnej analizy OS.

Tabela 5. Wyniki skuteczności w badaniu AURA3 na podstawie oceny przez badacza

Parametr skuteczności	TAGRISSO (N=279)	Chemioterapia (pemetreksed/cisplatyna lub pemetreksed/karboplatyna) (N=140)
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)		
Liczba zdarzeń (% dojrzałości)	140 (50)	110 (79)
Mediana, miesiące (95% CI)	10,1 (8,3;	4,4 (4,2; 5,6)

	12,3)	
HR (95%CI); wartość p	0,30 (0,23; 0,41); p <0,001	
Czas przeżycia całkowitego¹		
Liczba zgonów (% dojrzałości)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	NC (20,5; NC)	NC (20,5; NC)
HR (95%CI); wartość p	0,72 (0,48; 1,09); p = 0,121	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi²		
Liczba odpowiedzi, wskaźnik odpowiedzi (95% CI)	197 71% (65; 76)	44 31% (24; 40)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	5,4 (3,5; 8,5); p <0,001	
Czas trwania odpowiedzi (DoR)²		
Mediana, miesiące (95% CI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

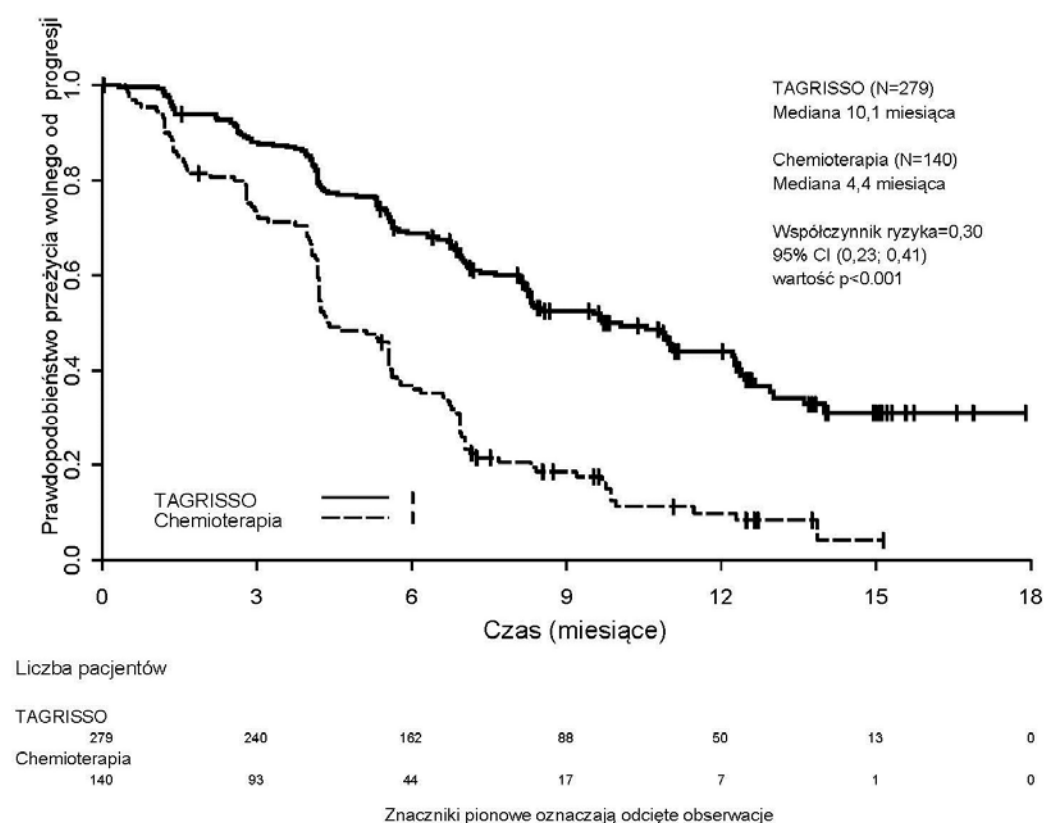
HR=Hazard Ratio = współczynnik ryzyka; CI=confidence interval = przedział ufności; NC=non-calculable = niemożliwe do obliczenia

Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności są oparte na ocenie przez badacza z zastosowaniem kryteriów RECIST

¹Pierwsza analiza OS została przeprowadzona po około 4 miesiącach od głównej analizy PFS. Analiza OS nie uwzględniała poprawki na potencjalnie zakłócający wpływ przejścia (94 [67%] pacjentów w grupie chemioterapii, którzy otrzymali następnie leczenie ozymertynibem).

² Wyniki ORR oraz DoR na podstawie oceny dokonanej przez badacza były spójne z raportowanymi w Blinded Independent Central Review (BICR) [zaślepiąca niezależna ocena centralna]; ORR w BICR wynosił 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] w przypadku leczenia ozymertynibem oraz 34,3 % [95% CI: 26,5, 42,8] w przypadku leczenia chemioterapią; DoR w BICR wynosił 11,2 miesiąca (95% CI: 8,3, NC) w przypadku ozymertynibu oraz 3,1 miesiąca (95% CI: 2,9, 4,3) w przypadku chemioterapii.

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji na podstawie oceny przez badacza w badaniu klinicznym AURA3



W przeprowadzonej przez BICR (ang. Blinded Independent Central Review) [zaślepiena niezależna ocena centralna] analizie czułości PFS wykazano medianę PFS wynoszącą 11,0 miesięcy dla TAGRISSO w porównaniu do 4,2 miesiąca w przypadku chemioterapii. W tej analizie wykazano spójny efekt leczenia (HR 0,28; 95% CI: 0,20; 0,38) z obserwowanym na podstawie oceny dokonanej przez badacza.

Klinicznie istotne wydłużenie PFS z wartościami HR poniżej 0,50 na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy TAGRISSO w porównaniu z pacjentami poddawany chemioterapii obserwowano w sposób spójny we wszystkich analizowanych zdefiniowanych a priori podgrupach, w tym wyodrębnionych ze względu na przynależność etniczną, wiek, płeć, palenie tytoniu w wywiadzie oraz rodzaj mutacji EGFR (delecja eksonu 19 oraz L858R).

Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutami do OUN w badaniu AURA3

Pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do mózgu niewymagający leczenia steroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania byli uprawnieni do randomizacji w badaniu. Ocena skuteczności w odniesieniu do przerzutów do OUN dokonana w ramach zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR) na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1 w podgrupie 116/419 (28%) pacjentów, u których stwierdzono przerzuty do OUN w badaniu obrazowym w warunkach wyjściowych, podsumowano w Tabeli 6.

Tabela 6. Skuteczność w odniesieniu do przerzutów do OUN wg oceny w ramach zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR) u pacjentów z przerzutami do OUN w badaniu obrazowym w warunkach wyjściowych w badaniu AURA3

Parametr skuteczności	TAGRISSO	Chemioterapia (pemetreksed/cisplatyna lub pemetreksed/karboplatyna)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi w OUN¹		
Odsetek odpowiedzi w OUN % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51; 85)	31% (5/16) (11%; 59%)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	5,1 (1,4; 21); p=0,015	
Czas trwania odpowiedzi w OUN²		
Mediana, miesiąca (95% CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Odsetek kontroli choroby w OUN		
Odsetek kontroli choroby w OUN	87% (65/75) (77; 93)	68% (28/41) (52; 82)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	3 (1,2; 7,9); p=0,021	
Czas przeżycia wolny od progresji w OUN³		
Liczba zdarzeń (% dojrzałości)	19 (25)	16 (39)
Mediana, miesiące (95% CI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); wartość p	0,32 (0,15; 0,69); p=0,004	

¹ Odsetek obiektywnych odpowiedzi w OUN oraz czas trwania odpowiedzi zostały określone według kryteriów RECIST wersja 1.1 przez BICR OUN w podlegającej ocenie populacji pacjentów wykazujących odpowiedź (mierzalna w warunkach wyjściowych przez BICR zmiana w OUN) n=30 w przypadku TAGRISSO oraz n=16 w przypadku chemioterapii.

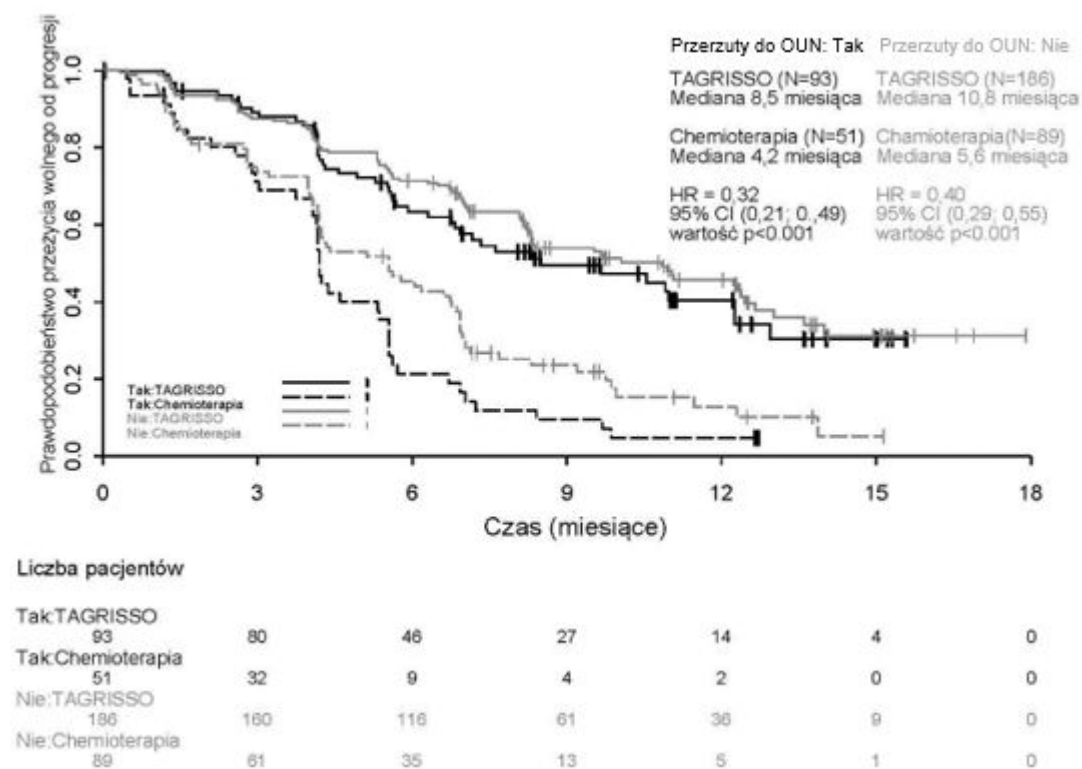
² Tylko na podstawie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź; DoR zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej) do czasu wystąpienia progresji lub zgonu; DCR zdefiniowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa), lub choroba stabilna przez ≥ 6 tygodni.

³ Czas przeżycia wolny od progresji w OUN określony w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1 przez BICR OUN w populacji stanowiącej pełny zbiór danych do analizy (z występowaniem mierzalnych oraz niemierzalnych przez BICR zmian w OUN w warunkach wyjściowych) n=75 w przypadku TAGRISSO oraz n=41 w przypadku chemioterapii

Wartość HR<1 uzasadnia wartość produktu leczniczego TAGRISSO

Analiza PFS w wyodrębnionej a priori podgrupie ze względu na obecność lub brak przerzutów do OUN na początku udziału w badaniu została wykonana w badaniu AURA3 i jest przedstawiona na Rycinie 4.

Rycina 4. Łączna analiza PFS na podstawie oceny dokonanej przez badacza z uwzględnieniem obecności przerzutów do OUN na początku udziału w badaniu, wykres Kaplana-Meiera (pełny zbiór danych do analizy) w badaniu AURA3



W badaniu AURA3 wykazano statystycznie znamienne wydłużenie PFS u pacjentów przyjmujących TAGRISSO w porównaniu z pacjentami podawanymi chemioterapią, niezależnie od obecności przerzutów do OUN na początku udziału w badaniu.

Wyniki subiektywne zgłaszane przez pacjentów

Objawy zgłaszane przez pacjentów oraz wyniki dotyczące jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQL) były zbierane elektronicznie przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz jego modułu dotyczącego raka płuca (EORTC QLQ-LC13). Moduł LC13 był początkowo dostarczany raz w tygodniu przez pierwszych 6 tygodni, a następnie co 3 tygodnie przed oraz po wystąpieniu progresji. Moduł C30 był oceniany co 6 tygodni przed oraz po wystąpieniu progresji.

Główna analiza objawów raka płuca

U pacjentów otrzymujących TAGRISSO obserwowano poprawę w zakresie objawów raka płuca zgłaszanych przez pacjentów w porównaniu z pacjentami poddawanymi chemioterapii i wykazano statystycznie znamiennej różnicę w średniej zmianie względem stanu wyjściowego w porównaniu z chemioterapią w całym okresie od randomizacji do 6 miesiąca w odniesieniu do 5 a priori określonych objawów subiektywnych (PRO) (utrata łaknienia, kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność oraz zmęczenie), tak jak to przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Model mieszany pomiarów powtarzanych – Główne objawy raka płuca – średnia zmiana względem stanu wyjściowego u pacjentów przyjmujących TAGRISSO w porównaniu z pacjentami poddawanymi chemioterapią

	Utrata łaknienia	Kaszel	Ból w klatce piersiowej	Duszność	Zmęczenie

Grupy	TAGRISO O (279)	Chemo- -terapia (140)	TAGRISO O (279)	Chemo- -terapia (140)	TAGRISO O (279)	Chemo- -terapia (140)	TAGRISO O (279)	Chemo- -terapia (140)	TAGRISO O (279)	Chemo- -terapia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Skorygowana średnia	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Szacowana różnica (95%CI)	-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)	
Wartość p	p<0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Skorygowana średnia oraz szacowane różnice uzyskane z analizy przy użyciu modelu mieszanego pomiarów powtarzanych (ang. Mixed Model Repeated Measures, MMRM). Model uwzględniał pacjenta, rodzaj leczenia, wizytę, interakcję leczenie-wizyta, wyjściową punktację objawu oraz interakcję wyjściowa punktacja objawu-wizyta oraz wykorzystywał niestrukturyzowaną macierz kowariancji.

Analiza HRQL oraz poprawy fizycznego funkcjonowania pacjentów

Pacjenci przyjmujący TAGRISSO mieli istotnie większe szanse osiągnięcia klinicznie znaczącej poprawy o 10 lub więcej punktów w ocenie globalnej stanu zdrowia i funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC-C30 w porównaniu z chemioterapią w okresie trwania badania; iloraz szans (OR) dla globalnej oceny stanu zdrowia: 2,11 (95% CI 1,24; 3,67, p=0,007); OR dla funkcjonowania fizycznego 2,79 (95% CI 1,50; 5,46, p=0,002).

Uprzednio leczeni pacjenci z NDRP z mutacją T790M – badania AURAex oraz AURA2

Dwa jednoramienne, otwarte badania kliniczne, AURAex (faza 2, kohorta leczenia przedłużonego, n=201) oraz AURA2 (n=210) zostały przeprowadzone u pacjentów z rakiem płuca z mutacją T790M w EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. U wszystkich pacjentów wymagane było stwierdzenie obecności mutacji T790M w genie EGFR w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowanej za pomocą metody testowej cobas dla oceny mutacji w EGFR w laboratorium centralnym przed rozpoczęciem leczenia. Status mutacji T790M był również oceniany retrospektywnie przy użyciu ctDNA wyekstrahowanego z próbki osocza pobranej podczas badań przesiewowych. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO w dawce 80 mg raz na dobę. Pierwszorzędownym parametrem oceny skuteczności w tych dwóch badaniach był ORR według kryteriów RECIST wersja 1.1, oceniony w zaślepionej, niezależnej ocenie centralnej (ang. Blinded Independent Central Review, BICR). Drugorzędowe parametry oceny skuteczności uwzględniały czas trwania odpowiedzi (ang. Durability of Response, DoR) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival, PFS).

Wyjściowa charakterystyka łącznej populacji badanej (badania AURAex oraz AURA2) przedstawiała się następująco: mediana wieku 63 lata, 13% pacjentów w wieku ≥ 75 lat, kobiety (68%), rasa biała (36%), azjaci (60%). Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. Siedemdziesiąt dwa procent (72%) pacjentów nigdy nie paliło tytoniu, u 100% pacjentów status sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynosił 0 lub 1. U 59% pacjentów obecne były przerzuty do narządów mięsaszowych poza klatką piersiową, w tym u 39% pacjentów obecne były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (zidentyfikowane na podstawie obecności zmiany przerzutowej w OUN w warunkach wyjściowych, wywiadu lekarskiego, i (lub) wcześniejszego wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego i (lub) uprzedniej radioterapii z powodu przerzutów do OUN), a 29% pacjentów miało przerzuty do wątroby. U 47% pacjentów obecne były przerzuty do kości. Mediana czasu obserwacji celowana na PFS wynosiła 12,6 miesiąca.

U 411 wcześniej leczonych pacjentów z mutacją T790M w EGFR łączny ORR według zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR) wynosił 66% [95% CI: 61; 71]. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie potwierdzoną przez BICR mediana DoR wynosiła 12,5 miesiąca (95% CI: 11,1; NE). ORR według BICR w badaniu AURAex wynosił 62% (95% CI: 55; 68), a w badaniu AURA2 70% (95% CI: 63; 77). Mediana PFS wynosiła 11,0 miesięcy (95% CI: 9,6; 12,4).

Wartości odsetków obiektywnych odpowiedzi wg BICR powyżej 50% były obserwowane we wszystkich analizowanych predefiniowanych podgrupach, wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, przynależność etniczną, wiek pacjenta oraz region.

W populacji, w której możliwa była ocena odpowiedzi u 85% pacjentów (223/262) udokumentowano odpowiedź na leczenie w czasie pierwszego badania obrazowego (po 6 tygodniach); u 94% (247/262) pacjentów udokumentowano odpowiedź na leczenie w czasie drugiego badania obrazowego (po 12 tygodniach).

Dane dotyczące skuteczności w odniesieniu do przerzutów do OUN w badaniach fazy 2 (AURAex oraz AURA2)

Ocena skuteczności w odniesieniu do zmian w OUN dokonana przez BICR na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1 została przeprowadzona w podgrupie 50 (spośród 411) pacjentów, u których stwierdzono mierzalne przerzuty do OUN w badaniu obrazowym w warunkach wyjściowych. Zaobserwowano ORR w odniesieniu do przerzutów do OUN wynoszący 54% (27/50 pacjentów; 95% CI: 39,3; 68,2), przy czym 12% spośród tych odpowiedzi stanowiły odpowiedzi całkowite.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z *de novo* NDRP z mutacją T790M w EGFR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Leków uchyliła wymóg przedłożenia wyników badań produktem leczniczym TAGRISSO we wszystkich podzbiorach populacji pediatrycznej w NDRP (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o stosowaniu leku u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne ozymertynybu zostały scharakteryzowane u osób zdrowych oraz u pacjentów z NDRP. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorny klirens osoczkowy ozymertynybu wynosi 14,3 l/h, pozorna objętość dystrybucji wynosi 918 l, a biologiczny czas półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 44 godziny. Wartości AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 20 do 240 mg. Podawanie ozymertynybu raz na dobę skutkuje w przybliżeniu 3-krotną kumulacją, przy czym ekspozycja właściwa dla stanu stacjonarnego jest osiągnięta do 15. dnia podawania produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia leku krążącego w osoczu typowo utrzymują się w zakresie do 1,6-krotności kumulacji po podawaniu leku co 24 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego TAGRISSO, maksymalne stężenie ozymertynybu w osoczu było osiągnięte po czasie (min-max) t_{max} o medianie wynoszącej 6 (3-24) godzin, przy czym u niektórych pacjentów obserwowano szereg maksimów w czasie pierwszych 24 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego TAGRISSO wynosi 70% (90% CI; 67, 73). Na podstawie klinicznego badania farmakokinetycznego u pacjentów przyjmujących lek w dawce 80 mg stwierdzono, że przyjmowanie pokarmu nie zmienia biodostępności ozymertynybu w klinicznie istotnym stopniu (zwiększenie AUC o 6% (90% CI -5, 19) oraz zmniejszenie C_{max} o 7% (90% CI -19, 6)). U zdrowych ochotników, którym podawano tabletkę 80 mg w warunkach podwyższonego pH soku żołądkowego w wyniku podawania omeprazolu przez 5 dni, ekspozycja na ozymertynyb pozostawała niezmienną (zwiększenie AUC oraz C_{max} odpowiednio o 7% oraz 2%), a 90% CI dla współczynnika ekspozycji zawierał się w granicach 80-125%.

Dystrybucja

Oszacowana w populacji średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) ozymertynybu wynosi 918 l, co wskazuje na bardzo znaczną kumulację leku w tkankach. W warunkach *in vitro*, wiązanie białek osocza przez ozymertynyb wynosi 94,7% (5,3% wolnego). Wykazano również, że ozymertynyb wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza szczura i człowieka, ludzkimi albuminami surowicy, a także z komórkami wątrobowymi szczura i człowieka.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ozymertynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 oraz CYP3A5. Jednakże na podstawie aktualnie dostępnych danych, nie można całkowicie wykluczyć alternatywnych szlaków metabolicznych. Na podstawie wyników badań *in vitro* zidentyfikowano następnie 2 farmakologicznie czynne metabolity (AZ7550 oraz AZ5104) w osoczu gatunków zwierząt testowanych w badaniach nieklinicznych oraz u ludzi po doustnym podaniu ozymertynibu; metabolit AZ7550 wykazuje podobny profil farmakologiczny do profilu produktu leczniczego TAGRISSO, podczas gdy metabolit AZ5104 wykazuje większą siłę oddziaływania wobec EGFR, zarówno zmutowanych, jak i typu dzikiego. Oba metabolity pojawiają się powoli w osoczu po podaniu produktu leczniczego TAGRISSO u pacjentów, przy czym mediana czasu (min-max) t_{max} wynosi odpowiednio 24 (4-72) oraz 24 (6-72) godziny. W osoczu człowieka macierzysty związek ozymertynibu stanowił 0,8%, a 2 metabolity stanowiły 0,08% oraz 0,07% całkowitej radioaktywności, przy czym większość radioaktywności jest kowalencyjnie związana z białkami osocza. Średnia geometryczna ekspozycji na zarówno AZ5104 jak i AZ7550, na podstawie oznaczeń AUC, stanowiła w przypadku każdego z tych metabolitów w przybliżeniu 10% ekspozycji na ozymertynib w stanie stacjonarnym.

Główny szlak metaboliczny ozymertynibu stanowi utlenianie oraz dealkilacja. Co najmniej 12 składników obserwowano w zbiorczych próbkach moczu oraz kału u ludzi, przy czym 5 składników stanowiło >1% dawki, spośród których niezmienny ozymertynib, AZ5104 oraz AZ7550 stanowiły w przybliżeniu 1,9, 6,6 oraz 2,7% dawki, podczas gdy koniugat cysteinylowy (M21) oraz nieznaną metabolit (M25) stanowiły odpowiednio 1,5% oraz 1,9% dawki.

Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem CYP 3A4/5, lecz nie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że w klinicznie istotnych stężeniach ozymertynib nie jest inhibitorem UGT1A1 oraz UGT2B7 w wątrobie. Jelitowe hamowanie UGT1A1 jest możliwe, lecz jego kliniczny wpływ jest nieznaną.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 67,8% dawki stwierdzano w kale (1,2% w postaci substancji macierzystej), podczas gdy 14,2% podanej dawki (z czego 0,8% w postaci substancji macierzystej) wykrywano w moczu do 84 dnia po pobraniu próbki. Niezmieniony ozymertynib stanowił w przybliżeniu 2% wydalanych substancji, z czego 0,8% w moczu a 1,2% w kale.

Interakcje z białkami transportowymi

W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib nie jest substratem dla OATP1B1 oraz OATP1B3. W warunkach *in vitro*, ozymertynib nie hamuje OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 oraz MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach.

Oddziaływanie ozymertynibu na P-gp oraz BCRP

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest substratem dla P-gp oraz (BCRP), lecz nie przewiduje się występowania klinicznie istotnych interakcji międzylekowych między ozymertynibem a substancjami czynnymi po stosowaniu produktu w dawkach klinicznych. Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest inhibitorem BCRP i glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej (n=1367) nie ujawniły klinicznie istotnych zależności między przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) a wiekiem (zakres wieku: 25 do 91 lat), płcią (65% stanowiły kobiety), pochodzeniem etnicznym (z uwzględnieniem pacjentów rasy białej, orientalnej, pochodzenia japońskiego, pochodzenia chińskiego, a także pacjentów nie-białych-nie-Azjatów), linią leczenia oraz statusem pacjenta ze względu na palenie tytoniu (n=34 aktualni palacze, n=419 uprzedni palacze). Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazała, że masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą, a w zakresie masy ciała od 88 kg do 43 kg spodziewana zmiana AUC_{ss} ozymertynibu wynosi odpowiednio mniej niż 20% (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany masy ciała wynoszącej 61 kg. Uwzględniając skrajne wartości masy ciała, z zakresu

<43 kg do >88 kg, ilości względne metabolitu AZ5104 wynosiły odpowiednio od 11,8% do 9,6%, podczas gdy ilości względne metabolitu AZ7550 były w zakresie od 12,8% do 8,1%. Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej stwierdzono, że stężenie albumin w surowicy jest istotną zmienną towarzyszącą, ze spodziewaną zmianą AUC_{ss} ozymertynibu <30% w zakresie stężenia albumin w surowicy odpowiednio od 29 do 46 g/l (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany stężenia albumin w surowicy wynoszącej 39 g/l. Zmiany ekspozycji z powodu różnic masy ciała lub stężenia albumin w surowicy nie są uważane za klinicznie istotne.

Zaburzenie czynności wątroby

Ozymertynib jest eliminowany głównie za pośrednictwem wątroby. W badaniu klinicznym, pacjenci z różnymi typami zaawansowanych guzów litych i z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child Pugh, średni wynik = 5,3, n = 7) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child Pugh, średni wynik = 8,2, n = 5) nie wykazywali wzrostu ekspozycji w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n = 10) po pojedynczej dawce 80 mg TAGRISSO. Średni geometryczny stosunek AUC i C_{max} ozymertynibu wynosił 63,3% (47,3, 84,5) i 51,4% (36,6, 72,3) u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i 68,4% (49,6, 94,2) i 60,7% (41,6, 88,6) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; w przypadku metabolitu AZ5104 wartości AUC i C_{max} wynosiły 66,5% (43,4, 101,9) i 66,3% (45,3, 96,9) u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i 50,9% (31,7, 81,6) i 44,0% (28,9, 67,1) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do ekspozycji u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych zależności między wskaźnikami czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina) a ekspozycją na ozymertynib. Wykazano wpływ na farmakokinetykę ozymertynibu markera zaburzenia czynności wątroby, jakim jest stężenie albumin w surowicy. Badania kliniczne, które zostały przeprowadzone wykluczały z udziału pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT >2,5-krotności górnej granicy normy (GGN), lub jeżeli podwyższona aktywność spowodowana podstawową chorobą nowotworową była >5,0-krotności GGN, lub stężenie bilirubiny całkowitej było >1,5-krotności GGN. W oparciu o analizę farmakokinetyczną ekspozycja na ozymertynib u 134 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 8 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz u 1216 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby była podobna. Brak dostępnych danych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu klinicznym pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CLcr [klirens kreatyniny] 15 do mniej niż 30 ml / min; n = 7) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr większy lub równy 90 ml / min; n = 8) wykazywali 1,85-krotne AUC (90% CI; 0,94; 3,64) i 1,19-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 0,69; 2,07) po pojedynczej dawce 80 mg TAGRISSO. Ponadto, na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej 593 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CLcr [klirens kreatyniny] od 60 do mniej niż 90 ml/min), 254 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CLcr od 30 do mniej niż 60 ml/min), 5 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CLcr od 15 do mniej niż 30 ml/min) oraz 502 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr większy lub równy 90 ml/min), stwierdzono, że ekspozycje na ozymertynib są podobne. Pacjenci z klirensiem kreatyniny (CLcr) poniżej lub równym 10 ml/min nie byli włączeni do udziału w badaniach klinicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne obserwacje poczynione w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przeprowadzonych na szczurach i psach obejmowały zmiany zanikowe, zapalne i (lub) zwyrodnieniowe nabłonków rogówki (z towarzyszącymi zaburzeniami przejrzystości i zmętnieniem rogówki u psów w badaniu okulistycznym), przewodu pokarmowego (w tym języka), skóry, a także męskich i żeńskich narządów płciowych i dróg rodných, z wtórnymi zmianami w śledzionie. Te zmiany występowały przy stężeniach w osoczu mniejszych niż obserwowane u pacjentów przyjmujących lek w dawce terapeutycznej 80 mg. Zmiany obecne po 1 miesiącu podawania produktu były zasadniczo odwracalne w czasie do 1 miesiąca po zaprzestaniu podawania produktu, za wyjątkiem częściowego ustąpienia niektórych zmian w rogówce.

Ozymertynib przenikał barierę krew-mózg u małpy makaka (podanie iv), szczura i myszy (podanie doustne).

Dane z badań nieklinicznych wskazują, że ozymertynib i jego metabolit (AZ5104) hamują kanał h-ERG i nie można wykluczyć wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym ozymertynibu. Podczas badań *in vitro* oraz *in vivo* ozymertynib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego.

Toksyczne oddziaływanie na płodność

Stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w jądrach szczurów i psów podlegających ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc oraz zaobserwowano zmniejszenie płodności samców szczura po ekspozycji na ozymertynib przez 3 miesiące. Te zmiany obserwowano przy klinicznie istotnych poziomach stężeń w osoczu. Zmiany histopatologiczne stwierdzane w jądrach po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne u szczurów; jednakże, nie można definitywnie stwierdzić odwracalności tych zmian u psów.

Na podstawie badań w modelu zwierzęcym ustalono, że płodność u samic może być upośledzona pod wpływem leczenia ozymertynibem. W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u samic szczura poddanych ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc na klinicznie istotnym poziomie stężeń w osoczu, obserwowano zwiększoną częstość występowania okresu bezruchowego, zwyrodnienia ciałek żółtych w jajnikach oraz ścięczenie nabłonka macicy i pochwy. Zmiany w jajnikach obserwowane po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne. W badaniu nad płodnością u samic szczura wykazano, że podawanie ozymertynibu w dawce 20 mg/kg/dobę (odpowiadającej rekomendowanej dawce dobowej w zastosowaniach klinicznych wynoszącej 80 mg) nie wywierało wpływu na cykl ruijowy oraz na liczbę samic zachodzących w ciążę, lecz powodowało wczesne obumarcie płodów. Zjawisko to przemijało po 1 miesiącu od zaprzestania dawkowania.

W zmodyfikowanym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów ozymertynib powodował obumieranie zarodków, gdy był podawany ciężarnym samicom szczura przed zagnieżdżeniem zarodka. Taki wpływ obserwowany był przy tolerowanej przez ciężarne samice szczura dawce 20 mg/kg, po której ekspozycja na lek była równoważna ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce 80 mg raz na dobę (na podstawie całkowitej wartości AUC). Ekspozycja po dawkach wynoszących 20 mg/kg i więcej stosowanych w okresie organogenezy skutkowałą zmniejszeniem masy płodów, lecz nie miała szkodliwego wpływu na organizmy matek ani na morfologię narządów trzewnych płodów. Gdy ozymertynib był podawany ciężarnym samicom szczura przez cały okres ciąży a następnie w okresie wczesnej laktacji, obserwowano możliwą do wykazania ekspozycję na ozymertynib i jego metabolity u młodych ssących pierś matki, a także zmniejszenie przeżycia osesków i upośledzony wzrost młodych (po dawkach wynoszących 20 mg/kg i wyższych).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Sodu stearylofumarat

Powłoka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)
Macrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane blistry podzielone na dawki pojedyncze (aluminium/aluminium). Pudełko tekturowe zawiera 30 x 1 tabletek (3 blistry).

Perforowane blistry podzielone na dawki pojedyncze (aluminium/aluminium). Pudełko tekturowe zawiera 28 x 1 tabletek (4 blistry).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1086/001
EU/1/16/1086/002
EU/1/16/1086/003
EU/1/16/1086/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24 października 2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.