

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Osimertinib..... 40 mg

(sous forme de mésylate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tagrisso est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et présentant un score ECOG 0 ou 1».

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé (dans des échantillons tumoraux pour le traitement adjuvant) en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour.

Les patients en situation adjuvante doivent être traités jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.

En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure.

Adaptations posologiques

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour.

Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO

Organe cible	Effet indésirable^a	Modification de la dose
<i>Poumons</i>	Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire	Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique 4.4)
<i>Cœur</i>	Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts	Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg)
	Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
<i>Autres</i>	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines
	Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines	Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg)
	Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO

^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0.

ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

Populations particulières

Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

D'après des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [clairance de la créatinine (CLCr) inférieure à 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault], ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché.

Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté.

Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Évaluation du statut mutationnel EGFR

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée comme traitement adjuvant après résection tumorale complète chez des patients atteints d'un CBNPC, il est important que le statut mutationnel EGFR positif (délétions au niveau de l'exon 19 (Ex19del) ou substitutions L858R au niveau de l'exon 21 (L858R)) indique l'éligibilité au traitement. Un test validé doit être réalisé dans un laboratoire clinique en utilisant l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu obtenu par biopsie ou chirurgie.

Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)

Des cas de Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID) ou d'effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (p. ex. pneumopathie inflammatoire) sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été observés chez des patients traités par TAGRISSO dans les études cliniques. La plupart des cas se sont améliorés ou se sont résolus avec l'interruption du traitement. Les patients présentant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse, de pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse, de pneumopathie radique ayant nécessité un traitement par corticoïdes, ou tout signe de pneumopathie interstitielle diffuse cliniquement active ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 4.8).

Des pneumopathies interstitielles diffuses ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (p. ex. pneumopathie inflammatoire) ont été rapportés chez 3,7 % et ont été d'issue fatale chez 0,3 % (n = 5) des 1 479 patients ayant reçu TAGRISSO dans les études ADAURA, FLAURA et AURA. L'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,94 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,6 % chez les patients d'origine ethnique asiatique et de 2,5 % chez les patients non-asiatiques (voir rubrique 4.8).

Une évaluation attentive de tous les patients avec un début aigu et/ ou une aggravation inexplicite des symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) doit être effectuée pour exclure une pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, TAGRISSO doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié si nécessaire. La réintroduction de TAGRISSO doit être envisagée pour chaque patient uniquement après une évaluation minutieuse des bénéfices attendus au regard des risques encourus.

Syndrome de Stevens-Johnson

De rares cas de syndromes de Stevens-Johnson (SJS) liés à un traitement par TAGRISSO ont été rapportés. Toute initiation de traitement devra être précédée par une sensibilisation des patients aux signes et symptômes du SJS. Si des signes ou symptômes suggérant un SJS apparaissent, TAGRISSO doit être interrompu ou arrêté immédiatement.

Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc survient chez les patients traités par TAGRISSO. L'allongement de l'intervalle QTc peut conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (p. ex. torsade de pointes) ou de mort subite. Aucun événement arythmique n'a été rapporté dans les études ADAURA, FLAURA ou AURA (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, telles que mesurées par un électrocardiogramme (ECG) de repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms), ont été exclus de ces études (voir rubrique 4.8).

Si possible, l'utilisation d'osimertinib chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital doit être évitée. Une surveillance périodique par électrocardiogrammes (ECGs) et par un dosage des électrolytes doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies du bilan électrolytique, ou chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant un intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECGs distincts jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement par TAGRISSO à une dose réduite, comme indiqué dans le Tableau 1. L'osimertinib doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc conjointement avec l'un des éléments suivants : torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie grave.

Modifications de la contractilité cardiaque

Lors des essais cliniques, une diminution de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) de 10 % ou plus aboutissant à une FEVG inférieure à 50 % est survenue chez 3,2 % (40/1 233) des patients traités avec TAGRISSO pour lesquels une valeur de référence et au moins une évaluation de suivi de la FEVG étaient disponibles. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux avec des maladies pouvant affecter la FEVG, une surveillance cardiaque, incluant une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement, devrait être envisagée. Chez les patients développant des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque incluant une évaluation de la FEVG devrait être envisagée. Dans une étude contrôlée *versus* placebo (ADAURA), 1,6 % (5/312) des patients traités par TAGRISSO et 1,5 % (5/331) des patients recevant le placebo ont présenté une diminution de la FEVG supérieure ou égale à 10 % aboutissant à une FEVG inférieure à 50 %.

Kératite

Une kératite a été rapportée chez 0,7 % (n = 10) des 1 479 patients traités par TAGRISSO dans les études ADAURA, FLAURA et AURA. Les patients présentant des signes et symptômes aigus ou s'aggravant suggérant une kératite tels que : inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou œil rouge, devraient être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

Age et poids

Les patients âgés (>65 ans) ou les patients de faible poids (< 50 kg) peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des effets indésirables de grade 3 ou plus. Une surveillance étroite est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient < de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 40 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'exposition à l'osimertinib. L'osimertinib peut augmenter l'exposition aux substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine-P (P-gp).

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'osimertinib

Les études *in vitro* ont montré que la phase I du métabolisme de l'osimertinib se fait principalement via le CYP3A4 et le CYP3A5. Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l'administration concomitante avec 200 mg d'itraconazole deux fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'osimertinib (aire sous la courbe (ASC) augmentée de 24 % et C_{max} réduite de 20 %). Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs du CYP3A4 affectent l'exposition à l'osimertinib. D'autres enzymes catalysantes n'ont pas été identifiées.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'osimertinib

Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l'ASC à l'état d'équilibre de l'osimertinib a été réduite de 78 % lorsque ce médicament était co-administré avec de la rifampicine (600 mg par jour pendant 21 jours). De même, l'exposition au métabolite AZ5104 a diminué de 82 % pour l'ASC et de 78 % pour la C_{max} . Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) avec TAGRISSO. Les inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. bosentan, efavirenz, étravirine, modafinil) peuvent également diminuer l'exposition à l'osimertinib et doivent être utilisés avec précaution, ou évités si possible. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour recommander une adaptation posologique de TAGRISSO. L'utilisation concomitante avec le millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Effet des substances actives diminuant l'acidité gastrique sur l'osimertinib

Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante d'oméprazole n'a pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'osimertinib. Des agents modificateurs du pH gastrique peuvent être utilisés de façon concomitante avec TAGRISSO sans aucune restriction.

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par TAGRISSO

D'après les études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif des transporteurs BCRP.

Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante de TAGRISSO avec de la rosuvastatine (substrat sensible de la BCRP) a augmenté l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine respectivement de 35 % et 72 %. Les patients prenant de façon concomitante des médicaments dont le métabolisme est dépendant de la BCRP et ayant un index thérapeutique étroit doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes de modification de la tolérance du médicament concomitant en raison de l'augmentation de l'exposition lorsqu'ils sont traités par TAGRISSO (voir rubrique 5.2).

Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante de TAGRISSO avec de la simvastatine (substrat sensible du CYP3A4) a réduit l'ASC et la C_{max} de la simvastatine respectivement de 9 % et de 23 %. Ces modifications sont faibles et il est peu probable qu'elles soient cliniquement significatives. Les interactions pharmacocinétiques cliniques avec les substrats du CYP3A4 sont peu probables. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.

Dans une étude clinique d'interaction du récepteur au Pregnane X (Pregnane X Receptor – PXR), la co-administration de TAGRISSO avec de la fexofénadine (substrat du P-gp) a augmenté l'ASC et la C_{max} de la fexofénadine respectivement de 56 % (IC 90 % 35 ; 79) et de 76% (IC 90 % 49 ; 108) après une dose unique et respectivement de 27 % (IC 90 % 11 ; 46) et 25 % (IC 90 % 6 ; 48) à l'état d'équilibre. Chez les patients prenant des traitements concomitants susceptibles d'agir sur la P-gp et à marge thérapeutique étroite (ex. digoxine, dabigatran, aliskiren), une surveillance étroite des signes

de modification de la tolérance résultants d'une augmentation de l'exposition au traitement concomitant pendant un traitement par TAGRISSO doit être mise en place (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse pendant le traitement par TAGRISSO. Les patients doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et 4 mois après l'arrêt du traitement pour les hommes. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'osimertinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (embryolétalité, diminution de la croissance foétale, et mort néonatale, voir rubrique 5.3). D'après son mécanisme d'action et les données précliniques, l'osimertinib peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. TAGRISSO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'osimertinib.

Allaitement

Le passage de l'osimertinib ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'osimertinib ou de ses métabolites dans le lait chez l'animal. Cependant, l'osimertinib et ses métabolites ont été détectés chez les jeunes animaux allaités ainsi que des effets indésirables sur leur croissance et leur survie (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TAGRISSO.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet de TAGRISSO sur la fertilité humaine. Les résultats des études chez l'animal ont montré que l'osimertinib avait des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles et qu'il pouvait altérer la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TAGRISSO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1 479 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans trois études randomisées de Phase 3 (ADAURA, adjuvant, FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURAex et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 5.1). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (47 %), les rashs (45 %), le périonyxis (33 %), la sécheresse de la peau (32 %) et la stomatite (24 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 8,5 % et 0,1 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 3,2 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,6 % des patients.

Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1 479 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1.

Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études ADAURA, FLAURA et AURA^a

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) ^b selon la convention CIOMS	Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE ^b
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Fréquent (5,3 %)	0
	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c	Fréquent (3,7 %) ^d	1,1 %
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent (47 %)	1,4 %
	Stomatite ^e	Très fréquent (24 %)	0,5 %
Affections oculaires	Kératite ^f	Peu fréquent (0,7 %)	0,1 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^g	Très fréquent (45 %)	0,7 %
	Sécheresse de la peau ^h	Très fréquent (32 %)	0,1 %
	Périonyxis ⁱ	Très fréquent (33 %)	0,4 %
	Prurit ^j	Très fréquent (17 %)	0,1 %
	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquent (1,7 %)	0
	Alopécie	Fréquent (4,6 %)	0
	Erythème polymorphe ^k	Peu fréquent (0,3 %)	0 %
	Syndrome de Stevens-Johnson ^l	Rare (0,02 %)	
Investigations	Allongement de l'intervalle QTc ^m	Peu fréquent (0,8 %)	
Conclusions basées sur les résultats des	Diminution du nombre de plaquettes ⁿ	Très fréquent (53 %)	1,2 %

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) ^b selon la convention CIOMS	Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE ^b
tests présentés comme des changements de grade CTCAE)	Diminution du nombre de leucocytes ⁿ	Très fréquent (65 %)	1,2 %
	Diminution du nombre de lymphocytes ⁿ	Très fréquent (62 %)	6,1 %
	Diminution du nombre de neutrophiles ⁿ	Très fréquent (33 %)	3,2 %
	Augmentation de la créatininémie ⁿ	Fréquent (9,4 %)	0

^a Il s'agit de données poolées des études ADAURA, FLAURA et AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés.

^b Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0.

^c Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire.

^d 5 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés.

^e Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : stomatite, ulcération buccale.

^f Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen.

^g Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les EI de type rash : rash, rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, rash folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érosion cutanée, pustule.

^h Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma, xérodermie.

ⁱ Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, infection du lit unguéal, coloration anormale des ongles, pigmentation des ongles, anomalies au niveau des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis.

^j Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières.

^k Cinq des 1 479 patients inclus dans les études ADAURA, AURA et FLAURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (n = 3578).

^l Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études ADAURA, FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N=5057)

^m Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF >500 ms.

ⁿ Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,9 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,6 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,5 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 84 jours (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QTc

Sur les 1 479 patients des études ADAURA, FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,8 % des patients (n = 12) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,1 % des patients (n = 46) ont

présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études ADAURA, FLAURA et AURA (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Effets gastro-intestinaux

Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 47 % des patients parmi lesquels 38 % étaient des événements de grade 1, 7,9 % de grade 2 et 1,4 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,3 % des patients et une interruption du traitement chez 2,0 %. Quatre événements (0,3 %) ont conduit à un arrêt. Dans ADAURA, FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours, 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 11 jours, 19 jours et 6 jours, respectivement.

Événements hématologiques

Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement.

Personnes âgées

Dans ADAURA, FLAURA et AURA3 (N = 1 479), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 12 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (14,3 % *versus* 8,4 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (10,7 % *versus* 7,6 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

Poids faible

Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (46 % *versus* 31 %) et d'allongement du QTc (12 % *versus* 5 %) que les patients avec un poids plus important (≥50 kg).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Dans les essais cliniques TAGRISSO, un nombre limité de patients a été traité par des doses quotidiennes allant jusqu'à 240 mg sans toxicité dose-limitante. Dans ces études, les patients traités par TAGRISSO à raison de 160 mg et 240 mg par jour ont présenté une augmentation de la fréquence et de la sévérité d'un certain nombre d'EI typiquement induits par les traitements ITK ciblant l'EGFR (principalement diarrhée et rash) par rapport aux patients ayant reçu la dose de 80 mg. Les données sont limitées concernant les surdosages accidentels chez l'Homme. Tous les cas étaient des incidents isolés, des patients ayant pris par erreur une dose quotidienne supplémentaire de TAGRISSO, sans aucune conséquence clinique résultante.

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en TAGRISSO. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par TAGRISSO doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être initié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01XE35.

Mécanisme d'action

L'osimertinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK). C'est un inhibiteur irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) porteurs de la mutation activatrice (EGFRm) et de la mutation de résistance aux ITK T790M.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont démontré que l'osimertinib a une activité inhibitrice puissante vis-à-vis de l'EGFR sur un large spectre de lignées cellulaires cliniquement pertinentes de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) présentant des mutations EGFRm et T790M (CI₅₀ apparentes de 6 nM à 54 nM ciblant l'EGFR phosphorylé). Cela conduit à l'inhibition de la croissance cellulaire, tout en montrant une activité significativement moindre contre l'EGFR dans les lignées cellulaires de type sauvage (CI₅₀ apparentes de 480 nM à 1,8 µM ciblant l'EGFR phosphorylé). *In vivo*, l'administration orale d'osimertinib a conduit à une réduction de la taille tumorale dans des modèles de xénogreffes de CBNPC présentant des mutations EGFRm et T790M et dans des modèles de cancer du poumon de souris transgéniques.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc par TAGRISSO a été évalué chez 210 patients ayant reçu de l'osimertinib à raison de 80 mg par jour dans l'étude AURA2. Des ECG consécutifs ont été réalisés après une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet de l'osimertinib sur les intervalles QTc. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique a prédit un allongement de 14 ms de l'intervalle QTc lié au médicament à la dose de 80 mg, avec une limite supérieure de 16 ms (IC à 90 %).

Efficacité et sécurité clinique

Traitement adjuvant du CBNPC avec mutation EGFR, avec ou sans chimiothérapie adjuvante antérieure – ADAURA

L'efficacité et la sécurité de TAGRISSO dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR (Ex19del ou L858R) ayant fait l'objet d'une résection tumorale complète, avec ou sans chimiothérapie adjuvante antérieure, ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (ADAURA).

Les patients atteints de tumeurs opérables (à l'exception du stade IA) devaient être porteurs de mutations EGFR (Ex19del ou L858R), identifiées par le test de mutation EGFR cobas réalisé de manière prospective dans un laboratoire central sur un échantillon de biopsie ou de chirurgie.

Les patients ont été randomisés suivant un ratio 1:1 pour recevoir TAGRISSO (n = 339, 80 mg par voie orale une fois par jour) ou un placebo (n = 343) après récupération d'une intervention chirurgicale et d'une chimiothérapie adjuvante standard. Les patients ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante ont été randomisés dans les 10 semaines et les patients recevant une chimiothérapie adjuvante dans les 26 semaines suivant la chirurgie. La randomisation a été stratifiée en fonction du type de mutation EGFR (Ex19del ou L858R), de l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) et du stade déterminé sur la base d'une ponction-biopsie transpariétale (pTNM) (IB ou II ou IIIA) selon l'AJCC 7^e édition. Le traitement a été administré jusqu'à récurrence de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou pendant 3 ans.

Le critère principal d'efficacité était la survie sans maladie (SSM) telle qu'évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires d'efficacité incluaient le taux de SSM, la survie globale (SG), le taux de SG et le délai de détérioration de la qualité de vie liée à la santé (*health-related quality of life*, HRQoL) SF-36.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population globale de l'étude étaient : âge médian 63 ans (min-max : 30-86 ans), ≥ 75 ans (11 %), femmes (70 %), asiatiques (64 %), n'ayant jamais fumé (72 %), indice de performance de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 (64 %) ou 1 (36 %), stade IB (31 %), stade II (34 %) et stade IIIA (35 %). Concernant le statut mutationnel EGFR, il y avait 55 % de délétions au niveau de l'exon 19 et 45 % de substitutions L858R au niveau de l'exon 21 ; 9 patients (1 %) étaient également porteurs d'une mutation T790M concomitante *de novo*. La majorité (60 %) des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante avant la randomisation (26 % IB ; 71 % IIA ; 73 % IIB ; 80 % IIIA).

Une analyse de la SSM à la fois pour la population de stade II-IIIa et pour la population globale de l'étude (IB-IIIa) a été conduite. ADAURA a démontré une réduction statistiquement et cliniquement significative du risque de récurrence de la maladie ou de décès chez les patients traités par TAGRISSO *versus* les patients recevant le placebo. Les patients de stade II-IIIa traités par TAGRISSO *versus* placebo ont obtenu une réduction de 83 % du risque de récurrence de la maladie ou de décès (SSM médiane non calculable (NC) avec TAGRISSO et de 19,6 mois avec le placebo (HR = 0,17, IC 99,06 % : 0,11 ; 0,26 ; $p < 0,0001$). La population globale (IB-IIIa) traitée par TAGRISSO *versus* placebo a obtenu une réduction de 80 % du risque de récurrence de la maladie ou de décès (médiane NC et 27,5 mois, respectivement, HR = 0,20, IC 99,12 % : 0,14 ; 0,30 ; $p < 0,0001$).

37 patients ont présenté une récurrence de la maladie sous TAGRISSO. Les sites de récurrence les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : poumon (19 patients) ; ganglions lymphatiques (10 patients) et SNC (5 patients). 157 patients ont présenté une récurrence de la maladie sous placebo. Les sites de récurrence les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : poumon (61 patients) ; ganglions lymphatiques (48 patients) et SNC (34 patients).

Les résultats d'efficacité d'ADAURA tels qu'évalués par l'investigateur sont résumés dans le Tableau 3 et le Tableau 4, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSM chez les patients de stade II-IIIa et dans la population globale (IB-IIIa) est présentée dans la Figure 1 et la Figure 2, respectivement. Les données de survie globale (SG) n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la SSM, toutefois, une tendance numérique préliminaire n'ayant pas atteint la signification statistique en faveur de TAGRISSO a été observée à ce moment-là.

Tableau 3. Résultats d'efficacité chez les patients de stade II-IIIa tels qu'évalués par l'investigateur

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 233)	Placebo (N = 237)
Survie sans maladie		
Nombre d'événements (%)	26 (11,2)	130 (54,9)
Récurrence de la maladie (%)	26 (11,2)	129 (54,4)
Décès (%)	0	1 (0,4)
Médiane, mois (IC 95 %)	NC (38,8 ; NC)	19,6 (16,6 ; 24,5)
HR (IC 99,06 %) ; valeur de p^a	0,17 (0,11 ; 0,26) ; $< 0,0001$	
Taux de SSM à 12 mois (%) (IC 95 %)	97,2 (93,9 ; 98,7)	60,8 (54,1 ; 66,8)
Taux de SSM à 24 mois (%) (IC 95 %)	89,5 (84,0 ; 93,2)	43,6 (36,5 ; 50,6)
Taux de SSM à 36 mois (%) (IC 95 %) ^b	78,3 (64,5 ; 87,3)	27,9 (18,9 ; 37,6)

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable

Les résultats de SSM sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST

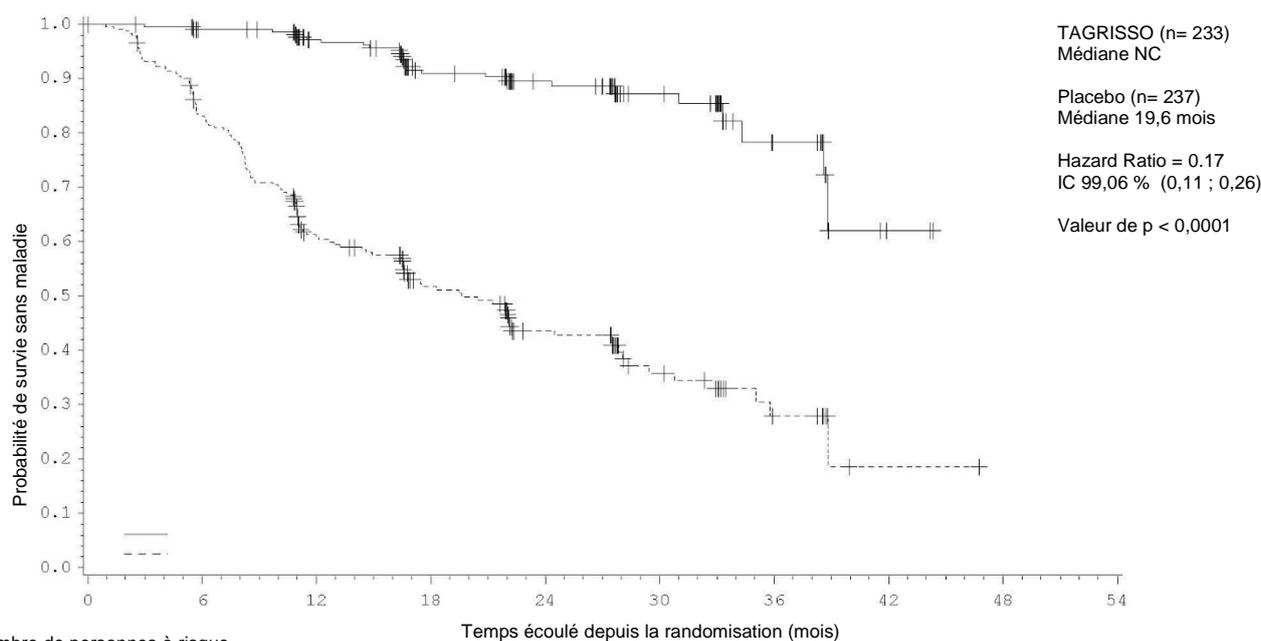
Un HR < 1 favorise TAGRISSO

La durée médiane de suivi pour la SSM était de 22,1 mois pour les patients recevant TAGRISSO et de 14,9 mois pour les patients recevant le placebo.

^a Sur la base d'une analyse intermédiaire (33 % de maturité), une valeur de $p < 0,0094$ était nécessaire pour atteindre la signification statistique.

^b Le nombre de patients à risque à 36 mois était de 18 dans le bras osimertinib et de 9 dans le bras placebo.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de Survie Sans Maladie (patients de stade II-IIIa) telle qu'évaluée par l'investigateur



Nombre de personnes à risque		Temps écoulé depuis la randomisation (mois)									
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0	0

+ Patients censurés.

Les valeurs à la partie inférieure de la figure indiquent le nombre de patients à risque.

NC = non calculable

Tableau 4. Résultats d'efficacité dans la population globale (IB-IIIa) tels qu'évalués par l'investigateur

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 339)	Placebo (N = 343)
Survie sans maladie		
Nombre d'événements (%)	37 (10,9)	159 (46,4)
Récidive de la maladie (%)	37 (10,9)	157 (45,8)
Décès (%)	0	2 (0,6)
Médiane, mois (IC 95 %)	NC (NC ; NC)	27,5 (22,0 ; 35,0)
HR (IC 99,12 %) ; valeur de p ^a	0,20 (0,14 ; 0,30) ; < 0,0001	
Taux de SSM à 12 mois (%) (IC 95 %)	97,4 (94,9 ; 98,7)	68,5 (63,2 ; 73,2)
Taux de SSM à 24 mois (%) (IC 95 %)	89,1 (84,5 ; 92,4)	52,4 (46,4 ; 58,1)
Taux de SSM à 36 mois (%) (IC 95 %) ^b	78,9 (68,7 ; 86,1)	40,0 (32,1 ; 47,8)

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable

Les résultats de SSM sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST

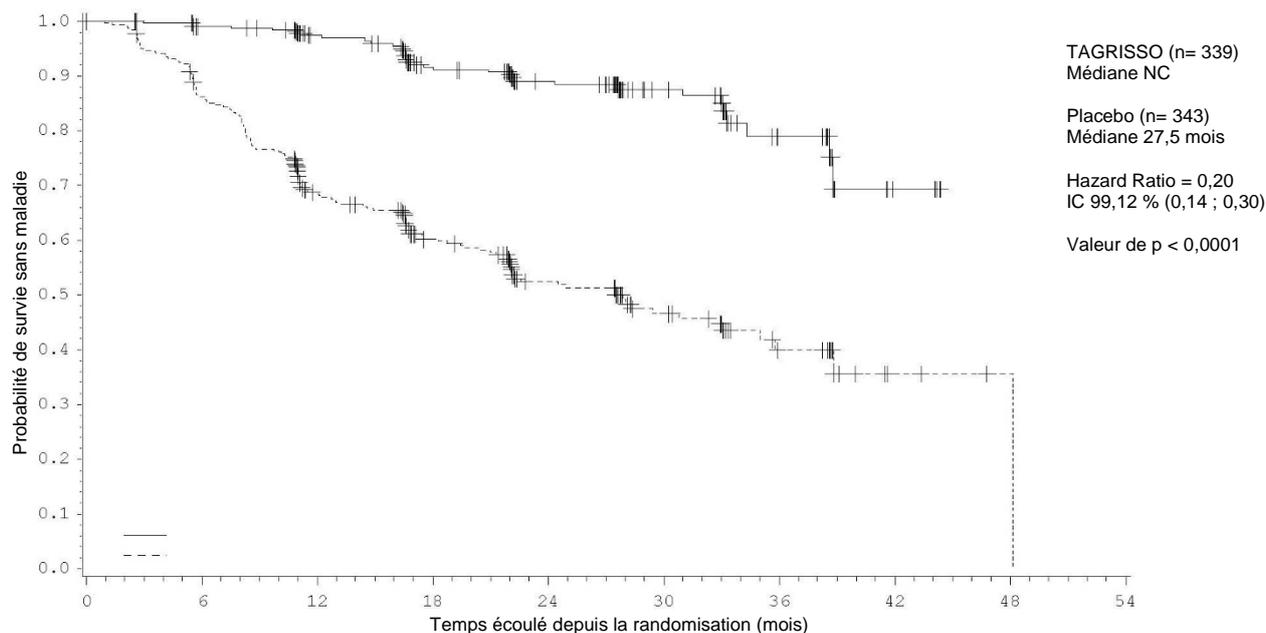
Un HR < 1 favorise TAGRISSO

La durée médiane de suivi pour la SSM était de 22,1 mois pour les patients recevant TAGRISSO et de 16,6 mois pour les patients recevant le placebo.

^a Sur la base d'une analyse intermédiaire (29 % de maturité), une valeur de p < 0,0088 était nécessaire pour atteindre la signification statistique.

^b Le nombre de patients à risque à 36 mois était de 27 dans le bras osimertinib et de 20 dans le bras placebo.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Sans Maladie (population globale) telle qu'évaluée par l'investigateur



Nombre de personnes à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

+ Patients censurés

Les valeurs à la partie inférieure de la figure indiquent le nombre de patients à risque.

NC = non calculable

Le bénéfice en termes de SSM de TAGRISSO par rapport au placebo était cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés, y compris en fonction de l'origine ethnique, de l'âge, du sexe et du type de mutation EGFR (Ex19Del ou L858R).

Une amélioration cliniquement significative dans une analyse exploratoire de la SSM dans le SNC (délai de survenue d'une récurrence dans le SNC ou du décès) pour les patients sous TAGRISSO versus les patients sous placebo a été observée, avec un HR de 0,18 (IC 95 % : 0,10 ; 0,33 ; $p < 0,0001$) pour la population globale, indiquant une réduction de 82 % du risque de récurrence de la maladie dans le SNC ou de décès dans le bras TAGRISSO versus placebo.

Résultats rapportés par les patients

La qualité de vie liée à la santé (*health-related quality of life*, HRQoL) dans ADAURA a été évaluée au moyen questionnaire abrégé (en 36 items) de l'enquête de santé, version 2 (*Health Survey version 2*, SF-36v2). L'enquête SF-36v2 a été réalisée à 12 semaines, 24 semaines, puis toutes les 24 semaines par rapport à la date de la randomisation jusqu'à la fin ou l'arrêt du traitement. Dans l'ensemble, l'HRQoL a été maintenue dans les deux bras, plus de 75 % des patients de la population de stade II-IIIa ne présentant pas de détérioration cliniquement significative de la composante physique du SF-36 ou de décès (75,1 % versus 83,5 % avec TAGRISSO versus placebo) ou de la composante mentale du SF-36 ou de décès (77,7 % versus 78,1 % avec TAGRISSO versus placebo). Une tendance à un temps jusqu'à détérioration (*time to deterioration*, TTD) plus court pour la composante physique du SF-36 ou le décès a été observée dans le bras TAGRISSO (HR = 1,43, IC 95 % : 0,96 ; 2,13), avec un TTD médian qui n'a été atteint dans aucun des deux bras. Il n'y a pas eu de différence du TTD entre les bras pour la composante mentale du SF-36 ou le décès (HR = 0,90, IC 95 % : 0,61 ; 1,33), avec un TTD médian de 39,0 mois (IC 95 % : NC ; NC) dans le bras TAGRISSO et non atteint dans le bras placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TAGRISSO dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'osimertinib ont été caractérisés chez des sujets sains et des patients atteints d'un CBNPC. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance plasmatique apparente de l'osimertinib est de 14,3 L/h, son volume de distribution apparent est de 918 L et sa demi-vie terminale est d'environ 44 heures. L'ASC et la C_{max} ont augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de 20 à 240 mg. L'administration d'osimertinib une fois par jour se traduit par une accumulation d'un facteur 3 environ avec un état d'équilibre atteint après 15 jours. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques (circulantes) se maintiennent dans les limites d'un facteur 1,6 sur l'intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Absorption

Après administration orale de TAGRISSO, les concentrations plasmatiques maximales d'osimertinib ont été atteintes avec un t_{max} médian (min-max) de 6 (3-24) heures, plusieurs pics ayant été observés au cours des 24 premières heures chez certains patients. La biodisponibilité absolue de TAGRISSO est de 70 % (IC à 90 % 67 ; 73). D'après une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients à la dose de 80 mg, l'alimentation n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la biodisponibilité de l'osimertinib (augmentation de l'ASC de 6 % (IC à 90 % -5 ; 19) et diminution de la C_{max} de 7 % (IC à 90 % -19 ; 6)). Chez des volontaires sains ayant pris un comprimé de 80 mg et chez qui le pH gastrique était augmenté par l'administration d'oméprazole pendant 5 jours, l'exposition à l'osimertinib n'a pas été affectée (augmentation de l'ASC et de la C_{max} de 7 % et 2 %, respectivement), avec l'IC à 90 % du taux d'exposition compris dans la limite de 80 à 125 %.

Distribution

Le volume moyen de distribution estimé dans la population à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) de l'osimertinib est de 918 L, indiquant une distribution tissulaire importante. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques de l'osimertinib est de 94,7 % (5,3 % libre). Il a également été démontré que l'osimertinib se lie de manière covalente aux protéines plasmatiques chez le rat et l'être humain, à la sérum-albumine humaine et aux hépatocytes chez le rat et l'être humain.

Biotransformation

Des études *in vitro* indiquent que l'osimertinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. Cependant, avec les données actuelles disponibles, des voies métaboliques alternatives ne peuvent être complètement exclues. D'après des études *in vitro*, 2 métabolites pharmacologiquement actifs (AZ7550 et AZ5104) ont successivement été identifiés dans le plasma d'espèces précliniques et chez l'Homme après l'administration par voie orale d'osimertinib ; l'AZ7550 a montré un profil pharmacologique similaire à celui de TAGRISSO tandis que l'AZ5104 a montré une plus grande activité à la fois sur l'EGFR muté et l'EGFR de type sauvage. Les deux métabolites sont apparus lentement dans le plasma après l'administration de TAGRISSO aux patients, avec un t_{max} médian (min-max) de 24 (4-72) et de 24 (6-72) heures, respectivement. Dans le plasma humain, la forme inchangée d'osimertinib représentait 0,8 %, les 2 métabolites contribuant pour 0,08 % et 0,07 % à la radioactivité totale avec la majorité de la radioactivité étant liée de manière covalente aux protéines plasmatiques. La moyenne géométrique de l'exposition pour l'AZ5104 et l'AZ7550, sur la base de l'ASC, correspondait pour chacun à environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre.

La voie métabolique principale de l'osimertinib était l'oxydation et la désalkylation. Au moins 12 composants ont été observés dans les échantillons urinaires et fécaux humains groupés, avec 5 composants représentant > 1 % de la dose, dont l'osimertinib sous forme inchangée, l'AZ5104 et l'AZ7550, qui représentaient environ 1,9, 6,6 et 2,7 % de la dose tandis qu'un adduit cystéinyle (M21) et un métabolite inconnu (M25) représentaient 1,5 % et 1,9 % de la dose, respectivement.

D'après des études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif des CYP3A4/5 mais pas des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux concentrations cliniquement pertinentes. D'après des études *in vitro*, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes au niveau hépatique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais l'impact clinique est inconnu.

Élimination

Après une dose orale unique de 20 mg, 67,8 % de la dose a été retrouvée dans les fèces (1,2 % sous forme inchangée) tandis que 14,2 % de la dose administrée (0,8 % sous forme inchangée) a été retrouvée dans les urines sur une collection d'échantillons réalisée pendant 84 jours. L'osimertinib sous forme inchangée correspondait à environ 2 % de l'élimination, dont 0,8 % dans les urines et 1,2 % dans les fèces.

Interactions avec les protéines de transport

Des études *in vitro* ont montré que l'osimertinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. *In vitro*, l'osimertinib n'inhibe pas l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, MATE1, OCT2 et la MATE2K aux concentrations cliniquement pertinentes.

Effets de l'osimertinib sur la P-gp et la BCRP

D'après des études *in vitro*, l'osimertinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP, mais il est peu probable que cela entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes de l'osimertinib aux doses cliniques avec des substances actives. D'après des données *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur de la BCRP et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 1367), aucune relation cliniquement significative n'a été identifiée entre l'exposition prévue à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) et l'âge (de 25 à 91 ans), le sexe (65 % de femmes), l'origine ethnique (patients caucasiens, asiatiques, japonais, chinois et non asiatiques-non caucasiens), la ligne de traitement et le statut tabagique des patients (n = 34 fumeurs, n = 419 anciens fumeurs). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le poids corporel était une covariable significative, avec une modification attendue de moins de 20 % de l'ASC_{ss} de l'osimertinib sur un intervalle de poids corporels allant respectivement de 88 kg à 43 kg (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l'ASC_{ss} pour le poids corporel médian de 61 kg. En prenant en considération les valeurs extrêmes du poids corporel, de < 43 kg à > 88 kg, les taux du métabolite AZ5104 allaient de 11,8 % à 9,6 % alors que ceux de l'AZ7550 allaient de 12,8 % à 8,1 %, respectivement. En se basant sur une analyse PK de la population, l'albumine sérique a été identifiée comme une covariable significative avec une modification attendue de l'ASC_{ss} de l'osimertinib <30 % dans l'intervalle d'albumine de 29 à 46 g/L respectivement (quantiles de 95 % à 5 %) en comparaison à l'ASC_{ss} de 39 g/L de l'albumine médiane à l'inclusion. Ces modifications d'exposition dues aux différences de poids corporel ou de l'albumine à l'inclusion ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Insuffisance hépatique

L'osimertinib est éliminé principalement par le foie. Dans un essai clinique, chez des patients présentant différents types de tumeurs solides avancées associés à une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A, score moyen = 5,3 ; n = 7) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B, score moyen = 8,2 ; n = 5) il n'a pas été observé d'augmentation de l'exposition au traitement par rapport à des patients avec une fonction hépatique normale (n=10) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. Le ratio des moyennes géométriques (IC 90 %) de l'ASC et du C_{max} de l'osimertinib étaient de 63,3 % (47,3 ; 84,5) et 51,4 % (36,6 ; 72,3) chez des patients avec une insuffisance hépatique légère et de 68,4 % (49,6 ; 94,2) et 60,7 % (41,6 ; 88,6) chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée ; pour le métabolite AZ5104, l'ASC et le C_{max} étaient de 66,5 % (43,4 ; 101,9) et 66,3 % (45,3 ; 96,9) chez des patients avec une insuffisance hépatique légère et de 50,9 % (31,7 ; 81,6) et 44,0 % (28,9 ; 67,1) chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée, en comparaison avec l'exposition de patients avec une fonction hépatique normale. D'après

l'analyse pharmacocinétique de population, aucune relation n'a été observée entre les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) et l'exposition à l'osimertinib. Le sérum albumine, marqueur de l'insuffisance hépatique, a montré un effet sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Les études cliniques qui ont été conduites ont exclu les patients avec des ASAT ou ALAT > 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN), ou, si cela était dû au cancer sous-jacent, > 5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN. Lors d'une analyse pharmacocinétique sur 134 patients présentant une insuffisance hépatique légère, 8 patients avec une insuffisance hépatique modérée et 1216 patients présentant une fonction hépatique normale, les expositions à l'osimertinib étaient similaires. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Dans un essai clinique, la comparaison des patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr de 15 à moins de 30 mL/min ; n=7) aux patients dont la fonction rénale est normale (CLCr supérieure ou égale à 90 mL/min ; n=8) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO par voie orale a montré une augmentation d'un facteur 1,85 de l'ASC (IC 90 % ; 0,94 ; 3,64) et une augmentation d'un facteur 1,19 de la C_{max} (IC 90 % ; 0,69 ; 2,07). De plus, d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur 593 patients présentant une insuffisance rénale légère (CLCr de 60 à moins de 90 ml/min), 254 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLCr de 30 à moins de 60 ml/min), 5 patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr de 15 à moins de 30 ml/min) et 502 patients présentant une fonction rénale normale (supérieure ou égale à 90 ml/min), les expositions à l'osimertinib étaient similaires. Les patients présentant une CLCr inférieure ou égale à 10 ml/min n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les principaux résultats observés dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien étaient, entre autres, des altérations atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératives au niveau de l'épithélium de la cornée (associé à des transparences et des opacités cornéennes chez les chiens lors de l'examen ophtalmique), du tractus gastro-intestinal (y compris la langue), de la peau et de l'appareil reproducteur chez les mâles et les femelles avec des modifications secondaires de la rate. Ces observations ont été faites à des concentrations plasmatiques inférieures à celles observées chez les patients à la dose thérapeutique de 80 mg. Les anomalies relevées après 1 mois de traitement ont été largement réversibles dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement à l'exception de récupération partielle pour quelques modifications de la cornée.

L'osimertinib a pénétré la barrière hémato-encéphalique intacte du singe cynomolgus (dosage I.V.), du rat et de la souris (administration orale).

Les données non-cliniques indiquent que l'osimertinib et son métabolite (AZ5104) inhibent le canal h-ERG, et un allongement de l'intervalle QTc ne peut être exclu.

Potentiel carcinogène et mutagène

L'osimertinib n'a pas montré de potentiel carcinogène après administration orale à des souris transgéniques Tg rasH2 pendant 26 semaines. L'osimertinib n'a pas entraîné d'altération génétique dans les analyses *in vitro* et *in vivo*.

Toxicité sur la reproduction

Des altérations dégénératives ont été notées au niveau des testicules chez le rat et le chien exposés à l'osimertinib pendant ≥ 1 mois et une réduction de la fertilité des rats mâles après une exposition à l'osimertinib pendant 3 mois a été observée. Ces observations ont été faites aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Les anomalies testiculaires observées après 1 mois de traitement ont été réversibles chez le rat ; cependant, une conclusion définitive sur la réversibilité de ces lésions chez le chien ne peut pas être établie.

D'après les études chez les animaux, la fertilité chez les femelles peut être affectée par le traitement par osimertinib. Dans les études de toxicologie en administration répétée, une incidence accrue d'anœstrus, de dégénérescence du corps jaune dans les ovaires et d'amincissement de l'épithélium vaginal et utérin a été relevée chez des rates exposées à l'osimertinib pendant ≥ 1 mois aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Les anomalies ovariennes observées après 1 mois de traitement ont été réversibles. Dans une étude sur la fertilité chez les rates, l'administration d'osimertinib à 20 mg/kg/jour (environ équivalent à la dose clinique quotidienne recommandée de 80 mg) n'a pas eu d'effets sur le cycle d'ovulation ni sur le nombre de femelles tombant enceintes, mais a causé des morts embryonnaires précoces. Ces résultats ont montré des signes de réversibilité après un mois sans traitement.

Dans une étude modifiée de développement embryo-fœtal chez le rat, l'osimertinib a entraîné une embryolétalité lorsqu'il a été administré à des rates gravides avant l'implantation embryonnaire. Ces effets ont été observés à une dose tolérée par la mère de 20 mg/kg, soit une exposition équivalente à l'exposition à la dose de 80 mg par jour recommandée chez l'Homme (d'après l'ASC totale). L'exposition aux doses de 20 mg/kg et plus pendant l'organogénèse a provoqué une réduction du poids des fœtus mais aucun effet indésirable sur la morphologie externe ou viscérale des fœtus n'a été observé. Quand l'osimertinib a été administré à des rates gravides tout au long de la gestation puis au début de l'allaitement, une exposition à l'osimertinib et à ses métabolites pouvait être démontrée chez les jeunes allaités, une réduction de la survie des jeunes ainsi qu'un ralentissement de leur croissance (aux doses de 20 mg/kg et plus).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E 171)

Polyéthylène glycol 3350

Talc

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer noir (E 172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes perforées unitaires en Al/Al. Boîtes de 30 x 1 comprimés (3 plaquettes).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP : 34009 589 028 1 9 : 30 comprimés pelliculés sous plaquette (A/AI)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.