

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：林小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23341

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年01月06日

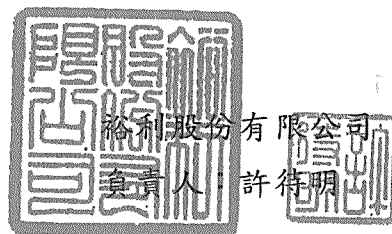
發文字號：110 裕字-第000013號

主旨：本公司銷售臺灣阿斯特捷利康股份有限公司之產品「TAGRISSO Film-coated Tablets 80 mg (泰格莎膜衣錠80毫克)」，衛部藥輸字第026968號」，製造廠地址變更乙事，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售臺灣阿斯特捷利康股份有限公司之產品「TAGRISSO Film-coated Tablets 80 mg (泰格莎膜衣錠80毫克)」，衛部藥輸字第026968號」，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號FHZE起包裝變更，製造廠地址由「S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN」變更為「SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN」，此一變更已通過衛生福利部食品藥物管理署核准，相關包裝變更詳如附件。
- 三、除上述變更外，其餘產品資訊均維持不變。
- 四、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位。造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件:原廠公文、相關附件。



正 本

檔 號：

保存年限：

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 函

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 109 年 12 月 30 日

發文字號：(109) AZ 字第 0163 號

速別：速件

密等及解密條件：普通

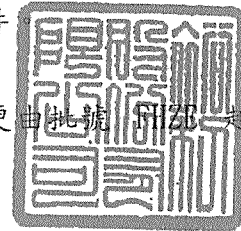
附件：

主旨：本公司產品泰格莎膜衣錠80毫克(TAGRISSO Film-coated Tablets 80mg)
製造廠地址變更通知

說明：

一、本公司產品泰格莎膜衣錠80毫克(TAGRISSO Film-coated Tablets 80mg)
製造廠地址由『S-151 85 Sodertalje, Sweden』變更為『SE-151 85
Sodertalje, Sweden』，此一變更已取得衛生福利部食品藥物管理署核可，
相關之藥品輸入許可證以及包裝變更圖示詳如附件

二、除上述變更外，其餘產品資訊均維持不變。此變更由批號 5H25 一起開始供
應，特此通知

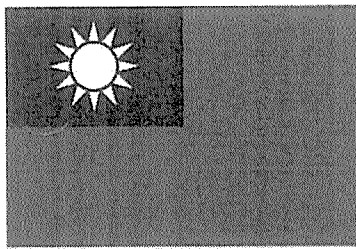


臺灣阿斯特捷利康股份有限公司
負責人：陳 康 偉



泰格莎膜衣錠80毫克(TAGRISSO Film-coated Tablets 80mg)新舊包裝圖

舊包裝地址	泰格莎膜衣錠80毫克 TAGRISSO Film-coated Tablets 80 mg 衛部藥輸字第026968號 本藥須由醫師處方使用 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 Area for very important information about your medicine. There may be details on what it contains and how it should be stored. Please read very Carefully. • Read the package leaflet before use. • Oral Use • Keep out of the reach and sight of children. • Store below 25°C. • Store in the original Package.   5 000456 012973
新包裝地址	泰格莎膜衣錠80毫克 TAGRISSO Film-coated Tablets 80 mg 衛部藥輸字第026968號 本藥須由醫師處方使用 製造廠: AstraZeneca AB 廠址: SE-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 Area for very important information about your medicine. There may be details on what it contains and how it should be stored. Please read very Carefully. • Read the package leaflet before use. • Oral Use • Keep out of the reach and sight of children. • Store below 25°C. • Store in the original Package.   5 000456 012973



衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 026968 號

簽審文件號碼：DHA05202696807

中文名稱：泰格莎膜衣錠 80 毫克

英文名稱：TAGRISSO Film-coated Tablets 80 mg

類別：本藥須由醫師處方使用 藥商名稱：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

劑型：膜衣錠 製造廠名稱：ASTRAZENECA AB

包裝種類：2-1000 錠鋁箔盒裝 製造廠地址：S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

處方：

Each F.C. Tablet contains :

Osimertinib mesylate.....95.4 MG

(1.192mg of osimertinib mesylate is equivalent to 1 mg of osimertinib freebase)

適應症：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。

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部部長

林美妏

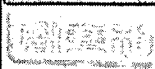
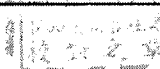
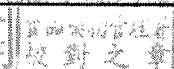
發證日期 105 年 11 月 10 日

有效日期 110 年 11 月 10 日

核准 展 延 至	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號				

變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
其	【適應症變更】 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。治療前須經術部核准方式檢測為 EGFR T790M 基因突變。 1066065488 1076017526 107. 5. 28 TAGRISSO (osimertinib) 適用於腫瘤具表皮生長因子受體 (EGFR) 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療。 TAGRISSO 適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人。 107. 11. 12 製造廠地址變更 SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN 109. 7. 09 1096016143				
他					

DMF Number : DMF(43)2274
成分名 : OSIMERTINIB MESYLATE
廠名(址) : 「瑞士」【LONZA AG】CHEMIE, LONZA STRASSE, 3930 VISP, SWITZERLAND
核准文號 : 部授食字第 1056011659 號

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) 適用於腫瘤具表皮生長因子受體 (EGFR) 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療 [參見用法用量 (2.1)]。
TAGRISSO 適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人。

2. 用法用量

2.1 病人選擇

依據腫瘤或血漿檢體中有無 EGFR 突變篩選病人，接受 EGFR 突變陽性 NSCLC 的 TAGRISSO 第一線治療 [參見臨床試驗 (14)]。
依據腫瘤或血漿檢體中有無 EGFR T790M 突變，篩選在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人，接受 EGFR T790M 突變陽性 NSCLC 的 TAGRISSO 治療 [參見臨床試驗 (14)]。
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 有固體吞嚥困難病人的給藥

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	劑量調整
------	------	------

肺部 [參見警語及注意事項(5.1)]	間質性肺病 (ILD)/ 肺炎 (pneumonitis)	永久停用 TAGRISSO
心臟 [參見警語及注意事項(5.2 和 5.3)]	至少 2 次不同 ECG 中，QTc [†] 間期超過 500 msec ^b	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	永久停用 TAGRISSO
皮膚 [參見警語及注意事項(5.5)]	Stevens-Johnson 症候群和嚴重多形性紅斑	疑似案例暫停 TAGRISSO；確認案例永久停用 TAGRISSO
其他 [參見不良反應(6.1)]	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

^a 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。
^b ECGs = 心電圖
[†]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 CYP3A4 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

5.1 間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)

接受 TAGRISSO 的 1142 名病人中，3.9% 發生間質性肺病(ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)，其中 0.4% 為致命案例。

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

若病人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 QTc 間期延長

接受 TAGRISSO 治療的病人中發生校正心率之 QT(QTc)間期延長。在臨床試驗中已有 1142 名病人接受 TAGRISSO 治療，其中 0.9% 的病人發生 QTc > 500 msec，3.6% 的病人發生 QTc 比基準點增加 > 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 > 470 msec 的病人。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 間期藥物的病人，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/症狀的病人，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，1142 名接受 TAGRISSO 治療的病人，心肌病變 (定義為心臟衰竭、慢性心臟衰竭、鬱血性心臟衰竭、肺水腫或射出分率減少) 發生率為 2.6%，其中 0.1% 的心肌病變為致命案例。

接受基準點及至少一次治療追蹤評估左心室射出率(LVEF)之接受 TAGRISSO 治療的病人中，病人其 LVEF 降低 ≥ 10% 且 LVEF 低於 50% 的發生率為 3.9% (35/908)。

有心臟風險因子的病人，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病人評估 LVEF。對於有症狀的鬱血性心臟衰竭，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 1142 名病人，角膜炎發生率為 0.7%。病人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 多形性紅斑和 Stevens-Johnson 症候群

在上市後通報，有接受 TAGRISSO 治療的病人出現 Stevens-Johnson 症候群和嚴重多形性紅斑之案例。若有出現疑似 Stevens-Johnson 症候群或嚴重多形性紅斑，則暫停服用 TAGRISSO。若確認是 Stevens-Johnson 症候群或嚴重多形性紅斑，則永久停用 TAGRISSO。

5.6 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建議臨床劑量之暴露量的 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，在血漿暴露量約為每日一次建議 80 mg 之暴露量的 0.5 倍時，胚胎著床前流產增加。

在開始 TAGRISSO 治療前，確認還有生產可能性之婦女其懷孕狀態。

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)]。

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)]

多形性紅斑和 Stevens-Johnson 症候群 [參見警語和注意事項 (5.5)]

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，也可能無法反映出執業中觀察到的發生率。

警語及注意事項章節的資料來自兩個隨機分配、活性藥物對照試驗 [FLAURA (n=279) 及 AURA3 (n=279)]，兩個單一組別試驗 [AURA 延伸試驗 (n=201) 及 AURA2 試驗 (n=210)]，以及一個劑量關係試驗 AURA (n=173)，總計納入 1142 名具有 T790M 基因突變 NSCLC 病人，接受 TAGRISSO 建議劑量每日 80 毫克。[參見警語及注意事項 (5)]

下述資料來自兩個隨機分配、活性藥物對照試驗 [FLAURA (n=279) 及 AURA3 (n=279)]，總計收錄 588 名 EGFR 突變陽性的轉移性 NSCLC 病人，接受 TAGRISSO (每日 80 毫克)。這些試驗中排除了有間質性肺病、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 病史的病人。

先前未曾接受治療的 EGFR 突變陽性轉移性非小細胞肺癌

在多國多中心、雙盲隨機 (1:1) 活性對照的 FLAURA 試驗中，評估了 TAGRISSO 的安全性，總計有 556 名罹患 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變陽性，無法手術切除或轉移性的 NSCLC，先前未曾接受全身性晚期疾病治療的病人參與試驗。TAGRISSO 用藥時間中位數為 16.2 個月。

接受 TAGRISSO 治療的病人，最常見的不良反應 (≥20%) 為腹瀉 (58%)、皮疹 (58%)、皮膚乾燥 (36%)、指甲毒性 (35%)、口腔炎 (29%)、食慾減低 (20%)。接受 TAGRISSO 治療的病人中，有 4% 出現嚴重不良反應；最常見的嚴重不良反應 (≥1%) 包括肺炎 (2.9%)、ILD/肺炎 (2.1%)、肺栓塞 (1.8%)。接受 TAGRISSO 治療的病人，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 (4.3%)、腹瀉 (2.5%)、淋巴細胞減少 (1.1%)。接受 TAGRISSO 治療病人中，有 13% 因不良反應而永久停藥。導致永久停用 TAGRISSO 的最常見不良反應是 ILD/肺炎 (3.9%)。

表 2 及表 3 摘述 FLAURA 試驗中的常見不良反應及實驗室檢驗異常。FLAURA 試驗的設計並非針對表 2、表 3 所列的不良反應，證明 TAGRISSO 或對照組的不良反應是否達到統計顯著的降幅。

表 2 FLAURA* 試驗中 TAGRISSO 治療組發生率 ≥10% 的常見不良反應

不良反應	TAGRISSO (N=279)		EGFR TKI 對照藥品 (gefitinib 或 erlotinib) (N=277)	
	任何級數 (%)	第 3 級或以上 (%)	任何級數 (%)	第 3 級或以上 (%)
胃腸消化系統問題				
腹瀉 ^a	58	2.2	57	2.5
口腔炎	29	0.7	20	0.4
噁心	14	0	19	0
便秘	15	0	13	0
嘔吐	11	0	11	1.4
皮膚疾病				
皮疹 ^b	58	1.1	78	6.9
皮膚乾燥 ^c	36	0.4	36	1.1
指甲毒性 ^d	35	0.4	33	0.7
搔癢 ^e	17	0.4	17	0
代謝及營養問題				
食慾減低	20	2.5	19	1.8
呼吸道、胸腔及縱膈腔問題				
咳嗽	17	0	15	0.4
呼吸困難	13	0.4	7	1.4
神經系統問題				
頭痛	12	0.4	7	0

心血管問題				
QT 間期延長 ^f	10	2.2	4	0.7
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠 ^g	21	1.4	15	1.4
發熱	10	0	4	0.4
傳染及感染問題				
上呼吸道感染	10	0	7	0

* NCI CTCAE 第 4.0 版

^a EGFR TKI 對照藥物組發生一件第 5 級 (致命) 事件 (腹瀉)

^b 包括皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、膿疱疹、搔癢、水泡疹、濾泡皮疹、紅斑、毛囊炎、痤瘡、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、藥疹、皮膚糜爛。

^c 包括皮膚乾燥、濕疹、皮膚龜裂、乾燥症、乾皮症。

^d 包括甲床疾病、甲床發炎、甲床感染、指甲變色、指甲色素沉著、指甲問題、指甲毒性、指甲營養不良、感染、不平滑、指甲痛、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 「QT 間期延長」頻率代表 FLAURA 試驗中通報的不良反應，QTc 間期 >500 ms 或 >60 m 的發生率請見 5.2 節。

^g 包括倦怠、無力。

表 3 FLAURA 試驗中 ≥20% 的病人實驗室檢驗異常較基準點惡化

實驗室異常 ^{a,b}	TAGRISSO (N=279)		EGFR TKI 對照藥品 (gefitinib 或 erlotinib) (N=277)	
	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 (%)
血液學				
淋巴球減少	63	5.6	36	4.2
貧血	59	0.7	47	0.4
血小板減少	51	0.7	12	0.4
嗜中性白血球減少	41	3.0	10	0
臨床化學				
高血糖	37	0	31	0.5
高血鎂	30	0.7	11	0.4

低血鈉	26	1.1	27	1.5
AST 升高	22	1.1	43	4.1
ALT 升高	21	0.7	52	8
低血鉀	16	0.4	22	1.1
高膽紅素血症	14	0	29	1.1

^a NCI CTCAE 第 4.0 版

^b 除了高血糖以外，每一實驗室檢驗事件皆依據有基準值及至少一次檢驗測量值的病人人數 (TAGRISSO 範圍：267 - 273，EGFR TKI 對照組範圍：256 - 268)

^c 高血糖依據有基準值及至少一次檢驗測量值的病人人數：TAGRISSO (179)，EGFR 對照組 (191)

曾接受治療之 EGFR T790M 突變之轉移性非小細胞肺癌

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 治療後疾病惡化的病人。總計 279 名病人接受 TAGRISSO 每日一次口服 80 mg，直到治療法耐受不良、疾病惡化，或試驗主持人判定治療對病人不再有助益。總計 136 名病人接受 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病人，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病人不再有助益。篩選時及每 12 週評估左心室射出分率 (LVEF)。TAGRISSO 治療組病人的治療持續時間中位數為 8.1 個月，化療組病人為 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 治療的病人，最常見的不良反應 (≥20%) 為腹瀉 (41%)、皮疹 (34%)、皮膚乾燥 (23%)、指甲毒性 (22%)、倦怠 (22%)。TAGRISSO 治療組病人的嚴重不良反應發生率為 18%，化療組 26%。接受 TAGRISSO 治療的病人，單一嚴重不良反應的發生率皆未超過 2%。一名接受 TAGRISSO 治療的病人 (0.4%) 發生致命的不良反應 (ILD/非感染性肺炎)。

接受 TAGRISSO 治療的病人，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 治療的病人，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 4 及表 5 摘述 AURA3 試驗中 TAGRISSO 治療病人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 4 及表 5 所列不良反應比例達到統計顯著的降幅。

表 4 AURA3*試驗中 TAGRISSO 治療組發生率 ≥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 ^a (%)	第 3/4 級 ^a (%)	所有等級 ^a (%)	第 3/4 級 ^a (%)
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 ^b	34	0.7	5.9	0
皮膚乾燥 ^c	23	0	4.4	0
指甲毒性 ^d	22	0	1.5	0
搔癢 ^e	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 ^f	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、膿皰疹、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 包括指甲疾病、甲床疾病、甲床發炎、甲床觸痛；指甲變色、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 5 AURA3 試驗中 ≥20% 的病人實驗室檢驗異常較基準點惡化

實驗室檢驗異常 ^{a,b}	TAGRISSO (N=279)		化療 (Pemetrexed/Cisplatin 或 Pemetrexed/Carboplatin) (N=131)	
	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 (%)
血液學				
貧血	43	0	79	3.1
淋巴細胞減少	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
臨床化學				
高血鎂 ^b	27	1.8	9.2	1.5
低血鈉 ^b	26	2.2	36	1.5
高血糖 ^c	20	0	NA	NA
低血鉀 ^b	9.0	1.4	18	1.5

NA= 不適用

^a NCI CTCAE 第 4.0 版

^b 除了高血糖以外，每一實驗室檢驗事件皆依據有基準值及至少一次檢驗測量值的病人人數 (TAGRISSO 279, 化療對照組 131)

^c 高血糖依據有基準值及至少一次檢驗測量值的病人人數 (TAGRISSO 270, 化療 5; 依試驗計畫書, 化療組病人不需要檢測空腹血糖)

6.2 上市後經驗

TAGRISSO 在上市後使用期間，發現有下列不良反應。由於這些反應是由病人自發通報，病人族群人數不明，因此無法準確估計發生率，也無法確立與藥物的因果關係。

皮膚：Stevens-Johnson 症候群、多形性紅斑

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 或 P-gp 受質，相較於單獨使用受質，會增加受質的暴露量 [參見臨床藥理學 (12.3)]。BCRP 或 P-gp 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 或 P-gp 受質的不良反應，除非核准標示中另有說明。
7.3 延長 QTc 間期的藥物
TAGRISSO 與已知延長 QTc 間期的藥物併用，其作用未知。應盡可能避免併用已知延長 QTc 間期的藥物，以免導致尖端扭轉型室性心搏過速。若無法避免併用此類藥物，應定期監測心電圖 [參見注意事項 (5.2)及臨床藥理學 (12.3)]。
8. 特殊族群使用
8.1 懷孕
風險描述
根據動物研究數據和其作用機轉 [參見臨床藥理學 (12.1)]，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建議臨床劑量之暴露量的 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(臨床建議劑量每日一次 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
風險描述
目前沒有 osimertinib 或其活性代謝物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)]。告知婦女在接受 TAGRISSO 治療期間和末次劑量後 2 週內應停止哺乳。

8.3 有生育能力的男女

驗孕

有生育能力的女性，使用 TAGRISSO 之前應確認是否懷孕。

避孕

懷孕女性使用 TAGRISSO 可能造成胎兒傷害 [參見特殊族群之使用 (8.1)]。

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病人，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

尚未確定兒童病人使用 TAGRISSO 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在 FLAURA 試驗 (n=279)、AURA3 試驗 (n=279)、AURA 延伸試驗 (n=201)、AURA2 試驗 (n=210)、AURA (n=173) 中，總計 1142 名病人，其中 43% 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，≥ 65 歲的病人相較於 <65 歲的病人，第 3 級和 4 級不良反應的發生率較高 (各為 13.4% vs. 9.3%)，也較常發生需要調整劑量的不良反應 (各為 13.4% vs. 7.6%)。

8.6 腎功能不全

對於依照 Cockcroft-Gault 公式估算肌酸酐清除率(CL_{Cr}) 為 15-89 mL/min 之病人，無須調整 TAGRISSO 劑量。對於末期腎病病人 (CL_{Cr} < 15 mL/min) 沒有 TAGRISSO 建議劑量[見臨床藥理學 (12.3)]。

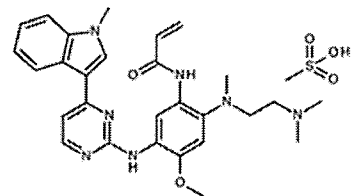
8.7 肝功能不全

輕度到中度肝功能不全的病人不需調整劑量(Child Pugh A 和 B，或總膽紅素≤ULN且 AST>ULN，或總膽紅素介於 1 到 3 倍 ULN 且有任何 AST 數值)。對於重度肝功能不全病人 (總膽紅素介於 3 到 10 倍 ULN 且有任何 AST 數值)，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 C₂₈H₃₃N₇O₂•CH₄O₃S，分子量為 596 g/mol。化學名是 N-(2-{2dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-[[4-(1-methylindol-

3-yl)pyrimidin-2-yl]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為甘露醇、微晶纖維素、低取代羧丙基纖維素和硬脂酸鈉 (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。

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 突變腦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 暴露與整體治療反應率、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的病人評估過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TAGRISSO 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918 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14.3(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、第幾線治療、吸菸狀態、依Cockcroft-Gault公式腎功能(CL_{Cr}) ≥ 15 mL/min 或肝功能不全(Child-Pugh A和B，或總膽紅素 $\leq$ ULN且AST $>$ ULN，或總膽紅素介於1到3倍ULN且有任何AST數值)，未觀察到具臨床意義的藥物動力學差異。末期腎病病人($CL_{Cr} < 15$ mL/min)或重度肝功能不全病人(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。[參見特殊族群之使用(8.6)和(8.7)]

Osimertinib主要經由肝臟排除。在一項臨床試驗中，給予單一劑量80毫克TAGRISSO後，用於不同類型侵犯性固態腫瘤之輕度肝功能不全(Child-Pugh A, n=7)或中度肝功能不全(Child-Pugh B, n=5)的病人與正常肝功能病人(n=10)相比，暴露量並未增加。

藥物交互作用試驗

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：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%， C_{max} 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，Osimeertinib對其他藥物的影響：

BCRP受質：TAGRISSO併用rosuvastatin(BCRP受質)使rosuvastatin的AUC及 C_{max} 分別增加35%、72% [參見藥物交互作用(7.2)]。

P-gp受質：TAGRISSO併用fexofenadine(P-gp受質)，在單一劑量時使fexofenadine的AUC及 C_{max} 分別增加56%和76%，而達到穩定狀態時分別增加27%和25%。

CYP3A4受質：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：Osimeertinib不會抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1。

Osimeertinib會誘導CYP1A2酵素。

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

一項Pregnane X Receptor(PXR)臨床交互作用研究發現，TAGRISSO併用fexofenadine(PXR/P-gp受質)在使用單次劑量下，會使fexofenadine的AUC及 C_{max} 分別增加56%(90% CI 35, 79)和76%(90% CI 49, 108)；在穩定狀態下會使fexofenadine的AUC及 C_{max} 分別增加27%(90% CI 11, 46)和25%(90% CI 6, 48)。病人若併用傾向依賴P-gp且治療指數狹小的藥物(例如digoxin、dabigatran、aliskiren)，必須密切監測TAGRISSO治療期間，因併用藥物的暴露量增加，導致耐受性改變的表徵。

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 ≥ 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，其暴露量為臨床建議劑量每日一次 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，當暴露量為臨床建議劑量每日一次 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（約為臨床建議劑量每日一次 80 mg 時 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

14.1 先前未曾治療的 EGFR 突變陽性轉移性非小細胞肺癌

在一個隨機分配、多中心、雙盲、活性藥物對照的試驗中（FLAURA [NCT02296125]），評估了 TAGRISSO 的療效，收錄罹患 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變陽性轉移性 NSCLC，先前未曾接受全身性治療的病人參與試驗。病人必須依據 RECIST 1.1 版評估，有可測量的腫瘤，WHO 體能狀態 0 或 1，且以 cobas® EGFR 突變檢測前哨性確認腫瘤為 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變陽性，檢測由中央實驗室或 CLIA 認證或認可的實驗室進行。中樞神經系統（CNS）轉移且完成決定性手術或放射性治療後，神經系統持續穩定兩週以上，不需要類固醇的病人，符合納入條件。若病人有 CNS 病史或疑似 CNS 轉移，納入試驗之前依試驗主持人決定接受評估。

病人隨機分配 (1:1) 每日一次口服 TAGRISSO 80 mg 或 gefitinib 250 mg 或 erlotinib 150 mg，直到病情惡化或無法耐受毒性為止。隨機分配時，依 EGFR 突變類別（EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變）及族裔（亞裔及非亞裔）分層。分配至對照組的病人，若疾病惡化時腫瘤檢測出 EGFR T790 突變陽性，可改用 TAGRISSO。主要療效結果測量為試驗主持人評估的無惡化存活期（PFS）。其他療效結果測量包括整體存活期（OS）、整體治療反應率（ORR）。

總計 556 名病人隨機分配至 TAGRISSO (n=279) 或對照組 (gefitinib n=183；erlotinib n=94)。年齡中位數 64 歲（範圍 26-93 歲）；54% 為 65 歲以下；63% 為女性；62% 為亞裔，64% 從未吸菸。基準點 WHO 體能狀態為 0（41%）或 1（59%）；5% 為第 IIIb 期，95% 為第 IV 期；7% 曾接受全身性細胞毒性化療作為前導性或輔助治療。至於 EGFR 腫瘤檢測結果，63% 為外顯子 19 缺失，37% 為外顯子 21 L858R；5 名病人（<1%）同時帶有自發性 T790M 突變。90% 的病人由中央實驗室以 cobas EGFR 突變檢測確認 EGFR 突變狀態。在最終數據的截止點，隨機分配至 TAGRISSO 組和依試驗主持人選擇 erlotinib 或 gefitinib 組的病人中，分別有 133 位（47.7%）和 180 位（65.0%）接受至少一次後續的治療，依試驗主持人選擇 erlotinib 或 gefitinib 組接受後續治療的 180 位病人中，有 85 位（47.2%）病人使用 TAGRISSO 作為第一次後續治療的藥物。

FLAURA 試驗中隨機分配至 TAGRISSO 的病人，PFS 相較於 erlotinib 組或 gefitinib 組，達到統計上顯著的改善（見表 6 和圖 1）。整體存活期的最終分析顯示，病人隨機分配至 TAGRISSO 組相較於 erlotinib 或 gefitinib 組，整體存活期達到統計上顯著的改善（見表 6 和圖 2）。

表 6 FLAURA 試驗依試驗主持人評估的療效結果

療效參數	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI (gefitinib 或 erlotinib) (N=277)
無惡化存活期 (PFS)		
PFS 事件 (%)	136 (49)	206 (74)
疾病惡化 (%)	125 (45)	192 (69)
死亡 ^a (%)	11 (4)	14 (5)
PFS 中位數 (月) (95% CI)	18.9 (15.2 , 21.4)	10.2 (9.6 , 11.1)
風險比 (95% CI) ^{b, c}	0.46 (0.37 , 0.57)	
P 值 ^{b, d}	P < 0.0001	
整體存活期 (OS)		
死亡數 (58%成熟度)	155 (56)	166 (60)
OS 中位數 (月) (95%信賴區間)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
HR (95%信賴區間)	0.799 (0.641, 0.997)	
p 值	P=0.0462	
整體治療反應率 (ORR) ^e		
ORR , % (95% CI) ^b	77 (71 , 82)	69 (63 , 74)
完全反應 , %	2%	1%
部分反應 , %	75%	68%
治療反應持續時間 (DoR) ^e		
中位數 , 月 (95% CI)	17.6 (13.8 , 22.0)	9.6 (8.3 , 11.1)

^a 沒有放射學影像的病況惡化記錄

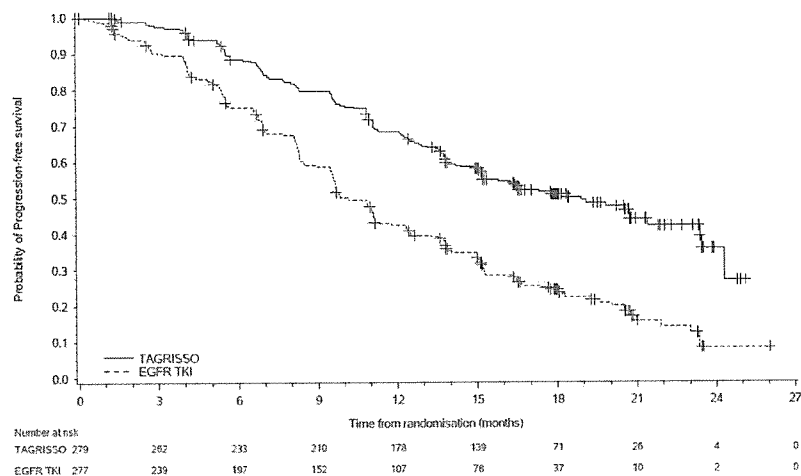
^b 依族裔（亞裔、非亞裔）及突變狀態（Ex19del、L858R）分層

^c Pike 估計量

^d 分層對數秩檢定

^e 確認的治療反應

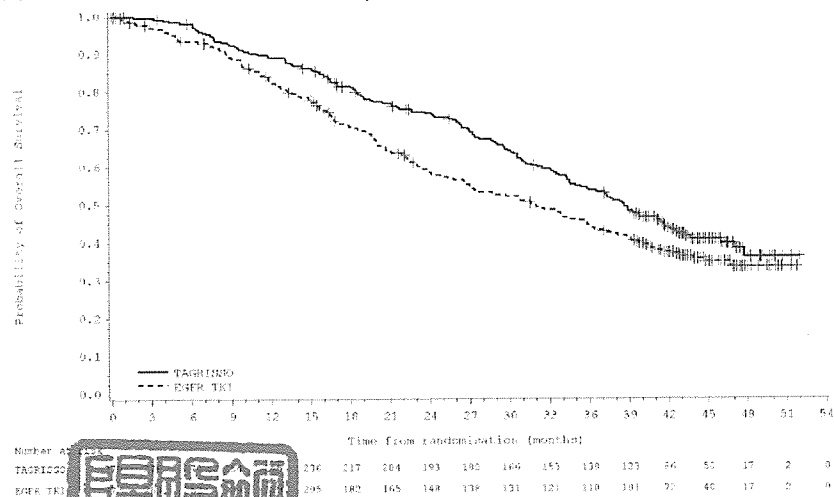
圖 1 FLAURA 試驗中試驗主持人評估之 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線



+ Censored patients.
The values at the base of the figure indicate number of subjects at risk.

在一項盲性獨立中央審查的 PFS 輔助分析中，TAGRISSO 治療組 PFS 中位數為 17.7 個月，EGFR TKI 對照組為 9.7 個月 (HR=0.45; 95% CI: 0.36, 0.57)。

圖 2 FLAURA 試驗中整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



在 566 名病人中，有 200 人 (36%) 的基準點腦部掃描結果經 BICR 評估，包括 TAGRISSO 治療組 106 人，試驗主持人選擇的 EGFR TKI 組為 94 人。依 RECIST 1.1 版，200 名病人中有 41 人具有可測量

的 CNS 病灶。BICR 針對基準點有可測量 CNS 病灶的病人子群體，依事前定義的 CNS ORR、DoR 進行探索性分析，結果如表 7 所示。

表 7 FLAURA 試驗基準點有可測量 CNS 病灶的病人中，依據 BICR 評估的 CNS ORR 和 DoR

	TAGRISSO N=22	EGFR TKI (gefitinib 或 erlotinib) N=19
CNS 腫瘤治療反應評估^{a,b}		
CNS ORR, % (95% CI)	77% (55, 92)	63% (38, 84)
完全反應	18%	0%
CNS 治療反應持續時間^c		
治療反應人數	17	12
治療反應時間 ≥6 個月	88%	50%
治療反應時間 ≥12 個月	47%	33%

^a 依 RECIST 1.1 版。

^b 依據確認的治療反應。

^c 僅依據有治療反應的病人；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。

14.2 曾接受治療之 EGFR T790M 突變之轉移性非小細胞肺癌

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) 時惡化的病人 (AURA3 試驗)。所有病人隨機分配前，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 名病人按 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 治療組的病人接受每日一次口服 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病人不再有助益。化療組病人在每 21 天療程的第 1 天接受 pemetrexed 500 mg/m² 加上 carboplatin AUC5，或 pemetrexed 500 mg/m² 加上 cisplatin 75 mg/m²，最多 6 個療程。4 個療程的含鉑化療之後，疾病未惡化的病人可繼續接受 pemetrexed 維持治療 (每 21 天療程的第 1 天，pemetrexed 500 mg/m²)。

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整體治療反應率 (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病人，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（範圍：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% 的病人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% 的病人有轉移性骨骼病灶。

AURA3 試驗中隨機分配至 TAGRISSO 的病人，PFS 相較於化療組達到統計顯著的改善（參見表 8 及圖 3）。截至 PFS 分析時，整體存活資料尚不完整。

表 8 AURA3 試驗中試驗主持人評估的療效結果

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 ^a	11 (4)	6 (4)
PFS 中位數 (月) (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
風險比 (95% CI) ^{b, c}	0.30 (0.23,0.41)	
P 值 ^{b, d}	<0.001	
整體治療反應率 ^e		
整體治療反應率	65%	29%
(95% CI)	(59%, 70%)	(21%, 37%)
完全反應	1%	1%
部分反應	63%	27%
P 值 ^{b, f}	<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)

^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。

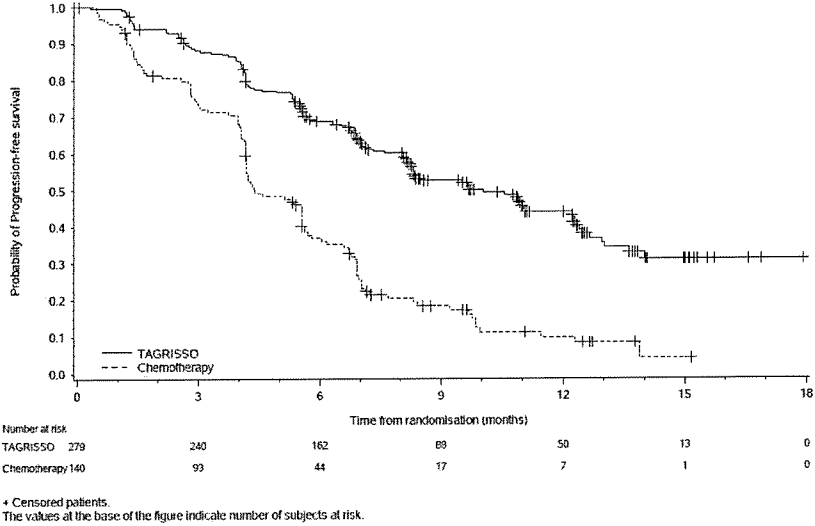
^c Pike 估計量

^d 分層對數秩檢定

^e 已確認

^f 邏輯氏回應分析

圖 3 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 輔助分析中，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)。

在 419 名病人中，有 205 人 (49%) 的基準點腦部掃描結果經 BICR 評估，包括 TAGRISSO 組 134 人 (48%)，化療組 71 人 (51%)。由 BICR 評估基準點腦部掃描，發現有可測量 CNS 病灶的病人子群體 (46/419, 11%)，依據 RECIST 1.1 版評估其 CNS 療效，結果如表 9 所示。

表 9 AURA3 試驗基準點有可測量 CNS 病灶的病人中，依據 BICR 評估的 CNS ORR 及 DoR

	TAGRISSO N=30	化療 N=16
CNS 腫瘤反應評估 ^{a, b}		
CNS ORR, % (95% CI)	57% (37, 75)	25% (7, 52)
完全反應	7%	0%
CNS 治療反應持續時間 ^{b, c}		
達到反應人數	17	4
反應持續時間 ≥ 6 個月	47%	0
反應持續時間 ≥ 9 個月	12%	0

^a 依據 RECIST 1.1 版。

^b 依據已確認的治療反應。

^c 僅依據有治療反應的病人；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。

16 包裝及儲存

儲存於 25°C 以下之鋁箔盒裝內。

17 病人用藥指導資料

間質性肺病 (ILD)/非感染性肺炎(pneumonitis)

告知病人有嚴重或致死 ILD 及非感染性肺炎的風險。告知病人立即聯絡他們的醫師，並通報新的或惡化的呼吸道症狀[參見警語及注意事項(5.1)]。

QTc 間期延長

告知病人可能會引起明顯的 QTc 間期延長症狀，包括頭暈、輕微頭痛和暈倒。告知病人通報這些症狀並告知醫師有關使用任何心臟或血壓的藥物治療[參見警語及注意事項(5.2)]。

心肌病變

告知病人 TAGRISSO 會導致心肌病變。告知病人立即向醫生通報任何心衰竭的徵狀或症狀[參見警語及注意事項(5.3)]。

角膜炎

告知病人如果發生眼部症狀(眼睛感染、流淚、對光敏感、眼睛疼痛、紅眼或視力改變)時立即連絡醫師[參見警語及注意事項(5.4)]。

多形性紅斑和 Stevens-Johnson 症候群

告知病人多形性紅斑和 Stevens-Johnson 症候群之可能徵兆和症狀。建議病人若有目標病變或嚴重水泡或脫皮要立即回診 [參見警語及注意事項(5.5)]。

胚胎-胎兒毒性

告知懷孕婦女或具生育能力之女性有關對胎兒的潛在風險。告知女性在使用 TAGRISSO 期間，如果即將懷孕或可能懷孕時應通知醫師[參見警語及注意事項(5.5)及特殊族群使用(8.1)]。

具生育能力之女性及男性

告知有生育能力的女性在 TAGRISSO 治療期間和末次劑量後 6 週內採取有效避孕措施[參見特殊族群使用 (8.3)]。告知男性在 TAGRISSO 治療期間及末次劑量後 4 個月內採取有效避孕措施[參見特殊族群使用 (8.3)]。

哺乳

告知婦女在接受 TAGRISSO 治療期間和末次劑量後 2 週內應停止哺乳[參見特殊族群使用 (8.2)]。

版本日期：2020年9月 (USPI: 05/2020)

製造廠：AstraZeneca AB

廠址：SE-151 85 Sodertälje, 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

TAGRISSO is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.