

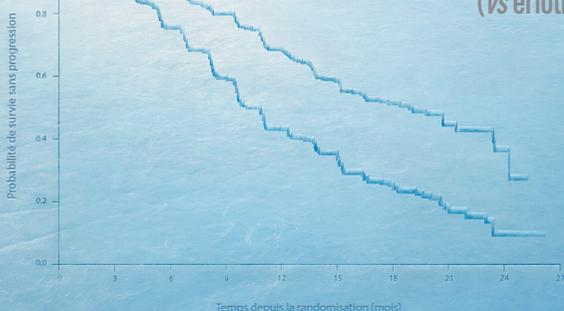
TAGRISSO®, l'option préférentielle de 1^{ère} ligne pour vos patients CBNPC mutés EGFR ⁽⁴⁾



SSP médiane de
18,9 mois vs **10,2 mois**
(15,2 - 21,4) (9,6 - 11,1)

(HR 0,46 ; IC95% : 0,37-0,57 ; p<0,0001)

issue de l'étude FLAURA
(vs erlotinib ou géfitinib) ^(1,2)



TAGRISSO® en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ⁽¹⁾.

Prix 5223,65 € (boîte de 30 comprimés pellicules à 40 mg ou à 80 mg). Remboursement Sécurité Sociale à 100 % et agréé aux collectivités dans cette indication.

TAGRISSO® en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M ⁽¹⁾.

TAGRISSO® est un traitement de 2^{ème} ligne du CBNPC avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (chimiothérapie à base de platine) en termes de survie sans progression ⁽³⁾.

Prix 5223,65 € (boîte de 30 comprimés pellicules à 40 mg ou à 80 mg). Remboursement Sécurité Sociale à 100 % et agréé aux collectivités dans cette indication.



TAGRISSO®
osimertinib

AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DU 20 MARS 2020⁽⁴⁾

Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée, l'osimertinib constitue l'option préférentielle de première ligne en raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au géfitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable.

La Commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou mutation L858R sur l'exon 21 (notamment la mutation T790M pour laquelle l'osimertinib dispose d'une AMM et d'un avis de la Commission spécifique) n'ont pas été évalués dans l'étude FLAURA.

Les mutations des exons 19 ou 21 représentent les mutations majoritaires de l'EGFR (85%).

Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'osimertinib par rapport aux ITK anti-EGFR erlotinib ou géfitinib en termes de :
 - survie sans progression évaluée par l'investigateur (médiane de survie de 18,9 mois dans le groupe osimertinib vs 10,2 mois dans le groupe comparateur ; HR=0,46 ; IC95% [0,37 ; 0,57], $p < 0,0001$) et,
 - de survie globale (médiane de survie de 38,6 mois dans le groupe osimertinib vs 31,8 mois dans le groupe comparateur ; HR=0,799 ; IC95,05% [0,64 ; 0,99], $p=0,0462$),
- la tolérance acceptable de l'osimertinib par rapport aux ITK anti-EGFR erlotinib ou géfitinib,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

la Commission considère que TAGRISSO (osimertinib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux ITK anti-EGFR TARCEVA (erlotinib) et IRESSA (géfitinib), dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.

RÉFÉRENTIELS AuRA 2020 – CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES ⁽⁵⁾

Cancers de stades avancés avec mutation activatrice de l'EGFR

Le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur une thérapie ciblée orale :

- Osimertinib 80 mg/j est à privilégier dans cette indication malgré l'absence de remboursement dans cette indication lors de la rédaction de ce document.

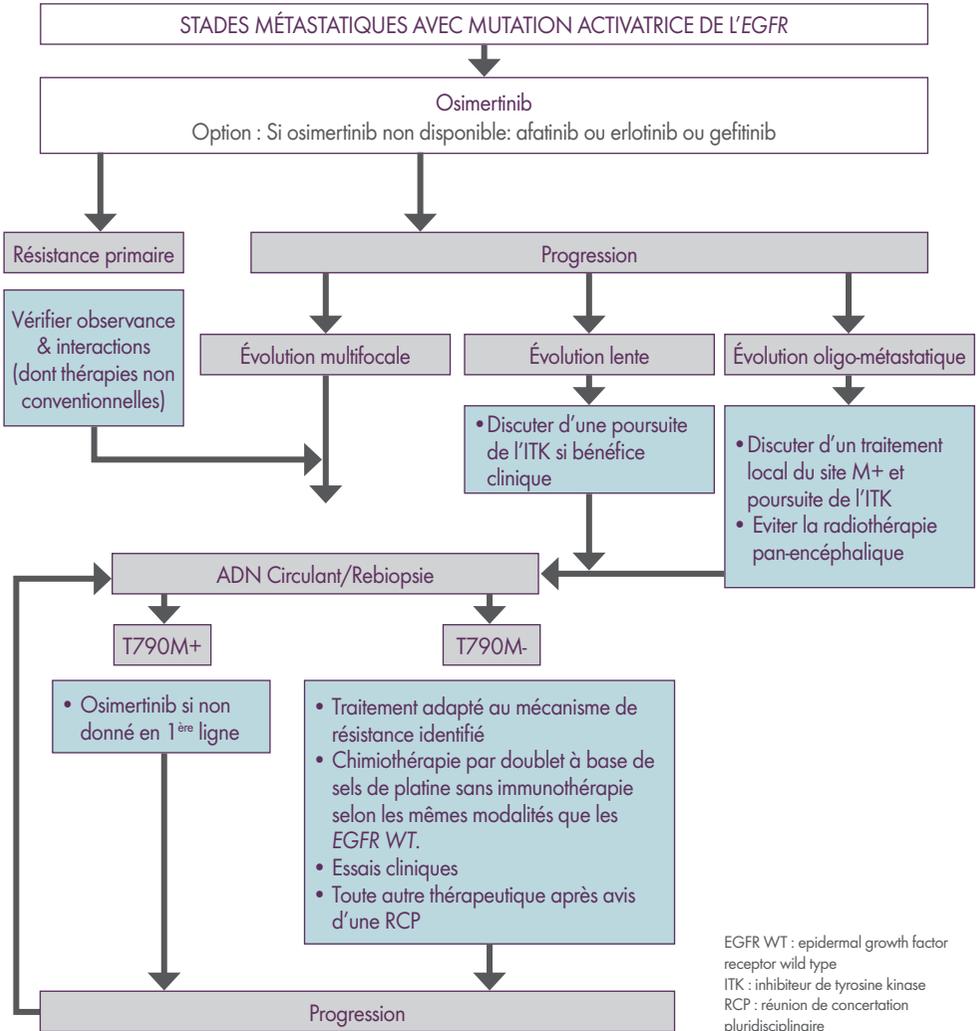
En cas de progression sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.

- En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de re-biopsier (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance.
- Le traitement recommandé en cas de mutation EGFR T790M documentée à la progression chez un patient sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est l'osimertinib 80 mg/j.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, sans mutation T790M, ou sous osimertinib, une chimiothérapie à base de sels de platine (mais sans immunothérapie), en l'absence de contre-indication, doit être utilisée quel que soit le statut PDL1 et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

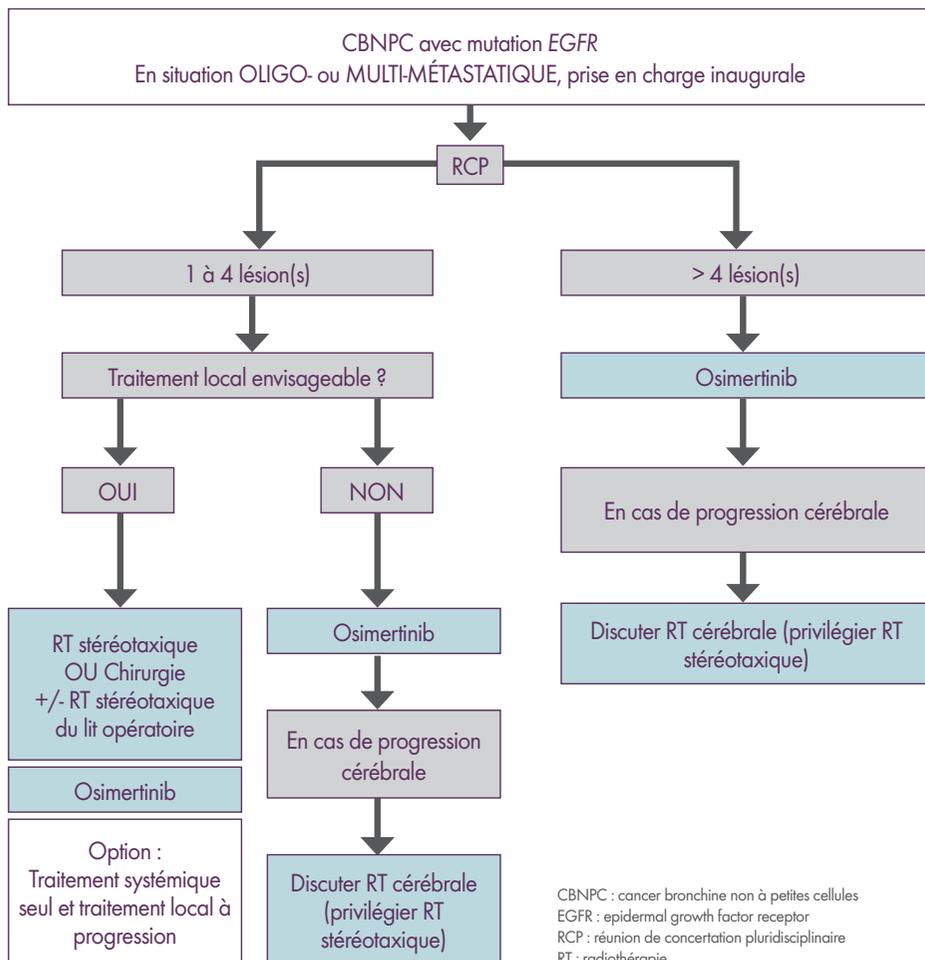
RÉFÉRENTIELS AuRA 2020 – CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

Arbre décisionnel pour les cancers de stade métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR ⁽⁵⁾



RÉFÉRENTIELS AuRA 2020 – CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

Arbre décisionnel pour la prise en charge des métastases cérébrales
chez les patients présentant un CBNPC avec mutation EGFR en situation
oligo- ou multi-métastatique (prise en charge inaugurale) ⁽⁶⁾

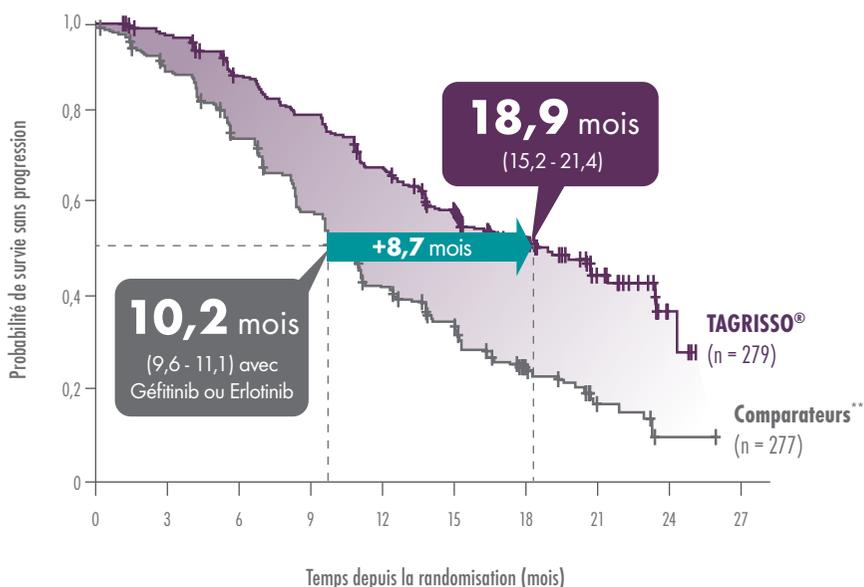


TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - CRITÈRE PRINCIPAL DE L'ÉTUDE FLAURA

BÉNÉFICE EN TERMES DE SURVIE SANS PROGRESSION

Survie sans progression (SSP) selon les investigateurs (population totale de l'étude)* (2,7)

Data cutoff : 12 juin 2017 - Maturité : 62 %



Nb de patients à risque

TAGRISSO® (n = 279)	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
Traitement de référence	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

	SSP médiane mois (IC 95 %)	Nombre d'événements, n (%)	HR (IC 95 %)
TAGRISSO® (n = 279)	18,9 (15,2 – 21,4)	136 (49)	0,46 (0,37 – 0,57) p < 0,0001 (11)
Comparateurs** (n = 277)	10,2 (9,6 – 11,1)	206 (74)	



Une médiane de SSP significativement allongée chez les patients traités par TAGRISSO® vs Comparateurs

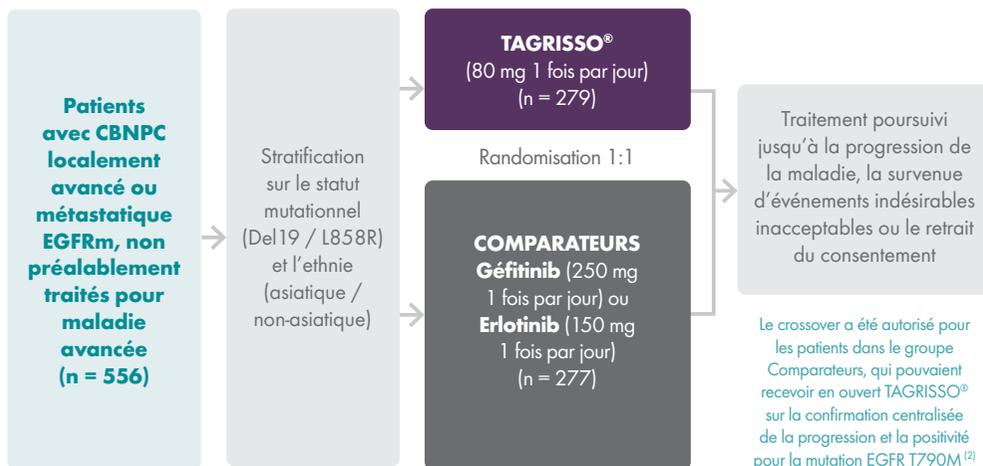
* Selon les critères RECIST v1.1

** Gefitinib ou Erlotinib

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - DESIGN DE L'ÉTUDE FLAURA

MÉTHODOLOGIE ROBUSTE

Étude de phase III, en double aveugle vs comparateurs actifs (Géfitinib ou Erlotinib)⁽²⁾



Critère principal d'évaluation

- Survie sans progression selon l'investigateur (selon les critères RECIST v1.1)

Critères secondaires d'évaluation

- Survie globale
- Durée de réponse
- Réponse tumorale
- Taux de réponse objective
- Taux de contrôle de la maladie
- Tolérance

Principaux critères d'inclusion

Patients :

- Patients EGFRm avec cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique
- N'ayant pas reçu de traitement antérieur pour maladie avancée, et éligibles à recevoir en première ligne un traitement par le géfitinib ou l'erlotinib
- Avec confirmation locale ou centralisée de la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR : del19 ou p.Leu858Arg (L858R), seule ou co-occurrence avec d'autres mutations de l'EGFR

Les patients avec des métastases cérébrales, stables neurologiquement, étaient éligibles pour participer à l'étude. Tout traitement définitif antérieur ou toute corticothérapie devait être terminé au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement à l'étude.

Les patients présentant notamment des risques de prolongation du QTc ou des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse ont été exclus de l'étude.



FLAURA, une étude à la méthodologie robuste*

* Se référer à la méthodologie complète de l'étude dans la publication de la référence bibliographique⁽²⁾

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ⁽²⁾

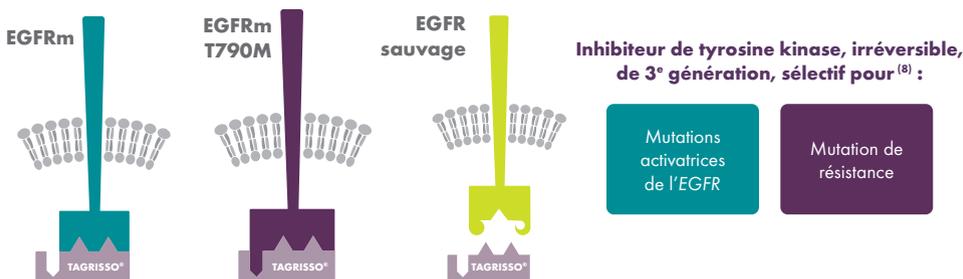
	TAGRISSO® (n = 279)	Comparateurs* (n = 277)
Âge median, ans (intervalle)	64 [26-85]	64 [35-93]
Homme, n (%)	101 (36)	105 (38)
Ethnie, n (%)*		
Caucasien	101 (36)	100 (36)
Asiatique	174 (62)	173 (62)
Autres	4 (1)	4 (1)
Antécédent de tabagisme, n (%)		
Jamais	182 (65)	175 (63)
Actuel	8 (3)	9 (3)
Ancien	89 (32)	93 (34)
Performance status OMS, n (%)**		
0	112 (40)	116 (42)
1	167 (60)	160 (58)
Donnée manquante	0	1 (< 1)
Type histologique, n (%)		
Adénocarcinome	275 (99)	272 (98)
Autres***	4 (1)	5 (2)

	TAGRISSO® (n = 279)	Comparateurs* (n = 277)
Classification de la maladie générale, n (%)		
Métastatique	264 (95)	262 (95)
Localement avancée	14 (5)	15 (5)
Donnée manquante	1 (< 1)	0
Métastases, n (%)		
Viscérales [§]	94 (34)	103 (37)
Cérébrales [§]	53 (19)	63 (23)
Mutation de l'EGFR à la randomisation, n (%)		
Del19	175 (63)	174 (63)
L858R	104 (37)	103 (37)
Mutation de l'EGFR par test centralisé, n (%)^{§§}		
Del19	158 (57)	155 (56)
L858R	97 (35)	90 (32)
Pas de mutation détectée, test invalide, ou échantillon absent ou inadéquat	24 (9)	32 (12)
Comparateurs actifs, n (%)		
Géfitinib	-	183 (66)
Erlotinib	-	94 (34)

* Géfitinib ou Erlotinib. * Autres : afro-américain, indien d'Amérique, natif d'Alaska. ** PS OMS 0 : patient pleinement actif et capable d'effectuer toutes les activités sans restriction, et PS OMS 1 : patient limité dans une activité physiquement fatigante, capable d'effectuer un travail de nature légère ou sédentaire (travaux de ménage légers ou travail de bureau). *** 5 patients (2 dans le groupe TAGRISSO® et 3 dans le groupe Comparateurs) avaient un carcinome à grandes cellules ; 3 patients (1 dans le groupe TAGRISSO® et 2 dans le groupe Comparateurs) avaient un carcinome adénoquameux ; 1 patient (dans le groupe TAGRISSO®) avait une tumeur carcinoïde. [§] Les métastases viscérales étaient déterminées informatiquement pour les sites suivants : surrénales, ascite, cerveau ou système nerveux central (SNC), gastro-intestinal, génito-urinaire, hépatique (y compris la vésicule biliaire), foie, autre SNC, pancréas, péritoine ou rate. D'autres sites métastatiques ont également été inclus, tels que ceux qui se produisent dans l'œil et la thyroïde, identifiés comme « viscéral extrathoracique ». [§] Les métastases du SNC ont été déterminées informatiquement pour les lésions du SNC, les antécédents médicaux, la chirurgie, ou la radiothérapie. ^{§§} Un patient pouvait avoir plus d'un type de mutation.

MÉCANISME D'ACTION UNIQUE DE TAGRISSO®^{*}

TKI-EGFR oral, irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR)^(1,8)



Activité inhibitrice puissante vis-à-vis de l'EGFR sur un large spectre de lignées cellulaires du CBNPC présentant des mutations EGFRm et T790M⁽¹⁾

→ **Inhibition de la croissance cellulaire, tout en montrant une activité significativement moindre contre l'EGFR dans les lignées cellulaires de type sauvage⁽¹⁾**

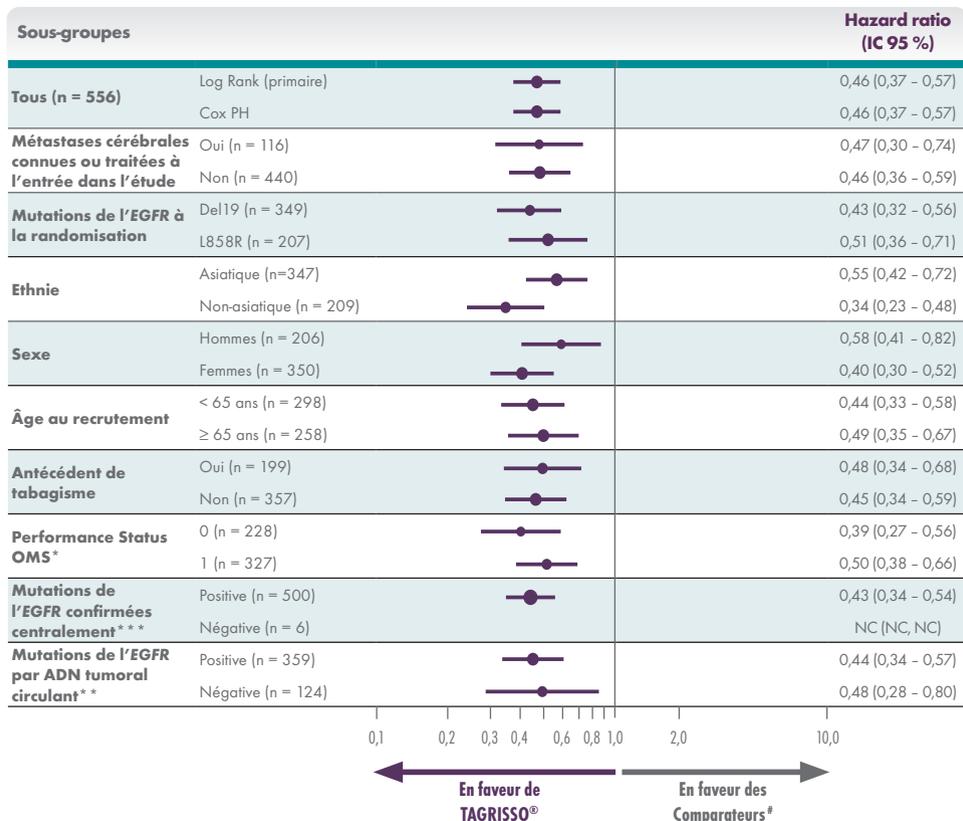
* TAGRISSO® est le seul TKI de 3^e génération avec ce mécanisme d'action disponible sur le marché Européen à la date 16/10/2020^(9,10)

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - ANALYSE EN SOUS-GROUPES

BÉNÉFICE RELATIF CONSTANT SUR LA SSP

- Y compris les patients avec ou sans métastases cérébrales à l'inclusion
- Et les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR : Del19 ou L858R

Survie sans progression : hazard ratio et intervalle de confiance 95 % (IC 95 %) ⁽²⁾



Un hazard ratio < 1 signifie un plus faible risque de progression sous TAGRISSO®. La taille des cercles est proportionnelle au nombre d'événements

FLAURA, un bénéfice en SSP démontré pour les patients avec un CBNPC EGFRm dans tous les sous-groupes étudiés

NC : non calculable

Géfitinib ou Erlotinib

* Donnée manquante pour 1 patient dans le groupe Comparateurs

** Données manquantes pour 36 patients du groupe TAGRISSO™ et 37 patients du groupe Comparateurs

*** Données manquantes pour 21 patients du groupe TAGRISSO™ et 29 patients du groupe Comparateurs

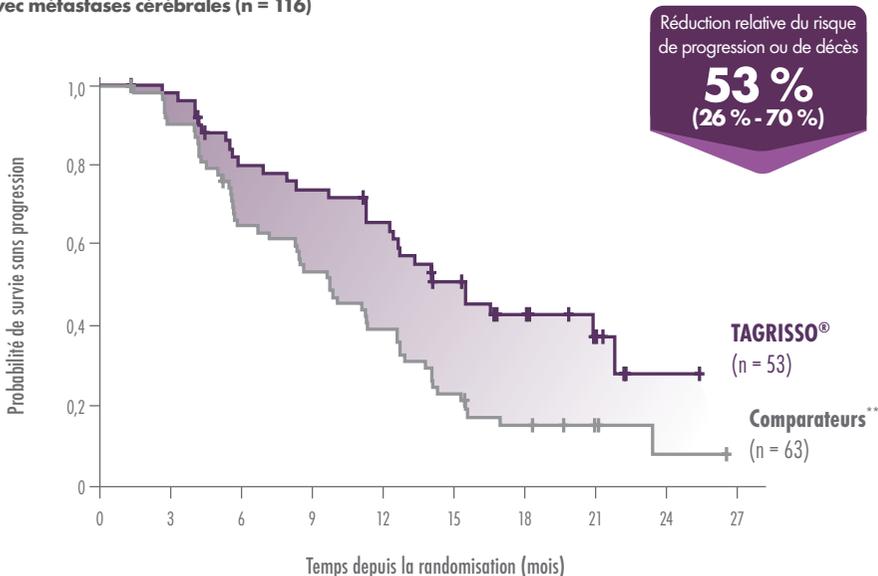
TAGRISSO®
osimertinib

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - ANALYSE EN SOUS-GROUPES

BÉNÉFICE RELATIF CONSTANT SUR LA SSP AVEC OU SANS MÉTASTASES

Survie sans progression (SSP) selon les investigateurs * (2) dans les sous-groupes de patients avec ou sans métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude

Patients avec métastases cérébrales (n = 116)



Nb de patients à risque

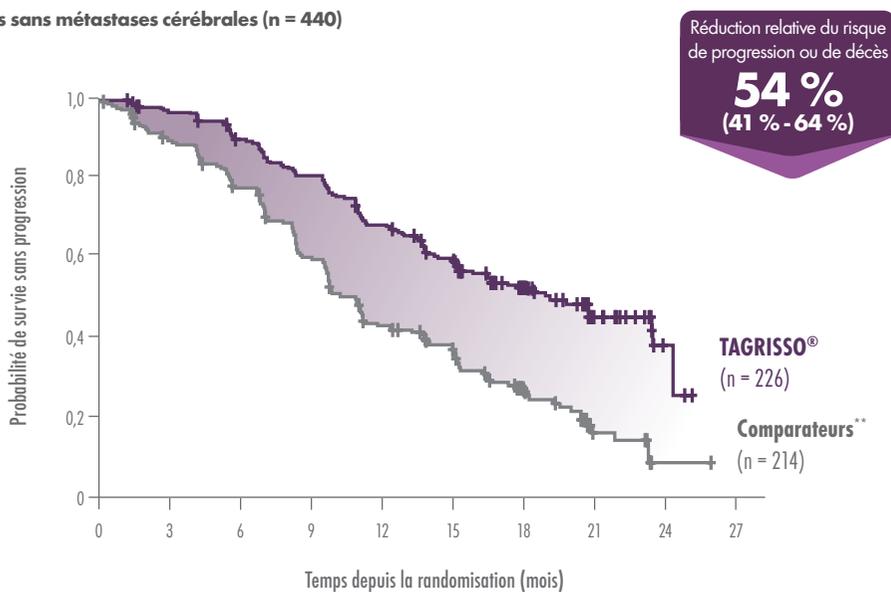
TAGRISSO®	53	51	40	37	32	22	9	4	1	0
Comparateurs**	63	57	40	33	24	13	6	2	1	0

	SSP médiane mois (IC 95 %)	HR (IC 95 %)
TAGRISSO® (n = 53)	15,2 (12,1 - 21,4)	0,47 (0,30 - 0,74) p < 0,001
Comparateurs** (n = 63)	9,6 (7,0 - 12,4)	

* Selon les critères RECIST v1.1

** Géfitinib ou Erlotinib

Patients sans métastases cérébrales (n = 440)



Nb de patients à risque

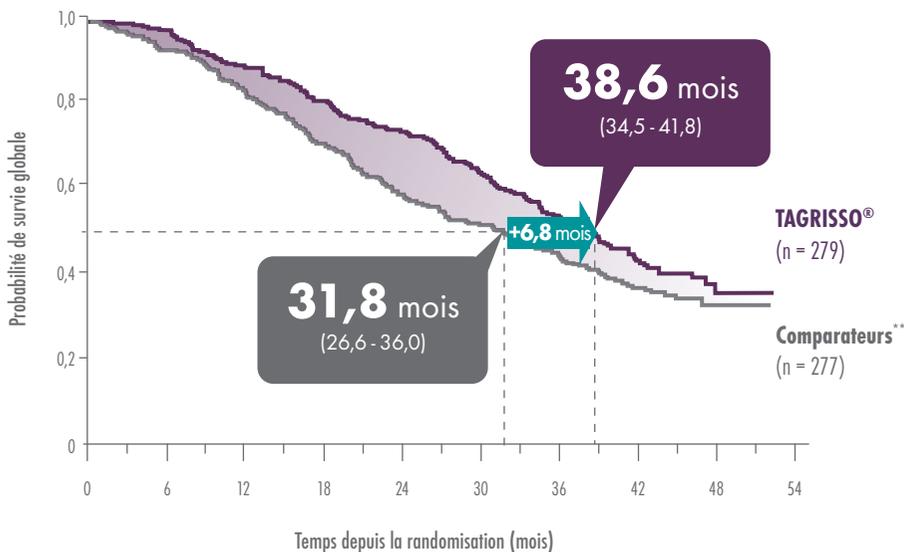
TAGRISSO®	226	211	193	173	146	117	62	22	3	0
Comparateurs**	214	182	157	119	83	65	31	8	1	0

	SSP médiane mois (IC 95 %)	HR (IC 95 %)
TAGRISSO® (n = 226)	19,1 (15,2 - 23,5)	0,46 (0,36 - 0,59) p < 0,001
Comparateurs** (n = 214)	10,9 (9,6 - 12,3)	

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - CRITÈRES SECONDAIRES DE L'ÉTUDE FLAURA

BÉNÉFICE EN TERMES DE SURVIE GLOBALE^(11,12)

Data cutoff : 25 juin 2019 - Maturité : 58 %



Nb de patients à risque

	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
TAGRISSO®	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
Comparateurs**	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

	SG médiane mois (IC 95 %)	HR* (IC 95,05 %)
TAGRISSO® (n = 279)	38,6 (34,5 - 41,8)	0,80 (0,64 - 1,00)
Comparateurs** (n = 277)	31,8 (26,6 - 36,0)	P = 0,046

Résultat significatif (seuil fixé à $p < 0,0495^*$) indiquant un bénéfice pour la survie globale chez les patients traités par TAGRISSO® vs Comparateurs* **

Le crossover a été autorisé pour les patients dans le groupe Comparateurs, qui pouvaient recevoir en ouvert TAGRISSO® sur la confirmation centralisée de la progression et la positivité pour la mutation EGFR T790M.⁽¹²⁾ Cela a concerné 31 % des patients du groupe Comparateurs au data cut-off du 25 juin 2019.⁽¹¹⁾

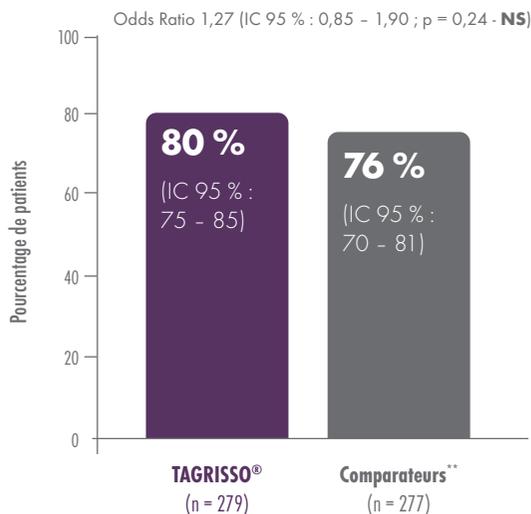
* Une valeur de $p < 0,0495$ était requise pour établir la significativité statistique. Un intervalle de confiance de 95,05 % a été calculé pour l'analyse finale du hazard ratio (HR) pour la survie globale en raison du risque d'erreur (alpha) de 0,0495 après l'analyse provisoire

** Géfitinib ou Erlotinib

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - CRITÈRES SECONDAIRES DE L'ÉTUDE FLAURA

TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE (2)

Le taux de réponse objective était défini comme la proportion de patients avec au moins une réponse complète ou une réponse partielle en visite



DURÉE DE RÉPONSE MÉDIANE (2)

La durée de réponse était définie comme la durée entre la première réponse et la progression ou le décès en l'absence de progression

TAGRISSO® (n = 279)

17,2 mois

(IC 95 % : 13,8 - 22,0)

Comparateurs** (n = 277)

8,5 mois

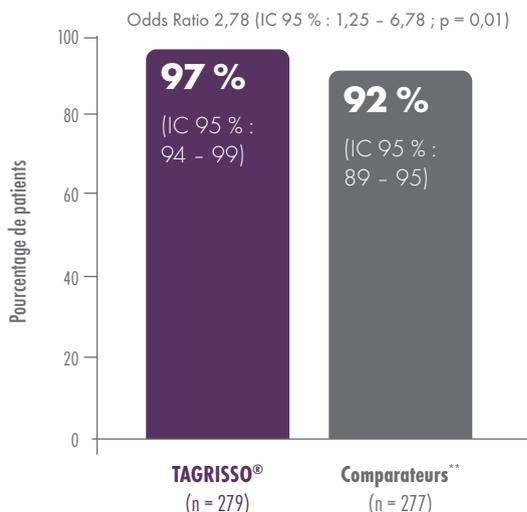
(IC 95 % : 7,3 - 9,8)



NS : non significatif

TAUX DE CONTRÔLE DE LA MALADIE ⁽²⁾

Le taux de contrôle de la maladie était défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable \geq à 6 semaines



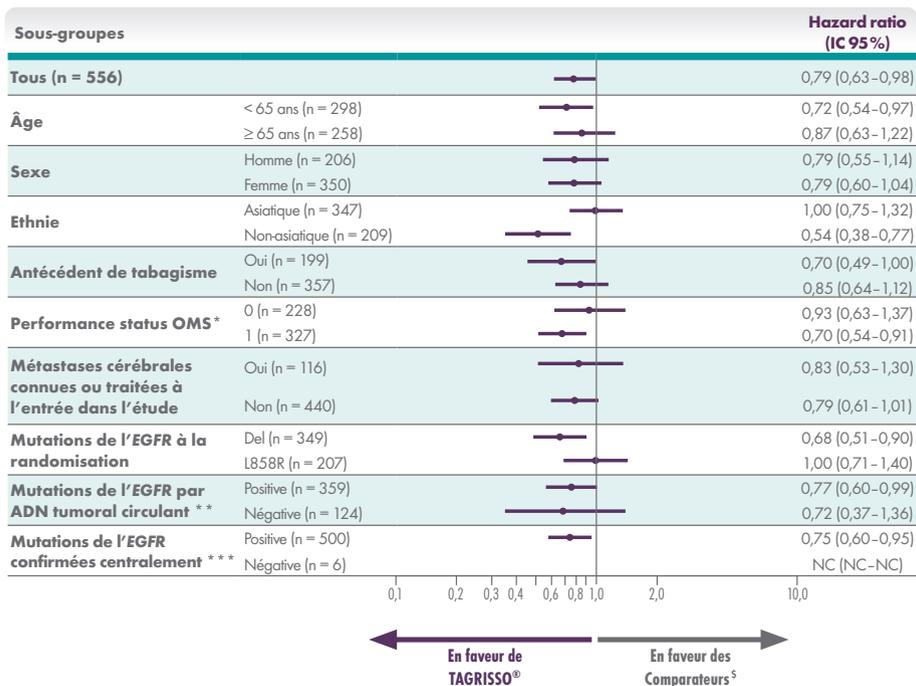
TYPE DE RÉPONSE ⁽²⁾

n (%) évaluation RECIST v1.1	TAGRISSO® (n = 279)	Comparateurs** (n = 277)
Complète	7 (3)	4 (1)
Partielle	216 (77)	206 (74)
Maladie stable sur plus de 4 semaines	47 (17)	46 (17)
Progression	3 (1)	14 (5)
Décès	0	5 (2)
Non évaluable	6 (2)	7 (3)

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - CRITÈRES EXPLORATOIRES

ANALYSE EN SOUS-GROUPES DE LA SURVIE GLOBALE⁽¹¹⁾

Data cutoff : 25 juin 2019



NC : non calculable

* Donnée manquante pour 1 patient dans le groupe Comparateurs ;

** Données manquantes pour 36 patients du groupe TAGRISSO® et 37 patients du groupe Comparateurs ;

*** Données manquantes pour 21 patients du groupe TAGRISSO® et 29 patients du groupe Comparateurs

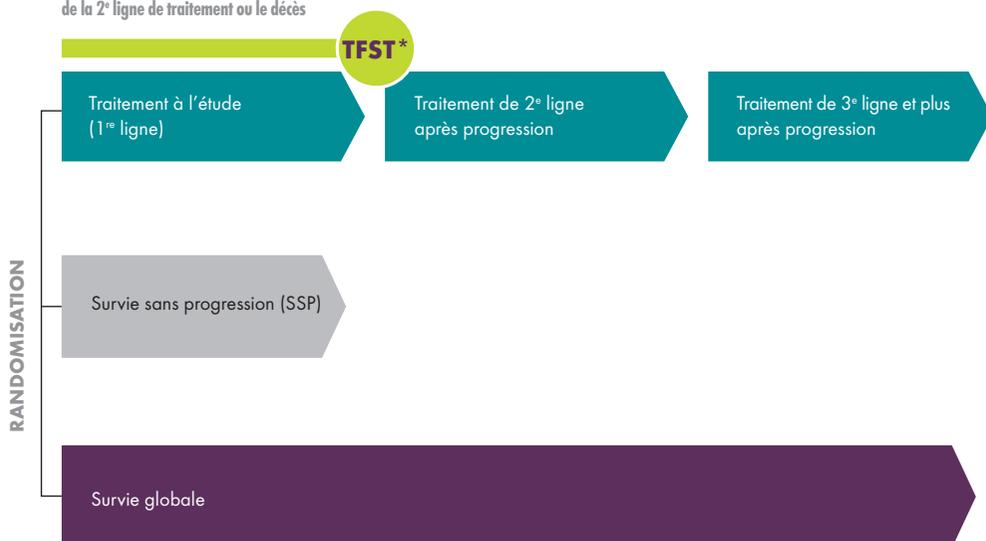
§ Géfitinib ou Erlotinib

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - CRITÈRES EXPLORATOIRES POST PROGRESSION

CRITÈRES DE JUGEMENT POST-PROGRESSION

mesurés de la randomisation à la survenue de l'événement ^(1,13)

Temps écoulé entre la randomisation et le début de la 2^e ligne de traitement ou le décès



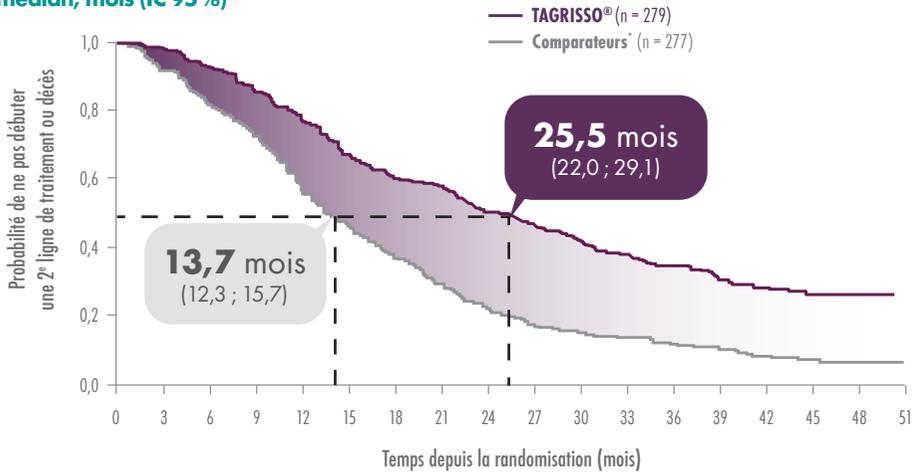
* Time to First Subsequent Therapy : Temps écoulé entre la randomisation et le premier traitement suivant ou le décès

TFST

Data cutoff : 25 juin 2019

Temps écoulé entre la randomisation et le début de la 2^e ligne de traitement ou le décès^(1,12,13)

TFST médian, mois (IC 95%)



Nb de patients à risque

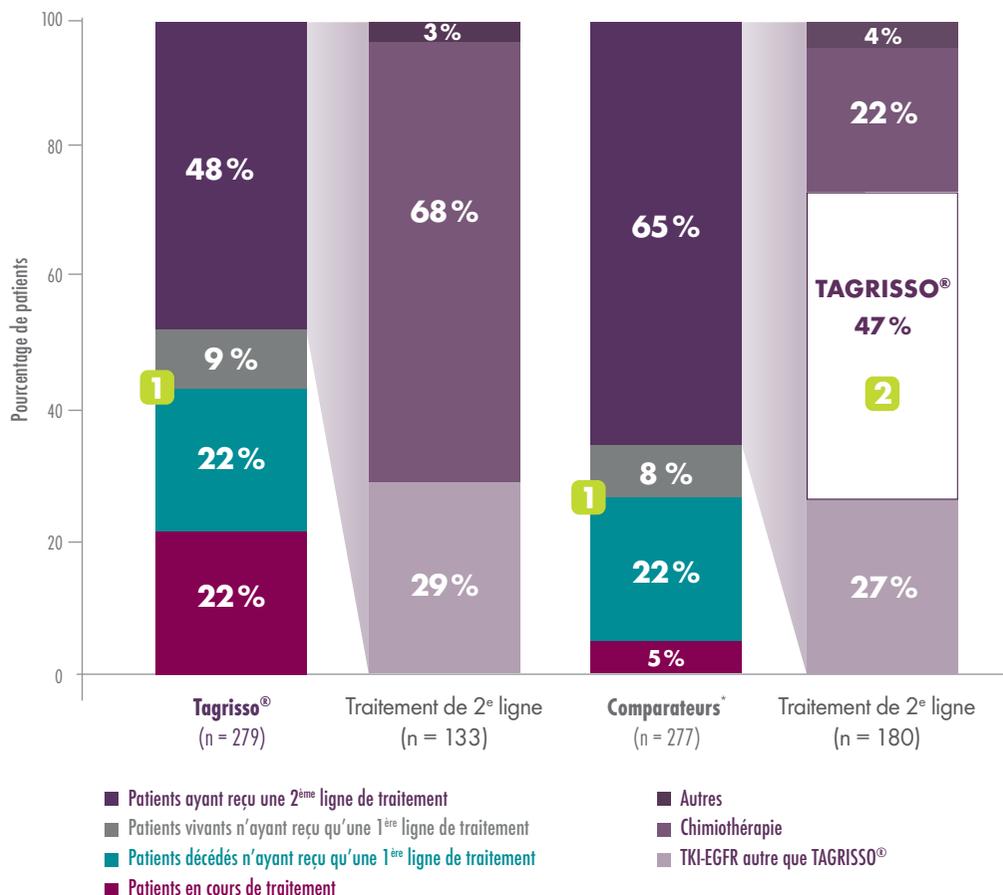
TAGRISSO®	279	271	255	235	212	185	166	157	136	125	112	100	90	79	57	31	9	0
Comparateurs*	277	249	255	195	153	123	96	76	58	45	39	35	31	28	18	10	5	0

	Nombre de patients ayant eu un premier traitement ultérieur ou décédés	TFST médian, mois (IC 95%)	HR (IC 95%)
TAGRISSO® (n = 279)	133	25,5 (22,0 ; 29,1)	0,478 (0,393 ; 0,581) p < 0,0001
Comparateurs* (n = 277)	180	13,7 (12,3 ; 15,7)	

* Géfitinib ou Erlotinib

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - CRITÈRES EXPLORATOIRES POST PROGRESSION

TRAITEMENT DE 2^E LIGNE APRÈS PROGRESSION ^(11,12)

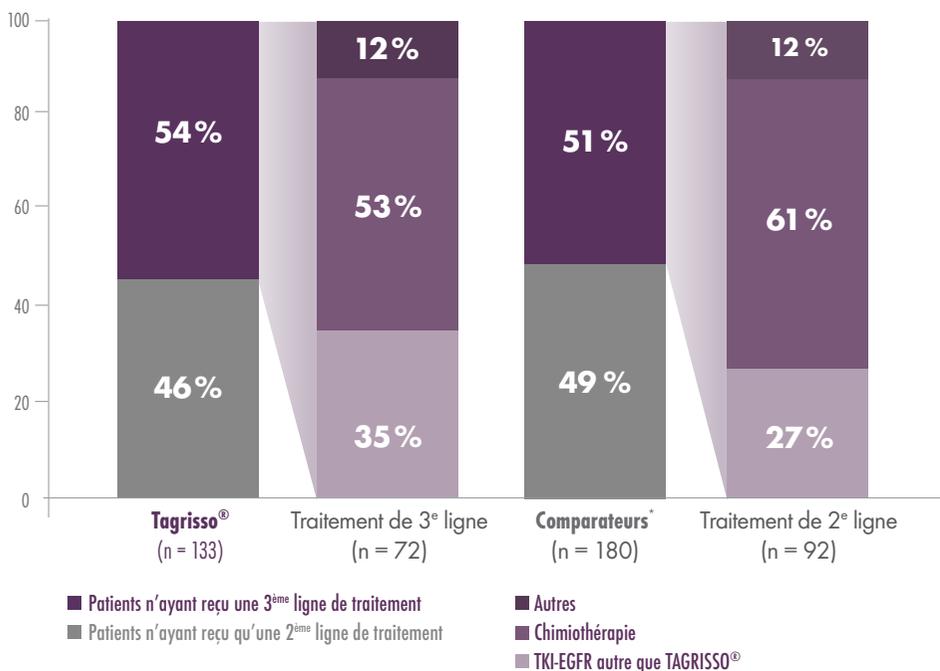


1 - Dans les 2 bras, environ 30 % des patients n'ont pas reçu de 2^{ème} ligne (décès pour 70% d'entre eux) ⁽¹¹⁾

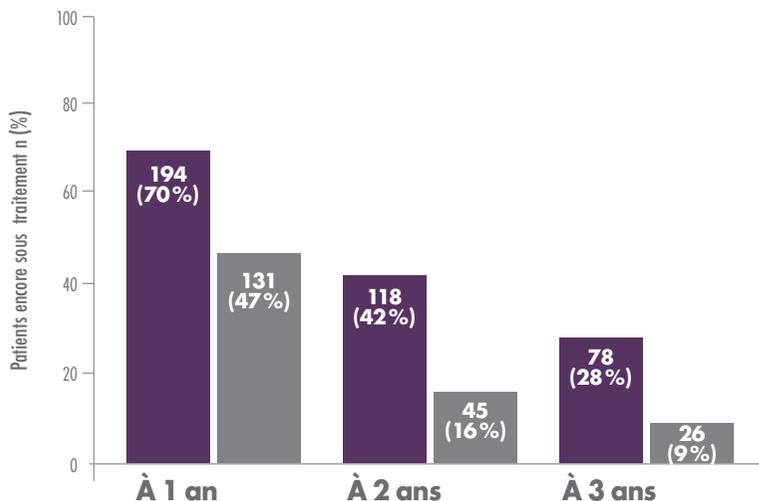
2 - Le taux de cross-over a été de 31 % (85 sur 277) pour les patients traités dans le groupe Comparateurs* (sur les 180 patients qui ont reçu une 2^{ème} ligne de traitement, 85 (soit 47%) ont reçu TAGRISSO®) ⁽¹¹⁾

* Géfitinib ou Erlotinib

TRAITEMENT DE 3^{ÈME} LIGNE APRÈS PROGRESSION ^(11,12)



PATIENTS ENCORE SOUS TRAITEMENT À 1, 2 ET 3 ANS ⁽¹¹⁾



TAGRISSO® (n = 279)

Comparateurs* (n = 277)

TAGRISSO® EN 1^{RE} LIGNE - TOLÉRANCE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Population d'analyse de la tolérance ^(11,12)

	TAGRISSO® (n = 279)	Comparateurs* (n = 277)
Événements indésirables de grade ≥ 3	42 %	47 %
Événements indésirables graves	27 % (n = 60) n = 1 prolongation de l'intervalle QT n = 4 pneumopathies interstitielles	27 % (n = 70) n = 3 pneumopathies interstitielles
Événements indésirables fatals*	3 % (n = 9) Pneumonie (2), sepsis et insuffisance rénale, infection des voies respiratoires, AIC, AVC, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, ischémie intestinale Aucun n'a été relié au traitement	4 % (n = 10) Sepsis (2), pneumonie, endocardite, trouble cognitif et pneumonie, occlusion artérielle périphérique, dyspnée, hémoptysie, diarrhée, hémorragie du tractus digestif, insuffisance respiratoire, collapsus circulatoire, décès non spécifié Deux ont été possiblement reliés au traitement
Événements indésirables ayant conduit :		
• à l'arrêt du traitement	15 % (n = 41)	18 % (n = 50)
• à une interruption du traitement	43 % (n = 120)	41 % (n = 113)
• à une réduction de la posologie	5 % (n = 14)	4 % (n = 10)



TAGRISSO® a montré un taux d'événements indésirables de grade ≥ 3 moins élevé (42 % vs 47 %), ainsi qu'un taux plus faible d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement (15 % vs 18 %)

Les effets indésirables de grade 3 ou plus et les taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables étaient semblables dans les 2 groupes malgré la durée d'exposition plus longue dans le bras TAGRISSO®

* Géfitinib ou Erlotinib

Événements indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients, n (%)^(11,13)

	TAGRISSO® (n=279)				Comparateurs ** (n=277)			
	Tout grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Tout grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Diarrhée	167 (60)	119 (43)	41 (15)	7 (3)	162 (58)	118 (43)	35 (13)	7 (3)
Rash ou acné†	164 (59)	132 (47)	29 (10)	3 (1)	219 (79)	111 (40)	88 (32)	20 (7)
Paronychie†	108 (39)	61 (22)	45 (16)	2 (1)	95 (34)	58 (21)	35 (13)	2 (1)
Sécheresse cutanée†	106 (38)	89 (32)	16 (6)	1 (<1)	102 (37)	78 (28)	21 (8)	3 (1)
Stomatite	82 (29)	66 (24)	14 (5)	1 (<1)	60 (22)	51 (18)	8 (3)	1 (<1)
Diminution de l'appétit	66 (24)	32 (11)	27 (10)	7 (3)	58 (21)	29 (10)	24 (9)	5 (2)
Toux	60 (22)	42 (15)	18 (6)	0	50 (18)	33 (12)	17 (6)	0
Nausée	55 (20)	37 (13)	18 (6)	0	55 (20)	31 (11)	23 (8)	0
Constipation	51 (18)	42 (15)	9 (3)	0	39 (14)	29 (10)	10 (4)	0
Prurit	50 (18)	41 (15)	8 (3)	1 (<1)	44 (16)	33 (12)	14 (5)	0
Symptômes rénaux‡	50 (18)	32 (11)	13 (5)	3 (1)	32 (12)	24 (9)	7 (3)	1 (<1)
Fatigue	45 (16)	25 (9)	17 (6)	3 (1)	35 (13)	23 (8)	10 (4)	2 (1)
Anémie	44 (16)	22 (8)	15 (5)	7 (3)	27 (10)	19 (7)	5 (2)	3 (1)
Dyspnée	42 (15)	28 (10)	12 (4)	2 (1)	22 (8)	10 (4)	9 (3)	3 (1)
Vomissement	41 (15)	32 (11)	9 (3)	0	32 (12)	24 (9)	4 (1)	4 (1)
Céphalée	39 (14)	29 (10)	8 (3)	2 (1)	25 (9)	17 (6)	8 (3)	0
Douleur dorsale	36 (13)	22 (8)	14 (5)	0	29 (10)	15 (5)	14 (5)	0
Infection des voies aériennes supérieures	36 (13)	20 (7)	16 (6)	0	23 (8)	12 (4)	11 (4)	0
Pyrexie	32 (11)	28 (10)	4 (1)	0	12 (4)	9 (3)	2 (1)	1 (<1)
Insomnie	31 (11)	23 (8)	8 (3)	0	21 (8)	12 (4)	9 (3)	0
Rhinopharyngite	31 (11)	17 (6)	14 (5)	0	16 (6)	11 (4)	5 (2)	0
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	28 (10)	12 (4)	12 (4)	4 (1)	12 (4)	7 (3)	3 (1)	2 (1)
Aspartate aminotransférase élevée	28 (10)	19 (7)	7 (3)	2 (1)	69 (25)	39 (14)	18 (6)	12 (4)
Douleur musculosquelettique	28 (10)	19 (7)	9 (3)	0	14 (5)	8 (3)	6 (2)	0
Alopécie	22 (8)	18 (6)	4 (1)	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0
Alanine aminotransférase élevée	19 (7)	11 (4)	6 (2)	2 (1)	74 (27)	30 (11)	19 (7)	21 (8)

* Certains patients ont eu plus d'un effet indésirable. Dans le groupe traité par Tagrisso®, les seuls effets indésirables de grade 4 ont été la stomatite et les symptômes rénaux (1 patient chacun) ; le seul effet indésirable de grade 5 a été les symptômes rénaux (1 patient). Dans le groupe Comparateurs, le seul effet indésirable de grade 4 a été une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (4 patients) ; le seul effet indésirable de grade 5 a été la diarrhée (1 patient). Dans le groupe Comparateurs, un patient a présenté un effet indésirable de diarrhée de grade inconnu et un patient a présenté un effet indésirable de nausée de grade inconnu.

** Géfitinib ou Erlotinib

† Cette catégorie est un terme groupé.

‡ Les effets indésirables rénaux les plus fréquents dans les deux groupes d'étude ont été une augmentation du taux de créatinine dans le sang, des lésions rénales aiguës, une protéinurie, une dysurie et une hématurie.

**Pour plus d'informations sur la tolérance,
se référer au RCP de TAGRISSO®**



TAGRISSO®
osimertinib

TOLÉRANCE GÉNÉRALE (1)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Évaluée à partir de 1142 patients traités par TAGRISSO® à la posologie de 80 mg par jour

Majorité des effets indésirables	Sévérité de grade 1 ou 2
Effets indésirables les plus fréquemment rapportés	Diarrhées : 49 % Rashs : 47 %
Incidence des événements indésirables	Grade 3 : 9,7 % Grade 4 : 0,9 %
Réduction de la posologie initiale (80 mg par jour) en raison de la survenue d'effets indésirables	2,1 % des patients
Arrêt du traitement lié à un effet indésirable	4,3 % des patients

Effets indésirables rapportés dans les études FLAURA et AURA*

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Termes MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) ^b selon la convention CIOMS	Fréquence des effets indésirables de grades 3-4 ou plus selon la classification CTCAE
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c	Fréquent (3,9%) ^d	1,5%
	Diarrhée	Très fréquent (49%)	1,2%
Affections gastro-intestinales	Stomatite	Très fréquent (20%)	0,2%
	Kératite ^e	Peu fréquent (0,7%)	0,1%
Affections oculaires	Rash ^f	Très fréquent (47%)	0,9%
	Sécheresse de la peau ^g	Très fréquent (33%)	0,1%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Périonyxis ^h	Très fréquent (31%)	0,3%
	Prurit ⁱ	Très fréquent (17%)	0,1%
	Erythème polymorphe ^j	Peu fréquent (0,35%)	0
	Syndrôme de Stevens-Johnson ^k	Rare (0,02%)	
	Vasculite cutanée ^l	Peu fréquent (0,26%)	
Investigations	Allongement de l'intervalle QTc ^m	Peu fréquent (0,9%)	
	Diminution du nombre de plaquettes ⁿ	Très fréquent (54%)	1,6%
Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE	Diminution du nombre de leucocytes ⁿ	Très fréquent (68%)	1,5%
	Diminution du nombre de lymphocytes ⁿ	Très fréquent (67%)	7,2%
	Diminution du nombre de neutrophiles ⁿ	Très fréquent (35%)	4,1%

Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100, <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), Rare (≥1/10 000, <1/1 000)

* Il s'agit de données cumulatives des études FLAURA ET AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO® en tant que traitement 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 : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen.

^f 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.

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

^h 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.

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

^j Quatre des 1142 patients inclus dans les études 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).

^k Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (n = 4720).

^l Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,26%).

^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 FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,8 % 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 85 jours.

Allongement de l'intervalle QTc

Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO® 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) 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 FLAURA et AURA.

Effets gastro-intestinaux

Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels :

- 39 % étaient de grade 1,
- 8,0 % de grade 2 et
- 1,2 % de grade 3.

Aucun évènement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Une diminution de dose a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %.

Un évènement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 19 jours et 22 jours, respectivement et la durée médiane des évènements de grade 2 était de 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 FLAURA et AURA3 (n = 1142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % 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) (13,4 % versus 7,6 %).

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 (13,4 % versus 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de phase 2 AURA.

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 (52 % versus 35 %) et d'allongement du QTc (14 % versus 4 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg).

**Pour plus d'informations sur la tolérance,
se référer au RCP de TAGRISSO®**



BON USAGE (1)

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un 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))
- Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO®.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Évaluation du statut mutationnel EGFR

- Lorsque l'utilisation de TAGRISSO® est envisagée comme traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que le statut mutationnel EGFR positif soit déterminé. Un test validé doit être réalisé en utilisant soit l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu soit l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de plasma.
- Seuls des tests robustes, fiables et sensibles et dont l'utilité a été démontrée pour la détermination du statut mutationnel EGFR de l'ADN tumoral (provenant d'un échantillon de tissu ou du plasma) doivent être utilisés.
- Un statut mutationnel EGFR positif déterminé en utilisant soit un test tissulaire soit un test plasmatique indique l'éligibilité au traitement par TAGRISSO®.
- Si un test d'ADNtc plasmatique est utilisé et que le résultat est négatif, il est conseillé de procéder à un suivi en réalisant un test tissulaire chaque fois que possible en raison du risque de faux-négatifs associé au test plasmatique.

Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des **plateformes de génétique moléculaire des cancers** (listes des plateformes et des « correspondants EGFR » disponibles sur le site de l'INCa).

Pneumopathie interstitielle diffuse

- Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse sévère, 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.
- 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.
- Interrompre le traitement pendant l'évaluation de ces symptômes.
- Arrêter le traitement par TAGRISSO® si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée. Initier si nécessaire un traitement approprié.
- La réintroduction de TAGRISSO® doit être envisagée pour chaque patient uniquement après une évaluation minutieuse des bénéfices attendus au regard des risques encourus.

Syndrôme de Stevens-Johnson

- 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

- Utilisation de TAGRISSO® à éviter chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital.
- Surveillance périodique par ECG (électrocardiogramme) et dosage des électrolytes 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.
- Arrêter définitivement le traitement par TAGRISSO® chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc conjointement avec l'un des éléments suivants : torsade de pointe, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie grave.

Pour l'adaptation de la posologie en fonction de l'intervalle QTc, se reporter à la page « **Adaptations de posologie recommandées** »

Modifications de la contractilité cardiaque

- Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux avec des maladies pouvant affecter la FEVG : surveillance cardiaque, incluant une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement, à envisager.
- Chez les patients développant des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, surveillance cardiaque incluant une évaluation de la FEVG à envisager.

Kératite

- Adresser rapidement à un spécialiste en ophtalmologie, 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.

Âge et poids

- Surveillance étroite chez les patients âgés (> 65 ans) ou les patients de faible poids (< 50 kg) qui peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des effets indésirables de grade 3 ou plus.

Sodium

- Ce médicament contient < de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 40 mg ou 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions médicamenteuses

- Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de TAGRISSO®.
- Inducteurs puissants du CYP3A (ex : phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) : éviter l'utilisation. L'utilisation concomitante avec le millepertuis (inducteur puissant du CYP3A) est contre-indiquée.
- Inducteurs modérés du CYP3A4 (ex : bosentan, efavirenz, étravirine, modafinil) : utiliser avec précaution ou éviter si possible.
- Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par TAGRISSO®
- Association de TAGRISSO® et médicaments dont le métabolisme est dépendant de la BCRP (ex : rosuvastatine, substrat sensible de la BCRP) et ayant un index thérapeutique étroit : surveillance étroite pour détecter des signes de modification de tolérance du médicament concomitant en raison de l'augmentation de l'exposition.
- Association de TAGRISSO® et médicaments susceptibles d'agir sur la glycoprotéine-P (P-gp) et ayant une marge thérapeutique étroite (ex. digoxine, dabigatran, aliskirène) : surveillance étroite pour détecter des signes de modification de la tolérance en raison de l'augmentation de l'exposition.
- Diminution de l'exposition de la simvastatine (substrat sensible du CYP3A4) lorsqu'il est associé à TAGRISSO® (interactions pharmacocinétiques cliniques peu probables).
- Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.

Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Utilisation d'une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par TAGRISSO® 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

TAGRISSO® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'osimertinib.

Allaitement

Interruption de l'allaitement pendant le traitement par TAGRISSO®.

Fertilité

Pas de données sur la fertilité humaine.

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.

CDP (Conditions de prescription)

Liste I

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.

**Pour plus d'informations sur le bon usage,
se référer au RCP de TAGRISSO®**



TAGRISSO®
osimertinib

EN PRATIQUE (1)

Le traitement par TAGRISSO® doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. TAGRISSO® est un médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. TAGRISSO® nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO® est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée. Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des plateformes de génétique moléculaire des cancers.

Posologie recommandée



80 mg, 1 fois par jour
Par voie orale



Avec ou sans nourriture,
chaque jour à la même heure



Le comprimé doit être avalé entier
avec de l'eau et ne doit être ni
écrasé, ni divisé, ni mâché

Excipient à effet notable : ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable



Si incapacité à 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 administration par sonde nasogastrique

Même processus 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.

En cas d'oubli

En cas d'oubli d'une prise < 12h : prendre immédiatement la dose oubliée

En cas d'oubli d'une prise > 12h : ne pas prendre la dose oubliée

En cas de surdosage

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

Adaptations de posologie recommandées

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 de TAGRISSO® doit être réduite à 40 mg une fois par jour.

Organe cible	Effet indésirable*	Modification de la dose
Poumons	Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire	Arrêt du traitement par TAGRISSO®
Cœur	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 < 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était ≥ 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®
Autres	Effet indésirable de grade ≥ 3	Interruption du traitement par TAGRISSO® jusqu'à 3 semaines
	Si amélioration de l'effet indésirable de grade ≥ 3 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 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®

* L'intensité des EI 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 requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

- Légère (bilirubine totale ≤ 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 modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) : pas d'adaptation posologique, précaution requise
- Sévère : utilisation non recommandée

INSUFFISANCE RÉNALE

- Légère, modérée ou sévère : pas d'adaptation posologique
- Sévère et terminale (clairance de la créatinine [CLcr] < 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse: utilisation avec précaution

POPULATION PÉDIATRIQUE

- TAGRISSO® n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans

Pour les données sur les personnes âgées et sur les personnes de faible poids, se reporter à la rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

Pour plus d'informations sur la posologie et le mode d'administration, se référer au RCP de TAGRISSO®



TAGRISSO®
osimertinib



TAGRISSO®

osimertinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **TAGRISSO™ 40 mg, comprimés pelliculés** **TAGRISSO™ 80 mg, comprimés pelliculés**

COMPOSITION TAGRISSO 40 mg, comprimé : chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg, comprimé : chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Excipients (communs) : **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). **Excipient à effet notoire** : Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg, comprimé : comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg, comprimé : comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES INDICATIONS THERAPEUTIQUES** TAGRISSO est indiqué en monothérapie dans :

- Le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).
- Le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.

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 ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique mises en garde et précautions d'emploi). **Posologie** La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. 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. Coût de traitement journalier : 200,95 € à 401,90 € **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	Interrompt 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 propriétés pharmacocinétiques). **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 celle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et celle 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 propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance rénale** 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) inférieur 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 propriétés pharmacocinétiques). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et 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 bu. 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. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la liste des excipients. Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique interactions médicamenteuses). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** Évaluation du statut mutationnel EGFR Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée comme traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que le statut mutationnel EGFR positif soit déterminé. Un test validé doit être réalisé en utilisant soit l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu soit l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de

plasma. Seuls des tests robustes, fiables et sensibles et dont l'utilité a été démontrée pour la détermination du statut mutationnel EGFR de l'ADN tumoral (provenant d'un échantillon de tissu ou du plasma) doivent être utilisés. Un statut mutationnel EGFR positif déterminé en utilisant soit un test tissulaire soit un test plasmatique indique l'éligibilité au traitement par TAGRISSO. Cependant, si un test d'ADNtc plasmatique est utilisé et que le résultat est négatif, il est conseillé de procéder à un suivi en réalisant un test tissulaire chaque fois que possible en raison du risque de faux-négatifs associé au test plasmatique. **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 effets indésirables). Des pneumopathies interstitielles diffuses ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (p. ex. pneumopathie inflammatoire) ont été rapportés chez 3,9 % et ont été d'issue fatale chez 0,4 % des 1142 patients ayant reçu TAGRISSO dans les études FLAURA et AURA. L'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients d'origine ethnique asiatique et de 2,8 % chez les patients non asiatiques (voir rubrique effets indésirables). Une évaluation attentive de tous les patients avec un début aigu et/ou une aggravation inexplicable 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. **Syndrôme 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 tachyrythmies ventriculaires (p. ex. torsade de pointes) ou de mort subite. Aucun événement arythmique n'a été rapporté dans les études FLAURA ou AURA (voir rubrique effets indésirables). Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, telles que mesurées par un électro-cardiogramme (ECG) de repos (p. ex. intervalle QTc su-

périeur à 470 ms), ont été exclus de ces études (voir rubrique effets indésirables). 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 points de pourcentage ou plus aboutissant à une FEVG inférieure à 50 % est survenue chez 3,9 % (35/908) 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. **Kératite** Une kératite a été rapportée chez 0,7 % (n = 8) des 1142 patients traités par TAGRISSO dans les études 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 posologie et mode d'administration 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 effets indésirables). **Sodium** Ce médicament contient < de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 40 mg ou 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FACTORS 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, éfavirine, 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 contre-indications). **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 propriétés pharmacocinétiques). 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 propriétés pharmacocinétiques). **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** Contraception chez les hommes et les femmes Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débiter 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 fœtale, et mort néonatale, voir rubrique données de sécurité préclinique). 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 données de sécurité préclinique). 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 données de sécurité préclinique). **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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. **EFFETS INDESIRABLES** 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 1142 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 deux études randomisées de Phase 3 (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 propriétés pharmacodynamiques). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rashs (47 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et

grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 9,7 % et 0,9 %. 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 2,1 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,3 % 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 1142 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 FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 et AURA 1. 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études FLAURA et AURA**

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
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c	Fréquent (3,9 %) ^d	1,5 %
	Diarrhée	Très fréquent (49 %)	1,2 %
Affections gastro-intestinales	Stomatite	Très fréquent (20 %)	0,2 %
	Kératite ^e	Peu fréquent (0,7 %)	0,1 %
Affections oculaires			

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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^f	Très fréquent (47 %)	0,9 %
	Sécheresse de la peau ^g	Très fréquent (33 %)	0,1 %
	Périonyxis ^h	Très fréquent (31 %)	0,3 %
	Prurit ⁱ	Très fréquent (17 %)	0,1 %
	Erythème polymorphe ^j	Peu fréquent (0,35 %)	0 %
	Syndrôme de Stevens-Johnson ^k	Rare (0,02 %)	
	Vasculite cutanée ^l	Peu fréquent (0,26 %)	
Investigations	Allongement de l'intervalle QTc ^m	Peu fréquent (0,9 %)	
Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE	Diminution du nombre de plaquettes ⁿ	Très fréquent (54 %)	1,6 %
	Diminution du nombre de leucocytes ⁿ	Très fréquent (68 %)	1,5 %
	Diminution du nombre de lymphocytes ⁿ	Très fréquent (67 %)	7,2 %
	Diminution du nombre de neutrophiles ⁿ	Très fréquent (35 %)	4,1 %

^a Il s'agit de données cumulatives des études FLAURA et AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA 1) ; 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 : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen. ^f 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. ^g Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma, xérodémie. ^h 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 un-

guéale, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis. ⁱ Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières. ^j Quatre des 1142 patients inclus dans les études 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). ^k Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N=4720). ^l Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,26%). ^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. Les résultats de sécurité dans les études mono-bras de Phase 2 AURAex et AURA2 étaient en général cohérents avec ceux observés dans le bras TAGRISSO d'AURA3. Aucune toxicité non attendue ou supplémentaire n'a été observée et les événements indésirables correspondaient en termes de nature, de sévérité et de fréquence. **Description d'effets indésirables sélectionnés** *Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)* Dans les études FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,8 % 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 85 jours (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Allongement de l'intervalle QTc* Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) 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 FLAURA et AURA (voir rubriques mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacodynamiques). *Effets gastro-intestinaux* Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels 39 % étaient des événements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %. Un événement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 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 FLAURA et AURA3 (N = 1142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % 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) (13,4 % *versus* 7,6 %). 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 (13,4 % *versus* 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. **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 (52% *versus* 35%) et d'allongement du QTc (14% *versus* 4%) que les patients avec un poids plus important (≥50 kg). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent 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. **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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 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 (Cl₅₀ 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 (Cl₅₀ 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 cliniques Patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR, localement avancé ou métastatique, précédemment non traités – FLAURA** L'efficacité et la sécurité de TAGRISSO dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR, localement avancé, non éligibles à la radiothérapie ou à la chirurgie à visée curative, ou métastatique, et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie avancée, ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* comparateur actif (FLAURA). Les échantillons de tissu tumoral des patients devaient présenter l'une des deux mutations EGFR fréquentes connues pour être associées à une sensibilité aux ITK EGFR (Ex19del ou L858R), identifiées par un test local ou central. Les patients ont été randomisés suivant un ratio 1 : 1 pour recevoir TAGRISSO (n = 279, 80 mg par voie orale une fois par jour) ou un comparateur ITK EGFR (n = 277 ; gécitinib 250 mg par voie orale une fois par jour ou erlotinib 150 mg par voie orale une fois par jour). La randomisation a été stratifiée en fonction du type de mutation EGFR (Ex19del ou L858R) et de l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique). Les patients recevaient le traitement à l'étude jusqu'à intolérance au traitement, ou jusqu'à ce que l'investigateur détermine que le traitement n'apportait plus de bénéfice clinique au patient. Après une progression de la maladie, les patients recevant le comparateur ITK EGFR étaient autorisés à passer à un traitement en ouvert par TAGRISSO à condition que leurs échantillons tumoraux soient positifs pour la mutation T790M. Le critère de jugement principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée par l'investigateur. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population globale de l'étude étaient : âge médian 64 ans (min-max : 26-93 ans), ≥75 ans (14 %), femmes (63 %), caucasiens (36 %), asiatiques (62 %), n'ayant jamais fumé (64 %), indice de performance de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 ou 1 (100 %), métastases osseuses (36 %), métastases viscérales extra-thoraciques (35 %), métastases au niveau du SNC (21 %, identifiées d'après le site de la lésion du SNC à l'inclusion, les antécédents médicaux, et/ou les antécédents chirurgicaux, et/ou

les antécédents de radiothérapie sur des métastases au niveau du SNC). TAGRISSO a démontré une amélioration cliniquement significative et statistiquement très significative de la SSP par rapport au comparateur ITK EGFR (médiane de 18,9 mois et 10,2 mois, respectivement, HR = 0,46 ; IC 95 % : 0,37 ; 0,57 ; P <0,0001). Les résultats d'efficacité de FLAURA tels qu'évalués par l'investigateur sont résumés dans le Tableau 3, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée dans la Figure 1. L'analyse finale de la survie globale (SG, 58 % de maturité) a montré une amélioration statistiquement significative avec un HR de 0,799 (IC 95,05% : 0,641 ; 0,997) et un allongement cliniquement significatif de la médiane de survie des patients randomisés dans le groupe TAGRISSO par rapport à ceux du groupe comparateur ITK EGFR (Tableau 3 et Figure 2). Une plus grande proportion de patients traités par TAGRISSO étaient en vie à 12, 18, 24 et 36 mois (89 %, 81 %, 74 % et 54 % respectivement) versus les patients traités par le comparateur ITK EGFR (83 %, 71 %, 59 % et 44 % respectivement). L'analyse des critères de jugement post-progression a démontré que le bénéfice en termes de SSP était préservé avec les lignes de traitement ultérieures. **Tableau 3. Résultats d'efficacité de FLAURA tels qu'évalués par l'investigateur**

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	Comparateur ITK EGFR (géfítinib ou erlotinib)(N = 277)
Survie sans progression		
Nombre d'événements (62 % de maturité)	136 (49)	206 (74)
Médiane, mois (IC 95 %)	18,9 (15,2 ; 21,4)	10,2 (9,6 ; 11,1)
HR (IC 95 % ; valeur de P	0,46 (0,37 ; 0,57) ; P <0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès, (58 % de maturité)	155 (56)	166 (60)
SG médiane en mois (IC 95 %)	38,6 (34,5 ; 41,8)	31,8 (26,6 ; 36,0)
HR (IC 95,05 % ; valeur de P	0,799 (0,641 ; 0,997) ; P = 0,0462 †	
Taux de réponse objective¹		
Nombre de réponses (n), taux de réponse (IC 95 %)	22380 % (75 ; 85)	21076 % (70 ; 81)
Odds ratio (IC 95 % ; valeur de P	1,3 (0,9 ; 1,9) ; P = 0,2421	
Durée de la réponse (DR)²		
Médiane, mois (IC 95 %)	17,2 (13,8 ; 22,0)	8,5 (7,3 ; 9,8)
Seconde survie sans progression après le début du premier traitement suivant (SSP2)		
Nombre de patients sans deuxième progression (%)	73 (26)	106 (38)
SSP2 médiane, mois (IC 95 %)	NC (23,7 ; NC)	20,0 (18,0 ; NC)
HR (IC 95 % ; valeur de P	0,58 (0,44 ; 0,78) ; P = 0,0004	
Temps écoulé entre la randomisation et le premier traitement suivant ou le décès (TFST)		

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	Comparateur ITK EGFR (géfítinib ou erlotinib)(N = 277)
Nombre de patients ayant eu un premier traitement ultérieur ou décédés (%)	115 (41)	175 (63)
TFST médian, mois (IC 95 %)	23,5 (22,0 ; NC)	13,8 (12,3 ; 15,7)
HR (IC 95 % ; valeur de P	0,51 (0,40 ; 0,64) ; P <0,0001	
Temps écoulé entre la randomisation et le deuxième traitement suivant ou le décès (TSST)		
Nombre de patients ayant eu un deuxième traitement ultérieur ou décédés (%)	75 (27)	110 (40)
TSST médian, mois (IC 95 %)	NC (NC ; NC)	25,9 (20,0 ; NC)
HR (IC 95 % ; valeur de P	0,60 (0,45 ; 0,80) ; P = 0,0005	

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable Les résultats de SSP, TRO, DR et SSP2 sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECISTEn se basant sur une réponse non confirméeLa durée médiane de suivi était de 15,0 mois pour les patients recevant TAGRISSO et de 9,7 mois pour les patients recevant le comparateur ITK EGFR La durée médiane de suivi de la survie était de 35,8 mois pour les patients recevant TAGRISSO et de 27,0 mois pour les patients recevant le comparateur ITK EGFRLes résultats de SSP, TRO, DR, SSP2, TFST et TSST proviennent de la date limite de recueil des données du 12 juin 2017. Les résultats de SG proviennent de la date limite de recueil des données du 25 juin 2019. Un HR < 1 est en faveur de TAGRISSO, un odds ratio >1 est en faveur de TAGRISSO¹ Ajusté pour une analyse intermédiaire (25 % de maturité) une valeur de p <0,0495 était nécessaire pour atteindre la signification statistique¹ Les résultats de TRO tels qu'évalués par le comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) étaient cohérents avec ceux rapportés par l'évaluation de l'investigateur ; l'évaluation du TRO par le BICR était de 78 % (IC 95 % : 73 ; 83) sous TAGRISSO et 70 % (IC 95 % : 65 ; 76) sous comparateur ITK EGFR. **Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression telle qu'évaluée par l'investigateur dans FLAURA**

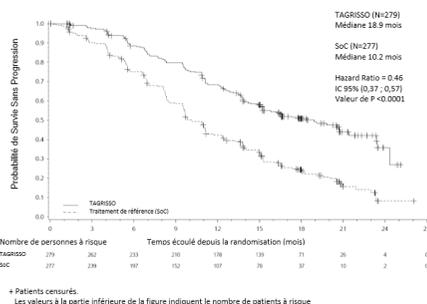
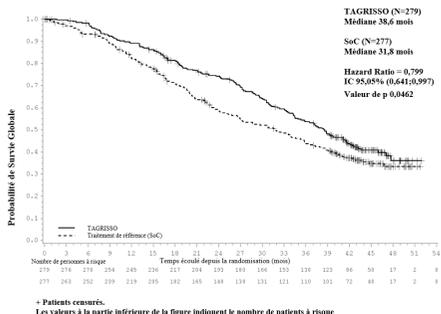


Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale dans FLAURA



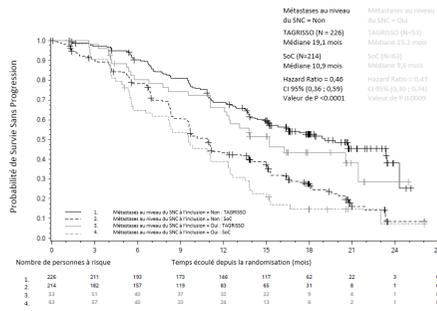
* Patients censurés.
Les valeurs à la partie inférieure de la figure indiquent le nombre de patients à risque

Le bénéfice en termes de SSP de TAGRISSO par rapport au comparateur ITK EGFR était cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés, y compris en fonction de l'origine ethnique, de l'âge, du sexe, des antécédents tabagiques, du statut des métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude et du type de mutation EGFR (déletion dans l'exon 19 ou L858R). **Données d'efficacité sur les métastases au niveau du SNC dans l'étude FLAURA** Les patients avec des métastases au niveau du SNC ne requérant pas de traitement par des stéroïdes et présentant un état neurologique stable depuis au moins 2 semaines après la fin du traitement définitif et de la corticothérapie étaient éligibles à la randomisation dans l'étude FLAURA. Sur 556 patients, 200 patients disposaient d'un scanner cérébral à l'inclusion. Une évaluation par le BICR de ces scanners a donné un sous-groupe de 128/556 (23 %) patients avec des métastases au niveau du SNC et ces données sont résumées dans le Tableau 4. L'évaluation de l'efficacité sur le SNC selon les critères RECIST v1.1 dans l'étude FLAURA a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP au niveau du SNC (HR = 0,48 ; IC 95 % 0,26 ; 0,86 ; P = 0,014). **Tableau 4. Efficacité sur le SNC évaluée par le BICR chez les patients avec des métastases au niveau du SNC sur un scanner cérébral effectué à l'inclusion dans FLAURA**

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO = 61	Comparateur ITK EGFR (géfinitib ou erlotinib) N = 67
Survie sans progression au niveau du SNC¹		
Nombre d'événements (%)	18 (30)	30 (45)
Médiane, mois (IC 95 %)	NC (16,5 ; NC)	13,9 (8,3 ; NC)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,48 (0,26 ; 0,86) ; P = 0,014	
Sans progression au niveau du SNC et en vie à 6 mois (%) (IC 95 %)	87 (74 ; 94)	71 (57 ; 81)
Sans progression au niveau du SNC et en vie à 12 mois (%) (IC 95 %)	77 (62 ; 86)	56 (42 ; 68)

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable Un HR < 1 est en faveur de TAGRISSO, un odds ratio >1 est en faveur de TAGRISSO¹ SSP au niveau du SNC selon les critères RECIST v1.1 déterminée par le BICR SNC (lésions

au niveau du SNC mesurables et non mesurables à l'inclusion d'après le BICR) n = 61 pour TAGRISSO et n = 67 pour le comparateur ITK EGFR ; les réponses sont non confirmées Une analyse en sous-groupes pré-spécifiée de la SSP basée sur le statut des métastases au niveau du SNC (identifiées d'après le site de la lésion du SNC à l'inclusion, les antécédents médicaux, et/ou les antécédents chirurgicaux, et/ou les antécédents de radiothérapie sur des métastases au niveau du SNC) à l'inclusion dans l'étude a été réalisée dans FLAURA et est montrée dans la Figure 3. Quel que soit le statut des lésions du SNC à l'inclusion dans l'étude, les patients du bras TAGRISSO ont présenté un bénéfice en termes d'efficacité par rapport à ceux du bras comparateur ITK EGFR, et il y a eu moins de patients présentant de nouvelles lésions du SNC dans le bras TAGRISSO que dans le bras comparateur ITK EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] versus comparateur ITK EGFR, 34/277 [12,3 %]). Dans le sous-groupe de patients sans lésion du SNC à l'inclusion, il y a eu moins de nouvelles lésions du SNC dans le bras TAGRISSO que dans le bras comparateur ITK EGFR (7/226 [3,1 %] vs. 15/214 [7,0 %], respectivement). **Figure 3. SSP globale telle qu'évaluée par l'investigateur selon le statut des métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude, courbe de Kaplan-Meier (analyse complète) dans FLAURA**



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

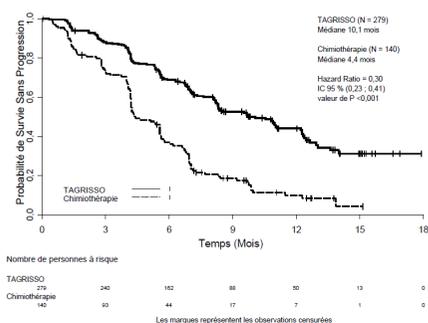
Résultats Rapportés par les Patients (RRP) Les symptômes rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé (HRQL) ont été collectés électroniquement en utilisant le questionnaire EORTC QLQ-C30 et son module du cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Le LC13 a été initialement réalisé une fois par semaine pendant les 6 premières semaines, puis toutes les 3 semaines avant et après progression. Le C30 a été évalué toutes les 6 semaines avant et après progression. À l'inclusion, aucune différence n'a été observée au niveau des symptômes rapportés par les patients, des capacités physiques ou de la HRQL entre les bras TAGRISSO et comparateur ITK EGFR (géfinitib ou erlotinib). L'observance au cours des 9 premiers mois a été généralement bonne (≥70 %) et similaire dans les deux bras. **Analyse des symptômes clés du cancer du poumon** Les données recueillies de l'inclusion au mois 9 ont montré des améliorations similaires dans les groupes TAGRISSO et comparateur ITK EGFR pour les cinq symptômes primaires RRP pré-spécifiés (toux, dyspnée, douleur thoracique, fatigue et perte d'appétit), l'amélioration

de la toux ayant atteint le seuil établi de pertinence clinique. Jusqu'au mois 9, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative au niveau des symptômes rapportés par les patients entre les groupes TAGRISSO et comparateur ITK EGFR (définie par une différence ≥ 10 points). *La HRQL et l'analyse de l'amélioration des fonctions physiques* Des améliorations similaires dans la plupart des fonctions physiques et du statut global de santé / HRQL ont été observés dans les deux groupes, indiquant un état de santé général des patients amélioré. Jusqu'au mois 9, il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les groupes TAGRISSO et comparateur ITK EGFR pour ce qui est des fonctions physiques ou de l'HRQL. *Patients CBNPC positif T790M pré-traités – AURA3* L'efficacité et la sécurité de TAGRISSO dans le traitement des patients avec un CBNPC T790M localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé sous ou après un traitement par un ITK EGFR, ont été démontrées dans une étude de Phase 3 (AURA3) randomisée, en ouvert, et contrôlée par un traitement actif. Tous les patients devaient avoir un CBNPC positif à la mutation T790M mis en évidence par le test de mutation EGFR cobas réalisé dans un laboratoire central avant randomisation. Le statut mutationnel T790M a également été évalué en utilisant l'ADNct extrait d'un échantillon de plasma recueilli lors de la sélection. Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires d'efficacité incluaient le TRO, la DR et la survie globale (SG) tels qu'évalués par l'investigateur. Les patients ont été randomisés suivant un ratio 2 : 1 (TAGRISSO : doublet de chimiothérapie à base de platine) pour recevoir TAGRISSO (n = 279) ou un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 140). La randomisation a été stratifiée en fonction de l'origine ethnique (asiatique et non-asiatique). Les patients du bras TAGRISSO recevaient TAGRISSO 80 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à intolérance au traitement, ou jusqu'à ce que l'investigateur détermine que le traitement n'était plus cliniquement bénéfique au patient. La chimiothérapie consistait en 500 mg/m² de pemetrexed avec du carboplatine AUC5 ou du pemetrexed 500 mg/m² avec du cisplatine 75 mg/m² le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine pouvaient recevoir un traitement de maintenance par le pemetrexed (500 mg/m² de pemetrexed le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours). Les sujets dans le bras chimiothérapie qui avaient une progression radiologique objective (selon l'investigateur et confirmée par une revue centrale indépendante d'imagerie) avaient la possibilité de débiter le traitement par TAGRISSO. La démographie et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population globale de l'étude étaient : âge médian 62 ans, ≥ 75 ans (15 %), femmes (64 %), caucasiens (32 %), asiatiques (65 %), n'ayant jamais fumé (68 %), score d'état général de l'OMS de 0 ou 1 (100%). Cinquante-quatre pourcents (54 %) des patients avaient des métastases viscérales extra-thoraciques, dont 34 % avec des métastases du SNC (identifié par les sites de lésion du SNC à l'inclusion, antécédents médicaux, et/ou antécédents chirurgicaux, et/ou antécédents de radiothérapie sur des métastases du SNC) et 23 % avec des métastases hépatiques. Quarante-deux

pourcents (42 %) des patients avaient des métastases osseuses. AURA3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP des patients traités par TAGRISSO en comparaison à la chimiothérapie. Les résultats d'efficacité d'AURA3 tels qu'évalués par l'investigateur sont résumés dans le Tableau 5, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée dans la Figure 4. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les bras traitements au moment de l'analyse finale de la SG. **Tableau 5. Résultats d'efficacité AURA3 tels qu'évalués par l'investigateur**

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO(N = 279)	Chimiothérapie(Pémétrexed/Cisplatine ou Pémétrexed/Carboplatine)(N = 140)
Survie sans progression		
Nombre d'Événements (% maturité)	140 (50)	110 (79)
Médiane, Mois (IC 95 %)	10,1 (8,3 ; 12,3)	4,4 (4,2 ; 5,6)
HR (IC 95%) ; valeur de P	0,30 (0,23 ; 0,41) ; P <0,001	
Survie globale (SG)¹		
Nombre de décès (% maturité)	188 (67,4)	93 (66,4)
SG médiane, Mois (IC 95 %)	26,8 (23,5 ; 31,5)	22,5 (20,2 ; 28,8)
HR (IC 95, 56 %) ; valeur de P	0,87 (0,67 ; 1,13) ; P = 0,277	
Taux de Réponse Objective²		
Nombre de réponses, Taux de réponse (IC 95 %)	19771 % (65 ; 76)	4431 % (24 ; 40)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	5,4 (3,5 ; 8,5) ; P <0,001	
Durée de réponse (DR)²		
Médiane, Mois (IC 95 %)	9,7 (8,3 ; 11,6)	4,1 (3,0 ; 5,6)

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable ; SG = survie globale Tous les résultats d'efficacité sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon RECIST ¹ L'analyse finale de SG a été réalisée à 67 % de maturité. L'IC du HR avait été ajusté pour les analyses intermédiaires précédentes. L'analyse de SG n'a pas été ajustée aux effets potentiellement confondants du crossover (99 [71 %] patients dans le bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur par l'osimertinib). ² Les résultats de TRO et DR tels qu'évalués par l'investigateur étaient cohérents avec ceux rapportés par le comité de lecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) ; l'évaluation du TRO par le BICR était de 64,9 % [IC 95 % : 59,0, 70,5] sous osimertinib et 34,3 % [IC 95 % : 26,5 ; 42,8] sous chimiothérapie ; l'évaluation de la DR par le BICR était 11,2 mois (IC 95 % : 8,3 ; NC) sous osimertinib et 3,1 mois (IC 95 % : 2,9 ; 4,3) sous chimiothérapie. **Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier de Survie Sans Progression telle qu'évaluée par l'investigateur dans AURA3**

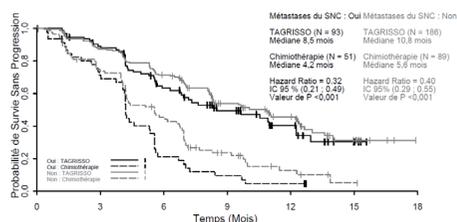


Une analyse de sensibilité de la SSP a été conduite par un comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) et a montré une SSP médiane de 11,0 mois avec TAGRISSO en comparaison à 4,2 mois sous chimiothérapie. Cette analyse a démontré un effet du traitement cohérent (HR 0,28 ; IC 95 % : 0,20 ; 0,38) avec celui observé lors de l'évaluation par l'investigateur. Des améliorations cliniquement significatives de la SSP avec des HRs de moins de 0,50 en faveur des patients recevant TAGRISSO en comparaison à ceux recevant la chimiothérapie étaient systématiquement observées dans tous les sous-groupes pré-définis analysés, incluant l'origine ethnique, l'âge, le sexe, les antécédents tabagiques et la mutation EGFR (délétion de l'exon 19 et L858R). **Données d'efficacité sur les métastases du SNC dans l'étude AURA3** Les patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques et stables ne requérant pas de traitement par des stéroïdes pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement dans l'étude étaient éligibles à la randomisation dans l'étude. Une évaluation par le BICR de l'efficacité au niveau du SNC selon les critères RECIST v1.1 dans le sous-groupe de 116/419 (28 %) patients identifiés comme ayant des métastases au niveau du SNC sur un scanner cérébral à l'inclusion est résumée dans le Tableau 6. **Tableau 6. Efficacité sur le SNC évaluée par le BICR chez les patients avec des métastases du SNC sur un scanner cérébral effectué à l'inclusion dans AURA3**

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO	Chimiothérapie(Pémétréxed/ Cisplatine ou Pémétréxed/ Carboplatine)
Taux de réponse objective au niveau du SNC¹		
Taux de réponse objective au niveau du SNC % (n/N)(IC 95 %)	70 % (21/30)(51 ; 85)	31 % (5/16)(11 % ; 59 %)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	5,1 (1,4 ; 21) ; P = 0,015	
Durée de la réponse au niveau du SNC²		
Médiane, Mois (IC 95 %)	8,9 (4,3 ; NC)	5,7 (NC ; NC)
Taux de contrôle de la maladie (TCM) au niveau du SNC		
Taux de contrôle de la maladie au niveau du SNC	87 % (65/75)(77 ; 93)	68 % (28/41)(52 ; 82)

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO	Chimiothérapie(Pémétréxed/ Cisplatine ou Pémétréxed/ Carboplatine)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	3 (1,2 ; 7,9) ; P = 0,021	
Survie sans progression au niveau du SNC ³	N = 75	N = 41
Nombre d'événements (%) maturité)	19 (25)	16 (39)
Médiane, Mois (IC 95 %)	11,7 (10 ; NC)	5,6 (4,2 ; 9,7)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,32 (0,15 ; 0,69) ; P = 0,004	

¹ Le taux de réponse objective au niveau du SNC et la durée de réponse selon RECIST v1.1 déterminés par le BICR SNC dans la population dont la réponse est évaluable (lésions au niveau du SNC mesurables à l'inclusion par le BICR) n = 30 pour TAGRISSO et n = 16 pour la Chimiothérapie² En se basant uniquement sur les patients répondeurs ; la DR est définie comme le temps entre la date de la première réponse documentée (réponse complète ou réponse partielle) jusqu'à progression ou survenue d'un décès ; le TCM est défini comme la proportion de patients répondeurs (réponse complète ou réponse partielle), ou une maladie stable ≥ 6 semaines³ La Survie Sans Progression au niveau du SNC selon RECIST v1.1 est déterminée par le BICR SNC dans l'analyse complète de la population (lésions au niveau SNC mesurables et non-mesurables à l'inclusion par le BICR) n = 75 pour TAGRISSO et n = 41 pour la Chimiothérapie Un HR < 1 est en faveur de TAGRISSO Une analyse de sous-groupe pré-spécifié sur la SSP basé sur le statut des métastases du SNC à l'inclusion dans l'étude a été réalisée dans AURA3 et est montrée dans la Figure 5. **Figure 5. SSP globale telle qu'évaluée par l'investigateur par statut de métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude, courbe de Kaplan-Meier (analyse complète) dans AURA3**



AURA3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients recevant TAGRISSO en comparaison à ceux recevant la chimiothérapie indépendamment du statut de métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude. **Résultats Rapportés par les Patients (RRP)** Les symptômes rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé (HRQL) ont été collectés électroniquement en utilisant EORTC QLQ-C30 et le module du cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Le LC13 a été initialement réalisé une fois par semaine pour les 6 premières semaines, puis toutes les 3 semaines avant et après

progression. Le C30 a été évalué toutes les 6 semaines avant et après progression. *Analyse des symptômes clés du cancer du poumon* TAGRISSO a amélioré les symptômes de cancer du poumon rapportés par les patients en comparaison avec la chimiothérapie en démontrant une différence statistiquement significative dans le changement moyen à l'inclusion *versus* la chimiothérapie pendant la période globale depuis la randomisation jusqu'à 6 mois pour 5 symptômes primaires RRP pré-spécifiés (perte d'appétit, toux, douleur thoracique, dyspnée, et fatigue) comme montré dans le Tableau 7. **Tableau 7. Modèle Mixte de Mesures Répétées – symptômes clés du cancer du poumon – changement moyen depuis l'inclusion chez les patients TAGRISSO en comparaison avec la chimiothérapie**

	Perte d'appétit		Toux	
Bras	TAGRIS- SO(279)	Chimio- thérapie (140)	TAGRIS- SO(279)	Chimio- thérapie (140)
N	239	97	228	113
Moyenne aj	-5,51	2,73	-12,22	-6,69
Différence estimée (IC 95 %)	-8,24(-12,88 ; 3,60)		-5,53(-8,89 ; -2,17)	
Valeur de p	p <0,001		p = 0,001	

	Douleur thoracique		Dyspnée	
Bras	TAGRIS- SO(279)	Chimio- thérapie (140)	TAGRIS- SO(279)	Chimio- thérapie (140)
N	228	113	228	113
Moyenne aj	-5,15	0,22	-5,61	1,48
Différence estimée (IC 95 %)	-5,36(-8,20 ; -2,53)		-7,09(-9,86 ; -4,33)	
Valeur de p	p <0,001		p <0,001	

	Fatigue	
Bras	TAGRIS(279)	Chimio-thérapie (140)
N	239	97
Moyenne aj	-5,68	4,71
Différence estimée (IC 95 %)	-10,39(-14,55 ; -6,23)	
Valeur de p	p <0,001	

La moyenne ajustée et les différences estimées ont été obtenues par l'analyse d'un Modèle Mixte de Mesures Répétées (MMMR). Le modèle inclut le patient, le traitement, la visite, l'interaction traitement-par-visite, le score de symptôme à l'inclusion, le score d'interaction de symptômes à l'inclusion par visite et a utilisé une matrice de covariance non structurée. *La HRQL et l'analyse de l'amélioration des fonctions physiques* Les patients sous TAGRISSO avaient des chances significativement plus importantes d'atteindre une amélioration cliniquement significative supérieure ou égale à 10 points sur le score de santé globale et fonctions physiques du questionnaire EORTCC30 en comparaison avec la chimiothérapie pendant la durée de l'étude l'Odds Ratio (OR) du statut global de santé : 2,11 ; (IC 95 % 1,24 ; 3,67 ; **p = 0,007**) ; **réponse globale de fonction physique 2,79 (IC 95 % 1,50 ; 5,46 ; p = 0,002)**. *Patients CBNPC pré-traités positif T790M– AURAex et AURA2* Deux études cliniques en ouvert, monobras, AURAex (cohorte d'extension de phase 2, (n = 201)) et AURA2 (n = 210) ont été conduites chez des patients atteints d'un cancer bronchique positif pour la mutation EGFR T790M, et qui ont progressé lors d'un ou plusieurs traitement(s)

systémique(s) antérieur(s), incluant un ITK-EGFR. Tous les patients devaient être atteints d'un CBNPC positif pour la mutation EGFR T790M identifiée par le test de mutation de l'EGFR cobas réalisé dans un laboratoire centralisé avant le traitement. Le statut mutationnel T790M a aussi été évalué rétrospectivement en utilisant l'ADNct extrait d'un échantillon de plasma recueilli lors de la sélection. Tous les patients ont reçu TAGRISSO à une dose de 80 mg une fois par jour. Le critère primaire de jugement de l'efficacité de ces deux essais était le TRO selon les critères RECIST v1.1, tel qu'évalué par un comité de lecture indépendant centralisé en aveugle (BICR). Les critères de jugement secondaires de l'efficacité étaient la durée de réponse (DR), et la survie sans progression (SSP). Les caractéristiques initiales de la population globale étudiée (AURAex et AURA2) étaient les suivantes : âge médian de 63 ans, 13 % des patients étaient âgés de \geq 75 ans, 68 % étaient des femmes, 36 % étaient caucasiens, et 60 % étaient asiatiques. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Trente-et-un pourcent (31 %) (N = 129) avaient reçu 1 ligne de traitement antérieure (traitement par ITK-EGFR uniquement), 69 % (N = 282) avaient reçu 2 lignes ou plus de traitements antérieurs. Soixante-douze pourcents (72 %) des patients n'avaient jamais fumé, 100 % des patients présentaient un indice de performance OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 0 ou 1. Cinquante-neuf pourcents (59 %) des patients avaient des métastases viscérales extrathoraciques dont 39 % de métastases au niveau SNC (identifiées par site de lésion SNC à l'inclusion, historique médical, et/ou antécédents chirurgicaux et/ou antécédents de radiothérapie pour des métastases du SNC) et 29 % avec des métastases hépatiques. Quarante-sept pourcents (47 %) des patients avaient des métastases osseuses. La durée médiane du suivi était de 12,6 mois pour la survie sans progression. Chez les 411 patients pré-traités positifs EGFR à la mutation T790M, le TRO total évalué par un comité de lecture indépendant centralisé en aveugle (BICR) était de 66 % (IC 95 % : 61 ; 71). Chez les patients avec une réponse confirmée par le BICR, la durée de réponse médiane était de 12,5 mois (IC 95 % : 11,1 ; NE). Le TRO du BICR dans AURAex était de 62 % (IC 95 % : 55 ; 68) et de 70 % (IC 95 % : 63 ; 77) dans AURA2. La SSP médiane était de 11,0 mois IC 95 % (9,6 ; 12,4). Des taux de réponse objective évalués par le BICR supérieurs à 50 % ont été observés dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés, y compris en fonction de la ligne de traitement, de l'origine ethnique, de l'âge et de la région. Dans la population évaluable pour une réponse, 85 % (223/ 262) disposaient d'une réponse documentée au moment de la première évaluation (6 semaines) ; 94 % (247/ 262) disposaient d'une réponse documentée lors de la seconde évaluation (12 semaines). *Données d'efficacité sur les métastases du SNC dans les études de Phase 2 (AURAex et AURA2)* Une évaluation du BICR de l'efficacité sur le SNC selon RECIST v1.1 a été réalisée dans un sous-groupe de 50 (sur 411) patients identifiés comme ayant des métastases au niveau du SNC mesurables sur le scanner cérébral à l'inclusion. Un TRO au niveau du SNC de 54 % (27/50 patients ; IC 95 % : 39,3 ; 68,2) a été observé avec 12 % de ces réponses étant des réponses complètes. Les études cliniques n'ont pas été conduites chez les patients atteints d'un CBNPC et

porteurs de la mutation EGFR T790M de novo. Population pédiatrique L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec TAGRISSO dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CBNPC (voir rubrique posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** 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 interactions médicamenteuses). 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. La 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 posologie et mode d'administration). **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 pré-

sentant 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. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE** 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** Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'osimertinib. 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 embryon-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). **DONNÉES PHARMACEUTIQUES DUREE DE CONSERVATION** 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** Plaquettes perforées unitaires en Al/Al. Boîtes de 30 x 1 comprimés (3 plaquettes). **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE** Liste I 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. **TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés** : AMM EU/1/16/1086/001 – CIP 3400930047644 - Boîtes de 30 x 1 comprimés (3 plaquettes) **TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés** : AMM EU/1/16/1086/002 – CIP 3400930047651 - Boîtes de 30 x 1 comprimés (3 plaquettes) Remboursé Sec. Soc. à 100% et agréé collect. **Prix : 5223,65 € (boîte de 30 comprimés à 40 mg ou à 80 mg).**

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AstraZeneca ABSE-151 85 Södertälje Suède **EXPLOITANT** AstraZeneca Tour Carpe Diem 31 place des Corolles 92400 COURBEVOIE Tél. : 01. 41. 29. 40. 00 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 2 février 2016 Date du dernier renouvellement : 12 décembre 2016 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03 septembre 2020 [TAG MLC 1120.2]. *Les informations recueillies vous concernant font l'objet d'un traitement destiné à AstraZeneca France, société appartenant au groupe AstraZeneca. Les informations recueillies ont notamment pour finalité de nous permettre de gérer nos relations dans le cadre d'opérations promotionnelles ou non promotionnelles. AstraZeneca a désigné un délégué à la protection des données (« DPO ») que vous pouvez contacter par courrier électronique à privacy@astrazeneca.com, en cas de questions. Conformément à la réglementation relative à la protection des données personnelles, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-dessous et vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement à tout moment en vous adressant à : <http://subjectrequest.astrazeneca.com>. Pour de plus amples informations sur l'utilisation et la conservation de vos données à*

caractère personnel, nous vous invitons à prendre connaissance de la version complète de notre notice d'information relative à la protection des données personnelles disponible sur le site Internet suivant : <https://www.globalprivacy.astrazeneca.com/fr>.

Les délégués médicaux AstraZeneca et Prestataires sont à la disposition des professionnels de santé pour leur présenter les règles de déontologie et pour répondre à leurs questions. Par ailleurs, AstraZeneca et ses prestataires s'engagent à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. Pour tout retour d'information concernant la qualité de la Visite Médicale, contactez le laboratoire via l'adresse mail suivante :

Reclamation-Qualite-VM@astrazeneca.com



TAGRISSO®
osimertinib

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Résumé des Caractéristiques du Produit.
- (2) Soria JC, *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125. (Etude retenue dans le dossier d'AMM)
- (3) HAS. Avis de la Commission de la Transparence TAGRISSO®. 13 septembre 2017.
- (4) HAS. Avis de la Commission de la Transparence TAGRISSO®. 20 mars 2020.
- (5) Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 16^{ème} édition. Mise à jour 2020
- (6) Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Métastases cérébrales. 6^{ème} édition. Mise à jour 2020.
- (7) Soria JC, *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):supplementary appendix. (Etude retenue dans le dossier d'AMM)
- (8) Yver A, *et al.* Osimertinib (AZD9291)-a science-driven, collaborative approach to rapid drug design and development. *Ann Oncol.* 2016;27(6):1165-70. (Etude non retenue lors de l'évaluation de l'AMM)
- (9) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso> (dernière consultation le 15/10/2020).
- (10) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1985/smpc> (dernière consultation le 15/10/2020).
- (11) Ramalingam SS, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. (Étude FLAURA : retenue lors de l'évaluation de l'AMM)
- (12) Ramalingam SS, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):supplementary appendix. (Étude FLAURA : retenue lors de l'évaluation de l'AMM)
- (13) Planchard D, *et al.* Post-Progression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2058-63.



TAGRISSO®

ÉTUDE FLAURA (2,11,12)

EFFICACITÉ

MÉDIANE DE SURVIE SANS PROGRESSION SIGNIFICATIVEMENT ALLONGÉE

18,9 mois
(15,2 - 21,4)
avec
TAGRISSO®

vs

10,2 mois
(9,6 - 11,1)
avec
Comparateurs*

HR : 0,46 (0,37 - 0,57)
 $p < 0,0001$ (1)



BÉNÉFICE DE SSP COHÉRENT QUEL QUE SOIT LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS

MÉDIANE DE SURVIE GLOBALE SIGNIFICATIVEMENT ALLONGÉE

38,6 mois
(34,5 - 41,8)
avec
TAGRISSO®

vs

31,8 mois
(9,6 - 36,0)
avec
Comparateurs*

HR : 0,80 (0,64 - 1,00)
 $p = 0,046$

Pour plus d'informations sur le bon usage, veuillez consulter les mentions légales.

Pour retrouver l'avis de Commission de la Transparence de TAGRISSO® ainsi que les référentiels en lien avec la pathologie associée, consultez le site dédié : <http://documents.astrazeneca.fr>

TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE FLAURA

TAUX D'ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES AYANT CONDUIT À L'ARRÊT DU TRAITEMENT

15 %
avec
TAGRISSO®

vs

18 %
avec
Comparateurs*

EFFETS INDÉSIRABLES DE GRADE ≥ 3

42 %
avec
TAGRISSO®

vs

47 %
avec
Comparateurs*

TAUX SIMILAIRE D'ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES TOUT GRADE CONFONDU rapportés chez au moins 10 % des patients dans les 2 groupes (98 %)

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUEMMENT RAPPORTÉS AVEC TAGRISSO® :

rash ou acné, diarrhée et sécheresse cutanée

AstraZeneca



TAGRISSO®
osimertinib

* géfitinib ou erlotinib