



Διοργάνωση:  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ  
Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

12<sup>ο</sup>  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

UP TO DATE

# Καρκίνος Πνεύμονα



© 2021 ET S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

Χορηγούνται  
14 Μόρια  
Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής  
Εκπαίδευσης  
(CME-CPD)

12-13 Ιουνίου  
2021

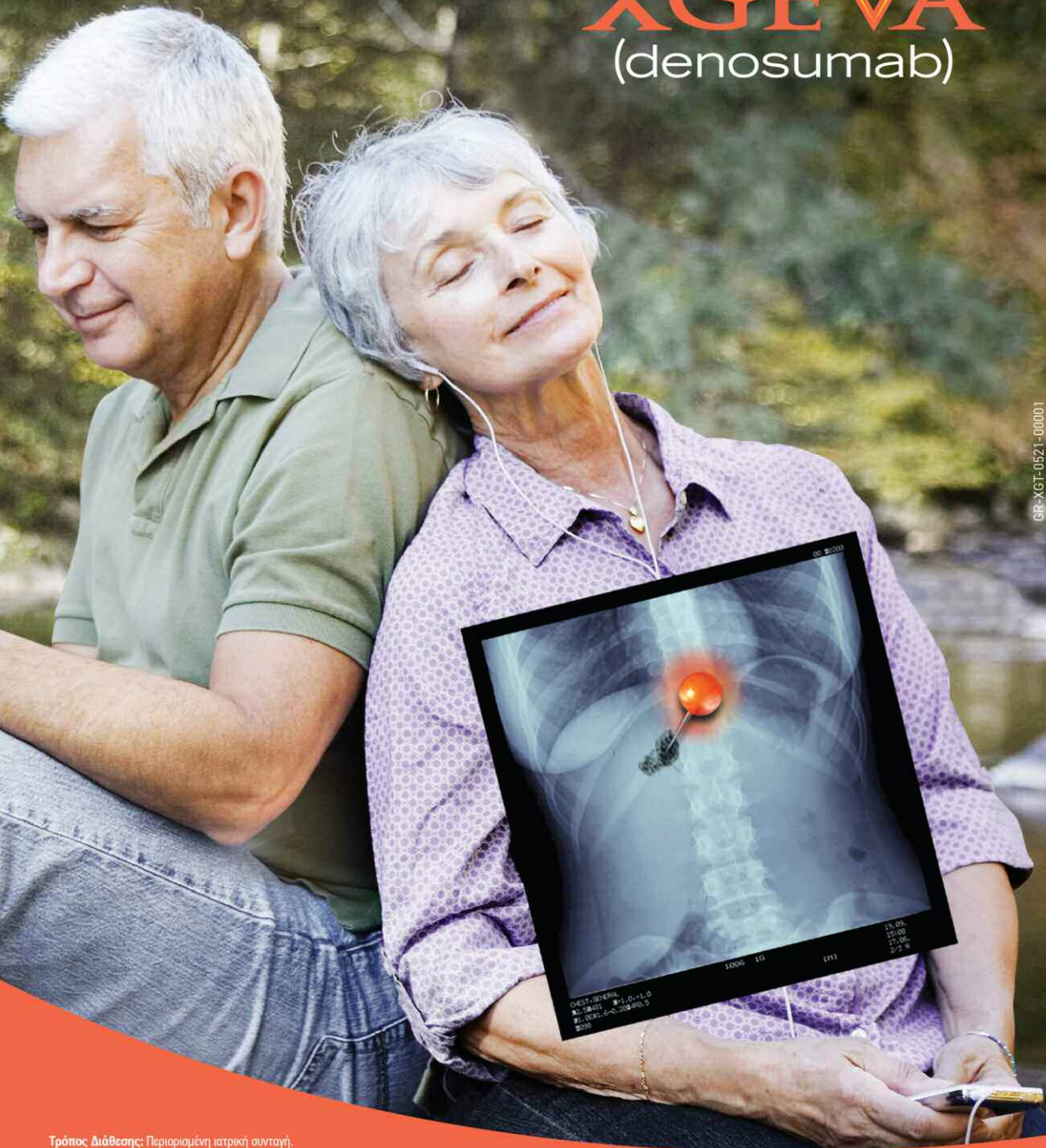
Προβολή μέσω  
της ιστοσελίδας  
[www.livemed.gr](http://www.livemed.gr)

WEB  
ONLY

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

# XGEVA<sup>®</sup>

(denosumab)



**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή.  
Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

**Λιανική τιμή:** XGEVA INJ.SOL 120MG/1,7ML (70MG/ML) BTx1VIAL: 284,90 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα  
συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρετε κάθε ύπαικτη ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενέργειών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) Τηλ. 2132040380, Fax 2106549585, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας Διαθέσιμη και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ [www.eof.gr](http://www.eof.gr) για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή εναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακοεμπόριο Ε.Π.Ε. Τηλ.: +30 2103447000.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε  
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

## AMGEN<sup>®</sup>

Αγ. Κωνσταντίνου 59-61  
Green Plaza, κτίριο Γ, 15 124 Μαρούσι  
Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050  
Email: [info@amgen.gr](mailto:info@amgen.gr), [www.amgen.gr](http://www.amgen.gr)



## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Η ραγδαία εξέλιξη στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου πνεύμονα τα τελευταία χρόνια μας έχει οδηγήσει πλέον στην «εξατομικευμένη θεραπεία» της νόσου.

Η μοριακή ανάλυση του όγκου, η ανεύρεση νέων γονιδίων, οι νέες τεχνικές που αναπτύσσονται συνεχώς αλλά και η αποκρυπτογράφηση των ανοσολογικών μονοπατιών έχουν οδηγήσει σε νέες στοχεύουσες θεραπείες αλλά και στην ανοσοθεραπεία που αποτελεί την σημαντικότερη εξέλιξη στην θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα τα τελευταία χρόνια.

Παράλληλα η εξέλιξη της τεχνολογίας μας έχει δώσει νέες δυνατότητες για την έγκαιρη διάγνωση αλλά και την σταδιοποίηση του καρκίνου πνεύμονα.

Νεότερες διαγνωστικές τεχνικές, η εξέλιξη θεραπευτικών παραγόντων με στοχευμένη κατεύθυνση, Συνδυασμένες θεραπείες και νέοι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες, νέες χειρουργικές και ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, η τελευταία έρευνα πάνω στη βιολογία του καρκίνου πνεύμονα αποτελούν το αντικείμενο του φετινού συνεδρίου μας.

Όπως πάντα στο συνέδριο συμμετέχουν ως ομιλητές και αρκετοί έμπειροι συνάδελφοι άλλων ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση της νόσου. Πιστεύουμε ότι η προώθηση αυτής της συνεργασίας είναι σημαντική για την σωστή αντιμετώπιση των ασθενών μας.

Σας καλωσορίζω όλους στο 12ο εκπαιδευτικό σεμινάριο της Ε. Ο.ΝΟ.Σ. και ελπίζω ότι οι εκλεκτοί συνάδελφοι ομιλητές και η ανταλλαγή απόψεων θα οδηγήσουν με επιτυχία στην προαγωγή της επιστημονικής γνώσης σχετικά με την αντιμετώπιση μίας τόσο συχνής νόσου όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Η Πρόεδρος του Σεμιναρίου

**Αγγελική Ράπη**



# **OPDIVO<sup>®</sup>** + **YERVOY<sup>®</sup>** *(nivolumab)* *(ipilimumab)*



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που διατίθεται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως

 **Bristol Myers Squibb<sup>™</sup>**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
 Αττικής 49-53 & Προποντιδός 2, Τ.Κ. 152 35 Βριλήσσια, Αττική  
 ΤΘ 63883 - Βριλήσσια, Τ.Κ. 152 03, Αττική  
 Τηλ. 210 6074300 & 210 6074400, Φαξ 210 6074333  
 Αριθμός Γ.Ε.ΜΗ 7453601000

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
 Αναφέρετε  
 ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
 ΟΛΑ τα φάρμακα  
 Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**



ΣΑΒΒΑΤΟ

**12** ΙΟΥΝΙΟΥ

2 0 2 1

**09:30-11:30**

**Διάγνωση - Πρόληψη καρκίνου πνεύμονα**

**Προεδρείο: Γ. Τσουκαλάς, Α. Ράπτη**

Προληπτικός έλεγχος καρκίνου πνεύμονα, πόσο έχει επηρεαστεί από την πανδημία covid-19.

**Γ. Δρίβας**

Διαχείριση ύποπτων ευρημάτων στον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου πνεύμονα.

**Γ. Χαρδαβέλλα**

Νεότερα δεδομένα στην σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ η πρόταση της IASLC.

**Ι. Γκιόζος**

Διαγνωστική προσέγγιση ΜΜΚΠ-NCCN Guidelines.

**Α. Νικολακοπούλου**

**11:30-11:45**

**Διάλειμμα**

**11:45-13:15**

**Ανοσοθεραπεία καρκίνου πνεύμονα.**

**Προεδρείο: Θ. Βασιλακόπουλος, Γ. Κουμάκης**

Νεότερα δεδομένα στην 1η γραμμή του μεταστατικού ΜΜΚΠ: εστιάζοντας στην επιβίωση.

**Α. Χαρπίδου**

sponsored by  **MSD**  
INVENTING FOR LIFE

Συνδυασμοί IO-IO στην 1η γραμμή του ΜΜΚΠ.

**Ε. Ζέρβας**

sponsored by  Bristol Myers Squibb

Το παρόν και το μέλλον στη θεραπεία του Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα.

**Α. Ράπτη**

sponsored by 

**13:15-13:45**

**Δορυφορική Διάλεξη.**

**Προεδρείο: Α. Ράπτη**

sponsored by **AMGEN**

Στοχεύοντας την οδηγό μετάλλαξη του KRAS G12C σε ασθενείς με ΜΜΚΠ.

**Η. Κοττέας**

**13:45-15:00**

**Στοχεύουσες θεραπείες ΜΜΚΠ- Σημαντικές εξελίξεις Ι.**

**Προεδρείο: Χ. Λαμπράκης, Μ. Βασιλαματζής**

Θεραπευτικές επιλογές στην 1η γραμμή σε EGFR(+) ΜΜΚΠ.

**Κ. Σάμιτας**

sponsored by  AstraZeneca

ALK (+) νόσος: Στοχεύοντας την μετάλλαξη ή την συνολική επιβίωση.

**Στ. Λαμπρόπουλος**

sponsored by  **FARAN**

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στον ALK+ NSCLC.

**Μ. Μπακογεώργος**

sponsored by  **Pfizer**  
Innovating for life

*Lilly*

ONCOLOGY

THE FUTURE BEGINS.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία

LO/ADV\_Blank/02-2019

CONVEY



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά ΤΗΛ.: 210 6294600 Fax: 210 6294610

[info@lilly.gr](mailto:info@lilly.gr) [www.lilly.gr](http://www.lilly.gr)



ΣΑΒΒΑΤΟ

12 ΙΟΥΝΙΟΥ

2021

15:00-16:00 Μεσημβρινή Διακοπή

16:00-17:30 Στοχεύουσες θεραπείες MMKP- Σημαντικές εξελίξεις II.  
Προεδρείο: Α. Χαρπίδου, Ι. Γκιόζος

Ο ρόλος των βιοδεικτών στην επιλογή θεραπείας  
μεταστατικού MMKP.

Αντιμετώπιση MMKP με αντίσταση στους EGFR TKIs.  
Gene fusion targets MET, BRAF, RAS.

Β. Παναγούλιας

Σ. Τσαγκούλη

Μ. Δωρής

17:30-17:45 Διάλειμμα

17:45-19:30 Χειρουργική αντιμετώπιση MMKP.  
Προεδρείο: Ε. Σεψάς, Κ. Αθανασιάδη, Ε. Γεωργιαννάκης

Χειρουργική αντιμετώπιση MMKP σταδίου III.

VATS ή ανοιχτό χειρουργείο στον πρώιμο MMKP;

Πόσο έχει επηρεάσει η πανδημία COVID-19 την  
χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με ca πνεύμονα;

Κ. Ηλιάδης

Λ. Τουφεκτζιάν

Κ. Πόταρης

19:30-21:15 Συζήτηση περιστατικών.  
Προεδρείο: Ι. Δημητρούλης, Α. Τσαρουχά, Α. Φωτεινακόπουλος

Περιστατικό 1.

Παρουσίαση.

Σχολιαστής: Α. Τσαρουχά

Α. Νικολακοπούλου

Περιστατικό 2.

Παρουσίαση.

Σχολιαστής: Θ. Τέγος

Γ. Καρκαλέτσος

Περιστατικό 3.

Παρουσίαση.

Σχολιαστής: Δ. Τουμπανάκης

Η. Βουλγαρέλη

Περιστατικό 4.

Παρουσίαση.

Σχολιαστής: Κ. Αθανασιάδη

Κ. Αθανασιάδη



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος KEYTRUDA, 09 Μαρτίου 2021



**MSD**  
INVENTING FOR LIFE

MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Αττική  
Αρ. ΓΕΜΗ 121808101000

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και **Αναφέρετε ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

GR-KEY-00380  
1067-10052021-KEY



ΚΥΡΙΑΚΗ

13 ΙΟΥΝΙΟΥ

2021

10:00-10:30

**Διάλεξη**

**Προεδρείο: Π. Δεμερτζής**

Μεσοθηλίωμα update είναι η ανοσοθεραπεία το μέλλον;

**Α. Καλλιάνος**

10:30-12:30

**Νεότερες εξελίξεις στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου πνεύμονα**

**Προεδρείο: Λ. Θάνος, Χ. Ζαμπάτης**

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στον ΜΜΚΠ σταδίου III.

**Χ. Ζαμπάτης**

Ο ρόλος της SBRT στην αντιμετώπιση ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου.

**Ζ. Κалаϊτζή**

Ο ρόλος του Radiofrequency ablation στην αντιμετώπιση ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου.

**Λ. Θάνος**

12:30-12:45

**Διάλειμμα**

12:45-13:45

**Σύνδεση με Θεσσαλονίκη.**

**Προεδρείο: Κ. Ζαρογουλίδης**

Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με Ca πνεύμονα πρώιμου σταδίου. Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας.

**Δ. Σπυράτος**

ΜΜΚΠ: Θεραπευτική αντιμετώπιση μετά την αποτυχία CMT/IO στην 1<sup>η</sup> γραμμή.

**Π. Ζαρογουλίδης**

13:45 -15:00

**Ειδικά προβλήματα στην καθημερινή πράξη.**

**Προεδρείο: Κ. Ταβερναράκη, Α. Καθβαδά**

Μικροί όζοι στην CT - θώρακα. Η άποψη του ακτινολόγου.

**Κ. Ταβερναράκη**

Αντιμετώπιση δύσπνοιας ασθενούς με ca πνεύμονα.

Η επίδραση συνυπαρχόντων νοσημάτων (ΧΑΠ-σοβαρό βρογχικό άσθμα).

**Α. Ζούγλος**

Η επίδραση της πανδημίας COVID-19 στην αντιμετώπιση του καρκίνου πνεύμονα.

**Θ. Ανδριανόπουλος**

15:00-16:00

**Κλείσιμο συνεδρίου - Συμπεράσματα**

**Α. Ράπτη, Γ. Τσουκαλάς**



# pelgraz<sup>®</sup>

pegfilgrastim

**WinMedica**  
Serving Health for Life

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
**Accord Healthcare S.L.U.**

**accord**  
The Evolution of Generics

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

**WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**

Οιδίοδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι

Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827, info@winmedica.gr, [www.winmedica.gr](http://www.winmedica.gr)

**Global Generics  
& Biosimilars  
AWARDS 2018  
COMPANY OF  
THE YEAR**



## Ομιλητές - Πρόεδροι

|                                  |                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αθανασιάδη Καλλιόπη</b>       | Χειρουργός Θώρακος, MD, PhD, FEBTS, Διευθύντρια<br>Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»                                                                              |
| <b>Ανδριανόπουλος Αθανάσιος</b>  | Πνευμονολόγος, MSc, Επικουρικός Επιμελητής Β',<br>2 <sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                 |
| <b>Βασιλακόπουλος Θεόδωρος</b>   | Καθηγητής Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας,<br>Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.                                                                                      |
| <b>Βασλαματζής Μιχαήλ</b>        | Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιστημονικά και<br>Διοικητικά Υπεύθυνος, Ογκολογική Κλινική, Γ.Ν.Α.<br>«Ο Ευαγγελισμός- Οφθαλμιατρείο Αθηνών -<br>Πολυκλινική» |
| <b>Βουλγαρέλη Ηλέκτρα</b>        | Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας - Φυματολογίας, 4 <sup>η</sup><br>Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                    |
| <b>Γεωργιαννάκης Εμμανουήλ</b>   | Θωρακοχειρουργός, Διευθυντής, Τμήμα Ελάχιστα<br>Επεμβατικής Θωρακοχειρουργικής, Metropolitan<br>Hospital                                                        |
| <b>Γκιόζος Ιωάννης</b>           | Πνευμονολόγος, MD, PhD, FCCP, Ογκολογική Μονάδα,<br>Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α.<br>«Η Σωτηρία»                                             |
| <b>Δεμερτζής Παναγιώτης</b>      | Πνευμονολόγος, Διευθυντής, 9 <sup>η</sup> Πνευμονολογική<br>Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                                     |
| <b>Δημητρούλης Ιωάννης</b>       | PhD, FCCP, Πνευμονολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., 6 <sup>η</sup><br>Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                   |
| <b>Δρίβας Γεώργιος</b>           | Πνευμονολόγος, Επικουρικός Επιμελητής Β', 2 <sup>η</sup><br>Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                      |
| <b>Δωρής Μιχαήλ</b>              | Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος, Διευθυντής,<br>Εργαστήριο Επεμβατικής Πνευμονολογίας, Δ.Θ.Κ.Α.<br>«Υγεία»                                                         |
| <b>Ζαμπάτης Χαράλαμπος</b>       | Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Διευθυντής-<br>Επιστημονικός Υπεύθυνος,<br>Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Α.Ο.Ν.Α.<br>«Ο Άγιος Σάββας»                       |
| <b>Ζαρογουλίδης Κωνσταντίνος</b> | Ομότιμος Καθηγητής Πνευμονολογίας Α.Π.Θ.                                                                                                                        |
| <b>Ζαρογουλίδης Παύλος</b>       | M.D, Ph.D, Επεμβατικός Πνευμονολόγος, Συνεργάτης<br>«Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης και Αθηνών                                                                        |
| <b>Ζέρβας Ελευθέριος</b>         | Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', 7 <sup>η</sup> Πνευμονολογική<br>Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                                  |



PRIX GALIEN GREECE  
Αθήνα 2019

ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ  
ΤΗΣ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑΣ (2013-2017)

[www.prixgalien.gr](http://www.prixgalien.gr)



## TAGRISSO (osimertinib)

### Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:

TAGRISSO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TAGRISSO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:

TAGRISSO 40 mg Δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής).

TAGRISSO 80 mg Δισκία. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής).

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία AstraZeneca A.E.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 2132040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

AstraZeneca

Αγισσίδου 6-8, 151 23 Μαρούσι  
Τηλ.: 210 68 71 500, Fax: 210 68 47 968,  
Τηλ. Παραγγελιών: 2162000000, Fax: 210 55 96 973,  
<http://b2b.astrazeneca.gr>



TAGRISSO®  
▼ osimertinib



|                               |                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ζούγλος Άγγελος</b>        | Ειδικός Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Γ.Ν.Ν.Θ.Α.<br>«Η Σωτηρία»                                                                                     |
| <b>Ηλιάδης Κοσμάς</b>         | MD, PhD, FECTS, Χειρουργός Θώρακος, Διευθυντής,<br>Θωρακοχειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»                                                    |
| <b>Θάνος Λουκάς</b>           | Επεμβατικός Ακτινολόγος, Συντονιστής Διευθυντής,<br>Τμήμα Ιατρικής Απεικόνισης -Επεμβατικής Ακτινολογίας,<br>Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»               |
| <b>Καββαδά Αικατερίνη</b>     | Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, 2η Πνευμονολογική<br>Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                           |
| <b>Καλαϊτζή Ζωή</b>           | Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Επιστημονικός<br>Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών                                                                 |
| <b>Καλλιάνος Αναστάσιος</b>   | Πνευμονολόγος, MD, PhD, Msc, Πανεπιστημιακός<br>Υπότροφος Θεραπευτικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α<br>«Αλεξάνδρα»                                    |
| <b>Καρκαλέτσος Γεώργιος</b>   | Ιατρός, Ειδικευόμενος, Ογκολογική Κλινική,<br>Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»                                                                             |
| <b>Κοττέας Ηλίας</b>          | MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Αν. Καθηγητής<br>Ε.Κ.Π.Α., Ογκολογική Μονάδα, Γ' Πανεπιστημιακή<br>Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»     |
| <b>Κουμάκης Γεώργιος</b>      | Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Επιστημονικός<br>Υπεύθυνος, Β' Παθολογική Κλινική, Μονάδα<br>Μεταμόσχευσης Μυελού, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» |
| <b>Λαμπράκης Χαρίλαος</b>     | Πνευμονολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., 2 <sup>η</sup> Πνευμονολογική<br>Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                |
| <b>Λαμπρόπουλος Στέφανος</b>  | Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθυντής, Γ' Ογκολογική<br>Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»                                                                 |
| <b>Μπακογεώργος Μάριος</b>    | Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής, Ογκολογική Κλινική,<br>Ιατρικό Κέντρο Αθηνών                                                                     |
| <b>Νικολακοπούλου Ασημίνα</b> | Πνευμονολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β',<br>2 <sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                         |
| <b>Παναγούλιας Βασίλειος</b>  | Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Α',<br>2 <sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                    |
| <b>Πόταρης Κωνσταντίνος</b>   | Χειρουργός Θώρακος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,<br>Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                         |
| <b>Ράπτη Αγγελική</b>         | Πνευμονολόγος, MD, PhD, Συντονίστρια Διευθύντρια<br>Ε.Σ.Υ., 2 <sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α.<br>«Η Σωτηρία»                      |
| <b>Σάμιτας Κωνσταντίνος</b>   | Πνευμονολόγος, MD, PhD, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ., 7 <sup>η</sup><br>Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                    |



**Σεψιάς Ευάγγελος**

MD, Ph.D, FEBTCS, FESTS, FEACTS, FCCP, Συντονιστής  
Διευθυντής Θωρακοχειρουργικής Κλινικής Γ.Ν.Ν.Θ.Α  
«Η Σωτηρία»

**Σπυράτος Διονύσιος**

Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Α.Π.Θ.,  
Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Γ.  
Παπανικολάου»

**Ταβερναράκη Κυριακή**

Ακτινολόγος, Επιμελήτρια Β', Τμήμα Ιατρικής  
Απεικόνισης και Επεμβατικής Ακτινολογίας, Γ.Ν.Ν.Θ.Α  
«Η Σωτηρία»

**Τέγος Θεόδωρος**

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Γ.Ν.Α.  
«Ο Ευαγγελισμός»

**Τουμπανάκης Δημήτρης**

Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', 4<sup>η</sup> Πνευμονολογική  
Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

**Τουφεκζιάν Λεβόν**

Θωρακοχειρουργός, FEBTS, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

**Τσαγκούλη Σοφία**

MD, Πνευμονολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης, Ιατρική  
Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Επιμελήτρια, Ογκολογική Κλινική, Ιατρικό  
Κέντρο Αθηνών

**Τσαρουχά Αιμιλία**

Πνευμονολόγος MD, PhD, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., 2<sup>η</sup>  
Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

**Τσουκαλάς Γεώργιος**

Πνευμονολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., 4<sup>η</sup>  
Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

**Φωτεινακόπουλος Αθανάσιος**

Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος, Επικουρικός  
Επιμελητής Β', 2<sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α.  
«Η Σωτηρία»

**Χαρδαβέλλα Γεωργία**

MD, MSc, PhD, Επιμελήτρια Α' Πνευμονολόγος -  
Φυματιολόγος, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

**Χαρπίδου Ανδριανή**

Πνευμονολόγος, MD, PhD, FCCP, Υπεύθυνη Τμήματος  
Κλινικών Μελετών, Γ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή  
Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»



UP TO DATE

# Καρκίνος Πνεύμονα



## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Διοργάνωση

Ελληνική Επιστημονική Ερευνητική Ομάδα Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

### Ημερομηνία Διεξαγωγής

12-13 Ιουνίου 2021

### Εγγραφές

Η εγγραφή και η παρακολούθηση του Σεμιναρίου επιτρέπεται μόνο σε επαγγελματίες υγείας και σε προπτυχιακούς/μεταπτυχιακούς φοιτητές. Οι συμμετέχοντες είναι απαραίτητο να βεβαιώνουν την ιδιότητά τους, προσκομίζοντας αντίστοιχο αποδεικτικό στοιχείο.

### Συμμετοχή

Η συμμετοχή στο Σεμινάριο είναι δωρεάν.

### Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

Βάσει των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων, η Επιστημονική Εκδήλωση θα προβάλλεται ταυτόχρονα διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας [www.livemed.gr](http://www.livemed.gr)

Εάν είστε **νέος χρήστης** παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία στο Livemed (πατήστε στο πεδίο **Register / Εγγραφή**). Η δημιουργία λογαριασμού είναι **δωρεάν** και υποχρεωτική για την παρακολούθηση των ομιλιών.

Εάν έχετε ήδη λογαριασμό στο Livemed χρησιμοποιήστε τους κωδικούς σας για να συνδεθείτε, επιλέξτε από το μενού την κατηγορία **Live**, το συνέδριο που θέλετε να παρακολουθήσετε και στη συνέχεια το εικονίδιο **Go Live ή Go Virtual**.



Στη συνέχεια για να συνδεθείτε με την αίθουσα, επιλέγετε από το μενού που εμφανίζεται στο κάτω μέρος της οθόνης σας, την **«Αίθουσα Συνεδριάσεων»**.



**Σημείωση: Εφόσον θέλετε να παραλάβετε πιστοποιητικό**, μετά τη σύνδεσή σας στο Livemed, είναι απαραίτητο να μεταβείτε στην εικονική **«Γραμματεία Συνεδρίου»**, πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο και να ολοκληρώσετε την **«Εγγραφή»** σας στην επιστημονική εκδήλωση που επιθυμείτε, ώστε να αρχίσει να καταγράφεται ο χρόνος παρακολούθησης.



### Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).



### Παραλαβή Πιστοποιητικού

Βάσει της τελευταίας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα σταλεί ηλεκτρονικά μετά το πέρας των εργασιών της Επιστημονικής Εκδήλωσης σε όσους συνέδρους παρακολούθησαν το 60% των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος.



Οι συμμετέχοντες που θα παρακολουθήσουν διαδικτυακά μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα Livemed μέσω του πεδίου «Πιστοποιητικό», πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο που βρίσκεται στην εικονική «Γραμματεία Συνεδρίου» και το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη της εκδήλωσης.



Εδώ μπορείτε να βρείτε το «Πρόγραμμα» της Επιστημονικής Εκδήλωσης

### Γραμματεία



Events & Travel Solutions

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη, Τηλ.: 210- 98 80 032

Φαξ: 210-98 81 303 • E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr

Website: www.events.gr



UP TO DATE

# Καρκίνος Πνεύμονα



ΧΟΡΗΓΟΙ



Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

- 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** TAGRISSO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. TAGRISSO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** TAGRISSO 40 mg δισκία Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίλης (ως μεσουλκάμ). TAGRISSO 80 mg δισκία Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίλης (ως μεσουλκάμ). Έκδοχα με γνωστή δράση Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mg νατρίου ανά δισκίο 40 mg και 0,6 mg mg νατρίου ανά δισκίο 80 mg. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). TAGRISSO 40 mg δισκία Μπλε, 9 mm, κυκλικό, αμφικρόνο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «40» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά. TAGRISSO 80 mg δισκία Μπλε, 7,25 x 14,5 mm, οριζόεις, αμφικρόνο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «80» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά.
- 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** 4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το TAGRISSO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για:
  - τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKP), με ενεργοποιημένους μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). • τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP Βετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR. 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της θεραπείας με το TAGRISSO πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών. Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO, η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR στον όγκο ή σε δείγματα πλάσματος πρέπει να προσδιορίζεται εφαρμόζοντας μια επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο (βλέπε παράγραφο 4.4). **Δοσολογία:** Η συστάσιμη δόση είναι 80 mg οσιμερτινίλης απός ημερησίως έως την επίτευξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτών τοξικοτήτων. Εάν παραλείπεται μια δόση του TAGRISSO, η δόση πρέπει να αναληφθεί εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών. Το TAGRISSO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα καθημερινά. **Προσαρμογές της δόσης:** Μπορεί να απαιτείται διακοπή της δοσολογίας και/ή μείωση της δόσης με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Εάν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, τότε η δόση πρέπει να μειωθεί σε 40 mg λαμβανόμενα απός ημερησίως. Οδηγίες μείωσης της δόσης για τοξικότητες που προκύπτουν από ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1. **Πίνακας 1.** Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του TAGRISSO

| Όργανο Στόχος | Ανεπιθύμητη ενέργεια*                                                                                                                                     | Τροποποίηση της δόσης                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Αναπνευστικό  | Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/ Πνευμονίτιδα                                                                                                                | Διακοπή του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.4)                                                                                                                                                                                   |
| Καρδιαγγειακό | Διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ                                                                                     | Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή, εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε εκ νέου έναρξη με μειωμένη δόση (40 mg) |
|               | Παράταση του διαστήματος QTc με σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας                                                                                       | Οριστική διακοπή του TAGRISSO                                                                                                                                                                                                |
| Άλλο          | Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη                                                                                                                 | Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μείωσης διάρκειας 3 εβδομάδων                                                                                                                                                    |
|               | Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη βελτιωθεί σε Βαθμό 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μείωσης διάρκειας 3 εβδομάδων | Μπορεί να γίνει εκ νέου έναρξη του TAGRISSO στην ίδια δόση (80 mg) ή σε χαμηλότερη δόση (40 mg)                                                                                                                              |
|               | Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη που δεν βελτιώνεται σε Βαθμό 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή για διάστημα μείωσης διάρκειας 3 εβδομάδων          | Οριστική διακοπή του TAGRISSO                                                                                                                                                                                                |

\* Σημείωση: Η ένταση των κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων διαβαθμίζεται σύμφωνα με την έκδοση 4.0 των Συνθηκών Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI). ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, QTc: Διάστημα QT διαρθρωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό

**Ειδικά πληθυσμοί:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνική προέλευση και τις συνθέσεις καπνίσματος του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Με βάση κλινικές μελέτες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια παθολογική δυσλειτουργία (Child Pugh A) ή μέτρια παθολογική δυσλειτουργία (Child Pugh B). Παρομοίως, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια παθολογική δυσλειτουργία (ολική κοληρυθρίνη < ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) και ασπαστική αιμωστρανσφερόση (AST) > ULN ή ολική κοληρυθρίνη > 1,0 έως 1,5x ULN και ορισιοδότηση τιμή AST) ή μέτρια παθολογική δυσλειτουργία (ολική κοληρυθρίνη μεταξύ 1,5 έως 3 φορές του ULN και ορισιοδότηση τιμή AST). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή παθολογική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Με βάση κλινικές μελέτες και την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) κάτω από 15 mL/min, υπολογισμένη

μέσω της εξίσωσης Cockcroft και Gault), ή υπό εξωνεφρική κάθαρση. Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). **Παθολογικός πλθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAGRISSO σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα **Τρόπος χορήγησης:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από το στόμα. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διαίρεται ή να μασάται. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να καταπίνει το δισκίο, το δισκίο μπορεί αρχικά να διασπαρεί σε 50 mL μη ανθρακούχου νερού. Πρέπει να ρίπεται στο νερό, χωρίς να συνθλίβεται, να αναδεύεται έως ότου να διασπαρεί και να καταπίνεται αμέσως. Πρέπει να προσιταθεί επιπλέον μολύβι νερού για να διασφαλιστεί ότι δεν παραμένει κάποιο υπόλειμμα και ότι συνεχίζεται να καταπίνεται αμέσως. Δεν πρέπει να προσιταθεί άλλο υγρό. Εάν απαιτείται χορήγηση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, πρέπει να ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως ανωτέρω αλλά χρησιμοποιώντας όγκους των 15 mL για την αρχική διασπαρά και 15 mL για την έκπλυση του υπολείμματος. Το προϊόν είναι 30 mL υγρό πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του ρινογαστρικού σωλήνα με επαρκείς εκπλύσεις νερού. Η διασπαρά και τα υπολείμματα πρέπει να χορηγούνται εντός 30 λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό. 4.3 **Αντενδείξεις:** Υπερυσαιμία στα δραστικά ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στον παράγραφο 6.1. Το βαλαμοκυκλοπρίν δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.5) μ 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προδιορισμός κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπείας για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται βετικά κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου εξαχθέν από δείγμα ιστού ή κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) ληφθέν από δείγμα πλάσματος. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον τεκμηριωμένες, αξιόπιστες και εναρμόνιστες μέθοδοι ανάλυσης, με αποδεξιγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR σε εξαχθέν από τον όγκο DNA (από δείγμα ιστού ή πλάσμα). Ο βετικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR χρησιμοποιώντας μέθοδο ανάλυσης βασισμένη είτε σε δείγμα ιστού ή σε δείγμα πλάσματος υποδεικνύει κατάλληλότητα για θεραπεία με το TAGRISSO. Οπότε, εάν χρησιμοποιηθεί μέθοδος ανάλυσης με βάση το ctDNA πλάσματος και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνιστάται η διενέργεια συμπληρωματικής ανάλυσης με δείγμα ιστού όταν είναι εφικτό, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση μεθόδου ανάλυσης με βάση το πλάσμα. **Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD):** Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιόμορφη με τη Διάμεση Πνευμονοπάθεια ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις βελτιώθηκαν ή υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγμένου ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που ερχόζε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). **Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)** ή ομοιόμορφη με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πνευμονίτιδα) αναφέρθηκαν σε 3,9% και ήταν θανατηφόρες σε 0,4% των 1.142 ασθενών που έλαβαν TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Η συνολική εμφάνιση ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιατικές ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση πνευμονικών συμπτωμάτων (δυσπνοια, θόρυ, πυρετός) προκειμένου να αποκλειστεί η ILD. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ενόσω εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Εάν διαγνωστεί ILD, το TAGRISSO πρέπει να διακοπεί και να αρχιστεί κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται. Η επαναρρόληση του TAGRISSO θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. **Σύνδρομο Stevens-Johnson:** Αναφορές περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν οπία αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με TAGRISSO. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου Stevens-Johnson. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, το TAGRISSO θα πρέπει άμεσα να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά. **Παράταση του διαστήματος QTc:** Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAGRISSO εμφανίζεται παράταση του διαστήματος QTc. Η παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο κολιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κολιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) ή ωφνίδιο θάνατο. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ρεμπίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της οσιμερτινίλης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης με τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) τη τη μέτρηση ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ή σε εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή και εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε να αρχίζει εκ νέου η χορήγηση του TAGRISSO σε μειωμένη δόση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Η οσιμερτινίλη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Κολιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, πολύμορφη κολιακή ταχυκαρδία, σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας. **Μεταβολές στην καρδιακή αναπνοή:** Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κολίας (LVEF) μειωνόταν περισσότερο από ή ίσο με 10 ποσοστιαίες μονάδες ή μια μείωση σε λιγότερο από 50% ανέκυψε στο 3,9% (35/908) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίοι είχαν μία αρχική και μία ακόλουθη εκτίμηση του LVEF. Σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου και σε εκείνους με κατάσταση που μπορούν να επηρεάσουν το LVEF πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σχετικά καρδιακή σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF. **Κερατίτιδα:** Κερατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,7% (n=8) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας, όπως νέκρωση ή επιδερμολύση:

φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στα φως, θαμνή όραση, πόνο του οφθαλμού ή/και εξεφύρουν οφθαλμού πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο (βλέπε παράγραφο 4.2 Πίνακα 1). **Ηλικία και σωματικό βάρος:** Ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) ή ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) ενδοκρινόμενοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8). **Νόστιμο:** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νatriού (23 mg) ανά δισκίο 40 mg ή 80 mg, είναι πρακτικό «ελεύθερο νατρίου». **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οσμερτίνης. Η οσμερτίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων της πρωτεΐνης αντίστασης του καρβίνου του μαστού (BCRP) και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). **Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οσμερτίνης:** In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός Φάσης 1 της οσμερτίνης διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συγχρόνηση με 200 mg πρακοναζόλης δις ημερησίως (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οσμερτίνης (αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη κατά 24% και μείωση της C<sub>max</sub> κατά 20%). Κατά συνέπεια, οι αναστολείς του CYP3A4 δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν την έκθεση της οσμερτίνης. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί περαιτέρω καταλυτικά ένζυμα. **Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οσμερτίνης:** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η ΑUC της οσμερτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συγχρόνηθηκε με ριφαμυκίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στην μετοβολίτη AZ1054 μειώθηκε κατά 82% όσον αφορά στην AUC και 78% όσον αφορά στη C<sub>max</sub>. Συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης χρήσης ισχυρών επαγωγών του CYP3A (π.χ. Φανιτοπρίλη, ριφαμυκίνη και καρβαμαζεπίνη) με το TAGRISSO. Μέτριας βαθμού επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. βοσεντίνη, εφεδρίνη, ετραβιρίνη, μοδαφίνη) μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οσμερτίνη και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ή να αποφευχθούν όταν είναι επικίνδυνο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση για την προσαρμογή της δόσης του TAGRISSO. Η ταυτόχρονη χρήση του βαλαμοκυκλίου αντενδεδεικνύεται (βλέπε παράγραφο 4.3). **Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό pH στην οσμερτίνη:** Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχρόνηση ομεπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκθέσεων της οσμερτίνης. Οι παράγοντες που τροποποιούν το γαστρικό pH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το TAGRISSO χωρίς περιορισμούς. **Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να τροποποιηθούν από το TAGRISSO:** Με βάση in vitro μελέτες, η οσμερτίνη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορέων της BCRP. Σε μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχρόνηση του TAGRISSO με τη ροσουβαταστίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα της BCRP) αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της ροσουβαταστίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγή με διάθεση εξαρτώμενη από την BCRP και στενό θεραπευτικό δείκτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής του βαθμού ανοχής στην ταυτόχρονα χορηγούμενη αγωγή ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσής κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχρόνηση του TAGRISSO με αμιβαστανή (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) μείωσε την AUC και τη C<sub>max</sub> της αμιβαστανής κατά 9% και 23% αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές είναι μικρές και δεν είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία. Οι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP3A4 δεν είναι πιθανές. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά. Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα X<sub>1</sub> του προγνόνου, η συγχρόνηση του TAGRISSO με φεζοφενανδίνη (υπόστρωμα της P-gp) αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της φεζοφενανδίνης κατά 56% [90% CI 35, 79] και 76% [90% CI 49, 108] μετά από μία εφάπαξ δόση και 27% [90% CI 11, 46] και 25% [90% CI 6, 48] στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με διάθεση εξαρτώμενη από την P-gp και με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, διαβιταμίνη, αλοκερβίνη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβληθείσας ανοχής ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στη συγχρόνηση φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν το TAGRISSO (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Αντισύλληψη αρρένων και θήλαση στήμης:** Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για τη χρήση αποτελεσματικών μέσων αντισύλληψης για τις ακόλουθες χρονικές περιόδους μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν: τουλάχιστον 2 μήνες για τις γυναίκες και 4 μήνες για τους άνδρες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά. **Κύηση:** Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα αναφορικά με τη χρήση της οσμερτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, και θάνατο των νεογνών, βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα προκλινικά δεδομένα, η οσμερτίνη μπορεί να προκαλέσει θλάση του εμβρύου όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Το TAGRISSO δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με την οσμερτίνη. **Θηλάσμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η οσμερτίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι πληροφορίες για την έκκριση της οσμερτίνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα των ζώων είναι ανεπαρκείς. Παρόμοιο, η οσμερτίνη και οι μεταβολίτες της ανενεργούν στα θηλάζοντα κατάρτια και υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη των κουταλιών και την επιβίωση (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Ο θηλάσμος πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TAGRISSO. **Γονιμότητα:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του TAGRISSO στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η οσμερτίνη επιδρά στα αρρένα και τα θήλασα όργανα αναπαραγωγής και θα μπορούσε να μειώσει τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων:** Το TAGRISSO δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιγραφή του προφίλ ασφαλείας. Μελέτες σε ασθενείς με MMKP/Βετικό για μεταλλάξεις του EGFR:** Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω παρουσιάζουν την έκθεση στο TAGRISSO σε 1.142 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα βετικό για μεταλλάξεις του EGFR. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως σε δύο τακτοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (FLAURA, πρώτη γραμμή και AURA2, δεύτερη γραμμή μόνο), δύο μελέτες ενός σκέλους (AURAex και AURA2, δεύτερη γραμμή ή μεγαλύτερη) και μία μελέτη Φάσης 1 (AURA), πρώτη γραμμή ή μεγαλύτερη (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε Βαθμότητα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φορέα (ADRs) ήταν διάρροια (49%) και εξάνθημα (47%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4 σε αμφοτέρως τις μελέτες ήταν 9,7% και 0,9% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80 mg δύο ημερησίως, οι μειώσεις της δόσης εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών

εμφανίστηκαν σε 2,1% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,3%. Ασθενείς με ιστορικό ιστορικό ILD, φορμακοποιημένου ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έρχεται σε θεραπεία με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικής ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πρέμια (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το LIVEF κατά τη διαλογή και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 2, όπου είναι δυνατόν, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ένα αθροιστικό σύνολο από 1.142 ασθενείς με MMKP/Βετικό για μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίοι έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως στις μελέτες FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 και AURA 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο λεξικό MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φορέα είναι ταξινομημένες βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φορέα παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, η κατηγορία συχνότητας που αντιστοιχεί σε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στη σύμβαση CIOMS III και ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές [≥1/10], συχνές [≥1/100 έως <1/100], όχι συχνές [≥1/1.000 έως <1/100], σπάνιες [≥1/10.000 έως <1/1.000], πολύ σπάνιες [<1/10.000], μη γνωστές [δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα]. Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μελέτες FLAURA και AURA.

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA                                                                 | Όρος MedDRA                                  | Όρος ευρετηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι Βαθμοί) <sup>a</sup> CTAEE <sup>b</sup> | Συχνότητα Βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά CTAEE |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου                              | Διάμεση πνευμονοπθώρα <sup>c</sup>           | Συχνή (3,9%) <sup>b</sup>                                                                 | 1,5%                                       |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                                                         | Διάρροια                                     | Πολύ συχνή (49%)                                                                          | 1,2%                                       |
|                                                                                                       | Στοματίτιδα                                  | Πολύ συχνή (20%)                                                                          | 0,2%                                       |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                                                                 | Κερατίτιδα <sup>c</sup>                      | Όχι συχνή (0,7%)                                                                          | 0,1%                                       |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                                                       | Εξάνθημα <sup>a</sup>                        | Πολύ συχνή (47%)                                                                          | 0,9%                                       |
|                                                                                                       | Ξηροδερμία <sup>a</sup>                      | Πολύ συχνή (33%)                                                                          | 0,1%                                       |
|                                                                                                       | Παρουσισία <sup>a</sup>                      | Πολύ συχνή (31%)                                                                          | 0,3%                                       |
|                                                                                                       | Κνημοδόξ <sup>a</sup>                        | Πολύ συχνή (17%)                                                                          | 0,1%                                       |
|                                                                                                       | Πολύμορφο ερύθημα <sup>a</sup>               | Όχι συχνή (0,35%)                                                                         | 0%                                         |
|                                                                                                       | Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>a</sup>        | Σπάνια (0,02%)                                                                            |                                            |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                                                       | Δερματική αγγειίτιδα <sup>b</sup>            | Όχι συχνή (0,26%)                                                                         |                                            |
|                                                                                                       | Παράταση του διαστήματος QT <sup>c</sup>     | Όχι συχνή (0,9%)                                                                          |                                            |
| [Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων που συσυστόνισαν μεταβολές της βαθμονόμησης κατά CTAEE] | Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος <sup>d</sup>  | Πολύ συχνή (54%)                                                                          | 1,6%                                       |
|                                                                                                       | Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος <sup>d</sup> | Πολύ συχνή (68%)                                                                          | 1,5%                                       |
|                                                                                                       | Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος <sup>d</sup> | Πολύ συχνή (67%)                                                                          | 7,2%                                       |
|                                                                                                       | Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος <sup>d</sup> | Πολύ συχνή (35%)                                                                          | 4,1%                                       |

<sup>a</sup> Αθροιστικά δεδομένα των μελετών FLAURA και AURA (AURA3, AURAex, AURA2 και AURA1). Συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του TAGRISSO ως τακτοποιημένη θεραπεία τους. <sup>b</sup> Συνήθης Κριτήρια Εξέλιξης Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0. <sup>c</sup> Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων. Διάμεση πνευμονοπθώρα, πνευμονίτιδα. <sup>d</sup> Αναφέρθηκαν 54 περιπτώσεις συμβάντων Βαθμού 5 [θανάτοφρων] κατά CTAEE. <sup>e</sup> Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων. Κερατίτιδα, σκληρή κερατίτιδα, διάθροση του κερατοειδούς, έλλειμμα του επιθηλίου του κερατοειδούς. <sup>f</sup> Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων για ΔΣ εξάνθημα. Εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωδολιδώδες εξάνθημα, βλαβιδώδες εξάνθημα, φυλκιδώδες εξάνθημα, κνημοδόξες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, θυλακιδώδες εξάνθημα, ερύθημα, θυλακίτιδα, ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, φαρμακευτικό εξάνθημα, διάθροση δέρματος. <sup>g</sup> Περιλαμβάνονται περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Ξηροδερμία, ρωγμές δέρματος, ξήρωση, έκζεμα, ξηροδερμία. <sup>h</sup> Περιλαμβάνονται περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων. Διαταραχή της κοιλής των ονύχων, φλεγμονή της κοιλής ονύχου, λοιμώδη της κοιλής ονύχου, δυσκρασιασμός ονύχου, χρώση ονύχου, διασπαρική ονύχου, τοξικότητα ονύχου, δυστροφία ονύχου, λοιμώδη των ονύχων, ραβδώσεις ονύχων, ονυχολυγία, ρήξη ονύχου, ονυχόλυση, ονυχομυξόμα, ονυχομαλακία, παρωνυχία. <sup>i</sup> Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: κνημοδόξ, κνημοδόξ γενικευμένος, κνημοδόξ των βλεφάρων. <sup>j</sup> Τέσσερις από τους 1142 ασθενείς στις μελέτες AURA και FLAURA ανέφεραν πολύμορφο ερύθημα. Ελήφθησαν επίσης αναφορές για πολύμορφο ερύθημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων 7 αναφορών από μια μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (N=3578). <sup>k</sup> Αναφέρθηκε ένα συμβάν σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα προέκυψε από τις μελέτες FLAURA και AURA και τη μελέτη μετά την κυκλοφορία του φορέα (N = 4720). <sup>l</sup> Εκτιμώμενη συχνότητα. Το ανώτατο όριο του 75% CI για την σημειολογική εκτίμηση [point estimate] είναι 3/1142 (0,26%). <sup>m</sup> Αναπαρίστανται η συχνότητα εμφάνισης των ασθενών οι οποίοι είχαν παράταση του διαστήματος QTcF > 500 msec. <sup>n</sup> Αναπαρίστανται η συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Τα ευρήματα ασφαλείας στις μελέτες ενός σκέλους Φάσης 2 AURAex και AURA2 ήταν γενικά σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο σκέλος TAGRISSO της μελέτης AURA3. Δεν

παρουσιάστηκε επιπρόσθετη ή απρόσμενη τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες ως προς το είδος, τη σοβαρότητα και τη συχνότητα. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) Στις μελέτες FLAURA και AURA, η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνικότητας προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής Ασιατικής εθνικότητας προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιάτες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της ILD ήταν 19 ημερών στην ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οριστούν με την ILD ήταν 85 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Παράταση του διαστήματος QTc Από τους 1.142 ασθενείς των μελετών FLAURA και AURA υπό θεραπεία με TAGRISSO 80 mg, το 0,9% των ασθενών (n=10) διαπιστώθηκε ότι είχε QTc μεγαλύτερο των 500 msec και το 3,6% των ασθενών (n=41) είχε αύξηση του αρχικού QTc μεγαλύτερη των 60 msec. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής με το TAGRISSO προέβλεπε εξαρτημένη από τη συγκέντρωση αύξηση της παράστασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν αρρυθμίες σχετιζόμενες με το διάστημα QTc στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1). Επιπτώσεις του γαστρεντερικού συστήματος Στις μελέτες FLAURA και AURA, αναφέρθηκε διάρροια στο 49% των ασθενών, εκ των οποίων το 39% ήταν συμβάντα Βαθμού 1, το 8,0% ήταν Βαθμού 2 και το 1,2% ήταν Βαθμού 3. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. Αποκτήθηκε μείωση της δόσης στο 0,2% των ασθενών και διακοπή της δόσης στο 1,4%. Ενα συμβάν (0,1%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη FLAURA και AURA3 ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 19 ημέρες και 22 ημέρες, αντίστοιχα, και η διάμεση διάρκεια των συμβάντων Βαθμού 2 ήταν 19 ημέρες και 6 ημέρες, αντίστοιχα. Δυσκολία στην κατάποση Έχουν παρατηρηθεί προίμιες μειώσεις των δόσεων εργαστηριακών μετρήσεων των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίες σταθεροποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και στη συνέχεια παρέμειναν πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα λευκοπενίας, λεμφοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, τα περισσότερα από τα οποία ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της δόσης. Ηλικιωμένοι Στις μελέτες FLAURA και AURA3 (N=1.142) το 43% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, και το 13% ήταν ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης. Σε σύγκριση με νεότερα άτομα (<65), περισσότεροι ασθενείς ≥65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρέαζαν τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (διακοπές ή μειώσεις) (13,4% έναντι 7,6%). Το είδος των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς (13,4% έναντι 9,3%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των στόμων αυτών και των νεότερων στόμων. Παρατηρήθηκε ένα σταθερό πρότυπο στα αποτελέσματα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας στην ανάλυση των μελετών AURA Φάσης 2. Χαμηλό σωματικό βάρος: Σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) που λαμβάνουν TAGRISSO 80 mg αναφέρθηκαν υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού ≥3 (52% έναντι 35%) και παράταση του QTc (14% έναντι 4%) από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (≥50 kg). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσεων κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. 4.9 Υπερδοσολογία Στις κλινικές δοκιμές με TAGRISSO χωρίς περιορισμένους αριθμούς ασθενών έλαβε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις έως 240 mg ημερησίως την εμφάνιση τοξικότητας περιορισμένης της δόσης. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ημερήσιες δόσεις TAGRISSO 160 mg και 240 mg εμφάνισαν αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας ενός αριθμού συνήθων ΑΣ, επομένως από τον EGFR TKI (κυρίως διάρροια και δερματικό εξάνθημα) συγκριτικά με τη δόση των 80 mg. Η εμπειρία από ακούσιες υπερδοσολογίες στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν σε μεμονωμένα περιστατικά ασθενών που έλαβαν εσφαλμένα μια επιπλέον ημερήσια δόση TAGRISSO, χωρίς να προκύψουν κλινικά επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας του TAGRISSO. Σε περίπτωση εκκείμενης υπερδοσολογίας, το TAGRISSO πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να αρχίζει συμπτωματική θεραπεία.

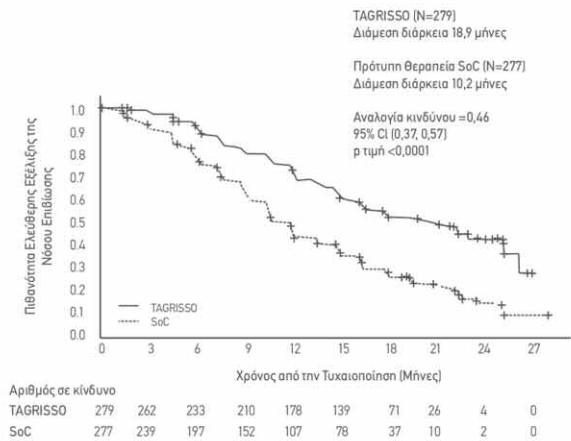
**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.** Φαρμακοβιοχημική κατηγορία: αντινεοπλασματικό παράγοντας, αναστολέα πρωτεϊνικής κινάσης κωδικός ATC: L01XE35. Μηχανισμός δράσης: Η οισμερτινίνη είναι Αναστολέας της Τυροσινικής Κινάσης (TKI). Ανατέλει η αναστρέψιμη αναστολή των Υποδοχέων του Ενδοερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) που φέρουν μεταλλάξεις ευαισθητοποιήσιμες (EGFRm) και TKI-ανθεκτική μετάλλαξη T790M. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο οισμερτινίνη έχει υψηλή δραστικότητα και ανασταλκτική δράση έναντι του EGFR σε ένα ευρύ φάσμα όλων των κλινικά σχετικών κυτταρικών σειρών μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (MMKP) με μεταλλάξεις ευαισθητοποιήσιμες του EGFR και μεταλλάξεις T790M (φαινόμενες IC<sub>50</sub> από 6 nM έως 54 nM ενώ η φωσφορλυμινομένη EGFR). Αυτό επιφέρει αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, ενώ εμφανίζεται σημαντική μικρότερη δράση έναντι του EGFR σε κυτταρικές σειρές φυσιολογικού τύπου (φαινόμενες IC<sub>50</sub> από 480 nM έως 1,8 nM έναντι φωσφορλυμινομένη EGFR). Η *in vivo* από το στόματος χορήγηση οισμερτινίνης προκαλεί συρρίκνωση του όγκου τόσο σε ζευγοσκεύαζα MMKP που φέρουν EGFRm και T790M καθώς και σε διαγονιδιακά μοντέλα όγκου πνεύμονα ποντικών. Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς. Το δυναμικό παράστασης του διαστήματος QTc από το TAGRISSO αξιολογήθηκε σε 210 ασθενείς που έλαβαν οισμερτινίνη 80 mg ημερησίως στη μελέτη AURA2. Συλλέχθηκαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση καθώς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της οισμερτινίνης στα διάστημα QTc. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προέβλεπε σχετιζόμενη με το φάρμακο παράταση του διαστήματος QTc κατά 14 msec: στα 80 mg με άνω όριο 16 msec (90% CI). Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία. Μη προεπιλεγμένοι ασθενείς που μεταλλάξεις του EGFR τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού MMKP – FLAURA. Η αποτελεσματικότητα και η ασφαλεία του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με βλακώδη ή μεταλλάξεις του EGFR, τοπικά προχωρημένου, που δεν επέδειξαν χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ή μεταστατικό MMKP, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκε σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη (FLAURA). Τα δείγματα στην όγκο ασθενούς όφειλαν να έχουν μία από τις δύο κοινές μεταλλάξεις EGFR που είναι γνωστό ότι εκκρίνεται με την ευαισθησία στους EGFR TKI [Ex19del ή L858R], όπως προαποδιορίζονται από τοπική ή κεντρική εξέταση. Οι ασθενείς τυχαίοποιηθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν TAGRISSO (n=279, 80 mg από στόματος όπως ημερησίως) ή EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (n=277, γεφινιτίνη 250 mg από στόματος όπως ημερησίως) ή ερλοτινίνη 150 mg από στόματος όπως ημερησίως). Η τυχαίοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης του EGFR [Ex19del ή L858R] και την εθνικότητα προέλευσης (Ασιατική ή μη-Ασιατική). Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης μέχρι την εμφάνιση δυσανεξίας στη θεραπεία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Για τους ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικό

παράγοντα, η μετάβαση μετά την εξέλιξη σε θεραπεία με ανοικτής επισήμανσης TAGRISSO επιτρεπόταν υπό την προϋπόθεση ότι το δείγμα όγκου ήταν θετικό στη μετάλλαξη T790M. Το πρωτόκολλο καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (εύρος 26-93 έτη), ≥75 ετών (14%), θήλες (63%), Λευκοί (36%), Ασιάτες (62%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (64%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), με μεταστατικό νόσο των οστών (36%), με εξω-θωρακικές οπληκτικές μεταστάσεις (35%), με μεταστάσεις του ΚΝΣ (21%), προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιστρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε μεταστάσεις του ΚΝΣ. Το TAGRISSO κατέδειξε μία κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (διάμεση διάρκεια PFS 18,9 μήνες και 10,2 μήνες, αντίστοιχα, HR=0,46, 95% CI, 0,37, 0,57, P<0,0001). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 3, και η καμπύλη Kaplan Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 1. Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS, 58% ωρίμανση δεδομένων) κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση με μια Αναλογία Κινδύνου (HR) 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) και έναν κλινικά σημαντικό διάμεσο χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς που τυχαίοποιηθηκαν στο TAGRISSO σε σύγκριση με τον EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (Πίνακας 3 και Εικόνα 2). Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με TAGRISSO ήταν εν ζωή στους 12, 18, 24 και 36 μήνες (89%, 81%, 74% και 54% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (83%, 71%, 59% και 44% αντίστοιχα). Η ανάλυση των καταληκτικών σημείων μετά την εξέλιξη κατέδειξε ότι το όφελος στην PFS διατηρήθηκε και στις επακόλουθες γραμμές θεραπείας. Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή

| Παράμετρος Αποτελεσματικότητας                                                                             | TAGRISSO (N=279)                            | EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφινιτίνη ή ερλοτινίνη) (N=277) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση</b>                                                                 |                                             |                                                                   |
| Αριθμός των Συμβάντων (62% ωρίμανση)                                                                       | 136 (49)                                    | 206 (74)                                                          |
| Διάμεση, Μήνες (95% CI)                                                                                    | 18,9 (15,2, 21,4)                           | 10,2 (9,6, 11,1)                                                  |
| HR (95% CI), P-τιμή                                                                                        | 0,46 (0,37, 0,57), P < 0,0001               |                                                                   |
| <b>Συνολική Επιβίωση</b>                                                                                   |                                             |                                                                   |
| Αριθμός των θανάτων, (58% ωρίμανση)                                                                        | 155 (56)                                    | 166 (60)                                                          |
| Διάμεση Συνολική Επιβίωση σε μήνες (95% CI)                                                                | 38,6 (34,5, 41,8)                           | 31,8 (26,6, 36,0)                                                 |
| HR (95% CI), P-τιμή                                                                                        | 0,799 (0,641, 0,997), P=0,0462 <sup>1</sup> |                                                                   |
| <b>Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης<sup>1</sup></b>                                                     |                                             |                                                                   |
| Αριθμός των ανταποκρίσεων (n), Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)                                               | 223 (80% (75, 85))                          | 210 (76% (70, 81))                                                |
| Λόγος πιθανότητας (95% CI), P-τιμή                                                                         | 1,3 (0,9, 1,9), P=0,2421                    |                                                                   |
| <b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)<sup>1</sup></b>                                                         |                                             |                                                                   |
| Διάμεση, Μήνες (95% CI)                                                                                    | 17,2 (13,8, 22,0)                           | 8,5 (7,3, 9,8)                                                    |
| <b>Δεύτερη Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2)</b> |                                             |                                                                   |
| Αριθμός ασθενών με δεύτερη εξέλιξη (%)                                                                     | 73 (26)                                     | 106 (38)                                                          |
| Διάμεση PFS2, μήνες (95% CI)                                                                               | NC (23,7, NC)                               | 20,0 (18,0, NC)                                                   |
| HR (95% CI), P-τιμή                                                                                        | 0,58 (0,44, 0,78), P=0,0004                 |                                                                   |
| <b>Χρόνος από την τυχαίοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST)</b>                   |                                             |                                                                   |
| Αριθμός των ασθενών που έλαβαν την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)                               | 115 (41)                                    | 175 (63)                                                          |
| Διάμεσος TFST, μήνες (95% CI)                                                                              | 23,5 (22,0, NC)                             | 13,8 (12,3, 15,7)                                                 |
| HR (95% CI), P-τιμή                                                                                        | 0,51 (0,40, 0,64), P<0,0001                 |                                                                   |
| <b>Χρόνος από την τυχαίοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST)</b>                  |                                             |                                                                   |
| Αριθμός των ασθενών που έλαβαν τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)                              | 75 (27)                                     | 110 (40)                                                          |
| Διάμεσος TSST, μήνες (95% CI)                                                                              | NC (NC, NC)                                 | 25,9 (20,0, NC)                                                   |
| HR (95% CI), P-value                                                                                       | 0,60 (0,45, 0,80), P=0,0005                 |                                                                   |

HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Mn Υπολογισμό. Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR) και της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2) βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST). <sup>1</sup> Με βάση μία επιβεβαιωμένη ανταπόκριση. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 15,0 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO και 9,7 μήνες για ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της επιβίωσης ήταν 35,8 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO και 27,0 μήνες για ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR), της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2), του Χρόνου από την τυχαίοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST) και του Χρόνου από την τυχαίοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST) προέρχονται από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 12 Ιουνίου 2017. Τα αποτελέσματα της Συνολικής Επιβίωσης (OS) προέρχονται από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 25 Ιουνίου 2019. Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανότητας >1 ευνοεί το TAGRISSO. <sup>1</sup> Προσorroμνισμένη για ενδιάμεση ανάλυση (25% ωρίμανση δεδομένων), p-τιμή < 0,0495 αποδείχθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας. <sup>1</sup> Τα αποτελέσματα του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν σε συνέπεια με

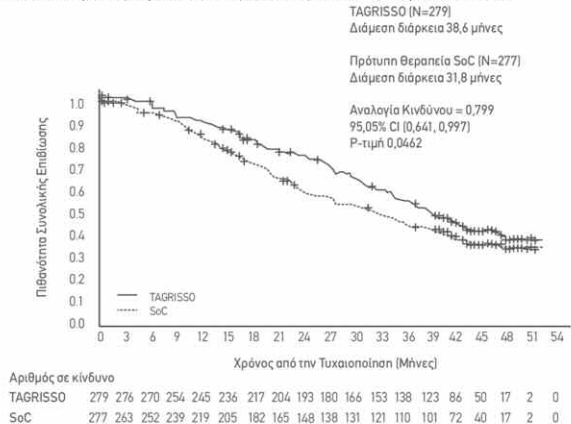
εκείνα που καταγράφηκαν βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή, το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης μέσω αξιολόγησης BICR ήταν 78% (95% CI 73, 83) για το TAGRISSO και 70% (95% CI 65, 76) για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες. Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης, όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη FLAURA



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης στη μελέτη FLAURA.



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

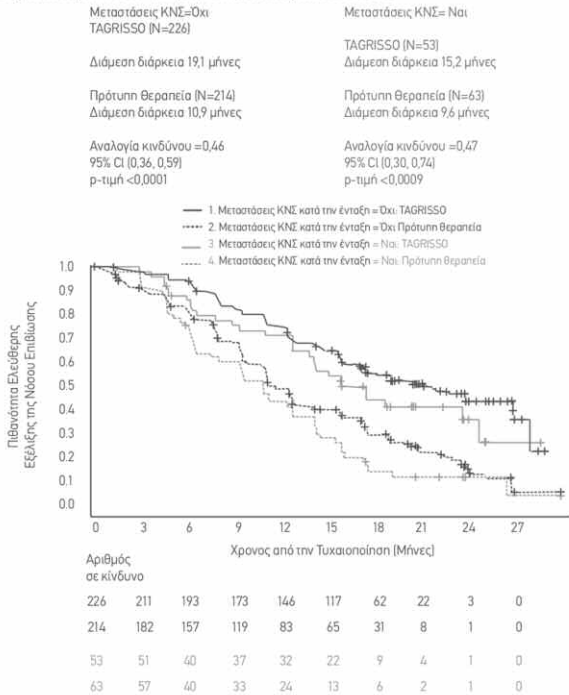
Το όφελος της PFS με το TAGRISSO σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες ήταν συνεπές μεταξύ όλων των προκαθορισμένων υποομάδων που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνικτικής προέλευσης, της ηλικίας, του φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (διαγραφή στο εξώτιο 19 ή L858R). Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη FLAURA: Ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ που δεν έρχονταν στεροειδών και με σταθερή νευρολογική κατάσταση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ριζικής θεραπείας και των στεροειδών, ήταν επιλέξιμοι για τυχασιοποίηση στη μελέτη FLAURA. Από τους 556 ασθενείς, οι 200 ασθενείς είχαν διαθέσιμο απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση. Η αξιολόγηση από τη BICR αυτών των απεικονιστικών εξετάσεων που εγκεφάλου είχε ως αποτέλεσμα την ταυτοποίηση μίας υποομάδας 128/556 (23%) ασθενών με μεταστάσεις του ΚΝΣ και τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η αποτελεσματικότητα στο ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στη FLAURA κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS του ΚΝΣ (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86, P=0,014). Πίνακας 4. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ βάσει BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση στη μελέτη FLAURA

| Παράμετρος Αποτελεσματικότητας                         | TAGRISSO N=61                           | EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (γεφιντινίμη ή ερλοτινίμη) N=67 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ <sup>1</sup> |                                         |                                                                  |
| Αριθμός των Συμβάντων (%)                              | 18 (30)                                 | 30 (45)                                                          |
| Διάρκεια, Μήνες (95% CI)                               | NC (16,5, NC)                           | 13,9 (8,3, NC)                                                   |
| HR (95% CI), P-τιμή                                    | 0,48 [0,26, 0,86], P=0,014 <sup>1</sup> |                                                                  |

| Παράμετρος Αποτελεσματικότητας                                    | TAGRISSO N=61 | EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (γεφιντινίμη ή ερλοτινίμη) N=67 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 6 μήνες (%) (95% CI)  | 87 (74, 94)   | 71 (57, 81)                                                      |
| Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 12 μήνες (%) (95% CI) | 77 (62, 86)   | 56 (42, 68)                                                      |

HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Μη Υπολογίσимо. <sup>1</sup> Η PFS στο ΚΝΣ που καθορίστηκε με τα κριτήρια RECIST v1.1, από τη BICR επί του ΚΝΣ (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη βάσει BICR) n=61 για τοTAGRISSO και n=67 για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες, οι ανταποκρίσεις είναι μη επιβεβαιωμένες.

Μία προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ [προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιατρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ] κατά την έναρξη στη μελέτη πραγματοποιήθηκε στη μελέτη FLAURA και παρουσιάζεται στην Εικόνα 3. Ανεξάρτητα από την κατάσταση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη, οι ασθενείς στο σκέλος τουTAGRISSO παρουσίασαν όφελος αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε σχέση με εκείνους στο σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων, και υπήρξαν λιγότεροι ασθενείς με νέες βλάβες του ΚΝΣ στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων, 34/277 [12,3%]). Στην υποομάδα ασθενών χωρίς βλάβες του ΚΝΣ κατά την έναρξη, ο αριθμός των νέων βλαβών του ΚΝΣ ήταν μικρότερος στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων (7/226 [3,1%] έναντι 15/214 [7,0%] αντίστοιχα). Εικόνα 3. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την έναρξη στη μελέτη, καμπύλη Kaplan Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη FLAURA



+Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς [PRO]. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Κατά την αρχική εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, τη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) μεταξύ των σκελών του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παράγοντων (γεφιντινίμη ή ερλοτινίμη). Η συμμόρφωση κατά το διάστημα των πρώτων 9 μηνών ήταν γενικά υψηλή (≥70%) και παρόμοια σε αμφότερα τα σκέλη. Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα: Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την έναρξη έως τον μήνα 9 έδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις στις ομάδες του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικών παράγοντα για πέντε προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (Ιθάκας δύσπνοια, θωρακικό άλγος, κόπωση και απώλεια όρεξης), με βελτίωση στο θάνα, επιτυγχάνοντας την καθιερωμένη κλινικά σχετική αποκοπή. Έως τον μήνα 9 δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικών παράγοντα (όπως αξιολογήθηκαν από μία διαφορά ≥ 10 βαθμών). Σχετιζόμενη με την Υγεία

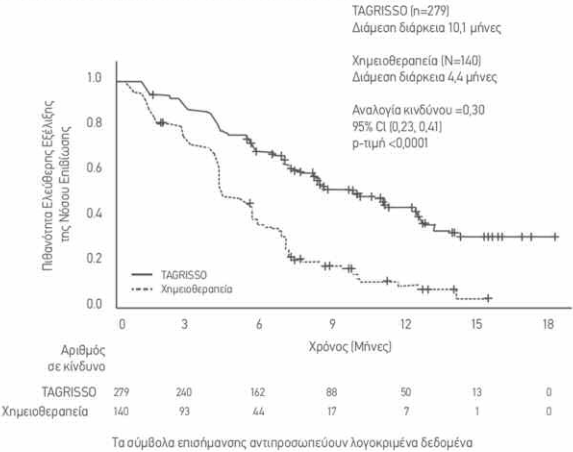
**Παίδητα Ζωής και ανάλυση βελτίωσης της αωμπακής λωουράας** Και οι δύο ομάδες ανέφεραν παρόμοιες βελτιώσεις στους περισσότερους τομείς λωουράας και την κοβολική κατάσταση υγείας/ακτιζόμενη την την υγεία ποιότητα ζωής, υποδεικνύοντας ότι η κατάσταση της υγείας των ασθενών βελτιώθηκε συνολικά. Έως τον μήνα 9, δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων στη λωουράα ή η ακτιζόμενη την την υγεία ποιότητα ζωής. Προβεραιμενίαι ασθενείς με MMKΠ βετικό απ μετάλλαξη T790M AURA3. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη βεραιμία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ με μετάλλαξη T790M, των οποίων η νόσος έχει εξελχθεί ή μετά από βεραιμία με EGFR TKI, καταδείχθηκε σε μία τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισηήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (AURA3). Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKΠ βετικό απ μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από την τυχαίοποίηση. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξαχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), όπως αξιολογήθηκε από ερευνητή. Τα επιρροσθέντα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριλάβαιαν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) και τη συνολική επιβίωση (OS), όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 (TAGRISSO, χημειοβεραιμία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνη, για να πάρουν TAGRISSO (n=279) ή χημειοβεραιμία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνη (n=140). Η τυχαίοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την εθνότητα προέλευσης (Ασιατική και μη Ασιατική). Οι ασθενείς στο σκέλος TAGRISSO έλαβαν TA-GRIS80 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι δυσανεξία στη βεραιμία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσιάζει πλέον κλινικό όφελος. Η χημειοβεραιμία αποτελούνταν από πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> με καρβοπλατίνη AUC5 ή πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> με σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών έως 6 κύκλους. Οι ασθενείς, των οποίων η νόσος δεν έχει εξελχθεί μετά από τέσσερις κύκλους χημειοβεραιμίας με βάση την πλατίνη, μπορούν να πάρουν βεραιμία συντήρησης με πεμετρεξίδη (πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών). Το άτομο στο σκέλος χημειοβεραιμίας που είχαν αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη (από τον ερευνητή και επιβεβαιωμένη από ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση απεικόνισης) είχαν την ευκαιρία να αρχίσουν βεραιμία με TAGRISSO. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διόμηση ηλικία 62, ≥ 75 ετών (15%), θήλεις (64%), λευκοί (32%), Ασιατές (65%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (68%), κατάσταση λωουράας κιναιότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα τέσσερα τοις εκατό (54%) των ασθενών είχαν εξω-βεραιμικές σπληνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 34% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιατρικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, ή/και προηγούμενη ακτινοβεραιμία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 23% με σπληικές μεταστάσεις. Σορόντα δύο τοις εκατό (42%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών. Η μελέτη AURA3 κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση σε ασθενείς υπό βεραιμία με TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοβεραιμία. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και η καμπύλη Kaplan Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σκέλων της βεραιμίας στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS). Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή

| Παράμετρος Αποτελεσματικότητας                              | TAGRISSO (N=279)             | Χημειοθεραπεία<br>(Πεμετρεξίδη/Σισπλατίνη ή<br>Πεμετρεξίδη/Καρβοπλατίνη)<br>(N=140) |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση                         |                              |                                                                                     |
| Αριθμός των Συμβάντων (%<br>ολοκλήρωση)                     | 140 (50)                     | 110 (79)                                                                            |
| Διάρκεια, Μήνες (95% CI)                                    | 10,1 [8,3, 12,3]             | 4,4 [4,2, 5,6]                                                                      |
| HR (95%CI), P-τιμή                                          | 0,30 [0,23,0,41], P <0,001   |                                                                                     |
| Συνολική επιβίωση (OS) <sup>1</sup>                         |                              |                                                                                     |
| Αριθμός των Θανάτων (%<br>ολοκλήρωση)                       | 188 (67,4)                   | 93 (66,4)                                                                           |
| Διάρκεια OS, Μήνες (95% CI)                                 | 26,8 [23,5, 31,5]            | 22,5 [20,2, 28,8]                                                                   |
| HR (95%CI), P-τιμή                                          | 0,87 [0,67, 1,13], P = 0,277 |                                                                                     |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης <sup>2</sup>            |                              |                                                                                     |
| Αριθμός των ανταποκρίσεων,<br>Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI) | 197<br>71% [65, 76]          | 44<br>31% [24, 40]                                                                  |
| Λόγος πιθανοτήτων<br>(95% CI), P-τιμή                       | 5,4 (3,5, 8,5), P <0,001     |                                                                                     |
| Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) <sup>2</sup>                |                              |                                                                                     |
| Διάρκεια, Μήνες (95% CI)                                    | 9,7 [8,3, 11,6]              | 4,1 [3,0, 5,6]                                                                      |

HR= Αναλογία κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, NC=μη υπολογίσιμο, OS=Συνολική Επιβίωση. Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε σπληνικές όγκους (RECIST). Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) διενεργήθηκε κατά το 67% της ωρίμανσης. Το διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία κινδύνου προσαρμόστηκε για προηγούμενη ενδίομηση ανάλυση. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυναμικά σημαντικές επιδράσεις της διασταύρωσης (99 (71%) ασθενείς στο σκέλος χημειοβεραιμίας έλαβαν επισκόλουθη βεραιμία με σισμετρίνη).

Τα αποτελέσματα του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DoR) κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν σύμφωνα με εκείνα που αναβερθηκαν μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR), το ORR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] για την σισμετρίνη

και 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] για τη χημειοβεραιμία, η DoR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 11,2 μήνες [95% CI: 8,3, NC] για την σισμετρίνη και 3,1 μήνες [95% CI: 2,9, 4,3] για τη χημειοβεραιμία. **Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan Meier Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης** όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη AURA3

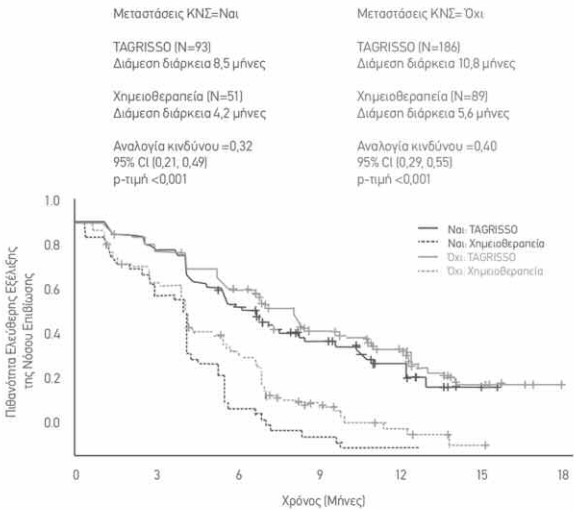


Η ανάλυση ευαισθησίας της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) διεξήχθη μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) και κατέδειξε μία διάλυση PFS 11,0 μηνών με TAGRISSO σε σύγκριση με 4,2 μήνες με χημειοβεραιμία. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε μία σταθερή επίδραση της βεραιμίας (HR 0,28, 95% CI 0,20, 0,38) με αυτή που παρατηρήθηκε κατά την αξιολόγηση του ερευνητή. Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) με αναλογίες κινδύνου (HRs) λιγότερο από 0,50 υπέρ των ασθενών που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοβεραιμία παρατηρούνταν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εθνότητας, ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος και μετάλλαξης του EGFR (διαγραφή στο εξόμιο 19 και L858R). Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη AURA3. Οι ασθενείς με ασυμπτωματικές, σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις, που δεν χρήςονταν στεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της βεραιμίας της μελέτης, ήταν επιλέξιμοι για τυχαίοποίηση στη μελέτη. Η αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στην υποομάδα των 116/419 (28%) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπληνιογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη συνοψίζεται στον Πίνακα 6. Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή

| Παράμετρος Αποτελεσματικότητας                         | TAGRISSO                   | Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδη/ Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδη/ Καρβοπλατίνη) |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ΚΝΣ <sup>1</sup>   |                            |                                                                      |
| Ποσοστό ανταπόκρισης ΚΝΣ % (n/N)<br>(95% CI)           | 70% (21/30)<br>(51, 85)    | 31% (5/16)<br>(11%, 59%)                                             |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή                     | 5,1 (1,4, 21), P=0,015     |                                                                      |
| Διάρκεια της Ανταπόκρισης ΚΝΣ <sup>2</sup>             |                            |                                                                      |
| Διόμηση, Μήνες (95% CI)                                | 8,9 (4,3, NC)              | 5,7 (NC, NC)                                                         |
| Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ                          |                            |                                                                      |
| Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ                          | 87% (65/75)<br>(77, 93)    | 68% (28/41)<br>(52, 82)                                              |
| Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή                     | 3 (1,2, 7,9), P=0,021      |                                                                      |
| Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ <sup>3</sup> |                            |                                                                      |
| Αριθμός των Συμβάντων<br>(% ολοκλήρωση)                | N=75<br><br>19 (25)        | N=41<br><br>16 (39)                                                  |
| Διόμηση, Μήνες (95% CI)                                | 11,7 (10, NC)              | 5,6 (4,2, 9,7)                                                       |
| HR (95% CI), P-τιμή                                    | 0,32 (0,15, 0,69), P=0,004 |                                                                      |

<sup>1</sup> Το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης ΚΝΣ και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στον αξιολογίσιμο για ανταπόκριση πληθυσμό (μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη ή μετά από BICR) n=30 για τη TAGRISSO και n=16 για τη Χημειοβεραιμία. <sup>2</sup> Μόνο με βάση ασθενείς με ανταπόκριση- η διάρκεια της ανταπόκρισης καθορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της πρώτης καταγεγραμμένης ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) μέχρι εξέλιξης ή συμβάντος θανάτου- το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) καθορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) ή σταθερή νόσος ≥ 6 εβδομάδες. <sup>3</sup> Η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση ΚΝΣ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στην πλήρη ανάλυση του συνόλου του πληθυσμού (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=75 για τη TAGRISSO και n=41 για τη Χημειοβεραιμία. Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί τη TAGRISSO. Μία ανάλυση υποομάδας προκαθορισμένης ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, σχηματίστηκε στη μελέτη AURA3 και παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

Εικόνα 5. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, καμύλη Kaplan Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη AURA3



Η μελέτη AURA3 επέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία, ανεξάρτητα από την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Εκδόσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα. Το TAGRISSO βελτίωσε τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα που αναφέρθηκαν από ασθενείς, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, επιδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή από την έναρξη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη συνολική χρονική περίοδο από την τυχοποίηση μέχρι 6 μήνες για 5 προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκδόσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (πλάκωση όρεξης, βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια και κόπωση), όπως φαίνεται στον Πίνακα 7. Πίνακας 7. Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων - Βασικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα - μέση μεταβολή από την έναρξη σε ασθενείς υπό TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία

|                            | Απώλεια όρεξης           |                         | Βήχας                   |                         |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                            | TAGRISSO<br>(279)        | Χημειοθεραπεία<br>(140) | TAGRISSO<br>(279)       | Χημειοθεραπεία<br>(140) |
| Σκέλη                      |                          |                         |                         |                         |
| N                          | 239                      | 97                      | 228                     | 113                     |
| Προσαρμωμένος Μέσος Όρος   | -5,51                    | 2,73                    | -12,22                  | -6,69                   |
| Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI) | -8,24<br>[-12,88, -3,60] |                         | -5,53<br>[-8,89, -2,17] |                         |
| p-τιμή                     | p < 0,001                |                         | p = 0,001               |                         |

|                            | Θωρακικό άλγος          |                         | Δύσπνοια             |                         |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
|                            | TAGRISSO<br>(279)       | Χημειοθεραπεία<br>(140) | TAGRISSO<br>(279)    | Χημειοθεραπεία<br>(140) |
| Σκέλη                      |                         |                         |                      |                         |
| N                          | 228                     | 113                     | 228                  | 113                     |
| Προσαρμωμένος Μέσος Όρος   | -5,15                   | 0,22                    | -5,61                | 1,48                    |
| Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI) | -5,36<br>[-8,20, -2,53] |                         | -7,09 [-9,86, -4,33] |                         |
| p-τιμή                     | p < 0,001               |                         | p < 0,001            |                         |

|                            | Κόπωση                 |                         |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|
|                            | TAGRISSO<br>(279)      | Χημειοθεραπεία<br>(140) |
| Σκέλη                      |                        |                         |
| N                          | 239                    | 97                      |
| Προσαρμωμένος Μέσος Όρος   | -5,68                  | 4,71                    |
| Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI) | -10,39 [-14,55, -6,23] |                         |
| p-τιμή                     | p < 0,001              |                         |

Ο προσαρμοσμένος μέσος όρος και οι εκτιμώμενες διαφορές λαμβάνονται από την ανάλυση του Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM). Το μοντέλο περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενή, θεραπεία, επίσκεψη, αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη, βαθμολογία συμπτωμάτων κατά την έναρξη και αλληλεπίδραση βαθμολογίας συμπτωμάτων κατά την έναρξη ανά επίσκεψη και χρησιμοποιούσε ένα μη δομημένο πίνακα συνδιακύμανσεων. Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και ανάλυση βελτίωσης της συμπτωτικής λειτουργίας. Οι ασθενείς υπό TAGRISSO είχαν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης μίας κλινικά σημαντικής βελτίωσης μεγαλύτερης από ή ίσης με 10 βαθμούς στην παγκόσμια κατάσταση υγείας και της συμπτωτικής λειτουργίας του ερωτηματολογίου EORTC C30 σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης με λόγο πιθανοτήτων (OR) παγκόσμιας κατάστασης υγείας 2,11 (95% CI 1,24, 3,67, p=0,007), λόγο πιθανοτήτων συμπτωτικής λειτουργίας 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, p=0,002). Προβλεπόμενοι ασθενείς με MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M AURAex και AURA2 Δύο κλινικές μελέτες ενός σκέλους, ανοικτής επισημάνσης, η AURAex (Φάση 2 κορτήρις Επέκτασης [n=201]) και η AURA2 [n=210] διεξήχθησαν σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR καρκίνου των πνευμόνων που είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου με μία ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, περιλαμβανομένου ενός EGFR TKI. Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκαν να έχουν MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από τη θεραπεία. Η κατάσταση μετάλλωσης T790M αξιολογήθηκε επίσης αναδρομικά χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει ελεγχθεί από δύο πλασμάτος ληφθέντες κατά τη διάρκεια της διαλογής. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση 80 mg άπαξ ημερησίως. Το κύριο μέτρο εκβάσεων της αποτελεσματικότητας στις δύο αυτές δοκιμές ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 όπως εκτιμήθηκε μέσω Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR). Το δευτερεύοντα μέτρο εκδόσεων αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαν τη Διάκριση της Ανταπόκρισης (DoR) και την Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση (PFS). Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (AURAex και AURA2) ήταν ως ακολούθως: διάμεση ηλικία 63 ετών, 13% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥75 ετών, θήλες (68%), Λευκοί (36%), Ασιατές (60%). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμική θεραπεία. Τρίτοντα ένα τοις εκατό (31%) (N=29) είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμική θεραπεία (θεραπεία με EGFR-TKI μόνον). (N=282) είχαν λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμικές Εβδομάδα δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών δεν ήταν από καπνιστές, 100% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα εννέα τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν έμφυτο-θωρακικές πλάγιες μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 39% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιστορικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 29% με ήπιες μεταστάσεις. Σχεδόν επτά τοις εκατό (47%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 12,6 μήνες. Στους 411 προβλεπόμενους ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη T790M του EGFR, το συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυποποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν 66% (95% CI: 61, 71). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση μέσω BICR, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) ήταν 12,5 μήνες (95% CI: 11, 1). NE). Το ORR μέσω BICR στη μελέτη AURAex ήταν 62% (95% CI: 55, 68) και 70% (95% CI: 63, 77) στη μελέτη AURA2. Η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 11,0 μήνες 95% CI [9,6, 12,4]. Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης μέσω BICR όλη τη 50% παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, περιλαμβανομένων της γραμμικής θεραπείας, της εθνικότητας προέλευσης, της ηλικίας και της περιοχής. Στον αξιολογισμό για ανταπόκριση πληθυσμού, 85% (232/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της πρώτης τομογραφίας (6 εβδομάδες), 94% (247/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της δεύτερης τομογραφίας (12 εβδομάδες). Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στις μελέτες Φάσης 2 (AURAex και AURA2). Διενεργήθηκε μία αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECISTv 1.1 στην υποομάδα των 50 (από τους 411) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μετρήσιμες μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα συνδεδεμένο γκαλφού κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκε 54% ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του ΚΝΣ (T790M ασθενείς, 95% CI: 39,3, 68,2) με 12% αυτών των ανταποκρίσεων να είναι πλήρης ανταπόκριση. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με MMKP θετικό δε δε νομο μετάλλαξη T790M του EGFR. Παιδιατρικός πληθυσμός. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAGRISSO σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον MMKP (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Οι φαρμακοκινητικές παραμέτρους της οισμερπινίμης έχουν προσδιοριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με MMKP. Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινόμενη καθαρή πλάσματος της οισμερπινίμης είναι 14,3 L/h, ο φαινόμενος όγκος κατανομής 918 L και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κατά προσέγγιση 44 ώρες. Η AUC και η C<sub>max</sub> αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε δοσολογικό εύρος 20 έως 240 mg. Η χορήγηση της οισμερπινίμης άπαξ ημερησίως επιφέρει κατά προσέγγιση 3πλάσια συσσώρευση ενώ οι εκδόσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών χορήγησης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται τυπικά εντός εύρους 1,6 φορές κατά το μεσοδιάστημα της 24ωρης χορήγησης. Απορρόφηση: Μετά την από του στόματος χορήγηση του TAGRISSO, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της οισμερπινίμης επιτυγχάνονται με διάμεσο (ελάττω-μέγιστο) t<sub>max</sub> 6 (3-24) ωρών, με αρκετές μέγιστες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στο διάστημα των πρώτων 24 ωρών σε ορισμένους ασθενείς. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του TAGRISSO είναι 70% (90%CI 67, 73). Με βάση μια κλινική φαρμακοκινητική σε ασθενείς που έλαβαν τη δόση των 80 mg, η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της οισμερπινίμης σε κλινικά σημαντικό βαθμό (αύξηση της AUC κατά 6% (90% CI -5, 19) και μείωση της C<sub>max</sub> κατά 7% (90% CI -19, 6)). Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ένα διακίλιο των 80 mg όπου το γαστρικό pH αυξήθηκε μέσω χορήγησης ομεπραζόλης επί 5 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση της οισμερπινίμης (αύξηση της AUC και της C<sub>max</sub> κατά 7% και 2% αντίστοιχα), με το 90% CI για τον λόγο της έκθεσης να περιλαμβάνεται εντός του ορίου 80-125%. Κατανόηση: Η πληθυσμιακή εκτίμηση του μέσου όγκου κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση [Vss/F] για την οισμερπινίμην είναι 918 L, υποδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η in-vitro πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οισμερπινίμης είναι 94,7% (5,3% ελεύθερη). Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η οισμερπινίμη συνδέεται ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος αρουραίου και ανθρώπου, την ανθρώπινη πρωτεΐνη του ορού και τα ηπατοκύτταρα αρουραίου και ανθρώπου. Βιομετασχηματισμός: In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η οισμερπινίμη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Ωστόσο με τα σημερινά διαθέσιμα στοιχεία, εναλλακτικές μεταβολικές οδοί δεν μπορούν να αποκλειστούν πλήρως. Με βάση in vitro μελέτες, έχουν

αντικνευτίδα 2 φαρμακολογικά δραστικά μεταβολίτες [AZ7550 και AZ5104] στο πλάσμα προκλινικών ειδών και ανθρώπων μετά από χορήγηση από το στόματος με οισμερτίνη/πυ, ο AZ7550 εμφάνισε παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με το TAGRISSO ενώ ο AZ5104 εμφάνισε μεγαλύτερη δραστικότητα τόσο σε μεταλλάξιμο όσο και σε φυσικού τύπου EGFR. Και οι δύο μεταβολίτες εμφανίστηκαν βροδώς στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του TAGRISSO σε ασθενείς, με διάμεσο [ελάχιστο-μέγιστο]  $t_{max}$  [24-72] και [24-672] ώρων, αντίστοιχα. Στο ανθρώπινο πλάσμα, η μικρή οισμερτίνη αντιστοιχούσε σε 0,8%, με τους 2 μεταβολίτες να συνεισφέρουν 0,08% και το 0,07% της συνολικής ραδιενέργειας με το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας να είναι ομοιοπολικό συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η γεωμετρική μέση έκθεση των AZ5104 και AZ7550, με βάση την AUC, ήταν κατά προσέγγιση 10% έκαστη της έκθεσης της οισμερτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η κύρια μεταβολική οδός της οισμερτίνης ήταν η οξείδωση και η απάλυψη. Παρατηρήθηκαν τουλάχιστον 12 στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν οισμερτίνη και τους ασθενείς που λάμβαναν TAGRISSO. Η οισμερτίνη δεν αναστέλλει τους CYP3A4/5 αλλά οι CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 2E1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη δεν είναι αναστολέας των UGT1A1 και UGT2B7 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις σε επίπεδο ήπατος. Η εντερική αναστολή του UGT1A1 είναι πιθανή αλλά η κλινική της επίδραση δεν είναι γνωστή. **Αποβολή.** Μετά από εφάπαξ δόση από το στόματος δόση 20 mg, το 67,8% της δόσης ανακρίθηκε στα κόπρανα [1,2% ως μικρή ένωση] ενώ 14,2% της χορηγούμενης δόσης [0,8% ως μικρή ένωση] ανευρέθη στα ούρα μέσω συλλογής δεξαμενών ούρων για έως 84 ημέρες. Η μεταβολική οισμερτίνη αντιστοιχούσε σε 2% κατά προσέγγιση της αποβολής με 0,8% στα ούρα και 1,2% στα κόπρανα. Αλληλεπιδράσεις με μεταφορικές πρωτεΐνες. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η οισμερτίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3. *In vitro*, η οισμερτίνη δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 και MATE2K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. **Επίδραση της οισμερτίνης στην P-gp και την BCRP.** Με βάση *in vitro* μελέτες, η οισμερτίνη αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, ωστόσο δεν είναι πιθανό να προκληθούν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με δραστικές ουσίες από την οισμερτίνη στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις. Με βάση *in vitro* δεδομένα, η οισμερτίνη είναι αναστολέας της BCRP και της P-gp [βλέπε παράγραφο 4.5]. **Εδικοί πληθυσμοί.** Σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής [n=1.367], δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ του προβλεπόμενου έκθεσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση [AUCss] και της ηλικίας του ασθενούς [εύρος: 25 έως 91 έτη], του φύλου (65% θήλειο), της εθνικότητας προέλευσης (πληθυσμιακών Λευκών, Ασιατών, Ιαπωνικών, Κινέζων και μη Ασιατών μη Λευκών ασθενών), γραμμής θεραπείας και των συνδυασμένων καπνισμάτων [n=34 νωπ καπνιστές, n=41 πρώην καπνιστές]. Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν σημαντική συσχετισμένη με μικρότερη από 20% μεταβολή της AUCss της οισμερτίνης/πυ αναμενόμενη σε εύρος σωματικού βάρους από 88 kg έως 43 kg αντίστοιχα 195% έως 5% ποσοτήματα], όταν συγκρίθηκε με την AUCss για διάμεσο σωματικό βάρος 61 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις ακραίες τιμές του σωματικού βάρους, από <43 kg έως >88 kg, τα ποσοστά του μεταβολίτη AZ5104 κυμάνθηκαν από 11,8% έως 9,6% ενώ για τον AZ7550 κυμάνθηκαν από 12,8% έως 8,1%, αντίστοιχα. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η λευκαμιατική ούρα ταυτοποιήθηκε ως σημαντική συσχετισμένη με μεταβολή <30% στην AUCss της οισμερτίνης/πυ αναμενόμενη σε εύρος λευκαμιατικής από 29 έως 46 g/L αντίστοιχα (195% έως 5% ποσοτήματα], όταν συγκρίθηκε με την AUCss για τη διάμεση λευκαμιατική κατά την έναρξη 39 g/L. Αυτές οι μεταβολές της έκθεσης εξαιτίας διαφορών του σωματικού βάρους ή της λευκαμιατικής κατά την έναρξη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. **Ηπατική δυσλειτουργία.** Η οισμερτίνη/πυ αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε μια κλινική δοκιμή, ασθενείς με διαφορετικού τύπου προχωρημένων συμπτωμάτων άγχων και με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, μέσος όρος βαθμολογίας = 5,3, n=7) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B, μέσος όρος = 8,2, n=5) δεν παρουσίασαν καμία αύξηση στην έκθεση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία [n=10] μετά από μία δόση TAGRISSO 80 mg. Η γεωμετρική μέση αναλογία (90% CI) της AUC και της  $C_{max}$  της οισμερτίνης ήταν 63,3% (47,3, 84,5) και 51,4% (36,6, 72,3) σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 68,4% (49,6, 94,2) και 60,7% (41,6, 88,6) αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία: για τον μεταβολίτη AZ5104 η AUC και η  $C_{max}$  ήταν 66,5% (43,4, 101,9) και 66,3% (45,3, 96,9) σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 50,9% (31,7, 81,6) και 44,0% (28,9, 67,1) αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, χολερυθρίνη) και της έκθεσης της οισμερτίνης/πυ. Ο δείκτης της ηπατικής λειτουργίας, λευκαμιατική ούρα, έδειξε επίδραση στη ΦΚ της οισμερτίνης/πυ. Οι κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν απέκλεισαν ασθενείς με AST ή ALT >2,5 ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN], ή εξαιτίας υποκειμενικής κακοήθειας, >5,0x ULN ή με αλκή χολερυθρίνη >1,5x ULN. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση 134 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 1.216 ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις της οισμερτίνης/πυ ήταν παρόμοιες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). **Νεφρική δυσλειτουργία.** Σε μία κλινική δοκιμή, ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15 έως κάτω από 30 mL/min, n=7) παρουσίασαν 1,85 φορές αύξηση της AUC (90% CI, 0,94, 3,64) και 1,19 φορές αύξηση της  $C_{max}$  (90% CI, 0,69, 2,07) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLcr μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/min, n=8) μετά από μία δόση TAGRISSO 80 mg από το στόματος. Επιπλέον, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση 593 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 60 έως κάτω από 90 mL/min), 254 ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 30 έως κάτω από 60 mL/min), 5 ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15 έως κάτω από 30 mL/min) και 502 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/min), οι εκθέσεις της οισμερτίνης/πυ ήταν παρόμοιες. Ασθενείς με CLcr μικρότερη από ή ίση με 10 mL/min δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια.** Τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους συσπάνε σε ατροφικές φλεγμονώδεις και/ή εκφυλιστικές μεταβολές που επήρσαν στο επιθήλιο του κερατοειδούς χιτών (συνδεδεμένες από ημιασθένεια και βολερότητα του κερατοειδούς σε σκύλους κατά την οφθαλμολογική εξέταση), του γαστρεντερικού σωλήνα (πληθυσμιακής γλώσσας), το δέρμα και τα αναπαραγωγικά συστήματα του άρρενος και του θήλεος με δευτερογενείς μεταβολές στον σπλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε συγκεκριμένες πλάσματος που ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τη θεραπευτική δόση των 80 mg. Τα ευρήματα, που παρουσιάστηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 1 μηνός ακολούθως της διακοπής της χορήγησης, με την εξορία της μερικής αποκατάστασης ορισμένων εκ των μεταβολών του

κερατοειδούς. Η οισμερτίνη/πυ διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πθίκου ογκοκύττα (ενδοφλέβια χορήγηση), του αρουραίου και του ποντικού (από το στόματος χορήγηση). Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η οισμερτίνη/πυ και ο μεταβολίτης της [AZ5104] αναστέλλουν τον διάλυο που καθορίζεται από το γονίδιο h-ERG και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc. **Καρδιαγγόεση και μεταλλαξιογόνωση.** Μελέτες καρδιαγγόεσης δεν έχουν πραγματοποιηθεί με την οισμερτίνη/πυ. Η οισμερτίνη/πυ δεν προκαλεί γενετικές βλάβες σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες. **Αναπαραγωγική τοξικότητα.** Εκφυλιστικές μεταβολές παρουσιάστηκαν στους όρκους αρουραίων και σκύλων που εκτέθηκαν στην οισμερτίνη/πυ για  $\geq 1$  μήνα και υπήρξε μείωση της αρσενικής γονιμότητας των αρουραίων μετά από έκθεση στην οισμερτίνη/πυ 3 μήνες. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα παθολογικά ευρήματα στους όρκους που παρατηρήθηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα στους αρουραίους, ωστόσο, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για την αναστρέψιμότητα αυτών των βλαβών στους σκύλους. Βάσει μελετών σε ζώα, η γονιμότητα σε θήλεα άτομα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με οισμερτίνη/πυ. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες άνωστρου, εκφυλισμού του ωχρού σωματίου στις ωθήκες και λείπησης του επιθήλιου στη μήτρα και τον κόλπο σε αρουραίους που εκτέθηκαν στην οισμερτίνη/πυ για  $\geq 1$  μήνα σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις ωθήκες μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, χορήγηση οισμερτίνης/πυ 20 mg/kg/ημέρα (περίπου ίση με τη συνιστώμενη ημερήσια κλινική δόση των 80 mg) δεν είχε επιπτώσεις στον κύκλο του αίματος ή τον αριθμό των θηλυκών που μόνον έγκυες, αλλά προκάλεσε πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ενδείξεις αναστρέψιμότητας μετά από 1 μήνα διακοπής της δόσης. Σε μια μελέτη τροποποίησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης στον αρουραίο, η οισμερτίνη/πυ προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούσες αρουραίες πριν από την εμβρυϊκή εμφάνιση. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ανεκτή από τη μητέρα δόση 20 mg/kg/ημέρα η έκθεση ήταν ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 80 mg ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC). Έκθεση σε δόσεις 20 mg/kg και άνω κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσαν μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη αλλά όχι ανεπιθύμητες ενέργειες στην εξωτερική ή τη σπλαχνική μορφολογία του εμβρύου. Όταν η οισμερτίνη/πυ χορηγήθηκε σε κυοφορούσες θήλες αρουραίες κατά τη διάρκεια της κύησης και στη συνέχεια έως και την αρχή της γαλουχίας, υπήρξε εμφανής έκθεση στην οισμερτίνη/πυ και τους μεταβολίτες της στα θηλάζοντα νεογνά και επιπλέον μείωση της επιβίωσης των νεογνών και ελλιπής ανάπτυξη (σε δόσεις 20 mg/kg και άνω).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.** 6.1 Κατάλογος εκδόχων: **Πυρήνας διακίω.** Μαννιτόλη, Μικροκρυσταλλική κυταρίνη, Υδροχλωρικό οκτακρίνη χαμηλής καταστάσεως, Στεατυλοφυμφορικό νάτριο. **Επιχάλυψη διακίω.** Πολυβινυλσουλφονικό, Διοξείδιο τιτανίου (E 171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, Τάλκης, Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172), Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172), Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E 172). 6.2 **Ασυνεπείς.** Δεν εφαρμόζεται. 6.3 **Διάρκεια ζωής.** 3 χρόνια. 6.4 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. 6.5 **Ψύξη και στατιστικά του περιέκτη:** Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτί των 30 x 1 διακίω (3 κυψέλες). Διάρτηρες κυψέλες δοσολογικών μονάδων Al/Al. Κουτί των 28 x 1 διακίω (4 κυψέλες). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. 6.6 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης.** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Σουηδία.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1086/001 40 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω. EU/1/16/1086/002 80 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω. EU/1/16/1086/003 40 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω. EU/1/16/1086/004 80 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο διακίω.

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 2 Φεβρουαρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης 12 Δεκεμβρίου 2016.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 03/09/2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**Τρόπος διάθεσης.** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της θεραπείας.

| Προϊόν                                                           | Υπολογιζόμενη Νοσοκομειακή Τιμή | Χονδρική Τιμή | Λιανική Τιμή |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|--------------|
| TAGRISSO F.C.TAB 40MG/TAB 30 δισκία σε διάρτηρες κυψέλες- alu/lu | 5059.21                         | 5626.89       | 6083.8       |
| TAGRISSO F.C.TAB 80MG/TAB 30 δισκία σε διάρτηρες κυψέλες- alu/lu | 5059.21                         | 5626.89       | 6083.8       |