

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés
TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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).

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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. 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.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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).
- le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

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

Adaptations posologiques

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

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

Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO

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

^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0.
ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

Populations particulières

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Évaluation du statut mutationnel EGFR

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée comme traitement 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 4.8).

Des pneumopathies interstitielles diffuses ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (p. ex. pneumopathie inflammatoire) ont été rapportés chez 3,9 % 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 4.8).

Une évaluation attentive de tous les patients avec un début aigu et/ ou une aggravation inexplicée 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 tachyarythmies 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 4.8). Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, telles que mesurées par un électrocardiogramme (ECG) de repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms), ont été exclus de ces études (voir rubrique 4.8).

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

Modifications de la contractilité cardiaque

Lors des essais cliniques, une diminution de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) de 10 % ou plus aboutissant à une FEVG inférieure à 50 % est survenue chez 3,9 % (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 4.2 Tableau 1).

Age et poids

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

Sodium

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

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

Interactions pharmacocinétiques

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

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'osimertinib

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

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'osimertinib

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

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

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

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par TAGRISSO

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

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

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

Dans une étude clinique d'interaction du récepteur au Pregnane X (Pregnane X Receptor – PXR), la co-administration de TAGRISSO avec de la fexofénadine (substrat du P-gp) a augmenté l'ASC et la C_{max} de la fexofénadine respectivement de 56 % (IC 90 % 35 ; 79) et de 76 % (IC 90 % 49 ; 108) après une dose unique et respectivement de 27 % (IC 90 % 11 ; 46) et 25 % (IC 90 % 6 ; 48) à l'état d'équilibre. Chez les patients prenant des traitements concomitants susceptibles d'agir sur la P-gp et à marge thérapeutique étroite (ex. digoxine, dabigatran, aliskiren), une surveillance étroite des signes de modification de la tolérance résultants d'une augmentation de l'exposition au traitement concomitant pendant un traitement par TAGRISSO doit être mise en place (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 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 5.1). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rashes (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 AURA1.

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

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

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) ^b selon la convention CIOMS	Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c	Fréquent (3,9 %) ^d	1,5 %
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent (49 %)	1,2 %
	Stomatite	Très fréquent (20 %)	0,2 %
Affections oculaires	Kératite ^e	Peu fréquent (0,7 %)	0,1 %
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 %
	Syndrôme de Stevens-Johnson ^j	Rare (0,02 %)	
Investigations	Allongement de l'intervalle QTc ^k	Peu fréquent (0,9 %)	

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
Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE)	Diminution du nombre de plaquettes ^l	Très fréquent (54 %)	1,6 %
	Diminution du nombre de leucocytes ^l	Très fréquent (68 %)	1,5 %
	Diminution du nombre de lymphocytes ^l	Très fréquent (67 %)	7,2 %
	Diminution du nombre de neutrophiles ^l	Très fréquent (35 %)	4,1 %

^a 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 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 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, onychomalacie, périonyxis.

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

^j 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)

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

^l 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 4.4).

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 4.4 et 5.1).

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 - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Électrophysiologie cardiaque

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

Efficacité et sécurité 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 ; géfitinib 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 5, et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée dans la Figure 1. Au moment de l'analyse intermédiaire de la survie globale (25 % de maturité), un HR de 0,63 favorisait TAGRISSO (IC 95 % : 0,45 ; 0,88 ; P = 0,0068), mais n'a pas atteint le seuil formel de signification statistique. Une plus grande proportion de patients traités par TAGRISSO étaient en vie à 12 mois et 18 mois (89 % et 83 %, respectivement) *versus* les patients traités par le comparateur ITK EGFR (83 % et 71 %, 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

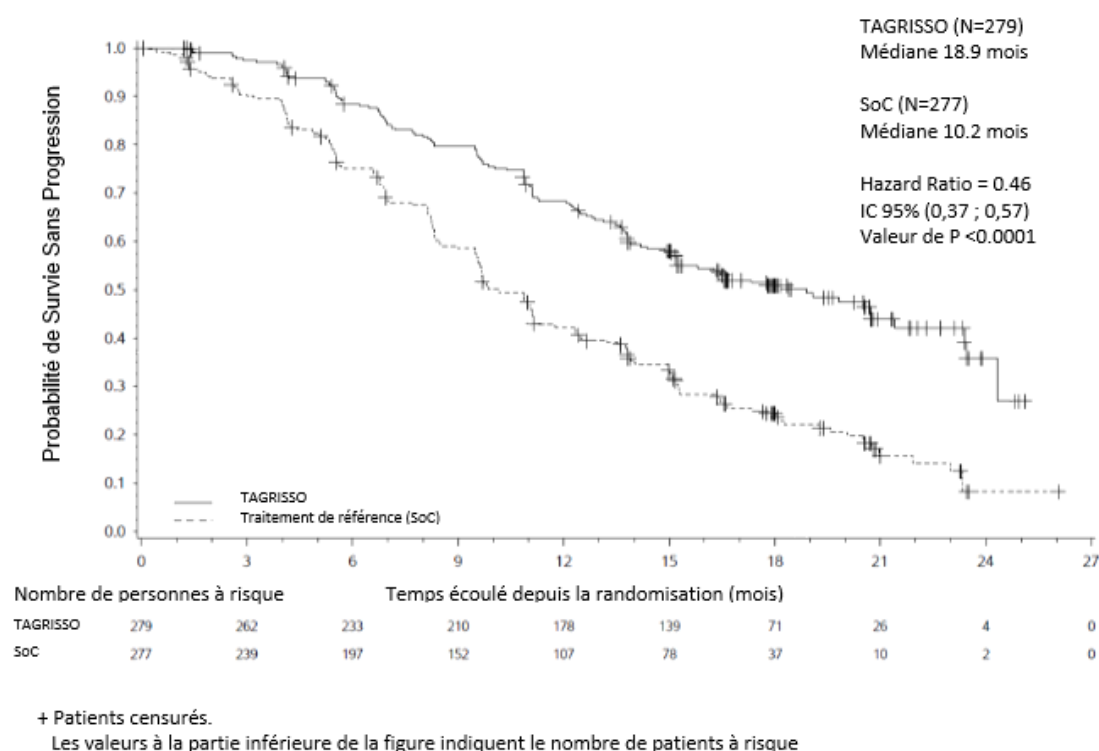
Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	Comparateur ITK EGFR (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)
Survie sans progression		
Nombre d'événements (62 % de maturité)	136 (49)	206 (74)
Médiane, mois (IC 95 %)	18,9 (15,2 ; 21,4)	10,2 (9,6 ; 11,1)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,46 (0,37 ; 0,57) ; P < 0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès, (25 % de maturité)	58 (21)	83 (30)
SG médiane en mois (IC 95 %)	NC	NC

HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,63 (0,45 ; 0,88) ; P = 0,0068 (NS) †	
Taux de réponse objective		
Nombre de réponses (n), taux de réponse (IC 95 %)	223 80 % (75 ; 85)	210 76 % (70 ; 81)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	1,3 (0,9 ; 1,9) ; P = 0,2421	
Durée de la réponse (DR)		
Médiane, mois (IC 95 %)	17,2 (13,8 ; 22,0)	8,5 (7,3 ; 9,8)
Paramètre d'efficacité	TAGRISSE (N = 279)	Comparateur ITK EGFR (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)
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)		
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 ; NS = non statistiquement significatif

Tous les résultats d'efficacité sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST
 En se basant sur une réponse non confirmée
 La 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
 Un HR < 1 favorise TAGRISSO, un odds ratio >1 favorise TAGRISSO
 † Sur la base d'une analyse intermédiaire avec 25 % de maturité, une valeur de P < 0,0015 était nécessaire pour atteindre la signification statistique
 † 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



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 (délétion 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 nominalement 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 N = 61	Comparateur ITK EGFR (géfitinib 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

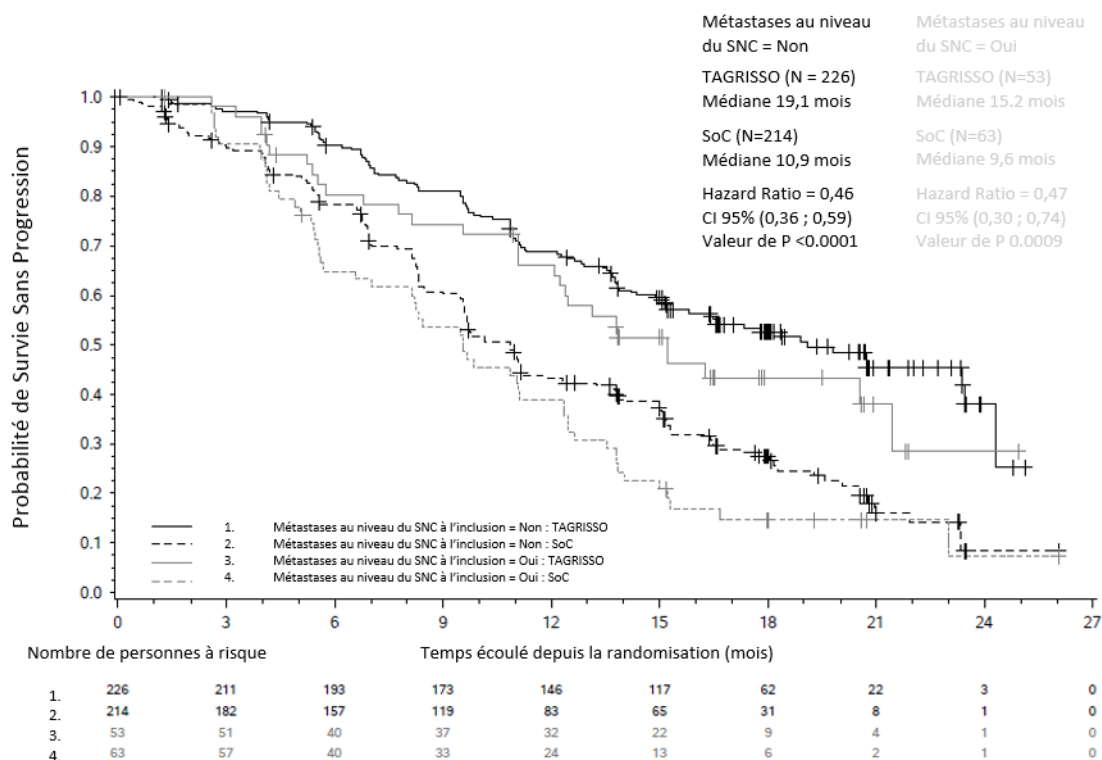
Un HR < 1 favorise TAGRISSO, un odds ratio > 1 favorise TAGRISSO

¹ 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

[†] Statistiquement significatif nominalement

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 2. 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 2. 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 ($\geq 70\%$) 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 pémétréxed avec du carboplatine AUC5 ou du pémétréxed 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 pémétréxed (500 mg/m² de pémétréxed 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 3. Les données de survie globale n'étaient pas assez matures au moment de cette analyse initiale de la SG.

Tableau 5. Résultats d'efficacité AURA3 tels qu'évalués par l'investigateur

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	Chimiothérapie (Pémétréxed/Cisplatine ou Pémétréxed/Carboplatine) (N = 140)
Survie sans progression		
Nombre d'Evènements (% 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 globale¹		
Nombre de décès (% maturité)	69 (24,7)	40 (28,6)
SG médiane, Mois (IC 95 %)	NC (20,5 ; NC)	NC (20,5 ; NC)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,72 (0,48 ; 1,09) ; P = 0,121	
Taux de Réponse Objective²		
Nombre de réponses, Taux de réponse (IC 95 %)	197 71 % (65 ; 76)	44 31 % (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)

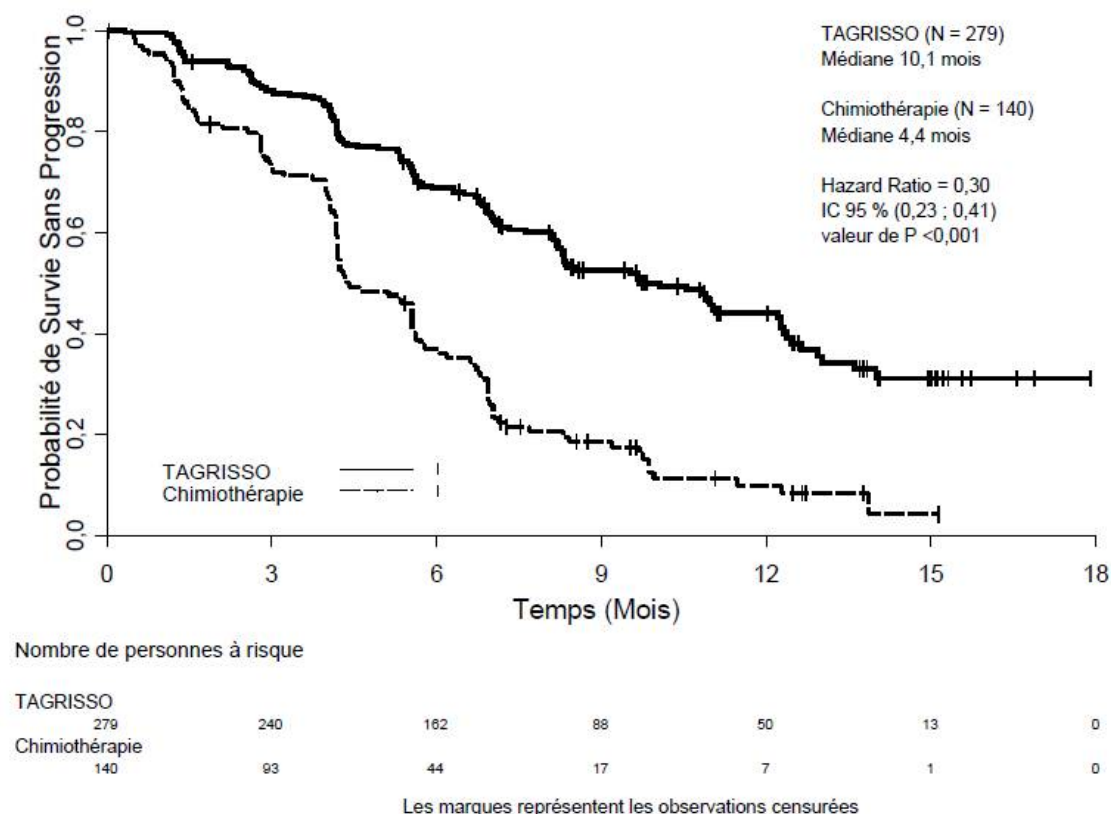
HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable

Tous les résultats d'efficacité sont basés sur l'évaluation de l'investigateur selon RECIST

¹La première analyse de SG a été réalisée environ 4 mois après l'analyse primaire de SSP. L'analyse de SG n'a pas été ajustée aux effets potentiellement confondants du crossover (94 [67 %] 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 relecture 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 3. 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)
Odds ratio (IC 95 %) ; valeur de P	3 (1,2 ; 7,9) ; P = 0,021	
Survie sans progression au niveau du SNC³	N = 75	N = 41
Nombre d'évènements (% 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	

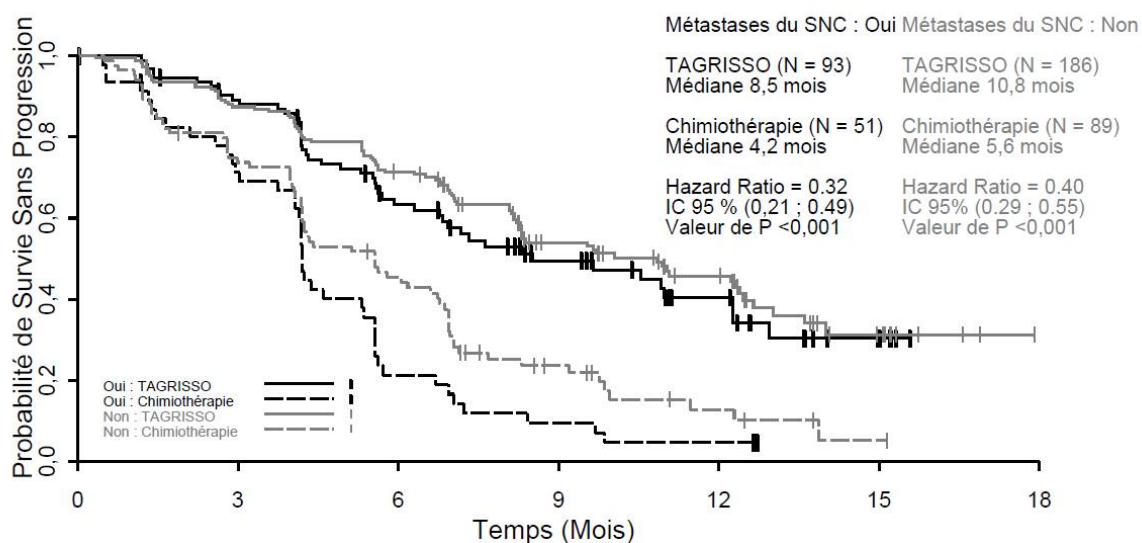
¹ Le taux de réponse objective au niveau du SNC et la durée de réponse selon RECIST v1.1 déterminés par le BICR SNC dans la population dont la réponse est évaluable (lésions au niveau du SNC mesurables à l'inclusion par le BICR) n = 30 pour TAGRISSO et n = 16 pour la Chimiothérapie

² 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 semaines

³ La Survie Sans Progression au niveau du SNC selon RECIST v1.1 et 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 favorise TAGRISSO

Une analyse du 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 4.

Figure 4. 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

Bras	Perte d'appétit		Toux		Douleur thoracique		Dyspnée		Fatigue	
	TAGRISSO (279)	Chimiothérapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimiothérapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimiothérapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimiothérapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimiothérapie (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Moyenne aj	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Différence estimée (IC 95 %)	-8,24 (-12,88 ; 3,60)		-5,53 (-8,89 ; -2,17)		-5,36 (-8,20 ; -2,53)		-7,09 (-9,86 ; -4,33)		-10,39 (-14,55 ; -6,23)	
Valeur de p	p <0,001		p = 0,001		p <0,001		p <0,001		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 EORTC-C30 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 relecture 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 ≥ 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 extra-thoraciques 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 relecture 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 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

plasmatiques. La moyenne géométrique de l'exposition pour l'AZ5104 et l'AZ7550, sur la base de l'ASC, correspondait pour chacun à environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre.

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

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

Élimination

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

Interactions avec les protéines de transport

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

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

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

Populations particulières

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

Insuffisance hépatique

L'osimertinib est éliminé principalement par le foie. Dans un essai clinique, chez des patients présentant différents types de tumeurs solides avancées associés à une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A, score moyen = 5,3 ; n = 7) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B, score moyen = 8,2 ; n = 5) il n'a pas été observé d'augmentation de l'exposition au traitement par rapport à des patients avec une fonction hépatique normale (n=10) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. Le ratio des moyennes géométriques (IC 90 %) de l'ASC et du C_{max} de l'osimertinib étaient de 63,3 % (47,3 ; 84,5) et 51,4 % (36,6 ; 72,3) chez des patients avec une insuffisance hépatique légère et de 68,4 % (49,6 ; 94,2) et 60,7 % (41,6 ; 88,6) chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée ; pour le métabolite AZ5104, l'ASC et le C_{max} étaient de 66,5 % (43,4 ; 101,9) et 66,3 % (45,3 ; 96,9) chez des patients avec une insuffisance hépatique légère et de 50,9 % (31,7 ; 81,6) et 44,0 % (28,9 ; 67,1) chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée, en comparaison avec l'exposition de patients avec une fonction hépatique normale. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune relation n'a été observée entre les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) et l'exposition à l'osimertinib. 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 4.2).

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Potentiel carcinogène et mutagène

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E 171)
Polyéthylène glycol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer noir (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Plaquettes perforées unitaires en Al/Al. Boîtes de 28 x 1 comprimés (4 plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1086/001
EU/1/16/1086/002
EU/1/16/1086/003
EU/1/16/1086/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 février 2016
Date du dernier renouvellement : 12 décembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-15185 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés
osimertinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1086/001
EU/1/16/1086/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tagrisso 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18/ IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}
SN : {numéro}
NN : {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés
osimertinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1086/002
EU/1/16/1086/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tagrisso 80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18/ IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}
SN : {numéro}
NN : {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**10 PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PERFORÉES)
7 PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PERFORÉES)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAGRISSO 40 mg, comprimés
osimertinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**10 PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PERFORÉES)
7 PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PERFORÉES)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAGRISSO 80 mg, comprimés
osimertinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés
TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés
osimertinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TAGRISSO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TAGRISSO
3. Comment prendre TAGRISSO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TAGRISSO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TAGRISSO et dans quel cas est-il utilisé ?

TAGRISSO contient la substance active osimertinib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéine kinase, qui sont utilisés pour traiter le cancer. TAGRISSO est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer bronchique non à petites cellules ». Si un test a montré que votre cancer présente certaines modifications (mutations) au niveau d'un gène appelé « EGFR » (récepteur du facteur de croissance épidermique) et qu'il s'est propagé à votre autre poumon ou à d'autres organes, votre cancer est susceptible de répondre à un traitement par TAGRISSO. TAGRISSO peut vous être prescrit :

- à titre de premier médicament pour traiter votre cancer
ou
- dans certaines circonstances si votre cancer a déjà été traité auparavant par d'autres inhibiteurs de protéine kinase.

Comment agit TAGRISSO ?

TAGRISSO agit en bloquant l'EGFR et peut aider à ralentir ou à stopper le développement de votre cancer du poumon. Il peut également aider à réduire la taille de la tumeur.

- Si TAGRISSO est le premier inhibiteur de protéine kinase que vous recevez, cela signifie que votre cancer contient des anomalies au niveau du gène EGFR, par exemple « délétions au niveau de l'exon 19 » ou « substitutions au niveau de l'exon 21 ».

- Si votre cancer a progressé pendant votre traitement par d'autres inhibiteurs de protéine kinase, cela signifie que votre cancer contient une anomalie génétique appelée « T790M ». En raison de cette anomalie, les autres inhibiteurs de protéine kinase peuvent ne plus fonctionner.

Si vous avez des questions concernant la manière dont agit ce médicament ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TAGRISSO ?

Ne prenez jamais TAGRISSO si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'osimertinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- vous prenez du millepertuis (*Hypericum perforatum*)

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre TAGRISSO.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre TAGRISSO si :

- vous avez été atteint d'une inflammation de vos poumons (maladie appelée « pneumopathie interstitielle diffuse »)
- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques – votre médecin pourra vouloir surveiller de près votre état de santé.
- vous avez des antécédents de problèmes oculaires.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Prévenez immédiatement votre médecin si, pendant votre traitement :

- vous avez soudainement des difficultés à respirer, accompagnées d'une toux ou de fièvre.
 - votre peau pèle de façon importante (désquamation sévère).
- Voir « Effets indésirables graves » à la rubrique 4 pour obtenir davantage d'informations.

Enfants et adolescents

TAGRISSO n'a pas été étudié chez les enfants ou les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et TAGRISSO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus sans ordonnance. En effet, TAGRISSO peut avoir un impact sur le fonctionnement d'autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent avoir un impact sur le fonctionnement de TAGRISSO.

Informez votre médecin avant de prendre TAGRISSO si vous prenez l'un des médicaments suivants :

Les médicaments suivants peuvent réduire la façon dont TAGRISSO agit :

- Phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital – utilisés pour traiter les convulsions ou les crises d'épilepsie.
- Rifabutine ou rifampicine – utilisées dans le traitement de la tuberculose.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression.

TAGRISSO peut avoir un impact sur le fonctionnement des médicaments suivants et/ou accroître les effets indésirables de ces médicaments :

- Rosuvastatine – utilisée pour faire baisser le cholestérol.
- Pilule contraceptive hormonale orale – utilisée pour éviter une grossesse.
- Bosentan – utilisé pour traiter une pression élevée dans les poumons.
- Efavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/SIDA.
- Modafinil – utilisé dans les troubles du sommeil.
- Dabigatran – utilisé pour prévenir les caillots sanguins.
- Digoxine – utilisée pour les battements irréguliers du cœur ou d'autres problèmes cardiaques.
- Aliskiren – utilisé pour la pression sanguine élevée.

Si vous prenez l'un des médicaments listés ci-dessus, informez votre médecin avant de prendre TAGRISSO. Votre médecin vous parlera des options thérapeutiques appropriées.

Grossesse – informations pour les femmes

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si vous pouvez continuer ou non le traitement par TAGRISSO.
- Vous ne devez pas débiter une grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes susceptible de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception. Voir « Contraception - informations pour les femmes et les hommes » ci-après.
- Si vous envisagez une grossesse après avoir pris la dernière dose de ce médicament, demandez conseil à votre médecin. En effet, il pourrait rester une certaine quantité de médicament dans votre organisme (voir les conseils sur la contraception ci-dessous).

Grossesse – informations pour les hommes

- Si votre partenaire débute une grossesse pendant votre traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin.

Contraception – informations pour les femmes et les hommes

Vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant la durée du traitement.

- TAGRISSO peut interférer avec le fonctionnement des contraceptions hormonales orales. Adressez-vous à votre médecin pour déterminer les méthodes de contraception les plus appropriées.
- TAGRISSO peut passer dans le sperme humain. Il est donc important que les hommes utilisent également une méthode efficace de contraception.

Vous devez aussi vous conformer aux obligations suivantes après la fin du traitement par TAGRISSO :

- **Femmes** – poursuivre la contraception pendant encore 2 mois.
- **Hommes** – poursuivre la contraception pendant encore 4 mois.

Allaitement

N'allaitez pas pendant votre traitement par ce médicament. En effet, les risques pour votre bébé ne sont pas connus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TAGRISSO n'a aucun effet ou pas d'influence notable sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Information sur les autres composants de ce médicament

Ce médicament contient moins 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 ».

3. Comment prendre TAGRISSO ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quantité à prendre

- La dose recommandée est d'un comprimé de 80 mg par jour.
- Si nécessaire, votre médecin pourra réduire votre dose à un comprimé de 40 mg par jour.

Comment prendre ce médicament

- TAGRISSO se prend par voie orale. Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Vous ne devez ni écraser, ni diviser, ni mâcher le comprimé.
- Prenez TAGRISSO chaque jour au même moment.
- Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, vous pouvez le mélanger dans de l'eau :

- Mettez le comprimé dans un verre.
- Ajoutez 50 ml (environ deux-tiers d'un verre plein) d'eau plate (non gazeuse) – n'utilisez pas d'autres liquides.
- Remuez jusqu'à ce que le comprimé se soit dispersé en très petites particules – le comprimé ne sera pas complètement dissous.
- Buvez le liquide immédiatement.
- Pour être certain d'avoir pris tout le médicament, rincez le verre complètement avec de nouveau 50 ml d'eau et buvez-le.

Si vous avez pris plus de TAGRISSO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que votre dose normale, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre TAGRISSO

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante au moment habituel.

Si vous arrêtez de prendre TAGRISSO

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez les effets indésirables graves suivants :

- Difficultés soudaines à respirer accompagnées d'une toux ou de fièvre – il peut s'agir d'un signe d'inflammation au niveau des poumons (une maladie appelée « pneumopathie interstitielle diffuse »). La plupart des cas peuvent être traités, mais certains cas ont été fatals. Votre médecin pourra souhaiter arrêter votre traitement par TAGRISSO si vous présentez cet effet indésirable. Cet effet indésirable est fréquent : il peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10.
- Un larmolement, une sensibilité à la lumière, une douleur oculaire, une rougeur oculaire, ou des modifications de la vision. Cet effet indésirable est peu fréquent : il peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100.
- Le syndrome de Stevens-Johnson peut apparaître au niveau du tronc sous la forme de macules rougeâtres ou de plaques circulaires avec souvent une bulle centrale, la peau qui pèle, des ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, les organes génitaux et être précédé de fièvre et de symptômes s'apparentant à la grippe. Voir également la rubrique 2.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Diarrhée – peut apparaître et disparaître pendant le traitement. Informez votre médecin si votre diarrhée ne disparaît pas ou si elle devient sévère.
- Problèmes au niveau de la peau et des ongles – les signes peuvent notamment inclure des douleurs, des démangeaisons, une sécheresse de la peau, un rash, des rougeurs autour des ongles. Ces manifestations sont plus susceptibles de survenir au niveau des zones exposées au soleil. L'utilisation régulière de produits hydratants sur la peau et les ongles peut être utile. Informez votre médecin si vos problèmes au niveau de la peau ou des ongles s'aggravent.
- Stomatite - inflammation de la muqueuse interne de la bouche.
- Réduction du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes ou neutrophiles) dans le sang.
- Réduction du nombre de plaquettes dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TAGRISSO ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou présente des signes d'altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TAGRISSO

- La substance active est l'osimertinib (sous forme de mésylate). Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient 40 mg d'osimertinib. Chaque comprimé pelliculé de 80 mg contient 80 mg d'osimertinib.
- Les autres composants sont le mannitol, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, le stéaryl fumarate de sodium, l'alcool polyvinylique, le dioxyde de titane, le polyéthylène glycol 3350, le talc, l'oxyde de fer jaune, l'oxyde de fer rouge, l'oxyde de fer noir (voir rubrique 2 « Information sur les autres composants de ce médicament »).

Qu'est-ce que TAGRISSO et contenu de l'emballage extérieur

TAGRISSO 40 mg se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé beige, rond et biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre.

TAGRISSO 80 mg se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé beige, ovale et biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre.

TAGRISSO se présente sous forme de plaquettes contenant 30 x 1 comprimés pelliculés, conditionnées dans des boîtes contenant 3 plaquettes de 10 comprimés chacune.

TAGRISSO se présente sous forme de plaquettes contenant 28 x 1 comprimés pelliculés, conditionnées dans des boîtes contenant 4 plaquettes de 7 comprimés chacune.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.