

# 泰格莎膜衣錠 40 毫克、泰格莎膜衣錠 80 毫克

## TAGRISSO Film-coated Tablets 40 mg & TAGRISSO Film-coated Tablets 80 mg

本藥須由醫師處方使用  
衛部藥輸字第 026969 號  
衛部藥輸字第 026968 號

### 1 適應症

TAGRISSO (osimertinib) 適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的患者。治療前須經衛福部核准方式檢測為 EGFR T790M 基因突變。

### 2 用法用量

#### 2.1 患者選擇

使用組織或血漿檢測，確認存在 T790M EGFR 突變，表示符合接受 TAGRISSO 治療的條件。然而，如果使用血漿 ctDNA 檢測且結果為陰性，建議儘可能使用組織檢測追蹤，因為血漿檢測可能得到偽陰性的結果。

#### 2.2 建議劑量

TAGRISSO 的建議劑量為每日一次 80 毫克，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。TAGRISSO 可在每日相同時段空腹或與食物併用。

若錯過一劑 TAGRISSO，請勿補服錯過的劑量，按照服藥時間表服用下一劑。

#### 2.3 有固體吞嚥困難患者的給藥

只可將錠劑於約 50 mL 非碳酸水中，攪拌直到錠劑崩散後立即喝下。製備期間不要壓碎、加熱或用超音波震碎。再以 120-240 mL 水沖洗容器後立即喝下。若需要由鼻胃管投藥，將錠劑崩散於 15 mL 非碳酸水中，另以 15 mL 的開水沖洗殘餘藥並移至灌食空針，將 30 mL 的藥品液體依鼻胃管使用說明進行給藥，再以適量的開水沖洗管道。

#### 2.4 調整劑量

## 不良反應

表 1 TAGRISSO 劑量調整建議

目標器官	不良反應 <sup>a</sup>	劑量調整
肺部	間質性肺病 (ILD)/肺炎(pneumonitis)	永久停用 TAGRISSO
心臟	至少 2 次不同 ECG 中，QTc <sup>†</sup> 間期超過 500 msec <sup>b</sup>	暫停 TAGRISSO 直到 QTc 間期小於 481 msec，若基準點 QTc 大於或等於 481 msec，則等到 QTc 間期恢復至基準點，然後以 40 毫克重新開始。
	QTc 間期延長，且出現危及生命的心律不整表徵/症狀	永久停用 TAGRISSO
	有症狀的鬱血性心臟衰竭，或持續 ≥ 4 週無症狀的左心室功能不全	永久停用 TAGRISSO
其他	嚴重度第 3 級以上的不良反應	暫停 TAGRISSO 達 3 週
	若 3 週內改善至第 0-2 級	可以每天 80 毫克 或 40 毫克重新開始
	若 3 週內無改善	永久停用 TAGRISSO

<sup>a</sup> 不良事件強度分級依據為美國國家癌症研究院 (NCI) 不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 4.0 版。

<sup>b</sup> ECGs = 心電圖

<sup>†</sup>QT 間期=校正心率後之 QT 間期

### 藥物交互作用

#### 強效 CYP3A4 誘導劑

如果無法避免併用強效 CYP3A 誘導劑，應於併用時將 TAGRISSO 劑量增加為每日 160 mg。停用強效 CYP3A4 誘導劑 3 週後，TAGRISSO 應恢復為 80 mg [請參見藥物交互作用 (7) 及臨床藥理學 (12.3)]。

### 3 劑型和規格

TAGRISSO 80 毫克錠：淺棕色、橢圓形、雙凸面錠劑，一面壓印「AZ 80」字樣，反面空白。

TAGRISSO 40 毫克錠：淺棕色、圓形、雙凸面錠劑，一面壓印「AZ 40」字樣，反面空白。

## 4 禁忌症

無

## 5 警語及注意事項

以下關於間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎、QTc 間期延長、心肌病變、角膜炎的資訊，是基於 AURA3 試驗 (n=279)、AURA 延伸試驗 (n=201)、AURA2 試驗 (n=210)，以及 osimertinib 首度人體試驗的擴展群體 (AURA1, n=143)，總計 833 名 EGFR T790M 突變陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者接受 TAGRISSO 建議劑量 80 mg 每日一次的治療。

### 5.1 間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)

接受 TAGRISSO 的患者中 (n=833)，3.5% (n=29) 發生間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎 (pneumonitis)，其中 0.6% (n=5) 為致命案例。

日裔患者的 ILD 發生率為 8.2%，日本以外的亞裔患者為 1.9%，非亞裔患者為 2.9%。ILD 或類似 ILD 的不良反應，發生時間中位數為 2.7 個月。

若患者出現惡化的呼吸道症狀 (如呼吸困難、咳嗽和發燒) 且該症狀可能為 ILD 表徵，則應暫停 TAGRISSO 並立即檢查是否發生 ILD。若證實為 ILD，應永久停用 TAGRISSO [參見用法用量(2.4)和不良反應(6)]。

### 5.2 QT 間期延長

接受 TAGRISSO 治療的患者中發生校正心率之 QT(QTc)間期延長。在臨床試驗中已有 833 名患者接受 TAGRISSO 治療，其中 0.7% (=6) 的患者發生 QTc 超過 500 msec，2.9% (=24) 的患者 (2.7%) 發生 QTc 比基準點增加超過 60 msec [參見臨床藥理學(12.2)]。未發現與 QTc 相關的心律不整。

TAGRISSO 的臨床試驗並未納入基期 QTc 超過 470msec 的患者。對於患有先天性 QT 間期延長症候群、鬱血性心臟衰竭、電解質異常或服用會延長 QTc 間期藥物的患者，應考慮定期監測心電圖 (ECG) 和電解質。發生 QTc 間期延長伴有危及生命之心律不整表徵/症狀的患者，須永久停用 TAGRISSO [參見用法用量(2.4)]。

### 5.3 心肌病變

在所有的臨床試驗中，833 名接受 TAGRISSO 治療的患者，心肌病變 (定義為心臟衰竭、鬱血性心臟衰竭、肺水腫或射出分率減少) 發生率為 1.9% (n=16)，其中 0.1% (n=1) 為致命案例。

有基準點及至少一次左心室射出分率 (LVEF) 追蹤評估的患者中，LVEF 衰退大於等於 10% 且降低至 50% 以下的發生率為 4.0% (26/655)。

有心臟風險因子的患者，在基準點及治療期間應進行心臟監測 (包括評估 LVEF)。在治療期間，針對發生相關心臟徵象或症狀的患者評估 LVEF。對於有症狀的鬱血性心臟衰竭，或 4 週內未緩解、持續無症狀的左心室 (LV) 功能不全，應永久停用 TAGRISSO [參見用法用量 (2.4)]。

## 5.4 角膜炎

臨床試驗中接受 TAGRISSO 的 833 名患者，角膜炎發生率為 0.7% (n=6)。患者若出現疑似角膜炎的表徵及症狀 (例如眼睛感染、流淚、對光敏感、視力模糊、眼睛疼痛、眼睛發紅等)，應立即轉介至眼科就醫。

## 5.5 胚胎-胎兒毒性

根據動物研究數據和其作用機轉，懷孕婦女使用 TAGRISSO 可能對胎兒有害。在動物生殖研究中，在早期發育期間給予相當於人類建議劑量之暴露量的 1.5 倍的劑量時，osimertinib 導致胚胎著床後流產。當雄性在與未治療的雌性交配前接受治療，在血漿暴露量約為患者使用 80 mg 劑量之暴露量的 0.5 倍時，胚胎著床前流產增加。

告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。

告知有生育能力的女性在 TAGRISSO 治療期間和服用末次劑量後 6 週內採取有效避孕措施。告知有生育能力女性伴侶的男性在服用末次劑量後 4 個月內採取有效避孕措施 [參見特殊族群使用 (8.1)，(8.3) 和臨床藥理學 (12.3)]。

## 6 不良反應

下列不良反應在仿單其他部分有更詳細的討論：

間質性肺疾病/非感染性肺炎 (pneumonitis) [參見警語和注意事項 (5.1)]

QTc 間期延長 [參見警語和注意事項 (5.2)]

心肌病變 [參見警語和注意事項 (5.3)]

角膜炎 [參見警語和注意事項 (5.4)]

## 6.1 臨床研究經驗

因為臨床試驗是在廣泛不同的條件下進行的，在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能直接與另一種藥物的臨床試驗中的發生率比較，也可能無法反映出現實中觀察到的發生率。

下述資料來自一項開放標記、隨機分配、活性藥物對照試驗 (AURA3，n=279) 及兩項單一組別試驗 AURA 延伸試驗 (n=201) 及 AURA2 試驗 (n=210)，具有 T790M 基因突變之轉移性 NSCLC 患者接受每日 80 毫克 TAGRISSO。試驗排除了有 ILD、藥物誘發的間質性肺病或需要類固醇治療之放射性肺炎，嚴重心律不整或基準點心電圖 QTc 間期大於 470 ms 病史的患者。

### AURA3 試驗

TAGRISSO 的安全性已在 AURA3 試驗中評估，這是一項多中心、跨國、開放標記、隨機分配 (2:1) 對照試驗，納入 419 名無法手術切除或轉移性的 EGFR T790M 突變陽性 NSCLC，於第一線 EGFR TKI 治療後疾病惡化的患者。總計 279 名患者接受 TAGRISSO 每日一次口服 80 mg，直到對療法耐受不良、疾病惡化，或試驗主持人判定治療對患者不再有助益。總計 136 名患者接受 pemetrexed 加上 carboplatin 或 cisplatin，每 3 週一次，持續最多 6 個療程；化療 4 個療程之後疾病無惡化的患者，可繼續接受 pemetrexed 維持治療，直到疾病惡化、無法耐受毒性，或試驗主持人判斷治療對患者不再有助益。篩選時及每 12 週評估左心室射出分率 (LVEF)。TAGRISSO 治療組患者的治療持續時間中位數為 8.1 個月，化療組患者為 4.2 個月。試驗族群特性為：年齡中位數 62 歲，年齡小於 65 歲 (58%)、女性 (64%)、亞裔 (65%)、從未抽菸 (68%)，以及 ECOG PS 0 或 1 (100%)。

接受 TAGRISSO 治療的患者，最常見的不良反應 ( $\geq 20\%$ ) 為腹瀉 (41%)、皮疹 (34%)、皮膚乾燥 (23%)、指甲 [趾甲] 毒性 (22%)、倦怠 (22%)。TAGRISSO 治療組患者的嚴重不良反應發生率為 18%，化療組 26%。接受 TAGRISSO 治療的患者，單一嚴重不良反應的發生率皆未超過 2%。一名接受 TAGRISSO 治療的患者 (0.4%) 發生致命的不良反應 (ILD/非感染性肺炎)。

接受 TAGRISSO 治療的患者，有 2.9% 調降劑量。導致調降劑量或中斷治療的最常見不良反應，包括依 ECG 評估的 QT 間期延長 (1.8%)、嗜中性白血球減少 (1.1%) 及腹瀉 (1.1%)。接受 TAGRISSO 治療的患者，有 7% 發生不良反應而導致永久停用 TAGRISSO；導致永久停用 TAGRISSO 的最常見不良反應是 ILD/非感染性肺炎 (3%)。

表 2 及表 3 摘述 AURA3 試驗中 TAGRISSO 治療患者的常見不良反應及實驗室檢驗值異常。AURA3 試驗的設計並不是為證明 TAGRISSO 或對照組的表 2 及表 3 所列不良反應比例達到統計顯著的降幅。

表 2 AURA3 試驗中 TAGRISSO 治療組發生率  $\geq 10\%$  的常見不良反應

不良反應	TAGRISSO (N=279)		化療 (Pemetrexed/Cisplatin 或 Pemetrexed/Carboplatin) (N=136)	
	所有等級 <sup>a</sup> (%)	第 3/4 級 <sup>a</sup> (%)	所有等級 <sup>a</sup> (%)	第 3/4 級 <sup>a</sup> (%)
胃腸消化系統問題				
腹瀉	41	1.1	11	1.5
噁心	16	0.7	49	3.7
口腔炎	15	0	15	1.5
便秘	14	0	35	0
嘔吐	11	0.4	20	2.2
皮膚疾病				
皮疹 <sup>b</sup>	34	0.7	5.9	0
皮膚乾燥 <sup>c</sup>	23	0	4.4	0
指甲 [趾甲] 毒性 <sup>d</sup>	22	0	1.5	0
搔癢 <sup>e</sup>	13	0	5.1	0
代謝及營養問題				
食慾減低	18	1.1	36	2.9
呼吸道、胸腔及縱膈腔問題				
咳嗽	17	0	14	0
肌肉骨骼及結締組織問題				
背痛	10	0.4	9	0.7
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 <sup>f</sup>	22	1.8	40	5.1

\* 美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準 (NCI CTCAE) · 第 4.0 版。

a 未發現第 4 級事件。

b 包括以下列皮疹不良事件群集術語通報之個案：皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、膿胞疹、紅斑、毛囊炎、痤瘡、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎。

c 包括皮膚乾燥、濕疹、皮膚龜裂、乾燥症。

d 包括指 [趾] 甲疾病、甲床疾病、甲床發炎、甲床觸痛；指 [趾] 甲變色、營養不良、感染、不平滑；甲溝炎、脆甲症、甲床剝離、脫甲症。

e 包括搔癢、全身性搔癢、眼瞼搔癢。

f 包括倦怠、無力。

**表 3 AURA3 試驗中常見的實驗室異常 (所有 NCI CTCAE 級別 > 20%)**

實驗室異常	TAGRISSO (N=279)		化療 (Pemetrexed/Cisplatin 或 Pemetrexed/Carboplatin) (N=131 <sup>a</sup> )	
	所有級別相 較於基準點 的變化 (%)	從基準點至 第 3 或 4 級 的變化 (%)	所有級別相較於 基準點的變化 (%)	從基準點至第 3 或 4 級的變化 (%)
白血球減少	61	1.1	75	5.3
淋巴球減少	63	8.2	61	9.9
血小板減少	46	0.7	48	7.4
嗜中性白血球減少	27	2.2	49	12

<sup>a</sup> 依據有實驗室檢驗追蹤資料的患者人數

### AURA 延伸試驗及 AURA2 試驗

TAGRISSO 的安全性已在兩項單一組別試驗 AURA 延伸試驗 (n=201) 及 AURA2 試驗 (n=210) 中進行評估。總計 411 名 EGFR 790M 突變陽性 NSLC、先前曾接受一種以上 EGFR 療法 (包括一種 EGFR TKI) 的患者，接受 TAGRISSO 每日 80 mg 治療。大部分患者曾經接受大量治療，納入試驗之前，68% 的患者曾接受至少 2 種治療方案，46% 曾接受 3 線以上的治療，63% 曾接受含鉑化療。

使用 TAGRISSO 的持續時間中位數為 7.7 個月 (全距：<0.1 個月至 11.6 個月)。在 AURA 延伸試驗及 AURA2 試驗觀察到的 TAGRISSO 毒性特性，大致與 AURA3 試驗一致。4 名接受 TAGRISSO 治療的患



者 (1%) 發生致命不良反應 ILD/非感染性肺炎；接受 TAGRISSO 治療的患者有 5.6% 因不良反應而停用治療，導致停藥的最常見不良反應為 ILD/非感染性肺炎。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 其他藥物對 Osimertinib 的影響

#### 強效 CYP3A 誘導劑

併用 TAGRISSO 及一種強效 CYP3A4 誘導劑，相較於單獨使用 TAGRISSO，會減少 osimertinib 暴露量 [參見臨床藥理學 (12.3)]，Osimertinib 暴露量減少可能導致療效降低。

應避免併用 TAGRISSO 及強效 CYP3A 誘導劑 [如 phenytoin、rifampin、carbamazepine、金絲桃草 (St. John's Wort)] [註：金絲桃草的影響差異極大，隨製備方式而不同]。如果無法避免併用強效 CYP3A4 誘導劑，應增加 TAGRISSO 劑量 [參見用法用量 (2.4)]。TAGRISSO 搭配中效及/或弱效 CYP3A4 誘導劑時，則不須調整劑量。

### 7.2 Osimertinib 對其他藥物的影響

TAGRISSO 併用 BCRP 受質，相較於單獨使用 BCRP 受質，會增加 BCRP 受質的暴露量 [參見臨床藥理學 (12.3)]。BCRP 受質暴露量增加，可能提高與暴露量相關的毒性風險。

併用 TAGRISSO 時應監測 BCRP 受質 (如 rosuvastatin、sulfasalazine、topotecan) 的不良反應，除非核准標示中另有說明。

## 8 特殊族群使用

### 8.1 懷孕

#### *風險摘述*

根據動物研究數據和其作用機轉，懷孕婦女使用 TAGRISSO 可能會導致胎兒傷害。TAGRISSO 用於懷孕女性的資料尚欠缺。懷孕大鼠施用 osimertinib，當血漿暴露量相當於人類服用建議劑量之暴露量的 1.5 倍時，會伴隨胚胎死亡和胎兒生長減緩 [參見數據]。告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。

#### *數據*

## 動物數據

懷孕大鼠從胚胎著床前至器官形成期結束時(懷孕第 2-20 天)施用 osimertinib 20 mg/kg/day 的劑量，其血漿暴露量約為臨床暴露量的 1.5 倍，會導致著床後流產和早期胚胎死亡。懷孕大鼠從著床至硬顎閉合(懷孕第 6 至 16 天)施用 1 mg/kg/day 以上的劑量(在患者服用建議劑量 80 mg 之 AUC 的 0.1 倍)，觀察到在治療組幼崽中發生胎兒畸形和變異的比率相對於同步對照組有模稜兩可的增加。懷孕母獸從器官形成期至哺乳第 6 天施用 osimertinib 30 mg/kg/day 的劑量，會導致整窩流產和產後死亡增加。在同一時期施用 osimertinib 20 mg/kg/day 劑量導致產後幼崽死亡增加和出生時平均幼崽體重略微減輕，在哺乳第 4 和 6 天之間幅度加大。

## 8.2 哺乳

### 風險摘述

目前沒有 osimertinib 是否會排入人類乳汁，對哺乳餵養嬰兒或對乳汁產生的影響的資料。在孕期和哺乳初期施用於大鼠，會伴隨不良作用，包括生長速率降低和新生大鼠死亡[參見特殊族群使用(8.1)]。告知哺乳婦女應在接受 TAGRISSO 治療期間和末次劑量後 2 週內停止哺乳。

## 8.3 有生育能力的男女

### 避孕

#### 女性

告知有生育能力女性，接受 TAGRISSO 期間和末次劑量後 6 週內，應採用有效避孕措施[參見特殊族群使用(8.1)]。

#### 男性

告知有生育能力女性伴侶的男性患者，接受 TAGRISSO 期間和末次劑量後 4 個月內，應採用有效避孕措施 [參見非臨床毒理學(13.1)]。

### 不孕

根據動物研究，TAGRISSO 可能損害男性和女性的生育能力。對女性生育能力的影響顯示有復原趨勢，不知道其對男性生育能力的影響是否可以逆轉 [參見臨床毒理學(13.1)]。

## 8.4 兒童使用

尚未確定兒童患者使用 TAGRISSO 的安全性和有效性。

## 8.5 老年人使用

AURA3 試驗 (n=279)、AURA 延伸試驗 (n=201)、AURA2 試驗 (n=210) 及 osimertinib 首次人體試驗的擴展群體 AURA1 試驗(n=143)·總計 833 名患者·其中 346 人 (42%) 為 65 歲以上·並未觀察到整體療效有年齡差異。探索性分析顯示· $\geq 65$  歲的患者相較於  $<65$  歲的患者·第 3 級和 4 級不良反應的發生率較高 (各為 9.8%、6.8%)·也較常發生需要調整劑量的不良反應 (各為 10.1%、6.0%)。

## 8.6 腎功能不全

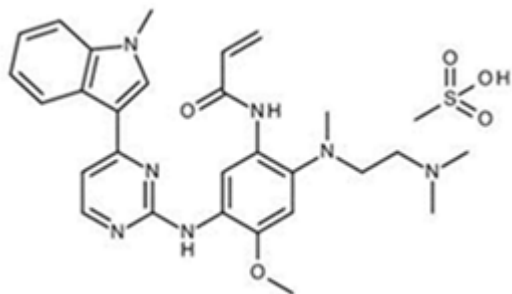
尚未進行專門臨床研究評估腎功能不全對 osimertinib 藥物動力學的影響。依據族群藥物動力學分析·輕度腎功能不全患者(肌酸酐清除率(CLcr) 60-89 mL/min)中度(CLcr 30-59 mL/min)或重度腎功能不全患者(CLcr 15-29 mL/min) 無須調整 TAGRISSO 劑量。對於末期腎病患者沒有 TAGRISSO 建議劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

## 8.7 肝功能不全

尚未進行專門臨床研究評估肝功能不全對 osimertinib 藥物動力學的影響。依據族群藥物動力學分析·輕度肝功能不全患者(總膽紅素 $\leq$ 正常值上限(ULN)且 AST>ULN·或總膽紅素介於 1.0 到 1.5 倍 ULN 且具有任何 AST 數值) 或中度肝功能不全 (總膽紅素介於 1.5 到 3 倍 ULN 且有任何 AST 數值) 無須調整劑量。對於重度肝功能不全患者·沒有 TAGRISSO 建議劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

## 11 一般描述

Osimertinib 是一種為口服激酶抑制劑。Osimertinib mesylate 的分子式是  $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$ ，分子量為 596 g/mol。化學名是 N-(2-{2dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2yl]amino}phenyl)prop-2-enamide mesylate。Osimertinib 有以下結構式(作為 osimertinib mesylate)：



TAGRISSO 錠含有 40 或 80 毫克的 osimertinib，分別相當於 47.7 和 95.4 毫克的 osimertinib mesylate。錠劑核心的無活性成分是甘露醇、微晶纖維素、低取代羥丙基纖維素和硬脂醯富馬酸鈉(sodium stearyl fumarate)。錠劑外層由聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇 3350、滑石、氧化鐵黃、氧化鐵紅和氧化鐵黑組成。

溶解度：

pH 1.2 HCl/KCl	>3 mg/mL
pH 7.0 phosphate buffer	0.6 mg/mL
Water	3.1 mg/mL
Ethanol (99.5%)	0.9 mg/mL
DMSO	18.9 mg/mL

熔點：248°C(開始)

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

Osimertinib 是表皮生長因子受體(EGFR)的激酶抑制劑，它在濃度比原生型低約 9 倍時，不可逆地結合某些 EGFR 突變形式(T790M、L858R、和外顯子 19 缺失)。在培養細胞和動物腫瘤移植模型，osimertinib 對帶有 EGFR 突變(T790M/L858R、L858R、T790M/外顯子 19 缺失、和外顯子 19 缺失)和在較小程度上原生型 EGFR 放大的 NSCLC 系表現出抗腫瘤活性。Osimertinib 口服給藥後，曾在血漿中鑒定出兩種具藥理活性的代謝物(AZ7550 和 AZ5104，其在循環中的濃度約為原藥的 10%)，具有與 osimertinib 相似的抑制作用。AZ7550 的效力與 osimertinib 相似，而 AZ5104 對外顯子 19 缺失和 T790M 突變(約 8 倍)和原生型(約 15 倍)EGFR 的效力更大。在體外試驗，osimertinib 在臨床相關濃度也會抑制 HER2、HER3、HER4、ACK1 和 BLK 的活性。

在細胞培養及動物腫瘤植入模型中，osimertinib 展現對抗帶有 EGFR 突變 (T790M/L858R、L858R、T790M/外顯子 19 缺失、外顯子 19 缺失) 的 NSCLC 細胞株抗腫瘤活性，對原生型 EGFR 放大狀態也有程度較小的抗腫瘤活性。Osimertinib 在多個動物種類 (猴子、大鼠及小鼠) 會分佈至腦部，口服後腦部相較於血漿的總暴露量 (AUC) 比例約為 2。這些資料與臨床前小鼠 EGFR 突變顱內轉移異種移植模型 (PC9；外顯子 19 缺失) 觀察到的結果一致，模型中的 osimertinib 治療組相較於對照藥物組，腫瘤萎縮且存活增加。

### 12.2 藥效動力學

依據劑量範圍 20 mg (建議劑量 0.25 倍) 至 240 mg (建議劑量 3 倍) 的劑量 - 暴露 - 反應關係分析結果，osimertinib 暴露與客觀治療反應率、治療反應持續時間、無惡化存活期之間，未發現明顯關聯；不過 20 mg 劑量的資料有限。在相同的劑量範圍內，暴露量增加導致不良反應的可能性提高，尤其是皮疹、腹瀉及 ILD。

#### 心臟電生理學

AURA2試驗 針對 210 名接受每日 80 毫克 osimertinib 的患者評估過 osimertinib 導致 QTc 間期延長的可能性。一項在穩定態時QTcF數據的集中趨勢分析顯示，相較於基準點的最大平均變化為16.2 msec (雙邊90%信賴區間(CI)上限17.6)。AURA2試驗的一項藥物動力學/藥效動力學分析顯示，在osimertinib 80 毫克的劑量下，濃度相關之 QTc 間期延長為14 msec (雙邊90% CI上限：16 msec)。

## 12.3 藥物動力學

Osimertinib 的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC) 和最高血漿濃度( $C_{max}$ )在 20 到 240 毫克口服劑量範圍內 (即 0.25 至 3 倍建議劑量)隨劑量等比例增加，並且呈現線性藥物動力學(PK)。TAGRISSO 每日服用一次，會在給藥 15 天時達到累積約 3 倍的穩定狀態暴露量。在穩定狀態時， $C_{max}$  與  $C_{min}$ (最低濃度)比值為 1.6 倍。

### 吸收

Osimertinib 投藥後大約在 6 小時(範圍 3-24 小時)達到最高血中濃度。

服用一錠 20 mg TAGRISSO 加上高脂肪高熱量餐點 (含約 58 克脂肪及 1000 大卡)，osimertinib 最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 及總暴露量 (AUC) 與空腹條件下相近。

### 分佈

Osimertinib 的穩定態平均分佈體積 ( $V_{ss}/F$ ) 為 997 L。Osimertinib 的血漿蛋白結合率約為 95%。

### 排除

Osimertinib 血漿濃度隨時間降低，依據族群藥物動力學估算，osimertinib 的平均半衰期為 48 小時，口服清除率(CL/F)為 14.2(L/h)。

### 代謝

體外試驗顯示，osimertinib 的主要代謝路徑為氧化(主要是 CYP3A4)和去甲基化。依據體外試驗，TAGRISSO 口服給藥後，於血漿中鑒定出兩種具藥理活性代謝物 (AZ7550 和 AZ5104)。這兩種代謝物 (AZ5104 和 AZ7550)的幾何平均暴露量(AUC)約為 osimertinib 穩定狀態暴露量的 10%。

### 排泄

Osimertinib 主要由糞便排出(68%)，少量由尿液排出(14%)。原態 osimertinib 約佔排除量的 2%。

### 特殊族群

於年齡、性別、種族、體重、基準點白蛋白、吸菸狀態、輕度 (CLcr 60-89 mL/min)、中度 (CLcr 30-59 mL/min)或重度(CLcr 15-29 mL/min) 腎功能不全，或輕度 (總膽紅素  $\leq$ ULN 且 AST  $>$  ULN 或總膽紅素介

於 1.0 到 1.5 倍 ULN 且有任何 AST 數值) 或中度 (總膽紅素介於 1.5 到 3 倍 ULN 且具有任何 AST 數值) 肝功能不全未觀察到具臨床意義的藥物動力學差異。末期腎病患者 (CLcr 不到 15 mL/min) 或重度肝功能不全患者 (總膽紅素介於 3 到 10 倍 ULN 且有任何 AST 數值)，使用 osimertinib 的藥物動力學目前未知。

## 藥物交互作用

*在臨床藥物動力學試驗中，其他藥物對 TAGRISSO 的影響：*

強效 CYP3A 誘導劑：在患者的臨床藥物動力學試驗中，osimertinib 併用 rifampicin (每日 600 毫克持續 21 天)，穩定態 AUC 降低 78% [參見藥物交互作用 (7.1)]。

強效 CYP3A 抑制劑：TAGRISSO 併用每日兩次 200 毫克 itraconazole (一種強效 CYP3A4 抑制劑)，對於 TAGRISSO 的暴露量並無具臨床意義的作用 (AUC 增加 24%，Cmax 降低 20%)。

減少胃酸的藥物：給予 40 mg omeprazole 共 5 天後，併服單劑 80 mg TAGRISSO 錠，對 osimertinib 的暴露量沒有影響。

*在臨床藥物動力學試驗中，Osimertinib 對其他藥物的影響：*

BCRP 受質：在一項臨床藥物動力學試驗中，TAGRISSO 併用 rosuvastatin (BCRP 受質) 使 rosuvastatin 的 AUC 及 Cmax 分別增加 35%、72% [參見藥物交互作用 (7.2)]。

CYP3A4 受質：在一項臨床藥物動力學試驗中，TAGRISSO 併用 simvastatin (CYP3A4 受質) 對於 simvastatin 的暴露量影響不具臨床意義。

## 體外試驗

CYP450 代謝路徑：Osimertinib 不會抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1。Osimertinib 會誘導 CYP1A2 酵素。

運輸蛋白系統：Osimertinib 為 P-醣蛋白及 BCRP 的受質，但並非 OATP1B1 及 OATP1B3 的受質。Osimertinib 是 BCRP 的抑制劑，而不會抑制 P-醣蛋白、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2K、OCT2。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、損害生育能力

未曾進行 osimertinib 的致癌性試驗，osimertinib 在體外及體內檢測中均未導致基因損傷。

依據動物試驗，TAGRISSO 治療可能損害雄性的生育能力。暴露於 osimertinib  $\geq 1$  個月的大鼠和狗，睪丸出現退化性改變，而大鼠的變化證實可逆轉。對大鼠施用 osimertinib 40 mg/kg 之劑量約 10 週後，其暴露量為患者服用建議劑量 80 mg 之暴露量的 0.5 倍，雄性生育能力降低，由在與被治療的雄鼠交配的未治療雌鼠著床前流產增加所證實。

依據動物試驗，TAGRISSO 治療可能損害雌性的生育能力。在重複給藥毒性試驗中，大鼠暴露於 osimertinib 1 個月以上，當暴露量為患者服用建議劑量 80 mg 之 AUC 的 0.3 倍時，觀察到非動情期、卵巢黃體退化和子宮及陰道上皮變薄的組織學證據。給藥 1 個月後在卵巢見到的變化證實可以逆轉。在大鼠的雌性生殖力試驗中，從交配前 2 週直到妊娠第 8 天投予 osimertinib 劑量每天 20 mg/公斤 (約為建議劑量每天 80 mg 時人類 Cmax 的 1.5 倍)，對雌鼠的動情週期及懷孕數沒有影響，但會造成早期胚胎死亡。這些結果顯示治療中斷一個月之後，對雌性生殖能力影響的可逆性。

## 14 臨床研究

### AURA3 試驗

在一項隨機分配、多中心、開放標記、活性藥物對照試驗中，已顯示 TAGRISSO 的療效，試驗中納入轉移性 EGFR T790M 突變陽性 NSCLC、先前接受全身性治療 (包括一種 EGFR TKI) 時惡化的患者 (AURA3 試驗)。所有患者隨機分配前，皆必須由中央實驗室使用 cobas® EGFR 突變檢測，確認患有 EGFR T790M 突變 NSCLC。

總計 419 名患者按 2:1 比例隨機分配接受 TAGRISSO (n=279) 或含鉑雙重化療 (n=140)，隨機分配以種族 (亞裔及非亞裔) 進行分層。TAGRISSO 治療組的患者接受每日一次口服 80 mg，直到對療法耐受不良、疾病惡化，或試驗主持人判定治療對患者不再有助益。化療組患者在每 21 天療程的第 1 天接受 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 加上 carboplatin AUC5，或 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 加上 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>，最多 6 個療程。4 個療程的含鉑化療之後，疾病未惡化的患者可繼續接受 pemetrexed 維持治療 (每 21 天療程的第 1 天，pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>)。

主要療效結果測量為試驗主持人依《實體腫瘤治療反應評估標準》(RECIST) 1.1 版評估的無惡化存活期 (PFS)。附加療效結果測量包括客觀治療反應率 (ORR)、治療反應持續時間 (DoR) 及整體存活期 (OS)。隨



機分配至化療組的患者，若依據試驗主持人及盲性獨立中央審查 (BICR) 確認放射學記錄顯示已惡化，允許轉換為接受 TAGRISSO 治療。

整體試驗族群的基準點人口特性及疾病特性：年齡中位數 62 歲 (全距：20-90 歲)，≥75 歲 (15%)、女性 (64%)、白人 (32%)、亞裔 (65%)、從未吸菸 (68%)、WHO 體能狀態 0 或 1 (100%)。54% 的患者發生胸腔外的內臟轉移，包括 34% 中樞神經系統 (CNS) 轉移 (其中 11% 為可測量 CNS 轉移病灶) 及 23% 肝臟轉移。42% 的患者有轉移性骨骼病灶。

AURA3 試驗中隨機分配至 TAGRISSO 的患者，PFS 相較於化療組達到統計顯著的改善 (參見表 4 及圖 1)。截至 PFS 分析時，整體存活資料尚不完整。

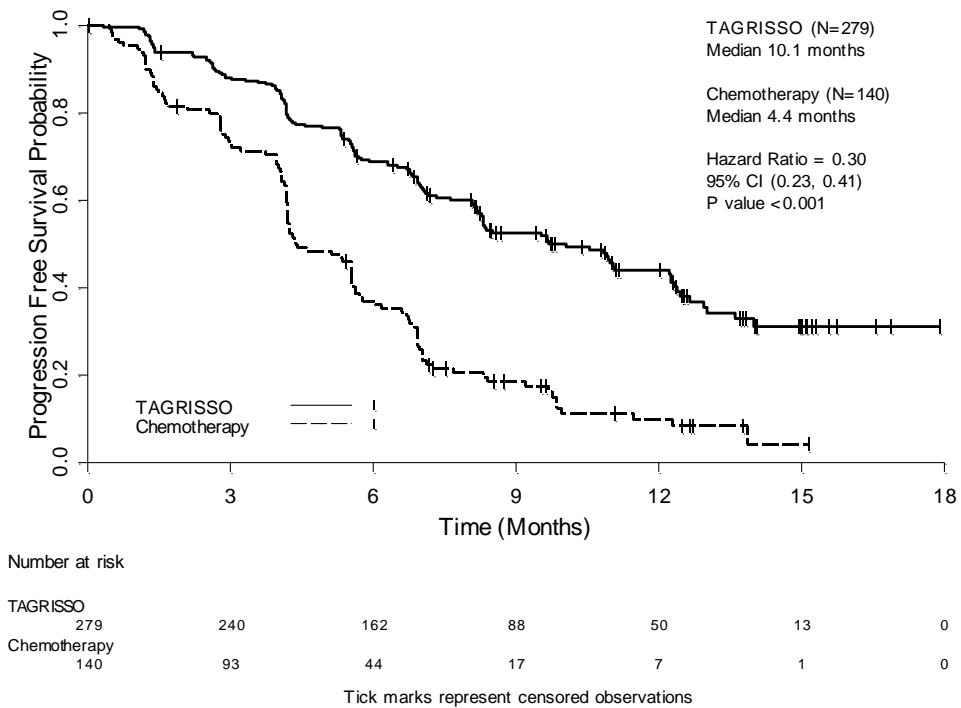
表 4：試驗主持人評估的 AURA3 試驗療效結果

療效參數	TAGRISSO (N=279)	化療 (N=140)
無惡化存活期		
事件數 (%)	140 (50)	110 (79)
疾病惡化	129 (46)	104 (74)
死亡 <sup>a</sup>	11 (4)	6 (4)
PFS 中位數 (月) (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
危險比 (95% CI) <sup>b, c</sup>	0.30 (0.23, 0.41)	
P 值 <sup>b, d</sup>	<0.001	
客觀治療反應率 <sup>e</sup>		
客觀治療反應率	65%	29%
(95% CI) <sup>b, f</sup>	(59%, 70%)	(21%, 37%)
完全反應	1%	1%
部分反應	63%	27%
P 值	<0.001	
治療反應持續時間 (DoR)		
治療反應持續時間中位數 (95% CI)	11.0 (8.6, 12.6)	4.2 (3.0, 5.9)

療效參數	TAGRISSO (N=279)	化療 (N=140)
------	---------------------	---------------

- a 沒有放射學影像的病況惡化記錄
- b 以種族 (亞裔及非亞裔) 分層。
- c Pike 估計量
- d 分層對數秩檢定
- e 已確認
- f 卡方檢定

圖 1 : AURA3 試驗中試驗主持人評估之 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線



在一項依據盲性獨立中央審查的 PFS 敏感性分析中，TAGRISSO 治療組 PFS 中位數為 11 個月，化療組為 4.2 個月 (HR 0.28; 95% CI: 0.20, 0.38)。

### AURA3 試驗中的 CNS 轉移病灶療效資料

表 5 摘述基準點腦部掃描時發現有可測量 CNS 病灶的 46/419 名患者子群組 (11%)，BICR 依據 RECIST 1.1 版的 CNS 療效評估。

表 2：AURA3 試驗基準點腦部掃描有可測量 CNS 病灶的患者中，依據 BIRC 評估的 CNS 療效

療效參數	TAGRISSO N=30	化療 N=16
CNS 客觀治療反應率 <sup>a,b</sup>		
CNS 客觀治療反應率	57%	25%
(95% CI)	(37%, 75%)	(7%, 52%)
完全反應	7%	0%
部分反應	50%	25%
CNS 治療反應持續時間 <sup>c</sup>		
治療反應持續時間中位數 (月) (全距)	NR (1.4, 12.5)	5.7 (1.4, 5.7)

NR：未達到

<sup>a</sup> 依據 RECIST 1.1 版。

<sup>b</sup> 依據已確認的治療反應。

<sup>c</sup> 僅依據有治療反應的患者；DoR 定義為首次確認治療反應 (完全反應或部分反應)，直到疾病惡化或死亡事件的時間。

### 先前曾經治療的 T790M 陽性 NSCLC 患者—AURA 延伸試驗及 AURA2 試驗

已在針對帶有 EGFR T790M 突變 NSCLC、先前接受全身性治療(包括 EGFR TKI)後惡化的患者進行的兩項多中心、單組、開放標記臨床試驗 (AURA 延伸試驗和 AURA2 試驗) 中評估 TAGRISSO 的療效。所有患者均必須使用 cobas<sup>®</sup> EGFR 突變檢測，確認患有 EGFR T790M 突變陽性 NSCLC 並接受每日一次 80 毫克

劑量之 TAGRISSO。這兩項試驗的主要療效結果測量指標，是由盲性獨立中央審查 (BICR) 依據 RECIST v1.1 評估之客觀治療反應率 (ORR)。治療反應持續時間 (DoR) 及無惡化存活期 (PFS) 是附加的療效結果測量指標。

AURA 延伸試驗和 AURA2 試驗族群特性是：年齡中位數 63 歲(範圍 35 至 89)，女性(68%)，白種人 (36%)，亞裔(60%)，從未吸菸者(72%)，世界衛生組織(WHO) 體能狀態為 0(37%)或 1(63%)，組織學為腺癌(96%)，先前接受過 1 線治療 [僅接受過 EGFR-TKI 治療，未曾以化療作為第二線治療](31%)，先前接受過 2 線以上的治療(69%)。59% 的患者發生胸腔外的內臟轉移，包括 39% 的 CNS 轉移 (定義為基準點 CNS 病灶部位、病史、及/或針對 CNS 轉移的先前手術/先前放射線療法)，29% 有肝臟轉移。47% 的患者有轉移性骨骼病灶。除了 T790M 之外的 EGFR 體細胞突變為外顯子 19 缺失 (68%)、L858R (29%)、G719X (2%) 及 S768I (2%)。

表 6 摘述由 BICR 在 AURA 延伸試驗和 AURA2 試驗判定的療效結果。中位追蹤時間在 AURA 延伸試驗與 AURA2 試驗分別為 4.2 個月和 4.0 個月，大多數確認有客觀反應的患者 (96%) 其療效反應持續期間為 1.1 至 5.6 個月。

**表 6 AURA 延伸試驗及 AURA2 試驗中由 BICR 判定的療效結果**

療效參數	AURA 延伸試驗 (N=201)	AURA2 試驗 (N=210)	整體 <sup>2</sup> (N=411)
客觀治療反應率 <sup>1</sup> (95% CI)	57% (50, 64)	61% (54, 68)	59% (54, 64)
完全反應	0	1%	0.5%
部分反應	57%	60%	59%

<sup>1</sup> 客觀治療反應率由 BICR 依據 RECIST v1.1 判定。

<sup>2</sup> AURA 延伸試驗和 AURA2 試驗的合併分析。

在 AURA 延伸試驗的個別劑量探索部分，63 名帶有經中央確證 EGFR T790M 突變 NSCLC、先前接受全身性治療(包括 EGFR TKI)後惡化的患者接受 TAGRISSO 80 mg。在這些患者中，BICR 證實的客觀反應率為 51%(32/63)，中位治療反應持續時間(從第一次證實發生治療反應起算)為 12.4 個月。

版本日期：2018年02月

製造廠：AstraZeneca AB

廠址：S-151 85 Sodertalje, Sweden

藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地 址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓