

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

TAGRISSO®

comprimés d'osimertinib

Comprimés, 40 mg et 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate d'osimertinib), voie orale
Inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR),
L01XE35

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario)
Canada L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de l'autorisation initiale :
5 juillet 2016

Date de révision :
25 juillet 2024

Numéro de contrôle : 278531

TAGRISSO® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par
AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	06/2024
1 INDICATIONS, 1.2 Gériatrie	06/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	06/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	06/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	06/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	06/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17

8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables	18
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	19
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	31
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	34
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	34
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	34
9.4	Interactions médicament-médicament.....	34
9.5	Interactions médicament-aliment.....	37
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	37
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
10.1	Mode d'action.....	37
10.2	Pharmacodynamie	37
10.3	Pharmacocinétique	38
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		43
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	43
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	44
14.1	Études cliniques par indication	44
	Traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR, avec ou sans chimiothérapie adjuvante précédente	44
	CPNPC porteur de mutations de l'EGFR.....	50
	CPNPC avancé porteur de la mutation T790M de l'EGFR.....	59
15	MICROBIOLOGIE	72
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	72
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S.....		74

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CPNPC porteur d'un EGFR muté

Adjuvant

TAGRISSO (osimertinib) est indiqué comme traitement adjuvant après résection tumorale chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB-III¹ dont la tumeur exprime une délétion dans l'exon 19 ou une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor* [récepteur du facteur de croissance épidermique]) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- Un test validé est requis pour vérifier la présence d'un EGFR muté avant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Vérification du statut mutationnel de l'EGFR).

Métastatique (en monothérapie)

TAGRISSO (osimertinib) est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique porteur d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) du gène de l'EGFR (soit seule ou en association avec d'autres mutations de l'EGFR).

- Un test validé est requis pour vérifier la présence d'un EGFR muté avant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Vérification du statut mutationnel de l'EGFR).

Métastatique (en association avec une chimiothérapie)

TAGRISSO est indiqué en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique porteur d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) du gène de l'EGFR.

- Un test validé est requis pour vérifier la présence de mutations dans le gène de l'EGFR avant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Vérification du statut mutationnel de l'EGFR).

¹Selon l'American Joint Committee on Cancer (7^e édition)

CPNPC porteur de la mutation T790M de l'EGFR

TAGRISSE est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR dont la maladie a progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR.

- Un test validé est requis pour vérifier la présence de la mutation T790M de l'EGFR avant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Vérification du statut mutationnel de l'EGFR et Surveillance et tests de laboratoire).
- L'autorisation de mise en marché est fondée sur les résultats d'un essai de phase III randomisé (AURA3) démontrant que le traitement par TAGRISSO est supérieur à la chimiothérapie pour prolonger la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation réalisée par le chercheur au moyen des critères RECIST v1.1.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Les patients plus âgés recevant TAGRISSO en monothérapie ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus que les patients plus jeunes (11 % vs 9 %) dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA (n = 1813). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité ou de l'exposition prévue à l'osimertinib à l'état d'équilibre entre ces patients et les patients plus jeunes. Voir [4.1 Considérations posologiques](#), [7.1 Populations particulières](#), et [10.3 Pharmacocinétique](#). Consulter les monographies respectives du pémétréxed et du cisplatine/carboplatine lorsque ces médicaments sont administrés en association avec TAGRISSO.

2 CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser TAGRISSO (osimertinib) chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de ce produit, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par TAGRISSO (osimertinib) doit être instauré par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.
- Pneumopathie interstitielle (p. ex. pneumonite), y compris des cas mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil respiratoire et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Allongement de l'intervalle QTcF (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire et Surveillance et

tests de laboratoire; [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Allongement de l'intervalle QT et Résultats de l'ECG; et [Interactions médicament-médicament](#)).

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche et cardiomyopathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire; [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Rendement du ventricule gauche).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Âge, poids corporel, sexe, race et tabagisme : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en raison de l'âge, du poids corporel, du sexe, de l'origine ethnique et du tabagisme, que TAGRISSO soit administré en monothérapie ou en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [1.2 Gériatrie](#)).

Insuffisance hépatique : Selon des études cliniques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De même, d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST, quel qu'il soit) ou modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3,0 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit). La dose appropriée de TAGRISSO pour les patients présentant une insuffisance hépatique grave n'a pas été établie (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale : Selon des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO n'ont pas été établies chez les patients atteints de néphropathie terminale (clairance de la créatinine [ClCr] inférieure à 15 mL/min, calculée à l'aide de l'équation de Cockcroft et Gault) ou sous dialyse. La prudence est de mise lors du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de TAGRISSO (osimertinib) est d'un comprimé à 80 mg par voie orale une fois par jour.

TAGRISSO peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Consulter les monographies respectives du pémétréxed et du cisplatine/carboplatine pour voir les renseignements posologiques de ces médicaments lorsque TAGRISSO est utilisé en association avec une chimiothérapie.

Les patients recevant le traitement adjuvant doivent poursuivre le traitement pendant une période maximale de 3 ans, ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique doivent poursuivre le traitement par TAGRISSO jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, qu'il soit prescrit en monothérapie ou en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine.

Des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires pour les effets indésirables généralement traitables. Si une réduction ou une modification de la dose est nécessaire pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité individuelle, la dose de TAGRISSO devrait être diminuée à 40 mg une fois par jour. Des lignes directrices pour la réduction de la dose en raison d'effets indésirables toxiques sont présentées au [tableau 1](#).

Tableau 1 Modifications de la dose recommandées pour TAGRISSO

Organe cible	Effet indésirable^a	Ajustement posologique
Poumon ^b	Pneumopathie interstitielle/pneumonite	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO si la pneumopathie interstitielle est confirmée. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Pneumopathie interstitielle, pour plus d'indications et la prise en charge.
Cœur ^b	Intervalle QTc supérieur à 500 ms lors d'au moins 2 ECG distincts	Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou soit revenu à sa valeur initiale si celle-ci était supérieure ou égale à 481 ms, puis reprendre à une dose réduite (40 mg).
	Allongement de l'intervalle QTc accompagné de signes/symptômes d'arythmie grave	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO
	Diminution absolue asymptomatique de la FEVG de 10 % par rapport au départ et FEVG inférieure à 50 %	Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO pendant une période allant jusqu'à 4 semaines. Si la FEVG revient à la valeur initiale, reprendre le traitement. Si la FEVG ne revient pas à la valeur initiale, cesser définitivement l'administration de TAGRISSO.
	Insuffisance cardiaque congestive symptomatique	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO
Appareil cutané ^b	Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO
Système sanguin et lymphatique ^b	Anémie aplasique	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO

Organe cible	Effet indésirable ^a	Ajustement posologique
Autre	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO pendant une période allant jusqu'à 3 semaines
	Si l'effet indésirable de grade 3 ou plus s'atténue et passe au grade 0-2 après une interruption de TAGRISSO allant jusqu'à 3 semaines	L'administration de TAGRISSO peut être reprise à la même dose (80 mg) ou à une dose plus faible (40 mg)
	Effet indésirable de grade 3 ou plus qui ne s'atténue pas jusqu'à un grade 0-2 après une interruption allant jusqu'à 3 semaines	Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO

^a Remarque : L'intensité des effets indésirables cliniques a été cotée selon les critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 4.0.

^b Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

Lorsque TAGRISSO est administré en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine, il faut modifier la dose de l'un ou l'autre de ces traitements pour la prise en charge des effets indésirables, le cas échéant. Pour obtenir les instructions de modification de la dose de TAGRISSO, voir le [Tableau 1](#). Il faut cesser temporairement ou définitivement le traitement par le pémétréxed, le cisplatine ou le carboplatine, ou en réduire la dose, conformément aux monographies respectives de ces médicaments.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données à ce sujet présentement. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que l'âge n'a pas d'incidence sur l'exposition à l'osimertinib et que, par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose dans cette population de patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

TAGRISSO peut être pris avec ou sans aliments, à la même heure tous les jours.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni broyés, ni fractionnés, ni mâchés.

Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, ce dernier peut d'abord être dispersé dans 50 mL d'eau non gazeuse (à température ambiante). Le comprimé doit être déposé dans l'eau, sans être broyé, et le mélange doit être remué jusqu'à ce qu'il se disperse et immédiatement avalé. Un autre 50 mL d'eau devrait être ajouté, afin de s'assurer qu'il ne reste aucun résidu, et ensuite immédiatement avalé. Aucun autre liquide ne doit être ajouté.

Si l'administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que ci-dessus doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 mL pour la dispersion initiale et de 15 mL pour la récupération des résidus. La quantité totale résultante de liquide de 30 mL doit être administrée immédiatement conformément aux instructions du fabricant qui accompagnent la

sonde nasogastrique, et celle-ci doit être soumise aux rinçages à l'eau appropriés (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La dispersion et les résidus doivent être administrés dans les 30 minutes suivant l'ajout des comprimés à l'eau.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de TAGRISSO, il doit prendre cette dose à moins qu'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Dans les essais cliniques sur TAGRISSO, un nombre limité de patients ont été traités par des doses quotidiennes allant jusqu'à 240 mg sans effet toxique limitant la dose. Dans ces études, les patients qui étaient traités par des doses quotidiennes de 160 et de 240 mg de TAGRISSO ont connu une hausse de la fréquence et de la gravité d'un certain nombre de manifestations indésirables typiquement associées aux inhibiteurs de l'EGFR (principalement diarrhée et éruptions cutanées) comparativement à la dose de 80 mg.

Il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec TAGRISSO. Les médecins devraient traiter les symptômes et prendre des mesures de soutien générales, y compris la surveillance de l'ECG.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 40 mg et de 80 mg	<u>Noyau du comprimé</u> : hydroxypropylcellulose de basse substitution, mannitol, cellulose microcristalline, stéarylfumarate de sodium <u>Enrobage du comprimé</u> : oxyde de fer noir, macrogol 3350, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune

Formes posologiques :

- Les comprimés TAGRISSO à 40 mg sont beiges, ronds et biconvexes et portent l'inscription «AZ» et «40» sur une face, et rien sur l'autre.
- Les comprimés TAGRISSO à 80 mg sont beiges, ovales et biconvexes et portent l'inscription «AZ» et «80» sur une face, et rien sur l'autre.

Conditionnement : Les deux teneurs de TAGRISSO sont offertes en plaquettes alvéolées aluminium-aluminium en emballages de 30 comprimés (3 boîtes de 10 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Vérification du statut mutationnel de l'EGFR : Avant d'utiliser TAGRISSO comme traitement adjuvant après résection tumorale chez les patients atteints d'un CPNPC, il est nécessaire de vérifier la présence de mutations de l'EGFR [délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) de l'EGFR] dans l'ADN à partir d'une biopsie de la tumeur lors du diagnostic ou du tissu tumoral prélevé durant l'intervention chirurgicale à l'aide d'un test validé par un laboratoire ayant une expertise démontrée de la technologie particulière utilisée.

Avant d'utiliser TAGRISSO en première intention pour traiter un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'un EGFR muté, il est nécessaire de vérifier la présence de mutations de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution dans l'exon 21 [L858R]) dans des échantillons de tumeur à l'aide d'une méthode validée par un laboratoire ayant une expertise démontrée de la technologie particulière utilisée.

Avant d'utiliser TAGRISSO pour traiter un CPNPC localement avancé ou métastatique qui a progressé pendant ou après un traitement par un ITK de l'EGFR, il faut établir la présence de la mutation T790M de l'EGFR dans des échantillons de tumeur à l'aide d'une méthode validée par un laboratoire ayant une expertise démontrée de la technologie particulière utilisée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Une méthode robuste et validée est nécessaire pour éviter des résultats faux négatifs ou faux positifs.

Interactions médicamenteuses : Les puissants inducteurs du CYP3A4 diminuent l'exposition à l'osimertinib (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Éviter l'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampine, la phénytoïne, la carbamazépine et le millepertuis) avec TAGRISSO. Si ce n'est pas possible, augmenter la dose de TAGRISSO à 160 mg par jour en présence d'un puissant inducteur du CYP3A4 et continuer à la dose de 160 mg par jour pendant trois semaines après la fin de l'administration d'un puissant inducteur du CYP3A4. Reprendre TAGRISSO à la dose de 80 mg par jour trois semaines après la fin de l'administration d'un puissant inducteur de la CYP3A4.

TAGRISSO accroît l'exposition aux substrats de la BCRP (protéine de résistance au traitement du cancer du sein) et/ou de la glycoprotéine P (P-gp). Chez les patients prenant en concomitance des médicaments dont l'élimination dépend de la BCRP ou de la P-gp et dont l'index thérapeutique est étroit, il faut surveiller attentivement les signes de changement de tolérabilité résultant d'une exposition accrue au médicament qu'ils reçoivent en même temps que TAGRISSO (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT : Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez 7,1 % (129/1813) des patients traités par TAGRISSO en monothérapie. Sur les 1813 patients traités par TAGRISSO à 80 mg en monothérapie dans le cadre d'études cliniques, 1,1 % des patients (n = 20) ont présenté un intervalle QTc supérieur à 500 ms et 4,3 % des patients (n = 78) ont connu une augmentation de plus de 60 ms de l'intervalle QTc initial.

Sur les 276 patients traités par TAGRISSO en association avec le pémétrexed et une chimiothérapie à base de sels de platine dans le cadre de l'étude FLAURA2, 1,8 % des patients ont présenté un intervalle QTc supérieur à 500 ms et 10,5 % des patients ont connu une augmentation de plus de 60 ms de l'intervalle QTc initial.

Aucun cas d'arythmie liée à l'intervalle QTc n'a été signalé.

Une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration. Aucune arythmie liée à l'intervalle QTc n'a été signalée dans les études ADAURA, FLAURA ou AURA. Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, ainsi que les patients ayant un intervalle QTc supérieur à 470 ms au repos ont été exclus de ces études.

Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc provoqué par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut se manifester chez un patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants : le sexe féminin, l'âge ≥ 65 ans, l'allongement de l'intervalle QT/QTc initial, la présence de variantes génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou des protéines régulatrices, en particulier celles associées au syndrome du QT long congénital, des antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans, la présence d'une cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie ou trouble de la conduction), des antécédents d'arythmies, des déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des troubles entraînant des déséquilibres électrolytiques (p. ex. vomissements persistants, troubles de l'alimentation), la bradycardie, des événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), le diabète sucré et la neuropathie autonome.

Le traitement par TAGRISSO n'est pas recommandé chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital, ou prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées avant l'administration de TAGRISSO.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TAGRISSO à des patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes lorsqu'ils sont traités par un médicament qui allonge l'intervalle QTc (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans un essai de phase II (AURA2), le jour 43 du traitement (état d'équilibre atteint), les variations moyennes de l'intervalle QTc par rapport au départ ont oscillé entre 13,0 ms (IC à 95 % : 11,0 à 14,9) et 16,2 ms (IC à 95 % : 14,1 à 18,3) au cours de la journée.

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'utiliser TAGRISSO chez des patients atteints du syndrome du QT long congénital. Surveiller les électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement ainsi que périodiquement durant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire). Cesser temporairement l'administration de TAGRISSO chez les patients dont l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms lors d'au moins deux ECG distincts jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur initiale si celle-ci était supérieure ou égale à 481 ms, puis reprendre l'administration de TAGRISSO à une dose réduite, comme il est décrit dans la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#). Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc de concert avec n'importe lequel des événements suivants : torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc devraient dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament démontrées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament. Les patients doivent être avisés de communiquer immédiatement avec leur médecin afin de signaler toute nouvelle douleur ou gêne thoracique, toute apparition de changements du rythme cardiaque, de palpitations, d'étourdissements, de sensation de tête légère, d'évanouissement, ou tout changement ou nouvel ajout à leur médication.

Cardiomyopathie et dysfonction ventriculaire gauche : Dans l'ensemble des études cliniques, une cardiomyopathie (définie comme une insuffisance cardiaque, une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance cardiaque congestive, un œdème pulmonaire ou une baisse de la fraction d'éjection) est survenue chez 3,8 % des 1813 patients traités par TAGRISSO; 0,1 % des cas de cardiomyopathie ont été mortels.

Au cours de l'étude FLAURA2, 9 % des 276 patients ayant reçu TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine ont présenté une cardiomyopathie (principalement due à une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]); 1,1 % de ces cas ont été mortels et principalement dus à une baisse de la FEVG.

Des baisses de la FEVG \geq 10 points de pourcentage et une chute à $<$ 50 % se sont produites chez 4,2 % (65/1557) des patients traités par TAGRISSO en monothérapie pour lesquels la FEVG avait été évaluée au départ et au moins une fois pendant le suivi. Durant l'étude ADAURA, 1,5 % (5/325) des patients traités par TAGRISSO ont présenté des baisses de la FEVG supérieures ou égales à 10 points de pourcentage et une chute de la FEVG à moins de 50 %.

Dans l'étude FLAURA2, une diminution de la FEVG supérieure ou égale à 10 points de pourcentage et une baisse à moins de 50 % se sont produites chez 8 % (21/262) des patients traités par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine chez qui la FEVG avait été évaluée au départ et au moins une fois pendant le suivi.

Les données des études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les modifications de la contractilité cardiaque et TAGRISSO, bien que la possibilité d'un tel lien ne puisse être complètement écartée.

La surveillance de la fonction cardiaque, y compris l'évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement, est nécessaire chez les patients qui recevront TAGRISSO en monothérapie en présence de facteurs de risque cardiaque. La surveillance de la fonction cardiaque, y compris l'évaluation de la FEVG, doit être envisagée chez les patients chez qui apparaissent des signes/symptômes cardiaques pertinents durant le traitement.

La surveillance de la fonction cardiaque, y compris l'évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement, est nécessaire chez tous les patients qui recevront TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine.

Il faut envisager l'arrêt du traitement par TAGRISSO dans les cas où apparaît une insuffisance cardiaque congestive. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire; [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Si les patients présentent des problèmes visuels, des

étourdissements ou des symptômes touchant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas et qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à ce que ces effets se soient dissipés.

Système sanguin et lymphatique

De rares cas d'anémie aplasique ont été signalés en association avec le traitement par TAGRISSO. Certains cas ont eu une issue fatale. Avant l'instauration du traitement, il faut informer les patients des signes et des symptômes d'anémie aplasique, y compris, sans toutefois s'y limiter, une fièvre persistante, des ecchymoses («bleus»), des saignements et de la pâleur. Dans le cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'une anémie aplasique, il faut interrompre le traitement par TAGRISSO et surveiller étroitement le patient. Il faut mettre fin au traitement par TAGRISSO chez les patients ayant une anémie aplasique confirmée.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Dans une étude clinique, les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh A, n = 7) ou d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B, n = 5) n'ont présenté aucune augmentation de l'exposition comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale (n = 10) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique réalisée auprès de 134 patients atteints d'insuffisance hépatique légère au départ (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST $>$ LSN ou bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit), 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3,0 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit) et de 1216 patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST \leq LSN) indiquent que l'exposition à l'osimertinib était semblable dans ces groupes. L'osimertinib est éliminé par métabolisme hépatique. On ne dispose pas de données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La dose appropriée de TAGRISSO n'a pas été établie pour les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Insuffisance hépatique et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Surveillance de l'ECG : Des évaluations de l'ECG doivent être réalisées avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et périodiquement par la suite pour détecter un éventuel allongement de l'intervalle QTc (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire, [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), Résultats de l'ECG; [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance des électrolytes : Les concentrations d'électrolytes (calcium, potassium et magnésium) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par TAGRISSO et mesurées régulièrement par la suite, en particulier chez les patients à risque de trouble électrolytique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire; [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie devraient être corrigées avant l'administration de TAGRISSO.

Suivi hématologique : Il faut procéder à une formule sanguine avec différentielle avant d'instaurer un traitement par TAGRISSO, puis de manière périodique durant le traitement et plus fréquemment si cela est indiqué.

Si une anémie aplasique est soupçonnée, il faut cesser temporairement l'administration de TAGRISSO et obtenir une consultation en hématologie.

Surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche : La surveillance de la fonction cardiaque, y compris l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au début

et durant le traitement, doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque qui doivent recevoir TAGRISSO en monothérapie et chez tous les patients qui doivent recevoir TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine. Cette surveillance doit également être envisagée chez les patients chez qui apparaissent des signes/symptômes cardiaques pertinents durant le traitement. L'abandon du traitement par TAGRISSO devrait être envisagé en cas d'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire; [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), Rendement du ventricule gauche).

Surveillance de la fonction visuelle : Les patients qui présentent des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite, comme la manifestation aiguë ou l'aggravation d'une inflammation oculaire, d'un larmoiement, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision floue, de douleurs oculaires ou d'une rougeur oculaire, doivent être dirigés sans tarder vers un ophtalmologiste (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction visuelle

Des cas de kératite ont été rapportés chez 0,6 % (n = 10) des 1813 patients traités par TAGRISSO en monothérapie dans le cadre des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA. Les patients qui présentent des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite, comme un cas aigu ou l'aggravation d'une inflammation oculaire, d'un larmoiement, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision floue, de douleurs oculaires ou d'une rougeur oculaire, doivent être dirigés sans tarder vers un ophtalmologiste (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire). Le port de lentilles cornéennes est également un facteur de risque indépendant connu d'effets toxiques oculaires, y compris de kératite. Les patients qui présentent des troubles de la vue doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction rénale

Dans une étude clinique, les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à < 30 mL/min; n = 7) ont présenté une augmentation de l'ASC de 1,85 fois (IC à 90 % : 0,94 à 3,64) et une augmentation de la C_{max} de 1,19 fois (IC à 90 % : 0,69 à 2,07) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (ClCr supérieure ou égale à 90 mL/min; n = 8) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. De plus, selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 593 patients atteints d'insuffisance rénale légère au départ (ClCr de 60 à < 90 mL/min), de 254 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à < 60 mL/min), de 5 patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à < 30 mL/min) et de 502 patients ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min), l'exposition à l'osimertinib était semblable. L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO n'ont pas été établies chez les patients atteints de néphropathie terminale (ClCr < 15 mL/min) ou sous dialyse. La prudence est de mise lors du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (voir [4.1 Considérations posologiques](#), Insuffisance rénale et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

• Fertilité

Fertilité : Il n'existe pas de données sur l'effet de TAGRISSO sur la fertilité humaine. Les résultats d'études réalisées chez des animaux ont montré que TAGRISSO avait des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles et qu'il pouvait altérer la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle : Des cas de pneumopathie interstitielle ou d'effets indésirables apparentés (p. ex. pneumonite) ont été signalés chez 4,0 % des 1813 patients recevant TAGRISSO en monothérapie à 80 mg dans le cadre des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA, dont 0,4 % (n = 7) ont été mortels.

Les patients ayant des antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle ou présentant des signes de pneumopathie interstitielle cliniquement active ou encore atteints de pneumopathie radique nécessitant une corticothérapie ont été exclus de ces études.

La fréquence de pneumopathie interstitielle était de 11,2 % chez les patients d'origine japonaise, de 2,3 % chez les patients d'origine asiatique non japonaise et de 2,7 % chez les patients d'origine non asiatique. Le délai médian entre la première dose et l'apparition d'une pneumopathie interstitielle ou d'effets indésirables semblables à la pneumopathie interstitielle était de 2,8 mois (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Dans le cadre de l'étude FLAURA2, de telles manifestations ont été signalées chez 3,3 % des 276 patients ayant reçu TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine, et 0,4 % de ces cas ont été mortels.

La fréquence des cas de pneumopathie interstitielle était de 14,9 % chez les patients d'origine japonaise et de 1,7 % chez les patients non asiatiques; aucun patient d'origine asiatique non japonaise n'a présenté de pneumopathie interstitielle dans le groupe recevant l'association de TAGRISSO et de chimiothérapie lors de l'étude FLAURA2. Le délai médian entre la première dose et l'apparition d'une pneumopathie interstitielle ou d'effets indésirables semblables à la pneumopathie interstitielle était de 5,3 mois.

Cesser l'administration de TAGRISSO et rechercher promptement des signes de pneumopathie interstitielle chez tout patient qui présente une aggravation des symptômes respiratoires évoquant une pneumopathie interstitielle (p. ex. dyspnée, toux et fièvre). Cesser définitivement l'administration de TAGRISSO si une pneumopathie interstitielle est confirmée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Appareil locomoteur

Des cas de hausses du taux sanguin de CPK ont été observés avec un traitement par osimertinib au cours d'études cliniques groupées (n = 1479), y compris des cas (0,3 %) de grades ≥ 3 selon les CTCAE, en l'absence d'une surveillance régulière des taux sanguins de CPK. Aucune manifestation indésirable de grade 5 selon les CTCAE n'a été rapportée. Des rapports reçus après la commercialisation ont également fait mention de cas de myosite et de rhabdomyolyse. Envisager de mesurer les taux sanguins de CPK si cliniquement approprié.

Appareil cutané

Les troubles cutanés et les troubles du tissu sous-cutané observés avec TAGRISSO ont été principalement bénins et comprenaient des cas d'éruption cutanée, de sécheresse de la peau, de périonyxis, de prurit, de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'alopécie et d'érythème polymorphe. Des manifestations d'éruptions cutanées de grade 3 selon les CTCAE se sont produites chez 0,8 % (15/1813) des patients traités par TAGRISSO en monothérapie; il s'agissait de cas de dermatite acnéiforme chez 0,1 % (2/1813) des patients, de cas de dermatite chez 0,1 % (2/1813) des patients, de cas d'érythème chez 0,2 % (3/1813) des patients, de cas d'éruption cutanée érythémateuse chez 0,1 % (2/1813) des patients, de cas d'éruption cutanée maculaire chez 0,1 % (1/1813) des patients, de cas d'éruption cutanée maculo-papuleuse chez 0,2 % (3/1813) des patients et de cas d'éruption cutanée papuleuse chez 0,1 % (2/1813) des patients.

Des troubles cutanés bulleux et exfoliatifs : De rares cas non mortels de syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés avec l'utilisation de TAGRISSO (voir [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Avant l'instauration du traitement, il faut informer les patients des signes et des symptômes du syndrome de Stevens-Johnson. Il faut interrompre ou cesser immédiatement l'administration de TAGRISSO si le patient présente une atteinte bulleuse, vésiculeuse ou exfoliative grave.

Érythème polymorphe et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : D'après une analyse d'un ensemble de données regroupées provenant d'essais cliniques, des cas peu fréquents d'érythème polymorphe et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés avec l'utilisation de TAGRISSO (voir [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Avant l'instauration du traitement, il faut informer les patients des signes et des symptômes de l'érythème polymorphe et de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Dans le cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'un érythème polymorphe, on doit envisager une surveillance étroite des patients, ainsi qu'une interruption ou l'abandon du traitement par TAGRISSO. Dans le cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, il faut interrompre le traitement par TAGRISSO. Il faut cesser immédiatement le traitement par TAGRISSO si l'on pose un diagnostic d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Périonyxis : Les cas de périonyxis observés chez 33,6 % (609/1813) des patients dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA (n = 1813) recevant 80 mg de TAGRISSO en monothérapie étaient généralement d'intensité légère (380/1813; 21,0 %, grade 1 selon les CTCAE) ou modérée (221/1813; 12,2 %, grade 2 selon les CTCAE). Dans l'étude AURA3, les cas de périonyxis ont entraîné une réduction de la dose chez 0,4 % des patients (1/279) sans interruption du traitement toutefois. Dans l'étude FLAURA, les cas de périonyxis ont entraîné une réduction de la dose chez 0,4 % (1/279) des patients; 0,4 % (1/279) des patients ont abandonné le traitement en raison d'un périonyxis. Dans l'étude FLAURA2, les cas de périonyxis ont entraîné une réduction de la dose chez 0,4 % (1/275) des patients traités par TAGRISSO en monothérapie, sans interruption du traitement. Dans l'étude ADAURA, les cas de périonyxis ont entraîné une réduction de la dose chez 1,2 % (4/337) des patients, sans interruption du traitement toutefois. Voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**. Les médecins doivent conseiller aux patients d'utiliser régulièrement des crèmes hydratantes sur la peau et les ongles et de garder les mains propres et sèches par mesure de prévention. Les cas de périonyxis devraient être traités en conséquence par les médecins.

7.1 Populations particulières

Femmes et hommes aptes à procréer

Femmes : On doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par TAGRISSO et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant au moins 2 mois après avoir pris la dernière dose.

Hommes : Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines aptes à procréer doivent être informés que les grossesses doivent être évitées pendant le traitement par TAGRISSO et pendant au moins 4 mois après avoir pris la dernière dose.

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données chez les femmes enceintes prenant TAGRISSO. Des études chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

D'après son mode d'action et les données précliniques, TAGRISSO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'administration d'osimertinib à des rates gravides a été associée à une létalité embryonnaire, à une réduction de la croissance fœtale et à une mortalité néonatale à des expositions semblables à celle à laquelle on s'attend chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les femmes enceintes doivent être informées du risque lié à la prise de TAGRISSO pour le fœtus et du risque de fausse couche. TAGRISSO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, et seulement après une évaluation minutieuse des besoins de la mère et des risques encourus par le fœtus. Les femmes doivent éviter de devenir enceinte (voir [7.1 Populations particulières](#), Femmes et hommes aptes à procréer, Femmes).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si TAGRISSO ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. L'administration à des rates pendant la gestation et au début de la lactation a été associée à des effets indésirables, y compris à une diminution du taux de croissance et à une mortalité néonatale. Il n'y a pas suffisamment d'information sur l'excrétion de l'osimertinib ou de ses métabolites dans le lait animal. Les risques pour l'enfant nourri au sein ne peuvent être exclus. L'allaitement devrait être interrompu durant le traitement par TAGRISSO.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA (TAGRISSO en monothérapie; n = 1813), 42 % des patients avaient ≥ 65 ans et 11 % de ces derniers avaient ≥ 75 ans. Comparativement aux patients plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de patients de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables qui ont entraîné des modifications de la dose du médicament à l'étude (interruptions ou réductions) (14 % vs 10 %). Les types d'effets indésirables ont été similaires indépendamment de l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus que les patients plus jeunes (11 % vs 9 %). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée du point de vue de l'efficacité ou de

l'exposition prévue à l'osimertinib à l'état d'équilibre entre ces patients et les sujets plus jeunes. Voir [4.1 Considérations posologiques](#); [10.3 Pharmacocinétique](#). Consulter les monographies respectives du pémétréxed et du cisplatine/carboplatine lorsque ces médicaments sont administrés en association avec TAGRISSO.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO en monothérapie (80 mg par jour) obtenue à partir des données regroupées des études de phase I (AURA1 [n = 173]), de phase II (AURA extension [n = 201], AURA2 [n = 210]) et de phase III (ADAURA [n = 337], FLAURA [n = 338], FLAURA2 [groupe sous monothérapie; n = 275] et AURA3 [n = 279]) provenant de 1813 patients atteints d'un CPNPC porteur d'un EGFR muté (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Dans l'étude ADAURA, la durée médiane du traitement a été de 22,5 mois dans le cas des patients recevant TAGRISSO (n = 337) et de 18,7 mois dans le cas des patients recevant le placebo. Dans l'étude FLAURA, la durée médiane du traitement a été de 16,2 mois dans le cas des patients recevant TAGRISSO (n = 279) et de 11,5 mois dans le cas des patients recevant l'ITK de l'EGFR de comparaison. Dans l'étude FLAURA2, la durée médiane du traitement a été de 22,3 mois dans le cas des patients recevant TAGRISSO et une chimiothérapie (n = 279) et de 19,3 mois dans le cas des patients recevant TAGRISSO en monothérapie (n = 278). Dans l'étude AURA3, la durée médiane de l'exposition a été de 8,1 mois dans le cas des patients recevant TAGRISSO (n = 279) et de 4,2 mois dans le cas des patients recevant une chimiothérapie (n = 136).

Dans tous les contextes thérapeutiques au cours desquels les patients ont été traités par TAGRISSO en monothérapie (études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 [groupe sous monothérapie] et AURA [n = 1813]), la majorité des manifestations indésirables (MI) étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 et 2 selon les CTCAE). Des manifestations indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportées chez 37,2 % des patients recevant TAGRISSO. Des manifestations indésirables graves (MIG) ont été rapportées chez 28,7 % des patients. Des MI entraînant le décès ont été rapportées chez 3,8 % des patients.

Les effets indésirables du médicament (EIM) les plus fréquemment rapportés (chez ≥ 10 % des patients; n = 1813) chez les patients traités par TAGRISSO en monothérapie étaient, par termes groupés, la diarrhée (46,6 %), l'éruption cutanée (46,1 %), le périonyxis (33,6 %), la sécheresse de la peau (32,0 %), la stomatite (23,8 %), le prurit (17,2 %), la thrombocytopénie (15,9 %), la leucopénie (13,8 %) et la neutropénie (12,0 %). Les EIM de grade 3 ou plus (chez ≥ 1 % des patients, n = 1813) étaient, par termes groupés, la neutropénie (2,1 %), la diarrhée (1,4 %), la pneumopathie interstitielle (1,4 %), la lymphopénie (1,2 %), la thrombocytopénie (1,2 %), l'allongement de l'intervalle QTc (1,0 %) et la leucopénie (1,0 %). Des cas de pneumopathie interstitielle (2,0 %) ont également été signalés en tant qu'effets indésirables graves (EIG).

L'innocuité de TAGRISSO administré en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine a été établie à partir des données de 276 patients atteints d'un CPNPC porteur d'un EGFR muté et était comparable à celle de TAGRISSO administré en monothérapie ainsi qu'aux profils d'innocuité connus du pémétréxed et de la chimiothérapie à base de sels de platine.

Les patients ayant des antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse ou de pneumopathie radique nécessitant un traitement par des stéroïdes, ou présentant tout signe de pneumopathie interstitielle cliniquement active

ont été exclus des études cliniques. Les patients présentant des anomalies d'importance clinique du rythme et de la conduction selon les mesures par électrocardiographie (ECG) au repos (par exemple, intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG a été évaluée à la sélection et toutes les 12 semaines par la suite.

Dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA, la fréquence des effets indésirables semblables à la pneumopathie interstitielle chez les patients traités par TAGRISSO en monothérapie était de 11,2 % chez les patients d'origine japonaise, de 2,3 % chez les patients d'origine asiatique non japonaise et de 2,7 % chez les patients d'origine non asiatique. Le délai médian entre la première dose et l'apparition d'une pneumopathie interstitielle ou d'effets indésirables semblables à la pneumopathie interstitielle était de 2,8 mois (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil respiratoire; [4.1 Considérations posologiques](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Chez les patients traités par TAGRISSO à 80 mg une fois par jour en monothérapie, les effets indésirables du médicament qui ont entraîné des modifications de la dose (interruption ou réduction) se sont produits chez 11,9 % (215/1813) des patients. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables du médicament ont eu lieu chez 3,6 % (66/1813) des patients. Les interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 4,7 % (85/1813) des patients. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement par TAGRISSO a été la pneumopathie interstitielle ou la pneumonite chez 3,4 % (61/1813) des patients.

Des effets indésirables mortels ont été rapportés chez 0,4 % (7/1813) des patients traités par TAGRISSO en monothérapie. Des EIG ont été rapportés chez 28,7 % (521/1813) des patients traités par TAGRISSO en monothérapie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Étude ADAURA

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables sans égard à la causalité évaluée par le chercheur ([tableau 3](#)) et les anomalies des valeurs des paramètres biochimiques observés chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'un EGFR muté qui ont reçu un traitement adjuvant par 80 mg de TAGRISSO dans le cadre de l'étude clinique de phase III ADAURA.

Tableau 3 Effets indésirables du médicament rapportés dans l'étude ADAURA^a (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Terme privilégié	TAGRISSO (N = 337)		Placebo (N = 343)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 ou plus n (%) ^c	Tous les grades n (%)	Grade 3 ou plus n (%) ^c
Troubles oculaires				
Kératite ^d	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux				

Terme privilégié	TAGRISSO (N = 337)		Placebo (N = 343)	
Diarrhée	156 (46,3)	8 (2,4)	68 (19,8)	1 (0,3)
Stomatite ^e	95 (28,2)	6 (1,8)	22 (6,4)	0 (0)
Examens				
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	11 (3,3)		3 (0,9)	
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG ^f	2 (0,6)		0 (0)	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	19 (5,6)	0 (0)	3 (0,9)	0 (0)
Pneumopathie interstitielle ^g	10 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^h	132 (39,2)	1 (0,3)	65 (19,0)	0 (0)
Périonyxis ⁱ	123 (36,5)	3 (0,9)	13 (3,8)	0 (0)
Sécheresse de la peau ^j	99 (29,4)	1 (0,3)	25 (7,3)	0 (0)
Prurit ^k	65 (19,3)	0 (0)	30 (8,7)	0 (0)
Alopécie	19 (5,6)	0 (0)	7 (2,0)	0 (0)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	6 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperpigmentation de la peau	6 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urticaire	5 (1,5)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Observations fondées sur les résultats d'examens présentés comme des changements de grade selon les CTCAE				
Baisse du nombre de leucocytes ^l	175 (54,0)	0 (0)	85 (25,4)	0 (0)
Baisse du nombre de plaquettes ^l	153 (47,2)	0 (0)	22 (6,6)	1 (0,3)
Baisse du nombre de lymphocytes ^l	142 (43,8)	7 (2,2)	48 (14,4)	3 (0,9)
Baisse du nombre de neutrophiles ^l	83 (25,6)	1 (0,3)	34 (10,2)	1 (0,3)
Hausse de la créatininémie ^l	32 (9,8)	(0)	15 (4,5)	1 (0,3)

Dans l'étude ADAURA, la durée médiane du traitement a été de 22,5 mois chez les patients recevant TAGRISSO et de 18,7 mois chez les patients recevant le placebo.

- ^a Seules les manifestations observées chez les patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO en tant que traitement assigné aléatoirement sont présentées. Les fréquences qui figurent dans ce tableau sont rapportées sans égard au lien de causalité.
- ^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.
- ^c Toutes les manifestations étaient de grade 3. Aucun décès n'a été signalé.
- ^d Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : kératite, kératite ponctuée, érosion cornéenne et anomalie de l'épithélium cornéen.
- ^e Comprend : stomatite, ulcération buccale.
- ^f Représente le nombre de patients ayant connu un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms.

- ^g Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : pneumopathie interstitielle et pneumonite.
- ^h Comprend les cas signalés dans le groupe de termes « éruption cutanée » : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite médicamenteuse, érosion cutanée, pustule.
- ⁱ Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : troubles du lit de l'ongle, inflammation du lit de l'ongle, infection du lit de l'ongle, décoloration des ongles, pigmentation des ongles, troubles des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection des ongles, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie et périonyxis.
- ^j Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : sécheresse de la peau, fissures de la peau, xérose, eczéma, xérodermie.
- ^k Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières.
- ^l Représente la fréquence des résultats des examens de laboratoire et non des manifestations indésirables rapportées.

Dans l'étude ADAURA, le taux de patients ayant des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement ou à une modification de la dose (interruption du traitement et/ou réduction de la dose) a été respectivement de 11,0 % et de 28,8 % chez les patients traités par 80 mg de TAGRISSO une fois par jour vs 2,9 % et 11,4 % chez les patients recevant le placebo.

Étude FLAURA

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables sans égard à la causalité évaluée par le chercheur (tableau 4) et les anomalies des valeurs des paramètres biochimiques (tableau 4 et tableau) observés chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'un EGFR muté qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu 80 mg de TAGRISSO dans le cadre de l'étude clinique de phase III FLAURA.

Tableau 4 Effets indésirables du médicament rapportés dans l'étude FLAURA^a (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Terme privilégié	TAGRISSO (N = 279)		ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)	
	Tous	3 ou plus	Tous	3 ou plus
Grade selon les CTCAE^b n (%)				
Troubles oculaires				
Kératite ^c	1 (0,4)	0 (0)	4 (1,4)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée ^d	161 (57,7)	6 (2,2)	159 (57,4)	7 (2,5)
Stomatite ^e	88 (31,5)	2 (0,7)	60 (21,7)	3 (1,1)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (10,0)	0	18 (6,5)	0

Terme privilégié	TAGRISSO (N = 279)		ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)	
Examens				
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase		1 (0,4)		1 (0,4)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG ^f	28 (10,0)	6 (2,2)	11 (4,0)	2 (0,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	17 (6,1)	0 (0)	14 (5,1)	0 (0)
Pneumopathie interstitielle ^g	11 (3,9)	3 (1,1)	6 (2,2)	4 (1,4)
Troubles cutanés				
Éruption cutanée ^h	161 (57,7)	3 (1,1)	216 (78,0)	19 (6,9)
Sécheresse de la peau ⁱ	100 (35,8)	1 (0,4)	100 (36,1)	3 (1,1)
Périonyxis ^j	97 (34,8)	1 (0,4)	91 (32,9)	2 (0,7)
Prurit ^k	48 (17,2)	1 (0,4)	46 (16,6)	0 (0)
Alopécie	20 (7,2)	0 (0)	35 (12,6)	0 (0)
Urticaire	6 (2,2)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	4 (1,4)	0 (0)	7 (2,5)	0 (0)
Hyperpigmentation de la peau	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)
Érythème polymorphe	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Observations fondées sur les résultats d'examens présentés comme des changements de grade selon les CTCAE				
Baisse du nombre de leucocytes ^k	191 (71,8)	1 (0,4)	82 (31,4)	1 (0,4)
Baisse du nombre de lymphocytes ^k	168 (62,9)	15 (5,6)	94 (35,7)	11 (4,2)
Baisse du nombre de plaquettes ^k	138 (50,5)	2 (0,7)	33 (12,3)	1 (0,4)
Baisse du nombre de neutrophiles ^k	109 (40,8)	8 (3,0)	27 (10,3)	0 (0)
Hausse de la créatininémie ^l	24 (8,8)	0 (0)	18 (6,7)	1 (0,4)

^a Seules les manifestations observées chez les patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO en tant que traitement assigné aléatoirement sont présentées. Les fréquences qui figurent dans ce tableau sont rapportées sans égard au lien de causalité.

^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

^c Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : kératite, kératite ponctuée, érosion cornéenne et anomalie de l'épithélium cornéen.

^d 1 manifestation de grade 5 selon les CTCAE (fatale) a été rapportée dans le groupe recevant l'ITK de l'EGFR de comparaison.

^e Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : stomatite, ulcération buccale.

- ^f La fréquence des cas d'«Allongement de l'intervalle QT à l'ECG » représente le nombre de manifestations indésirables rapportées dans l'étude FLAURA. Les fréquences de signalement d'intervalles QTc > 500 ms ou > 60 ms par rapport au départ sont présentées à la section Allongement de l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT).
- ^g Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : pneumopathie interstitielle et pneumonite.
- ^h Comprend les cas signalés dans le groupe de termes «éruption cutanée» : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite médicamenteuse, érosion cutanée, pustule.
- ⁱ Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : sécheresse de la peau, fissures de la peau, xérose, eczéma, xérodermie.
- ^j Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : troubles du lit de l'ongle, inflammation du lit de l'ongle, infection du lit de l'ongle, décoloration des ongles, pigmentation des ongles, troubles des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection des ongles, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie et périonyxis.
- ^k Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières.
- ^l Représente la fréquence des résultats des examens de laboratoire et non des manifestations indésirables rapportées.

Étude FLAURA2

Les tableaux ci-dessous résument les effets indésirables du médicament sans égard au lien de causalité évalué par le chercheur ([tableau 5](#)) et les anomalies des valeurs des paramètres biochimiques ([tableau 5](#) et [tableau](#)) observés chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'un EGFR muté qui n'avaient jamais été traités et qui ont reçu 80 mg de TAGRISSO dans le cadre de l'étude clinique de phase III FLAURA2.

Tableau 5 Effets indésirables du médicament rapportés dans l'étude FLAURA2^a (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Terme privilégié	TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 276)		TAGRISSO (N = 275)	
	Tous	3 ou plus	Tous	3 ou plus
Grade selon les CTCAE^b				
n (%)				
Troubles oculaires				
Kératite ^c	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée ^d	120 (43,5)	8 (2,9)	112 (40,7)	1 (0,4)
Stomatite ^e	86 (31,2)	1 (0,4)	59 (21,5)	1 (0,4)
Examens				
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	9 (3,3)	3 (1,1)	9 (3,3)	0 (0)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG ^f		5 (1,8)		5 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				

Terme privilégié	TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 276)		TAGRISSO (N = 275)	
Épistaxis	20 (7,2)	1 (0,4)	18 (6,5)	0 (0)
Pneumopathie interstitielle ^g	9 (3,3)	2 (0,7)	10 (3,6)	5 (1,8)
Troubles cutanés				
Éruption cutanée ^h	135 (48,9)	7 (2,5)	121 (44,0)	4 (1,5)
Périonyxis ⁱ	75 (27,2)	2 (0,7)	87 (31,6)	1 (0,4)
Sécheresse de la peau ^j	65 (23,6)	0 (0,0)	84 (30,2)	0 (0,0)
Alopécie	24 (8,7)	0 (0)	15 (5,5)	0 (0)
Prurit ^k	22 (8,0)	0 (0,0)	31 (11,3)	0 (0)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	15 (5,4)	0 (0)	9 (3,3)	0 (0)
Urticaire	4 (1,4)	1 (0,4)	4 (1,5)	0 (0)
Érythème polymorphe	4 (1,4)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0)
Observations fondées sur les résultats d'examens présentés comme des changements de grade selon les CTCAE				
Baisse du nombre de leucocytes ^l	241 (87,6)	55 (20,0)	147 (53,5)	9 (3,3)
Baisse du nombre de plaquettes ^l	235 (85,5)	45 (16,4)	121 (44,0)	5 (1,8)
Baisse du nombre de neutrophiles ^l	233 (84,7)	99 (36,0)	111 (40,4)	13 (4,7)
Baisse du nombre de lymphocytes ^l	214 (77,8)	43 (15,7)	151 (54,9)	18 (6,6)
Hausse de la créatininémie ^l	60 (21,8)	1 (0,4)	23 (8,4)	0 (0,0)

Dans l'étude FLAURA2, la durée médiane du traitement a été de 22,3 mois chez les patients recevant TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine et de 19,3 mois chez les patients recevant TAGRISSO en monothérapie.

^a Seules les manifestations observées chez les patients ayant reçu au moins une dose de leur traitement assigné aléatoirement sont présentées. Les fréquences qui figurent dans ce tableau sont rapportées sans égard au lien de causalité.

^b Critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 5.0

^c Comprend : érosion cornéenne, anomalie de l'épithélium cornéen, kératite, kératite ponctuée.

^d 1 manifestation de grade 5 selon les CTCAE (fatale) a été rapportée.

^e Comprend : stomatite, ulcération buccale.

^f Représente le nombre des patients ayant connu un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms.

^g Comprend : pneumopathie interstitielle, pneumonite et pneumonie organisée.

^h Comprend : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite médicamenteuse, érythème, folliculite, pustule, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée vésiculaire, érosion cutanée.

ⁱ Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : troubles du lit de l'ongle, inflammation du lit de l'ongle, infection du lit de l'ongle, décoloration des ongles, pigmentation des ongles, troubles des ongles, effet

toxique unguéal, dystrophie unguéale, infection des ongles, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis.

^j Comprend : peau sèche, fissures de la peau, xérose, eczéma, xérodermie.

^k Comprend : prurit, prurit des paupières.

^l Représente la fréquence des résultats des examens et non des manifestations indésirables rapportées.

Étude AURA3

Les tableaux ci-dessous résument les effets indésirables du médicament sans égard à la causalité ([tableau](#)) et les anomalies des valeurs des paramètres biochimiques ([tableau](#)) observés chez les patients traités par TAGRISSO dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire, en mode ouvert et contrôlée par un composé actif (AURA3) menée chez 419 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par un ITK de l'EGFR.

Les effets indésirables les plus fréquents toutes causes confondues ($\geq 20\%$) chez les patients traités par TAGRISSO ont été la diarrhée (41%), l'éruption cutanée (34%), la sécheresse de la peau (23%), les effets toxiques unguéaux (22%) et la fatigue/l'asthénie (23%). Les manifestations indésirables toutes causes confondues de grade ≥ 3 selon les CTCAE les plus fréquentes ($\geq 1\%$) chez les patients traités par TAGRISSO ont été l'embolie pulmonaire (1,4%), la baisse du nombre de neutrophiles, l'asthénie, la perte d'appétit, la diarrhée, la fatigue, la hausse de l'alanine aminotransférase, la hausse de l'aspartate aminotransférase et la dyspnée (1,1% dans chacun de ces cas).

Les effets indésirables entraînant une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement les plus fréquents ont été l'allongement de l'intervalle QT (1,8%), la neutropénie (1,1%) et la diarrhée (1,1%). Des effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement par TAGRISSO se sont manifestés chez 7% des patients traités par TAGRISSO. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt définitif du traitement par TAGRISSO a été la pneumopathie interstitielle/pneumonite (3,2%). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 18% des patients traités par TAGRISSO et 26% des patients du groupe recevant une chimiothérapie. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez 2% ou plus des patients traités par TAGRISSO. Les manifestations indésirables graves rapportées chez plus de 2 patients du groupe traité par TAGRISSO ont été l'embolie pulmonaire (1,4%), la pneumonie (1,1%), la dyspnée (1,1%), les vomissements, l'insuffisance cardiaque, la pneumopathie interstitielle, l'insuffisance respiratoire, la dorsalgie, l'accident de la route et la pyrexie (0,7% dans chacun de ces cas). Un patient (0,4%) traité par TAGRISSO a subi un effet indésirable mortel (pneumopathie interstitielle/pneumonite).

Tableau 6 Effets indésirables rapportés dans l'étude AURA3^a (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Terme privilégié	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour (N = 279)				Chimiothérapie (pémétrexed/cisplatine ou pémétrexed/carboplatine) (N = 136)			
	Tous	1	2	3 ou plus	Tous	1	2	3 ou plus
Grade selon les CTCAE^b n (%)^c								
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	10 (3,6)	8 (2,9)	2 (0,7)	0 (0,0)	4 (2,9)	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Terme privilégié	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour (N = 279)				Chimiothérapie (pémétréxed/cisplatine ou pémétréxed/carboplatine) (N = 136)			
Vision trouble	9 (3,2)	8 (2,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kératite ^{f,m}	3 (1,1)	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Troubles conjonctivaux ^l	22 (7,9)	16 (5,7)	6 (2,1)	0 (0,0)	10 (7,4)	8 (0,7)	2 (1,5)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux								
Diarrhée ^m	113 (40,5)	96 (34,4)	14 (5,0)	3 (1,1)	15 (11,0)	10 (7,4)	3 (2,2)	2 (1,5)
Nausées	45 (16,1)	36 (12,9)	7 (2,5)	2 (0,7)	67 (49,3)	41 (30,1)	21 (15,4)	5 (3,7)
Stomatite ^{m,n}	52 (18,6)	43 (15,4)	9 (3,2)	0 (0,0)	21 (15,4)	13 (9,6)	6 (4,4)	2 (1,5)
Constipation	39 (14,0)	35 (12,5)	4 (1,4)	0 (0,0)	47 (34,6)	40 (29,4)	7 (5,1)	0 (0,0)
Vomissements	31 (11,1)	25 (9,0)	5 (1,8)	1 (0,4)	27 (19,9)	15 (11,0)	9 (6,6)	3 (2,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Fatigue	44 (15,8)	31 (11,1)	10 (3,6)	3 (1,1)	38 (27,9)	23 (16,9)	14 (10,3)	1 (0,7)
Asthénie	20 (7,2)	14 (5,0)	3 (1,1)	3 (1,1)	20 (14,7)	10 (7,4)	4 (2,9)	6 (4,4)
Infections et infestations								
Rhinopharyngite	28 (10,0)	24 (8,6)	4 (1,4)	0 (0,0)	7 (5,1)	3 (2,2)	4 (2,9)	0 (0,0)
Examens								
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase		2 (0,7)				1 (0,7)		
Allongement de l'intervalle QTc ^{k,m}		4 (1,4)				0 (0,0)		
Troubles métaboliques et nutritionnels								
Diminution de l'appétit	50 (17,9)	41 (14,7)	6 (2,2)	3 (1,1)	49 (36,0)	35 (25,7)	10 (7,4)	4 (2,9)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif								
Dorsalgie	29 (10,4)	20 (7,2)	8 (2,9)	1 (0,4)	12 (8,8)	10 (7,4)	1 (0,7)	1 (0,7)
Troubles du système nerveux								
Céphalées	28 (10,0)	23 (8,2)	5 (1,8)	0 (0,0)	15 (11,0)	14 (10,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								

Terme privilégié	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour (N = 279)				Chimiothérapie (pémétréxed/cisplatine ou pémétréxed/carboplatine) (N = 136)			
Toux	46 (16,5)	39 (14,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	19 (14,0)	13 (9,6)	6 (4,4)	0 (0,0)
Dyspnée	24 (8,6)	15 (5,4)	6 (2,2)	3 (1,1)	18 (13,2)	12 (8,8)	6 (4,4)	0 (0,0)
Épistaxis	15 (5,4)	15 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumopathie interstitielle ^{d,e,m}	10 (3,6)	3 (1,1)	6 (2,2)	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Troubles cutanés								
Éruption cutanée ^{g,m}	94 (33,7)	82 (29,4)	10 (3,6)	2 (0,7)	8 (5,9)	7 (5,1)	1 (0,7)	0 (0,0)
Sécheresse de la peau ^{h,m}	65 (23,3)	58 (20,8)	7 (2,5)	0 (0,0)	6 (4,4)	5 (3,7)	1 (0,7)	0 (0,0)
Périonyxis ^{i,m}	61 (21,9)	47 (16,8)	14 (5,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)
Prurit ^{j,m}	36 (12,9)	33 (11,8)	3 (1,1)	0 (0,0)	7 (5,1)	5 (3,7)	2 (1,5)	0 (0,0)
Alopécie	10 (3,6)	8 (2,9)	2 (0,7)	0 (0,0)	4 (2,9)	3 (2,2)	1 (0,7)	0 (0,0)
Urticaire	7 (2,5)	5 (1,8)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	5 (1,8)	4 (1,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hyperpigmentation de la peau	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (3,7)	3 (2,2)	2 (1,5)	0 (0)
Érythème polymorphe	2 (0,7)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^a Données cumulatives de l'étude AURA3; seules les manifestations observées chez les patients qui ont reçu au moins une dose de TAGRISSO sont présentées. Les fréquences qui figurent dans ce tableau sont rapportées sans égard au lien de causalité.

^b Critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 4.0.

^c Les pourcentages ont été arrondis à une décimale.

^d Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : pneumopathie interstitielle et pneumonite.

^e 1 manifestation de grade 5 selon les CTCAE (fatale) a été rapportée.

^f Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : kératite, kératite ponctuée, anomalie de l'épithélium cornéen et érosion cornéenne.

^g Comprend les cas signalés dans le groupe de termes «éruption cutanée» : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, folliculite, acné, dermatite et dermatite acnéiforme.

^h Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : sécheresse de la peau, fissures de la peau, xérose, eczéma.

ⁱ Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : troubles des ongles, troubles du lit de l'ongle, inflammation du lit de l'ongle, sensibilité du lit de l'ongle, décoloration des ongles, troubles unguéaux, dystrophie unguéale, infection des ongles, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse et périonyxis.

^j Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières.

^k Représente les patients ayant connu un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), Allongement de l'intervalle QT ci-dessous.

^l Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivants : sécheresse oculaire, conjonctivite, kératite, hémorragie conjonctivale, hyperémie conjonctivale.

^m Effets indésirables associés à TAGRISSO.

ⁿ Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : stomatite, ulcération buccale.

Études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA

Les observations relatives à l'innocuité rapportées dans les études à un seul groupe de phase I AURA1 et de phase II AURAex et AURA2 concordent généralement avec celles qui ont été signalées dans le groupe traité par TAGRISSO des études de phase III ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA3. Aucun effet toxique additionnel ou inattendu n'a été observé et les manifestations indésirables concordent quant au type, à la gravité et à la fréquence.

Les effets indésirables du médicament sont présentés au [tableau](#), sans égard au lien de causalité attribué par le chercheur, sur la base des rapports de manifestation indésirable d'un ensemble de données groupées de 1813 patients ayant reçu TAGRISSO à raison de 80 mg par jour dans le cadre des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA.

Tableau 7 Effets indésirables du médicament rapportés chez des patients traités par 80 mg de TAGRISSO dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA^a

Terme privilégié ^a	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour N = 1813	
	Tous grades ^b n (%)	Grade 3 et plus n (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Anémie aplasique	1 (0,06)	1 (0,06)
Troubles oculaires		
Kératite ^c	10 (0,6)	1 (0,06)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	845 (46,6)	26 (1,4)
Stomatite ^d	432 (23,8)	8 (0,4)
Examens		
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	34 (1,9)	5 (0,3)
Allongement de l'intervalle QTc ^e		20 (1,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	114 (6,3)	0 (0)
Pneumopathie interstitielle ^f	73 (4,0)	25 (1,4) ^g
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^h	836 (46,1)	15 (0,8)

Terme privilégié ^a	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour N = 1813	
	Tous grades ^b n (%)	Grade 3 et plus n (%)
Périonyxis ⁱ	609 (33,6)	8 (0,4)
Sécheresse de la peau ^j	580 (32,0)	2 (0,1)
Prurit ^k	311 (17,2)	1 (0,06)
Alopécie	90 (5,0)	0 (0)
Urticaire	35 (1,9)	2 (0,1)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	38 (2,1)	0 (0)
Hyperpigmentation de la peau ^l	6 (0,3)	0 (0)
Érythème polymorphe	3 (0,2)	0 (0)
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ^m	3 (0,2)	0 (0)
Vascularite cutanée ^m	3 (0,2)	0 (0)

Observations fondées sur les résultats d'examens présentés comme des changements de grade selon les CTCAE

Baisse du nombre de plaquettes ⁿ	953 (53,1)	24 (1,3)
Baisse du nombre de neutrophiles ⁿ	635 (35,5)	72 (4,0)
Baisse du nombre de lymphocytes ⁿ	1139 (63,8)	147 (8,2)
Baisse du nombre de leucocytes ⁿ	1157 (64,7)	32 (1,8)
Hausse de la créatininémie ⁿ	153 (8,5)	3 (0,2)

^a Données groupées des études de phase III (ADAURA, FLAURA, FLAURA2 [groupe sous monothérapie] et AURA3), de phase II (AURAex et AURA2) et de phase I (AURA1); seules les manifestations observées chez les patients qui ont reçu au moins une dose de TAGRISSO sont présentées. Les fréquences qui figurent dans ce tableau sont rapportées sans égard au lien de causalité.

^b Critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 5.0.

^c Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : kératite, kératite ponctuée, érosion cornéenne, anomalie de l'épithélium de la cornée.

^d Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : stomatite, ulcération buccale.

^e Représente la fréquence des patients ayant connu un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms.

^f Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : pneumopathie interstitielle, pneumonite et pneumonie organisée.

^g Sept manifestations de grade 5 selon les CTCAE (fatales) ont été rapportées.

^h Comprend les cas signalés dans le groupe de termes «éruption cutanée» : éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite médicamenteuse, érosion cutanée, pustule.

- ⁱ Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : troubles du lit de l'ongle, inflammation du lit de l'ongle, infection du lit de l'ongle, altération de la couleur des ongles, pigmentation des ongles, troubles des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection des ongles, striures unguéales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis.
- ^j Comprend les cas signalés dans le groupe de termes suivant : sécheresse de la peau, fissures de la peau, xérose, eczéma, xérodermie.
- ^k Comprend les cas rapportés dans le groupe de termes suivant : prurit, prurit des paupières.
- ^l Des cas d'érythème dyschromique persistant (dermatose cendrée) ont été rapportés dans un contexte de postcommercialisation.
- ^m Fréquence estimative. La limite supérieure de l'IC à 95 % pour l'estimation est 3/1813 (0,17 %). Aucun cas dans les études cliniques.
- ⁿ Représente la fréquence des résultats des examens de laboratoire et non des manifestations indésirables rapportées.

Manifestations hématologiques : Des réductions précoces du nombre médian de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont été observées chez des patients traités par TAGRISSO; les valeurs se sont ensuite stabilisées et sont demeurées au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des cas de leucopénie, de lymphopénie, de neutropénie et de thrombocytopénie ont été rapportés; ils étaient pour la plupart d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruptions de l'administration du médicament.

Allongement de l'intervalle QT : Sur les 1813 patients des études groupées, ADAURA (n = 337), FLAURA (n = 338), FLAURA2 (groupe sous monothérapie; n = 278) et AURA de phase I (n = 173), de phase II (n = 411) et de phase III (n = 279) traités par TAGRISSO à 80 mg, 20 patients (1,1 %) ont présenté un intervalle QTc supérieur à 500 ms et 79 patients (4,4 %) ont présenté un intervalle QTc supérieur à 480 ms, tandis que 11 patients (0,6 %) ont connu une augmentation par rapport à l'intervalle QTc initial supérieur à 90 ms et 78 (4,3 %), une augmentation par rapport à l'intervalle QTc initial supérieur à 60 ms. Aucun cas d'arythmie ventriculaire n'a été rapporté dans ces études. Il faut envisager une surveillance périodique du tracé de l'ECG et des taux d'électrolytes chez les patients atteints d'un syndrome du QTc long congénital, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'anomalies électrolytiques, ou chez les patients qui prennent des médicaments reconnus pour entraîner un allongement de l'intervalle QTc (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT; [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Résultats de l'ECG : Les effets de TAGRISSO administré à raison de 80 mg/jour sur l'électrophysiologie cardiaque ont été évalués chez 210 patients participant à l'étude AURA2, qui comportait des ECG en série au départ après une dose unique et à l'état d'équilibre.

Dans l'étude AURA2, TAGRISSO administré à raison de 80 mg/jour a été associé à un allongement dépendant de la concentration de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{1/3}$). Au jour 43 du traitement (état d'équilibre atteint), les variations moyennes de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale ont oscillé entre 13,0 ms (IC à 95 % : 11,0 à 14,9) et 16,2 ms (IC à 95 % : 14,1 à 18,3) au cours de la journée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire).

Fréquence cardiaque : TAGRISSO administré à raison de 80 mg/jour a également été associé à une réduction dépendante de la concentration de la fréquence cardiaque ventriculaire dérivée de l'intervalle RR. Dans l'étude AURA2, au jour 43 du traitement (état d'équilibre atteint), les variations moyennes de la fréquence cardiaque ventriculaire dérivée de l'intervalle RR par rapport à la valeur initiale ont oscillé entre -2,1 (IC à 95 % : -3,6 à -0,5) et -5,9 bpm (IC à 95 % : -7,5 à -4,3) au cours de la journée. Dans une analyse groupée des données des études AURA2 et AURAex, les variations moyennes de la fréquence cardiaque ventriculaire dérivée de l'intervalle RR avant l'administration du médicament par rapport à la valeur initiale étaient de -1,7 bpm (IC à 95 % : -2,8 à -0,5), -2,1 bpm (IC à 95 % : -3,2 à -0,9), -

0,7 bpm (IC à 95 % : -1,8 à 0,4) et -0,7 bpm (IC à 95 % : -1,8 à 0,5) les jours 64, 85, 106 et 127, respectivement. Aucun cas de bradycardie ventriculaire n'a été signalé dans les essais de phase II ou de phase III.

Rendement du ventricule gauche : Les effets de TAGRISSO administré à raison de 80 mg par jour sur le rendement ventriculaire ont été évalués chez des patients des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été mesurée lors de la sélection et toutes les 12 semaines à compter de la première dose et jusqu'à la fin du traitement. Dans ces études, des baisses de la FEVG $\geq 10\%$ et une chute à $< 50\%$ se sont produites chez 4,2 % (65/1557) des patients traités par TAGRISSO pour qui la FEVG avait été évaluée au départ et au moins une fois pendant le suivi. La surveillance de la fonction cardiaque, y compris l'évaluation de la FEVG au départ et pendant le traitement doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque. L'évaluation de la FEVG doit être envisagée chez les patients chez qui apparaissent des signes/symptômes cardiaques pertinents durant le traitement. L'arrêt du traitement par TAGRISSO doit être envisagé chez les patients chez qui apparaît une insuffisance cardiaque congestive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA (n = 1813), 42 % des patients traités par TAGRISSO en monothérapie avaient ≥ 65 ans et 11 % de ces derniers avaient ≥ 75 ans. Comparativement aux patients plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de patients de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables qui ont entraîné des modifications de la dose du médicament à l'étude (interruptions ou réductions) (14 % vs 10 %). Les types d'effets indésirables ont été similaires indépendamment de l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus que les patients plus jeunes (11 % vs 9 %). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité ou de l'exposition prévue à l'osimertinib à l'état d'équilibre entre ces patients et les patients plus jeunes. Voir [7.1 Populations particulières](#); [4.1 Considérations posologiques](#); [10.3 Pharmacocinétique](#).

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Les résultats hématologiques observés dans le cadre de l'étude FLAURA sont résumés au [tableau 8](#) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les changements de grade des paramètres biochimiques observés chez des patients n'ayant jamais été traités et recevant 80 mg de TAGRISSO ou les soins habituels en première intention sont résumés au [tableau](#) .

Étude FLAURA

Tableau 8 Biochimie : variation maximale du grade selon les CTCAE par rapport au départ au cours du traitement dans le cadre de l'étude FLAURA (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Paramètre	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour (N = 279)					Soins habituels (N = 277)					
	Tous	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4	
Variation du grade selon les CTCAE											
Nombre (%) de patients											
ALAT (hausse) (TAGRISSO, n = 272) (Soins habituels, n = 268)	56 (20,6)	49 (18,0)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	138 (51,5)	90 (33,6)	27 (10,1)	19 (7,1)	2 (0,7)	
ASAT (hausse) (TAGRISSO, n = 272) (Soins habituels, n = 268)	59 (21,7)	52 (19,1)	4 (1,5)	3 (1,1)	0	114 (42,5)	87 (32,5)	16 (6,0)	10 (3,7)	1 (0,4)	
Bilirubine totale (TAGRISSO, n = 272) (Soins habituels, n = 266)	39 (14,3)	36 (13,2)	3 (1,1)	0	0	78 (29,3)	51 (19,2)	24 (9,0)	3 (1,1)	0	

Étude FLAURA2

Tableau 9 Biochimie : variation maximale du grade selon les CTCAE par rapport au départ au cours du traitement dans le cadre de l'étude FLAURA2^a (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Paramètre	TAGRISSO en association avec le pémétrexed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 276)					TAGRISSO (N = 275)					
	Tous	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4	
Variation du grade selon les CTCAE											
Nombre (%) de patients											
ALAT (hausse) (TAGRISSO + chimio, n = 275) (TAGRISSO, n = 275)	193 (70,2)	125 (45,5)	41 (14,9)	24 (8,7)	3 (1,1)	113 (41,1)	87 (31,6)	16 (5,8)	9 (3,3)	1 (0,4)	
ASAT (hausse) (TAGRISSO + chimio, n = 274) (TAGRISSO, n = 273)	173 (63,1)	151 (55,1)	14 (5,1)	7 (2,6)	1 (0,4)	71 (26,0)	65 (23,8)	4 (1,5)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Bilirubine totale (TAGRISSO + chimio, n = 273) (TAGRISSO, n = 275)	79 (28,9)	44 (16,1)	28 (10,3)	7 (2,6)	0	75 (27,3)	42 (15,3)	27 (9,8)	3 (1,1)	3 (1,1)	

^a Comprend les évaluations effectuées le jour même de l'administration de la première dose ou plus tard, jusqu'à 28 jours inclusivement après l'administration de la dernière dose du traitement assigné aléatoirement. La valeur initiale a été définie comme le dernier résultat obtenu avant le début du traitement à l'étude. Les pourcentages ont été calculés à l'aide du nombre de patients (n) pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur obtenue pendant le traitement. Seules les variations entraînant une aggravation du grade selon les CTCAE sont incluses (lorsque le grade des CTCAE le plus élevé pendant le traitement est supérieur au grade initial selon les CTCAE).

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0)

Étude AURA3

Des baisses par rapport au départ des valeurs médianes des plaquettes, des neutrophiles et des leucocytes ont été observées tôt durant le traitement par TAGRISSO. Les valeurs médianes ont semblé se stabiliser après la baisse initiale (à l'atteinte de l'état d'équilibre [cycle 3, jour 1]), et la majorité des patients n'ont présenté aucun changement de grade selon les CTCAE ou n'ont présenté qu'un changement d'un grade seulement par rapport au départ. Le [tableau](#) ci-dessous résume les variations des valeurs de ces paramètres hématologiques chez les patients traités par 80 mg de TAGRISSO dans l'étude AURA3.

Tableau 10 Hématologie : variation maximale du grade selon les CTCAE des manifestations hématologiques par rapport au départ chez les patients durant le traitement dans l'étude AURA3 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Paramètre	TAGRISSO à 80 mg une fois par jour (N = 279)					Chimiothérapie (pémétrexed/cisplatine ou pémétrexed/carboplatine) (N = 131 ^a)				
	Tous	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4
	Variation du grade selon les CTCAE					Variation du grade selon les CTCAE				
	Nombre (%) de patients					Nombre (%) de patients				
Hématologie										
Hausse de la créatininémie	18 (6,5)	18 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (9,2)	12 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de leucocytes	170 (60,9)	127 (45,5)	40 (14,3)	3 (1,1)	0 (0,0)	98 (74,8)	58 (44,3)	33 (25,2)	5 (3,8)	2 (1,5)
Lymphopénie	171 (61,3)	87 (31,2)	63 (22,6)	18 (6,5)	3 (1,1)	76 (58,0)	25 (19,1)	39 (29,8)	10 (7,6)	2 (1,5)
Baisse du nombre de neutrophiles	75 (26,9)	37 (13,3)	32 (11,5)	5 (1,8)	1 (0,4)	64 (48,9)	19 (14,5)	29 (22,1)	8 (6,1)	8 (6,1)
Baisse du nombre de plaquettes	127 (45,5)	123 (44,1)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	63 (48,1)	43 (32,8)	10 (7,6)	7 (5,3)	3 (2,3)

^a Fondé sur le nombre de patients pour lesquels des résultats d'examen de laboratoire de suivi étaient disponibles.

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Les cas isolés suivants ont été rapportés dans d'autres essais cliniques sur TAGRISSO, mais un lien de causalité n'a pu être établi en raison de facteurs confusionnels : un cas possible de la loi de Hy, un cas de bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP), un cas de cécité et d'endophtalmie/uvéite et un cas de pneumonie (mortel).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : De rares cas non mortels de syndrome de Stevens-Johnson en lien avec TAGRISSO ont été signalés après la commercialisation du médicament. Une fréquence «rare» a été établie à partir d'un seul rapport issu d'un ensemble de données recueillies chez 5391 patients au cours des études ADAURA, FLAURA et AURA et d'une étude de pharmacovigilance.

Des cas peu fréquents d'érythème polymorphe ont été signalés en lien avec TAGRISSO. On a jugé que ces cas étaient «peu fréquents» à partir d'un ensemble de données provenant de 1813 patients des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (groupe sous monothérapie) et AURA. Des rapports de pharmacovigilance faisant état de cas d'érythème polymorphe mineur et majeur ont été reçus, y compris des cas observés lors d'une étude de pharmacovigilance (n = 3578).

Des cas d'érythème dyschromique persistant (dermatose cendrée) ont été rapportés.

Des cas de vascularite cutanée ont également été signalés.

Troubles hématologiques : On a rapporté des cas d'anémie aplasique chez les patients traités par TAGRISSO dans le cadre d'études cliniques et de la pharmacovigilance. La majorité des cas ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, y compris un cas d'anémie aplasique ayant eu une issue fatale. Une fréquence «rare» a été établie à partir d'un seul cas non mortel d'anémie aplasique rapporté dans l'ensemble des données tirées d'études cliniques menées auprès de 1813 patients.

Appareil locomoteur : On a rapporté des cas liés à une myopathie tels que la myosite et la rhabdomyolyse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme de phase I de l'osimertinib faisait principalement intervenir le CYP3A4 et le CYP3A5. Les études cliniques montrent que les puissants inducteurs du CYP3A4 peuvent faire diminuer l'exposition à l'osimertinib et que l'osimertinib peut faire augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP et de la P-gp. Les observations et les précautions qui s'y rapportent sont discutées plus en détail plus bas.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur TAGRISSO

Puissants inhibiteurs du CYP3A4/5 : Dans une étude clinique de pharmacocinétique réalisée chez des patients atteints d'un CPNPC, l'administration concomitante d'une dose unique de 80 mg d'osimertinib et d'itraconazole (200 mg deux fois par jour pendant 5 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'osimertinib d'environ 20 % et augmenté l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 24 %.

Compte tenu de la variabilité de 46 % entre les patients dans l'exposition à l'osimertinib dans l'analyse pharmacocinétique de population, ce changement de 24 % n'est pas significatif sur le plan clinique. En raison de la pharmacocinétique proportionnelle à la dose, linéaire et indépendante du temps de l'osimertinib, l'effet d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 à l'état d'équilibre est probablement semblable à l'effet observé après une seule dose. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 sont peu susceptibles d'influencer l'exposition à l'osimertinib.

Puissants inducteurs du CYP3A : Les puissants inducteurs du CYP3A4 peuvent faire diminuer l'exposition à l'osimertinib. Dans une étude clinique évaluant la pharmacocinétique chez des patients, l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre de l'osimertinib ont été réduites de 78 % et de 73 %, respectivement, lorsque ce dernier a été administré en concomitance avec la rifampine (600 mg par jour pendant 21 jours). Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampine, carbamazépine, millepertuis) et de TAGRISSO. Si ce n'est pas possible, augmenter la dose de TAGRISSO à 160 mg par jour durant le traitement par un puissant inducteur du CYP3A et continuer à la dose de 160 mg par jour pendant trois semaines après la fin de l'administration d'un puissant inducteur du CYP3A. Reprendre TAGRISSO à la dose de 80 mg par jour trois semaines après la fin de l'administration d'un puissant inducteur du CYP3A. Reprendre TAGRISSO à la dose de 80 mg par jour trois semaines après la fin de l'administration d'un puissant inducteur du CYP3A. Des simulations à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique indiquent qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque TAGRISSO est utilisé en concomitance avec des inducteurs modérés ou faibles du CYP3A.

Effets de TAGRISSO sur d'autres médicaments

Substrats de la BCRP : Selon les études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif de la BCRP. Dans une étude clinique de la pharmacocinétique, l'administration concomitante de TAGRISSO et de la rosuvastatine (un substrat sensible de la BCRP) a été associée à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine de 35 % et de 72 %, respectivement. Les patients prenant des médicaments en concomitance dont l'élimination dépend de la BCRP et qui ont un index thérapeutique étroit doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe de changement de tolérabilité résultant d'une exposition accrue au médicament qu'ils reçoivent en même temps que TAGRISSO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Interactions médicamenteuses).

Substrats du PXR/de la P-gp : Dans une étude clinique de la pharmacocinétique, l'administration concomitante de TAGRISSO et de la fexofénadine (substrat du PXR/de la P-gp) a été associée à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la fexofénadine de 56 % et de 76 % après une dose unique et de 27 % et de 25 % à l'état d'équilibre, respectivement. Les patients prenant des médicaments en concomitance dont l'élimination dépend de la P-gp et qui ont un index thérapeutique étroit (p. ex. digoxine, dabigatran, aliskirène) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe de changement de tolérabilité résultant d'une exposition accrue au médicament qu'ils reçoivent en même temps que TAGRISSO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Interactions médicamenteuses).

Substrats du CYP3A4/5 : Selon les études *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4/5 et pourrait être un inducteur des enzymes CYP3A. Dans une étude clinique de la pharmacocinétique, l'administration concomitante de TAGRISSO et de la simvastatine (un substrat sensible du CYP3A4) a été associée à une diminution de l'ASC et de la C_{max} de la simvastatine de -9 % et de -23 %, respectivement. Ces changements sont mineurs et peu susceptibles d'être importants sur le plan clinique. Des interactions pharmacocinétiques cliniques avec des substrats du CYP3A4 sont peu probables.

Interactions avec les systèmes de transport de médicaments

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 la P-gp, l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, le MATE1, le MATE2K ni l'OCT2 aux concentrations d'importance clinique.

Effets de l'osimertinib sur la P-gp et la BCRP : Selon les études *in vitro*, l'osimertinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP, deux transporteurs, mais une interaction avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la P-gp ou de la BCRP administrés en concomitance semble peu probable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Interactions médicamenteuses et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Agents réduisant la sécrétion de l'acide gastrique

Dans une étude clinique de pharmacocinétique, l'administration concomitante d'oméprazole n'a pas entraîné des changements d'importance clinique de l'exposition à l'osimertinib (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les agents modifiant le pH gastrique (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂ et antiacides) peuvent être utilisés en même temps que TAGRISSO sans aucune restriction.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Dans la mesure du possible, il faut éviter l'utilisation concomitante de TAGRISSO et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire et Surveillance et examens de laboratoire; [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), Allongement de l'intervalle QT et Résultats de l'ECG). Parmi les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT et/ou à des torsades de pointes figurent entre autres les produits de la liste qui suit. Les classes chimiques ou pharmacologiques de médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes sont énumérées ci-dessous, même si les représentants d'une classe n'ont pas été nécessairement tous mis en cause :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone);
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, cécitinib, vandétanib);
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments agissant sur les électrolytes

Dans la mesure du possible, il faut éviter l'utilisation concomitante de TAGRISSO et de médicaments pouvant perturber les concentrations d'électrolytes. Les médicaments qui peuvent perturber les concentrations des électrolytes comprennent, entre autres, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à dose élevée.

La liste de médicaments qui peuvent interagir avec TAGRISSO, présentée ci-dessus, n'est pas exhaustive. Il faut consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui abaissent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QT/QTc ou font diminuer les concentrations des électrolytes, ainsi que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

9.5 Interactions médicament-aliment

Selon une étude clinique de pharmacocinétique réalisée auprès de patients traités par 80 mg d'osimertinib, la nourriture (repas riches en calories et en lipides) n'altère pas la biodisponibilité du médicament à un degré d'importance clinique (augmentation de l'ASC de 6 % [IC à 90 % : -5 à 19] et variation de -7 % de la C_{max} [IC à 90 % : -19 à 6]). Par conséquent, TAGRISSO peut être pris avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Il faut éviter l'administration concomitante de millepertuis et d'autres plantes médicinales qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 avec TAGRISSO (voir [Interactions médicament-médicament](#)).

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TAGRISSO (osimertinib) est un inhibiteur oral, puissant, sélectif et irréversible de la tyrosine kinase (ITK) tant de l'EGFR porteur de mutations sensibilisatrices (EGFR_m) que de l'EGFR porteur de la mutation de résistance T790M, qui est doté d'une activité limitée contre l'EGFR de type sauvage.

10.2 Pharmacodynamie

TAGRISSO (osimertinib) a été évalué dans des modèles précliniques *in vitro* et *in vivo* qui ont permis d'établir son action pharmacologique primaire et son mode d'action. Des études *in vitro* ont montré que TAGRISSO exerçait une très puissante activité inhibitrice sur l'EGFR dans toute la gamme de lignées cellulaires de cancer du poumon non à petites cellules cliniquement pertinentes (CPNPC) porteuses d'une mutation sensibilisatrice de l'EGFR (EGFR_m) ou de la mutation T790M (CI_{50} apparentes de 6 nM à 54 nM contre le phospho-EGFR). Cette activité entraîne l'inhibition de la croissance cellulaire, tout en exerçant significativement moins d'effets sur l'EGFR des lignées cellulaires de type sauvage (CI_{50} apparente de 480 nM à 1,8 μ M contre le phospho-EGFR). *In vivo*, l'administration orale de TAGRISSO a entraîné un rétrécissement

tumoral marqué et durable dans des xénogreffes de CPNPC porteur d'EGFRm ou de la mutation T790M, ainsi que dans des modèles de tumeurs de poumon dans des souris transgéniques.

Effets cardiovasculaires : L'osimertinib inhibe le canal potassique codé par hERG (gène humain apparenté au gène éther-à-go-go) dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (N = 4); la CI_{50} était de 0,69 μ m. L'osimertinib a provoqué des diminutions statistiquement significatives de la fréquence cardiaque (15-20 %) et des allongements statistiquement significatifs de l'intervalle QT (5-7 %) dans des études de télémétrie sur des chiens conscients (N = 4) après l'administration par voie orale de doses uniques croissantes de 0, 6, 20 et 60 mg/kg qui se sont traduites par des C_{max} moyennes d'osimertinib de 1, 0,52, 1,71 et 2,51 μ mol/L, respectivement.

Distribution dans le SNC et régression des tumeurs intracrâniennes *in vivo* : TAGRISSO traverse la barrière hémato-encéphalique et est actif dans le système nerveux central dans des modèles non cliniques.

Dans une étude chez le rat, une dose orale unique d'osimertinib- $[^{14}C]$ a été distribuée jusque dans le cerveau intact; le rapport maximal entre la radioactivité présente dans le cerveau et le sang était de 2,2 et la radioactivité a été détectée dans le cerveau jusqu'à 21 jours plus tard. Dans une étude par tomographie par émission de positrons (TEP) portant sur une micro-dose administrée par voie IV chez le macaque de Buffon, l'osimertinib- $[^{11}C]$ a traversé la barrière hémato-encéphalique du cerveau intact (rapport de l'ASC de la concentration cérébrale sur l'ASC de la concentration sanguine : 2,62). L'osimertinib a également été distribué jusqu'au cerveau intact de la souris (rapport de l'ASC de la concentration cérébrale sur l'ASC de la concentration plasmatique : 1,8-2,8) après l'administration par voie orale.

Ces données concordent avec les observations d'une activité antitumorale de l'osimertinib dans un modèle préclinique murin de xénogreffe de métastases cérébrales intracrâniennes d'une lignée cellulaire porteuse d'un gène EGFR muté (PC9; délétion dans l'exon 19); l'administration d'osimertinib (25 mg/kg/jour) a produit une régression tumorale importante qui s'est maintenue pendant les 60 jours de l'étude et s'est accompagnée d'une augmentation de la survie des souris comparativement aux animaux témoins (après 8 semaines, survie de 78 % dans le groupe recevant l'osimertinib comparativement à 11 % dans le groupe témoin).

Interactions médicamenteuses : Selon les études réalisées *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4/5, mais non des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux concentrations d'importance clinique. *In vitro*, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 ni de l'UGT2B7 à des concentrations hépatiques d'importance clinique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais les conséquences cliniques ne sont pas connues.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de TAGRISSO ont été étudiés chez des volontaires sains après une dose unique et chez des patients atteints de CPNPC après une dose unique et des doses multiples. Le résumé des paramètres pharmacocinétiques de TAGRISSO à l'état d'équilibre est présenté au [tableau](#) .

Tableau 11 Résumé des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre à la dose de 80 mg d'osimertinib chez des patients atteints d'un CPNPC dans les études AURA

	$C_{\max, \text{éq}}$ (nM)	$t_{1/2}$ (h)	ASC _{éq} (nM*h)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
État stationnaire	509	44	11040	14,3	918

Les valeurs sont basées sur une simulation à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population portant sur 100 000 patients ayant les caractéristiques suivantes : âge (25 à 91 ans), sexe (masculin, 35 %), origine ethnique (race blanche [27,5 %], origine asiatique non japonaise ou non chinoise [23,6 %], japonais [18,7 %], chinois [20,3 %], autres [9,95 %]) et tabagisme (fumeurs actuels [2,5 %], anciens fumeurs [30,7 %]); les valeurs ont été calculées pour une dose simulée de 80 mg d'AZD9291 provenant du modèle pharmacocinétique final de population (avec variabilité interindividuelle), ainsi que des caractéristiques démographiques tirées des études AURA (phase I), AURA extension, AURA2, AURA3 et FLAURA.

L'ASC et la C_{\max} augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle allant de 20 à 240 mg.

Selon une analyse de la relation entre la dose, l'exposition et la réponse dans une gamme posologique allant de 20 mg (0,25 fois la dose recommandée) à 240 mg (3 fois la dose recommandée), aucune relation significative n'a été observée sur le plan de l'efficacité (taux de réponse objective [TRO], durée de la réponse [DDR] et survie sans progression [SSP]) pour l'osimertinib. Dans la même gamme posologique, l'exposition accrue a entraîné une probabilité accrue d'effets indésirables, en particulier d'éruptions cutanées, de diarrhée et de pneumopathie interstitielle.

L'administration de TAGRISSO une fois par jour entraîne une accumulation de 3 fois environ, l'exposition à l'équilibre étant atteinte vers le 15^e jour du traitement.

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques en circulation se maintiennent généralement à l'intérieur d'une plage variant par un facteur de 1,6 au cours de l'intervalle posologique de 24 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients traités par l'osimertinib en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine sont similaires à ceux des patients traités par l'osimertinib en monothérapie.

Absorption

Après l'administration orale de TAGRISSO, la concentration plasmatique maximale de l'osimertinib a été atteinte après un t_{\max} médian (min.-max.) de 6 heures (3-24), plusieurs pics étant observés au cours des 24 premières heures chez certains patients. La biodisponibilité absolue de TAGRISSO est de 70 % (IC à 90 % : 67 à 73).

Chez des volontaires sains auxquels un comprimé de 80 mg a été administré et où le pH gastrique avait augmenté en raison de l'administration d'oméprazole pendant 5 jours, l'exposition à l'osimertinib n'a pas été altérée (ASC et C_{\max} augmentées respectivement de 7 % et de 2 %), l'IC à 90 % du taux d'exposition demeurant à l'intérieur des limites de 80 à 125 %.

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre ($V_{\text{éq}}/F$) de l'osimertinib estimé dans la population est de 918 L, ce qui indique une vaste distribution dans les tissus. *In vitro*, la liaison

aux protéines plasmatiques de l'osimertinib est de 94,7 % (5,3 % libre). L'osimertinib se lie également de manière covalente aux protéines plasmatiques humaines et de rat, à l'albumine sérique humaine et aux hépatocytes humains et de rat.

Métabolisme

Des études réalisées *in vitro* indiquent que le métabolisme de phase I de l'osimertinib met principalement en jeu le CYP3A4 et le CYP3A5. Deux métabolites pharmacologiquement actifs (AZ7550 et AZ5104) ont été mis en évidence dans le plasma d'espèces animales et dans le plasma humain après l'administration d'osimertinib par voie orale; l'AZ7550 présente un profil pharmacologique semblable à celui de l'osimertinib tandis que l'AZ5104 s'est révélé d'une plus grande puissance à l'égard de l'EGFR muté et de type sauvage. L'exposition générale à chaque métabolite (AZ7550 et AZ5104) représente environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre. Les deux métabolites apparaissent lentement dans le plasma après l'administration de TAGRISSO, les t_{max} médians (min.-max.) étant de 24 (4-72) et de 24 (6-72) heures, respectivement. Dans le plasma humain, la molécule mère d'osimertinib représente 0,8 % et les deux métabolites, 0,08 % et 0,07 % de la radioactivité totale, la majeure partie des molécules radioactives étant liées de manière covalente aux protéines plasmatiques. L'exposition moyenne géométrique à l'AZ5104 et à l'AZ7550, selon leur ASC, a été d'environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre dans les deux cas.

Les principales voies métaboliques de l'osimertinib étaient l'oxydation et la désalkylation. Les autres métabolites détectés dans les hépatocytes humains comprennent les adduits du glutathion et de la cystéinylglycine. Au moins 12 composés ont été observés dans des échantillons groupés d'urine et de matières fécales chez les humains, 5 composés représentant > 1 % de la dose, parmi lesquels l'osimertinib inchangé, l'AZ5104 et l'AZ7550 représentaient environ 1,9, 6,6 et 2,7 % de la dose tandis qu'un adduit de cystéinyle (M21) et un métabolite inconnu (M25) représentaient 1,5 % et 1,9 % de la dose, respectivement.

Selon les études réalisées *in vitro*, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4/5, mais non des isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux concentrations d'importance clinique. Selon les études réalisées *in vitro*, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 à des concentrations hépatiques d'importance clinique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais l'effet clinique n'est pas connu.

Élimination

L'osimertinib est principalement éliminé par les fèces (68 %) et dans une moindre mesure dans l'urine (14 %). L'osimertinib inchangé représentait environ 2 % de l'élimination à raison de 0,8 % dans les urines et de 1,2 % dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées** : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que l'âge n'a pas d'incidence sur l'exposition à l'osimertinib et que, par conséquent, TAGRISSO peut être utilisé chez les adultes sans considération de l'âge.
- **Âge, sexe, origine ethnique et tabagisme** : Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 1367), aucune relation d'importance clinique n'a été mise en évidence entre l'exposition à l'équilibre prédite (ASC_{eq}) et l'âge (écart : 25 à 91 ans), le sexe (65 % de femmes), l'origine ethnique (race blanche, origine asiatique, japonais, chinois et patients non asiatiques et non de race blanche) et le tabagisme (n = 34 [2,5 %] fumeurs actuels, n = 419 [30,7 %] anciens fumeurs).

- Insuffisance hépatique** : L'osimertinib est métabolisé par le foie. Dans une étude clinique, les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh A, n = 7) ou d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B, n = 5) n'ont présenté aucune augmentation de l'exposition comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale (n = 10) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. L'ASC et la C_{max} de l'osimertinib ont été réduites pour atteindre 63,3 % et 51,4 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 68,4 % et 60,7 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Pour le métabolite AZ5104, l'ASC et la C_{max} ont été de 66,5 % et de 66,3 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et de 50,9 % et de 44,0 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport à l'exposition chez les patients ayant une fonction hépatique normale (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a aucun lien entre les marqueurs de la fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine) et l'exposition à l'osimertinib. L'albumine sérique, un marqueur de l'insuffisance hépatique, influe sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Dans les études cliniques, les patients étaient exclus s'ils avaient des taux d'AST ou d'ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou si, en raison d'un cancer sous-jacent, ces taux étaient > 5,0 fois la LSN ou que le taux de bilirubine totale était > 1,5 fois la LSN. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 134 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST > LSN ou bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit), 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3,0 fois la LSN et taux d'AST, quel qu'il soit) et de 1216 patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST \leq LSN) indiquent que l'exposition à l'osimertinib était semblable. Il n'y a pas de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- Insuffisance rénale** : L'excrétion urinaire des métabolites est inférieure à 2 % de la dose. Dans une étude clinique, les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CICr de 15 à < 30 mL/min; n = 7) ont présenté une augmentation de l'ASC de 1,85 fois (IC à 90 % : 0,94 à 3,64) et une augmentation de la C_{max} de 1,19 fois (IC à 90 % : 0,69 à 2,07) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (CICr supérieure ou égale à 90 mL/min; n = 8) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. De plus, selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 593 patients atteints d'insuffisance rénale légère (CICr de 60 à < 90 mL/min), de 254 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à < 60 mL/min), de 5 patients atteints d'insuffisance rénale grave (CICr de 15 à < 30 mL/min) et de 502 patients ayant une fonction rénale normale (\geq 90 mL/min), l'exposition à l'osimertinib était semblable. Les patients ayant une CICr inférieure à 10 mL/min n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Il n'y a pas de données chez les patients atteints de néphropathie terminale (voir [7.1 Populations particulières](#)).
- Poids corporel** : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population indiquent que le poids corporel est une covariable importante, l'ASC_{éq} attendue de l'osimertinib variant de moins de 20 % dans une fourchette de poids corporel allant respectivement de 88 kg à 43 kg (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l'ASC_{éq} pour le poids corporel médian de 62 kg. Si l'on prend en considération les poids corporels extrêmes, de < 43 kg et > 88 kg, le pourcentage du métabolite AZ5104 varie de 11,8 % à 9,6 % tandis que celui de l'AZ7550 varie de 12,8 % à 8,1 %, respectivement. Les

modifications de l'exposition en raison des différences de poids corporel ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

- **Albumine sérique** : Dans une analyse pharmacocinétique de population, l'albumine sérique s'est révélée une importante covariable, les variations de l'ASC_{éq} de l'osimertinib variant de moins de 30 % dans la gamme de concentrations de l'albumine allant de 29 à 46 g/L, respectivement (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l'ASC_{éq} à la concentration médiane d'albumine de 39 g/L au départ. Ces variations de l'exposition attribuables à la concentration initiale de l'albumine ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.
- **Métastases cérébrales** : Dans une étude par TEP portant sur une microdose chez des patients atteints d'un CPNPC porteur d'un EGFR muté (n = 4) et présentant des métastases cérébrales, le T_{max} médian de la pénétration et de la distribution de l'osimertinib dans le cerveau était de 22 minutes, et une C_{max} moyenne de 1,5 % de la dose injectée a atteint le cerveau. Ces résultats étaient semblables à ceux observés dans une étude chez des volontaires sains (n = 7; T_{max} : 11 minutes; C_{max} = 2,2 % de la dose injectée a atteint le cerveau).

Pharmacocinétique non clinique : Une étude par autoradiographie quantitative du corps entier chez le rat après l'administration par voie orale d'une dose unique d'osimertinib-[¹⁴C] a montré que la radioactivité était rapidement et bien distribuée dans la plupart des tissus, y compris le système nerveux central. La distribution de la radioactivité chez les rats pigmentés ressemblait à celle observée chez les rats albinos, à l'exception des tissus contenant de la mélanine, où la concentration de radioactivité était élevée et toujours mesurable 60 jours après l'administration.

La liaison aux protéines plasmatiques n'a pas été déterminée. L'osimertinib se lie de façon covalente à l'albumine sérique humaine.

Pour toutes les espèces, les substances reliées à l'osimertinib étaient éliminées principalement dans les fèces, moins de 5 % étant récupérées dans l'urine.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

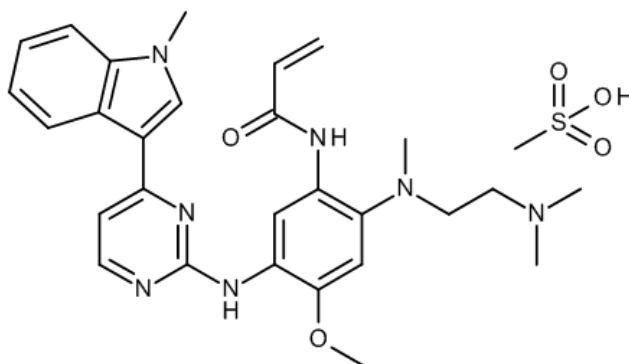
Dénomination commune : mésylate d'osimertinib

Nom chimique : N-(2-{{2-(diméthylamino)éthyl}}(méthyl)amino)-4-méthoxy-5-{{[4-(1-méthyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}}phényl)prop-2-enamide méthansulfonate (IUPAC)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

595,71 (dérivé mésylate); 499,61 (base libre)

Formule développée :



Propriétés
physicochimiques :

Poudre blanche à brune ayant un point de fusion, défini comme la température initiale (analyse calorimétrique différentielle à balayage), d'environ 248 °C.

Hautement soluble dans l'eau dans toute la gamme de pH physiologiques de 1,2 à 7,0.

Substance anhydre et non hygroscopique ayant un coefficient de distribution (logD) de 3,4 (à un pH de 7,4) et un pKa de 4,4 (aniline) et de 9,5 (amine aliphatique).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR, avec ou sans chimiothérapie adjuvante précédente

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (ADAURA)

Tableau 12 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques ADAURA

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D5164C0001 (ADAURA)	Phase III, à répartition aléatoire (1:1), à double insu, contrôlée par placebo, sur TAGRISSO à 80 mg 1 fois par jour dans le traitement adjuvant du CPNPC porteur de mutations de l'EGFR, avec ou sans chimiothérapie adjuvante précédente	Comprimés de 80 mg administrés 1 fois par jour par voie orale	<u>TAGRISSO :</u> n = 339 <u>Placebo :</u> n = 343	<u>TAGRISSO :</u> 62,5 (30-86) <u>Placebo :</u> 61,6 (31-82)	<u>TAGRISSO :</u> Femmes : n = 230 Hommes : n = 109 <u>Placebo :</u> Femmes : n = 248 Hommes : n = 95

L'efficacité et l'innocuité de TAGRISSO (osimertinib) dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution dans l'exon 21 [L858R]) qui ont subi une résection tumorale complète et ont ou non déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ont été montrées dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu (ADAURA).

Les patients admissibles ayant une tumeur résécable (stade IB-IIIa d'après l'American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7^e édition) devaient présenter une délétion dans l'exon 19 de l'EGFR ou une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) qui avaient été décelées dans le cadre d'une évaluation prospective au moyen du système de dépistage cobas® de mutations de l'EGFR (Roche Molecular Systems) à partir d'une biopsie de la tumeur lors du diagnostic ou du tissu tumoral prélevé durant la chirurgie, et dont la confirmation était obtenue au laboratoire central. On a exclu de l'étude les patients présentant des anomalies cliniquement importantes à l'ECG notées au repos (p. ex. intervalle QTc > 470 ms) et des antécédents de pneumopathie interstitielle, ou ceux ayant reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant précédent par un ITK de l'EGFR.

Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir, après s'être remis de la chirurgie, 80 mg de TAGRISSO par voie orale une fois par jour ou un placebo avec ou sans chimiothérapie adjuvante standard. Les patients qui ne recevaient pas de chimiothérapie adjuvante ont été répartis au hasard dans les 10 semaines suivant la chirurgie et les patients qui recevaient une chimiothérapie adjuvante, dans les 26 semaines suivant la chirurgie. La répartition aléatoire a été fixée par stratification selon le type de mutation (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution dans l'exon 21 [L858R]), la race (asiatique ou non asiatique) et le stade selon la 7^e édition de la classification TNM (IB ou II ou IIIA) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le traitement a été administré pendant 3 ans ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie (SSM) selon l'évaluation du chercheur pour le stade II-IIIa. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSM dans l'ensemble de la population (stade IB-IIIa) et la survie globale (SG) pour le stade II-IIIa et le stade IB-IIIa.

Au total, 682 patients ont été répartis au hasard pour recevoir TAGRISSO (n = 339) ou un placebo (n = 343). L'âge médian des patients était de 63 ans (fourchette : 30 à 86 ans), 11 % avaient ≥ 75 ans et 72 % n'avaient jamais fumé. Dans l'ensemble, les données démographiques et les caractéristiques initiales de l'étude étaient équilibrées entre les groupes de traitement (voir le [tableau](#)).

Tableau 13 Données démographiques et principales caractéristiques de la maladie au départ dans l'étude ADAURA sur TAGRISSO à 80 mg (ensemble de la population)

	TAGRISSO (N = 339)	Placebo (N = 343)
Données démographiques		
Âge (ans)		
Moyenne (écart type)	62,5 (10,27)	61,6 (10,37)
Médiane (tranche)	64,0 (30-86)	62,0 (31-82)
Sexe, n (%)		
Masculin	109 (32,2)	95 (27,7)
Féminin	230 (67,8)	248 (72,3)
Race		
Asiatiques	216 (63,7)	218 (63,6)
Blancs	122 (36,0)	122 (35,6)
Autres	1 (0,3)	2 (0,6)
Donnée manquante ^a	0 (0)	1 (0,3)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique/Latino	12 (3,5 %)	9 (2,6 %)
Asiatique (autre que chinois ou japonais)	78 (23,0)	67 (19,5)
Chinois	95 (28,0)	100 (29,2)
Japonais	46 (13,6)	51 (14,9)
Autre	108 (31,9)	116 (33,8)
Indice de masse corporelle (kg/m ²) ^b		
Moyenne (écart type)	24,8 (4,29)	24,9 (4,36)
Médiane (tranche)	24,4 (15,1-41,8)	24,1 (16,6-42,0)
Principales caractéristiques de la maladie au départ		
Indice fonctionnel de l'OMS		
0	216 (63,7)	218 (63,6)

	TAGRISSO (N = 339)	Placebo (N = 343)
1	123 (36,3)	125 (36,4)
Stade de l'AJCC au diagnostic ^c		
IB	107 (31,6)	109 (31,8)
IIA	86 (25,4)	90 (26,2)
IIB	29 (8,6)	26 (7,6)
IIIA	117 (34,5)	118 (34,4)
Mutations de l'EGFR par cobas dans un laboratoire central ^d		
Délétion de l'exon 19	185 (54,6)	188 (54,8)
L858R	153 (45,1) ^e	155 (45,2)
Type histologique		
Adénocarcinome ^f	326 (96,2)	332 (96,8)
Carcinome des glandes bronchiques (SAP)	1 (0,3)	2 (0,6)
Carcinome adéno-squameux malin	4 (1,2)	5 (1,5)
Autre	8 (2,4)	4 (1,2)
Type de résection du cancer du poumon		
Lobectomie	328 (96,8)	322 (93,9)
Résection en manchon	1 (0,3)	3 (0,9)
Bilobectomie	7 (2,1)	8 (2,3)
Pneumonectomie	3 (0,9)	10 (2,9)
Chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine (avant la répartition aléatoire) ^g	202 (59,6)	207 (60,3)
IB ^h	27 (25,2)	30 (27,5)
IIA ^h	60 (69,8)	65 (72,2)
IIB ^h	20 (69,0)	20 (76,9)
IIIA ^h	95 (81,2)	92 (78,0)

Date butoir de collecte des données : 17 janvier 2020

^a La race d'un patient ne pouvait être précisée en raison des lois locales.

^b Indice de masse corporelle = poids (kg)/[taille (m)]²

^c Stade du cancer du poumon selon la 7^e édition de la classification TNM de l'AJCC.

^d Les patients pouvaient être porteurs de plus d'une mutation de l'EGFR. Remarque : Il y avait 12 patients mal stratifiés dans le SIRV. Les données présentées ici correspondent aux nombres réels confirmés par des analyses prospectives effectuées dans un laboratoire central.

^e Remarque : Un patient a été retiré de l'étude avant de recevoir l'osimertinib en raison de résultats négatifs pour les deux mutations.

^f Comprend : adénocarcinome acinaire, adénocarcinome papillaire malin, adénocarcinome malin, adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire et adénocarcinome solide avec formation de mucus.

^g Exclut 1 patient ayant reçu une chimiothérapie adjuvante sans sels de platine.

^h Les pourcentages sont calculés à partir du nombre de patients dans l'ensemble d'analyse intégral et ayant le stade de l'AJCC correspondant (7^e édition).

Résultats de l'étude (ADAURA)

Les résultats de l'efficacité de l'étude ADAURA sont résumés au [tableau](#) , à la [figure 1](#) , à la [figure 2](#) et à la [figure 3](#). Chez les patients atteints de cancer de stade II-IIIa, TAGRISSO a produit, par rapport au placebo, une réduction de 83 % du risque de récurrence de la maladie ou de décès (médiane non calculable [NC] et de 19,6 mois, respectivement; RRI : 0,17, IC à 99,06 % : 0,11 à 0,26; $p < 0,0001$). Dans l'ensemble de la population (IB-IIIa), TAGRISSO a produit, par rapport au placebo, une réduction de 80 % du risque de récurrence de la maladie ou de décès (médiane NC et de 27,5 mois, respectivement; RRI : 0,20; IC à 99,12 % : 0,14 à 0,30; $p < 0,0001$). Au moment de l'analyse de la SSM, la durée médiane de l'exposition à TAGRISSO et au placebo était de 22,5 mois et de 18,7 mois, respectivement.

Dans l'ensemble de la population, il y a eu une récurrence de la maladie chez 37 patients traités par TAGRISSO. Les foyers de récurrence les plus fréquents étaient les suivants : poumon (19 patients); ganglions lymphatiques (10 patients) et SNC (5 patients). Il y a eu une récurrence de la maladie chez 157 patients recevant le placebo. Les foyers de récurrence les plus fréquents étaient les suivants : poumon (61 patients); ganglions lymphatiques (48 patients) et SNC (34 patients).

L'analyse finale de la SG a montré une amélioration statistiquement significative de ce paramètre, comme en témoigne une réduction de 51 % du risque de décès chez les patients traités par TAGRISSO comparativement à ceux qui recevaient le placebo, tant dans le groupe atteint d'une maladie de stade II-IIIa (maturité de 21,3 %; RRI : 0,49, IC à 95,03 % : 0,33 à 0,73; $p = 0,0004$) que dans l'ensemble de la population (IB-IIIa; maturité de 18,2 %; RRI : 0,49; IC à 95,03 % : 0,34 à 0,70; $p < 0,0001$). Au moment de l'analyse finale de la SG, la durée médiane du suivi des patients censurés était de 61,5 mois dans les deux groupes de traitement de l'ensemble de la population (IB-IIIa).

Tableau 14 Résultats de l'efficacité dans l'ensemble de la population de patients (stade IB-IIIa) selon l'évaluation du chercheur

Paramètre d'efficacité	Population de stade IB-IIIa	
	TAGRISSO (N = 339)	Placebo (N = 343)
Survie sans maladie (SSM)		
Nombre d'événements (%)	37 (10,9)	159 (46,4)
Récurrence de la maladie (%)	37 (10,9)	157 (45,8)
Décès (%)	0	2 (0,6)
SSM médiane, mois (IC à 95 %)	NC (NC; NC)	27,5 (22,0; 35,0)
RRI (IC à 99,12 %)	0,20 (0,14; 0,30)	
Valeur p ^a	< 0,0001	
Taux de SSM à 12 mois (%) (IC à 95 %)	97,4 (94,9; 98,7)	68,5 (63,2; 73,2)
Taux de SSM à 24 mois (%) (IC à 95 %)	89,1 (84,5; 92,4)	52,4 (46,4; 58,1)

Population de stade IB-IIIa		
Paramètre d'efficacité	TAGRISSE (N = 339)	Placebo (N = 343)
Taux de SSM à 36 mois (%) (IC à 95 %) ^b	78,9 (68,7; 86,1)	40,0 (32,1; 47,8)
Survie globale (SG)		
Nombre de décès (maturité de 18 %)	42 (12,4)	82 (23,9)
SG médiane, mois (IC à 95 %)	NC (NC;NC)	NC (NC;NC)
RRI (IC à 95,03 %)	0,49 (0,34; 0,70)	
Valeur p ^c	< 0,0001	

RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance; NC = non calculable

Les résultats pour ce qui est de la SSM sont basés sur l'évaluation faite par le chercheur.

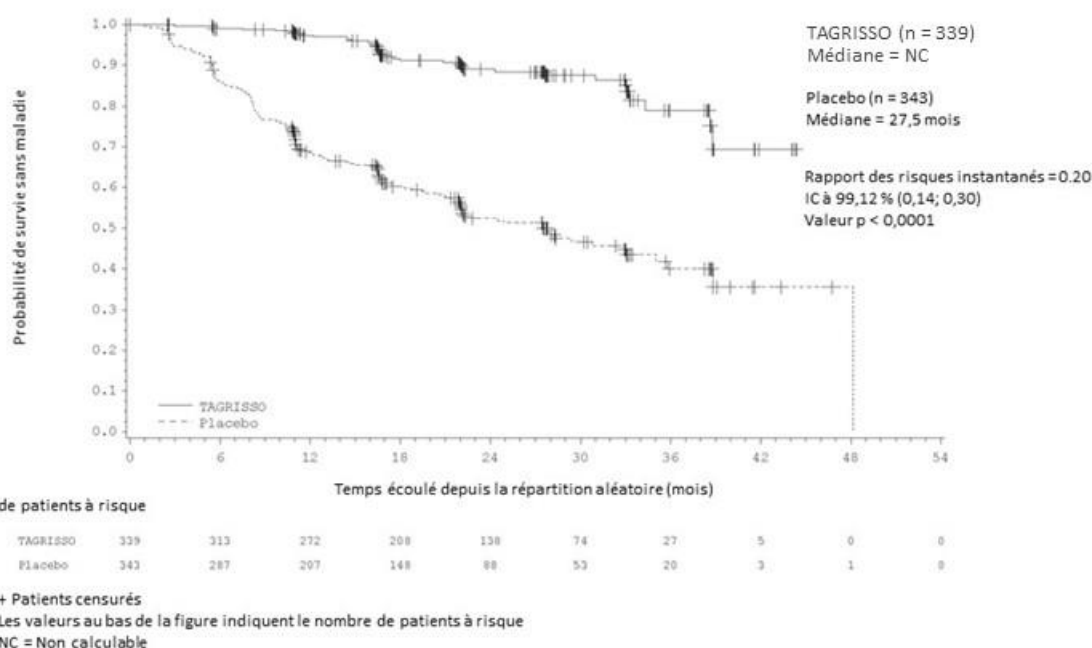
La durée médiane du suivi pour la SSM a été de 22,1 mois pour les patients recevant TAGRISSE et de 16,6 mois pour les patients recevant le placebo.

La durée médiane du suivi pour la SG a été de 61,5 mois pour les patients censurés, dans le groupe recevant TAGRISSE comme dans le groupe placebo.

Les résultats relatifs à la SG ont été recueillis lors de l'analyse primaire (17 janvier 2020), et les résultats relatifs à la SG ont été recueillis lors de l'analyse finale (27 janvier 2023).

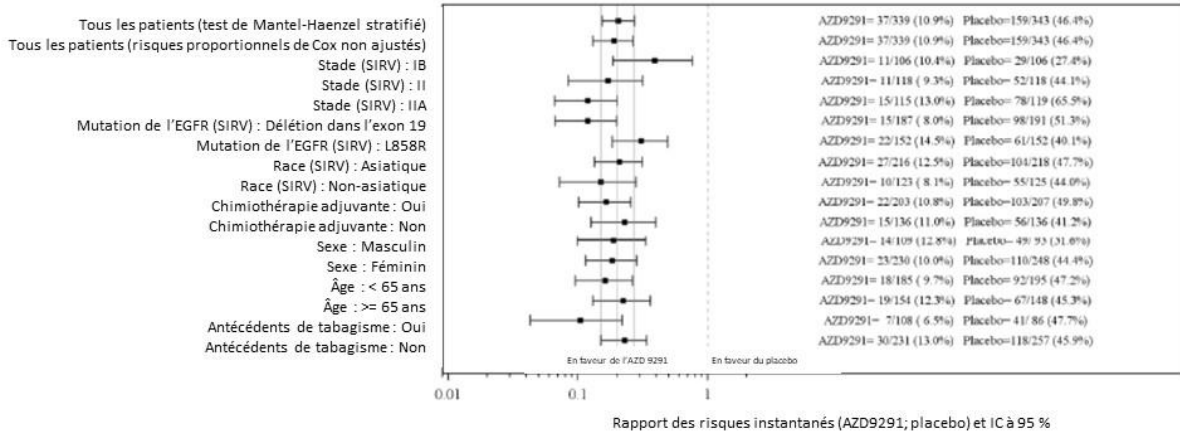
- ^a Ajustée aux fins d'une analyse provisoire (maturité de 29 %); la valeur p devait être inférieure à 0,0088 pour que le résultat soit statistiquement significatif.
- ^b Après 36 mois, il y avait 27 patients à risque dans le groupe recevant TAGRISSE et 20 dans le groupe placebo.
- ^c Ajustée aux fins de l'analyse provisoire, la valeur p devait être inférieure à 0,0497 pour que le résultat soit statistiquement significatif.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour l'ensemble de la population (cancer de stade IB à IIIA) selon l'évaluation du chercheur



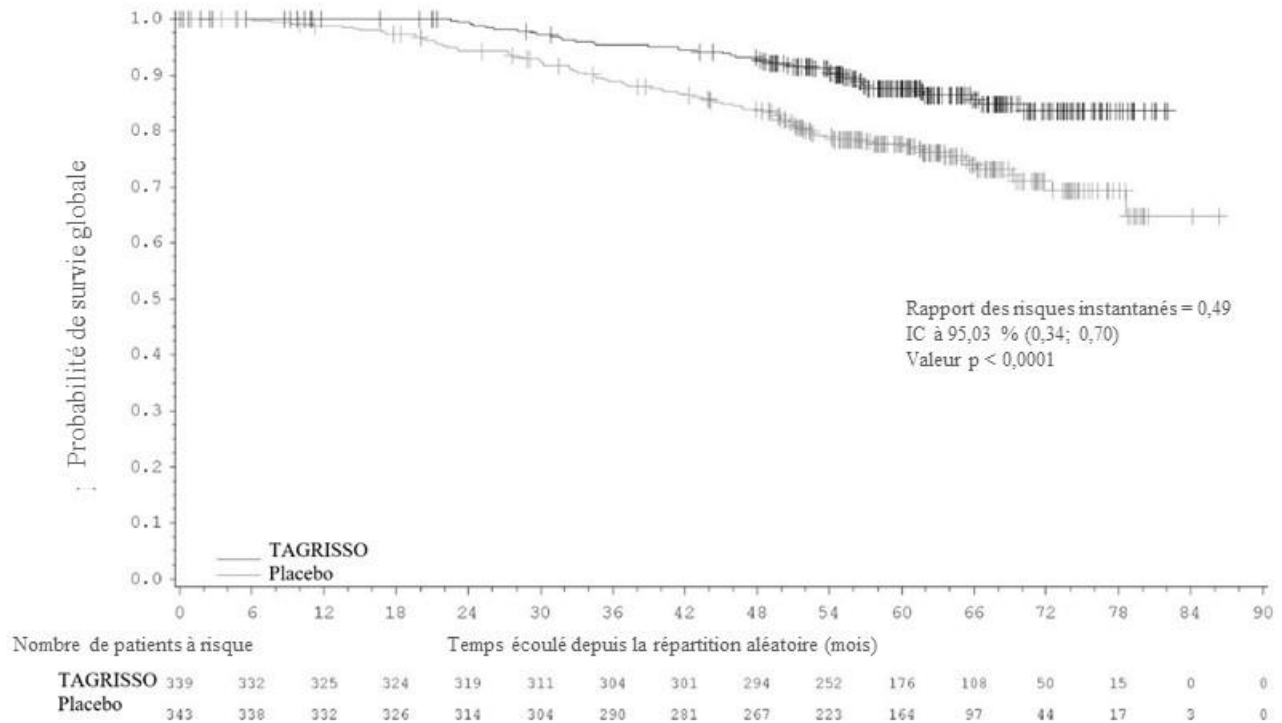
Les bienfaits de TAGRISSE par rapport à ceux du placebo sur le plan de la SSM ont été observés dans tous les sous-groupes préétablis analysés (voir la [figure 2](#)). En ce qui concerne la SG, les bienfaits de TAGRISSE concordaient généralement avec ceux du placebo dans tous les sous-groupes préétablis, y compris ceux formés selon le stade de la maladie, le statut mutationnel de l'EGFR, la race, l'administration ou non d'une chimiothérapie adjuvante, le sexe, l'âge et les antécédents tabagiques.

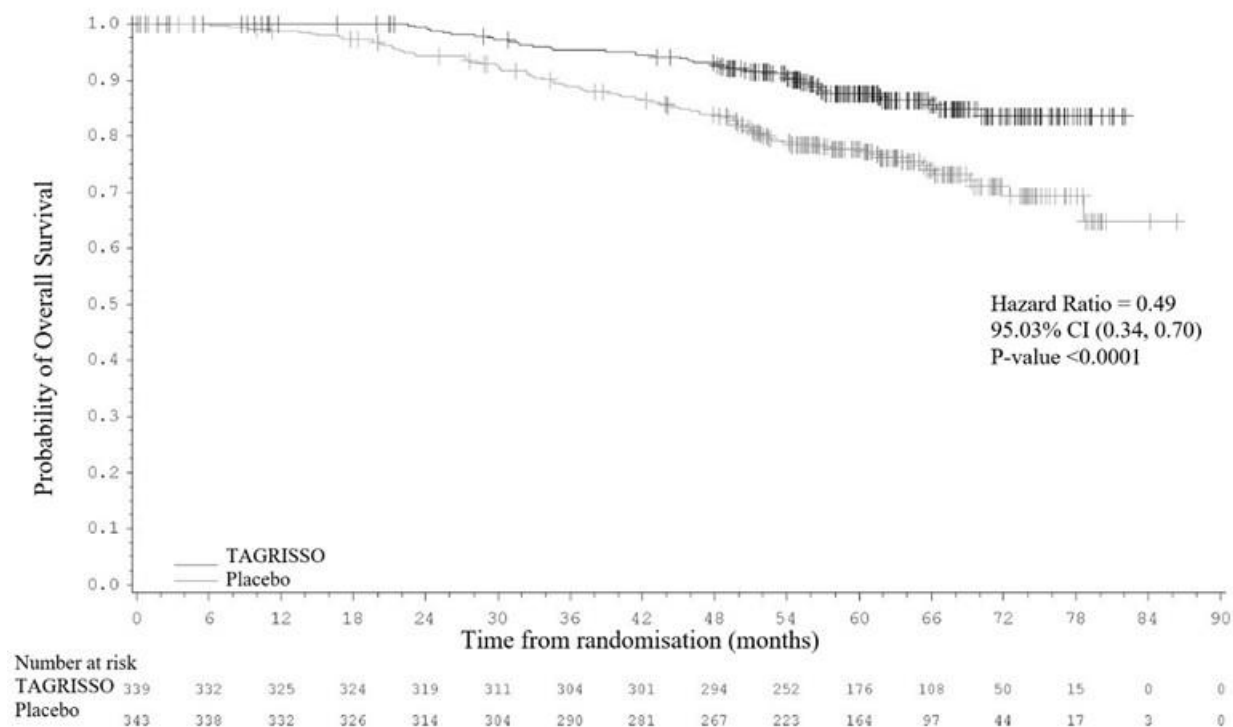
Figure 2 Survie sans maladie, graphique en forêt, par sous-groupe (pour l'ensemble de la population, stade IB-IIIa)



L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox tenant compte du traitement, du sous-groupe et d'un terme d'interaction entre le traitement et le sous-groupe. Les catégories de sous-groupe dans lesquelles il y avait eu moins de 20 événements ont été exclus de l'analyse. Un rapport des risques instantanés inférieur à 1 favorise TAGRISSO (AZD9291).
Date butoir de collecte des données : 17 janvier 2020

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour l'ensemble de la population (cancer de stade IB à IIIa) selon l'évaluation du chercheur





CPNPC porteur de mutations de l'EGFR

Tableau 6 Résumé des caractéristiques démographiques des patients recevant un traitement de première intention pour un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une mutation de l'EGFR dans le cadre de l'essai clinique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D5160C00007 (FLAURA)	Phase III, à répartition aléatoire (1:1), à double insu, contrôlée par un agent actif, sur TAGRISSO à 80 mg 1 fois par jour en traitement de 1 ^{re} intention du CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une mutation de l'EGFR	Comprimé de 80 mg, 1 fois par jour par voie orale	<u>TAGRISSO</u> : n = 279 <u>ITK de l'EGFR</u> : n = 277	<u>TAGRISSO</u> : 62,7 (26-85) <u>ITK de l'EGFR</u> : 63,3 (35-93)	<u>TAGRISSO</u> : Femmes : n = 178 Hommes : n = 101 <u>ITK de l'EGFR</u> : Femmes : n = 172 Hommes : n = 105

D5169C0000 1 (FLAURA2)	Phase III, à répartition aléatoire (1:1), en mode ouvert, contrôlée par un agent actif, sur TAGRISSO à 80 mg 1 fois par jour en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement de 1 ^{re} intention du CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une mutation de l'EGFR	<u>TAGRISSO + chimiothérapie</u> : comprimé de TAGRISSO à 80 mg, 1 fois par jour + pémétréxed par voie intraveineuse, 500 mg/m ² toutes les 3 semaines + cisplatine, 75 mg/m ² toutes les 3 semaines ou carboplatine, ASC5, toutes les 3 semaines <u>TAGRISSO en monothérapie</u> : comprimé de TAGRISSO à 80 mg, 1 fois par jour	<u>TAGRISSO + chimiothérapie</u> : e : n = 279 <u>TAGRISSO en monothérapie</u> : i : n = 278	<u>TAGRISSO + chimiothérapie</u> : e : 61,0 (26-83) <u>TAGRISSO en monothérapie</u> : e : 60,7 (30-85)	<u>TAGRISSO + chimiothérapie</u> : Femmes : n = 173 Hommes : n = 106 <u>TAGRISSO en monothérapie</u> : Femmes : n = 169 Hommes : n = 109
------------------------------	---	--	---	---	---

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (FLAURA)

L'efficacité et l'innocuité de TAGRISSO dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'un EGFR muté qui n'avaient encore jamais reçu de traitement à action générale pour une maladie de stade avancé ont été montrées dans une étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par un composé actif (FLAURA). Les échantillons de tissu tumoral des patients devaient avoir l'une des deux mutations courantes de l'EGFR associées à la sensibilité aux ITK de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou L858R) selon l'évaluation locale ou centrale.

Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir TAGRISSO (n = 279; 80 mg par voie orale une fois par jour) ou un ITK de l'EGFR de comparaison (n = 277; 250 mg de géfitinib par voie orale une fois par jour ou 150 mg d'erlotinib par voie orale une fois par jour). La répartition aléatoire a été fixée par stratification selon le type de mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou L858R) et l'origine ethnique (origine asiatique et origine non asiatique). Les patients ont reçu le médicament à l'étude jusqu'à l'apparition d'une intolérance au traitement ou jusqu'à ce que le chercheur ait déterminé que le patient ne retirait plus de bienfaits cliniques du traitement. Dans le cas des patients recevant l'ITK de l'EGFR de comparaison, le passage à TAGRISSO en mode ouvert était autorisé après la progression de la maladie pourvu que les échantillons tumoraux soient positifs pour la mutation T790M.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du chercheur. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le taux

de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DDR), la survie globale (SG), la deuxième période de SSP après le début du premier traitement subséquent (SSP2), l'intervalle avant le premier traitement subséquent ou le décès (IPTS) et l'intervalle entre la répartition aléatoire et la deuxième progression durant le traitement subséquent ou le décès (IDTS) selon l'évaluation du chercheur. La SSP, le TRO et la DDR des lésions du SNC par ECII (examen central indépendant avec insu) et les résultats rapportés par le patient ont également été évalués.

Au départ, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie chez l'ensemble des patients de l'étude étaient les suivantes (voir le [tableau 7](#)) : âge médian, 64 ans (fourchette : 26 à 93 ans), patients de ≥ 75 ans, 14 %, femmes, 63 %, patients de race blanche, 36 %, patients d'origine asiatique, 62 %, patients n'ayant jamais fumé, 64 %. Tous les patients avaient un indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 ou de 1. Trente-six pour cent (36 %) des patients avaient des métastases osseuses et 35 %, des métastases viscérales extrathoraciques. Vingt et un pour cent (21 %) des patients avaient des métastases au SNC (attestées par la présence de lésions du SNC au départ, les antécédents médicaux et/ou une intervention chirurgicale antérieure ou une radiothérapie antérieure pour des métastases au SNC).

Tableau 7 Données démographiques et principales caractéristiques de la maladie dans l'étude FLAURA sur TAGRISSO à 80 mg (ensemble d'analyse intégral)

	Osimertinib (N = 279)	ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)
Données démographiques		
Âge (ans)		
Moyenne (écart type)	62,7 (10,70)	63,3 (10,90)
Médiane (tranche)	64,0 (26-85)	64,0 (35-93)
Groupe d'âge (ans), n (%)		
< 50	32 (11,5)	37 (13,4)
≥ 50 -< 65	121 (43,4)	108 (39,0)
≥ 65 -< 75	90 (32,3)	89 (32,1)
≥ 75	36 (12,9)	43 (15,5)
Sexe, n (%)		
Masculin	101 (36,2)	105 (37,9)
Féminin	178 (63,8)	172 (62,1)
Race, n (%)		
Asiatique	174 (62,4)	173 (62,5)
Noire ou afro-américaine	2 (0,7)	2 (0,7)
Blanche	101 (36,2)	100 (36,1)
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	1 (0,4)	1 (0,4)
Donnée manquante	1 (0,4)	1 (0,4)
Antécédents tabagiques, n (%)		
Patients n'ayant jamais fumé	182 (65,2)	175 (63,2)
Fumeurs actuels	8 (2,9)	9 (3,2)
Anciens fumeurs	89 (31,9)	93 (33,6)
Principales caractéristiques de la maladie au départ		
Indice fonctionnel de l'OMS		
0 (activité normale)	112 (40,1)	116 (41,9)
1 (activité restreinte)	167 (59,9)	160 (57,8)

	Osimertinib (N = 279)	ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)
Donnée manquante	0	1 (0,4)
Classification générale de la maladie		
Métastatique ^a	264 (94,6)	262 (94,6)
Localement avancée ^b	14 (5,0)	15 (5,4)
Donnée manquante	1 (0,4)	0
Métastases au SNC ^c	53 (19,0)	63 (22,7)
Métastases viscérales extrathoraciques	94 (33,7)	103 (37,2)
Métastases hépatiques	41 (14,7)	37 (13,4)
Métastases osseuses et musculaires	97 (34,8)	102 (36,8)
Mutations de l'EGFR utilisées dans la répartition aléatoire ^d		
Délétion dans l'exon 19	175 (62,7)	174 (62,8)
Mutation L858R dans l'exon 21	104 (37,3)	103 (37,2)

^a Maladie métastatique – Le patient avait des métastases, quel qu'en soit le siège.

^b Localement avancée – Le patient ne présentait qu'une maladie de stade avancé locale.

^c Il s'agit d'un critère d'évaluation mixte obtenu par programmation et associé à une liste de sources de données.

^d Mutations de l'EGFR déterminées par un test local ou central et utilisées pour la stratification (délétion dans l'exon 19 ou mutation L858R) durant la répartition aléatoire.

Résultats de l'étude (FLAURA)

TAGRISSO a procuré des améliorations d'importance clinique et statistiquement significatives de la SSP comparativement à l'ITK de l'EGFR de comparaison (médianes de 18,9 mois et de 10,2 mois, respectivement, RRI = 0,46; IC à 95 % : 0,37 à 0,57; $p < 0,0001$). Les résultats de l'évaluation de l'efficacité par le chercheur dans l'étude FLAURA sont résumés au [tableau 8](#), et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP est présentée à la [figure](#). L'analyse finale de la survie globale (maturité de 58 %) a révélé une amélioration statistiquement significative avec un RRI de 0,799 (IC à 95,05 % : 0,641 à 0,997; $p = 0,0462$) chez les patients ayant été randomisés pour recevoir TAGRISSO par rapport à l'ITK de l'EGFR de comparaison ([tableau 8](#) et [figure](#)).

Tableau 8 Résultats de l'évaluation de l'efficacité par le chercheur dans l'étude FLAURA (ensemble d'analyse intégral)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)
Survie sans progression		
Nombre d'événements (maturité de 62 %)	136 (49)	206 (74)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
RRI (IC à 95 %); valeur p	0,46 (0,37; 0,57); $< 0,0001$	
Survie globale		
Nombre de décès (maturité de 58 %)	155 (56)	166 (60)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
RRI (IC à 95,05 %); valeur p	0,799 (0,641; 0,997); 0,0462 [†]	
Taux de réponse objective^{*a}		

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (N = 277)
Nombre de réponses	223	210
Taux de réponse (IC à 95 %)	80 (75; 85)	76 (70; 81)
Réponse complète, n (%)	7 (2,5)	4 (1,4)
Réponse partielle, n (%) ^b	216 (77,4)	206 (74,4)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p	1,3 (0,9; 1,9); 0,2421	
Durée de la réponse (DDR)*		
DDR médiane, mois (IC à 95 %)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)

RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance.

Les résultats liés à la SSP, au TRO et à la DDR sont basés sur l'évaluation du chercheur à l'aide des critères RECIST

* Basé sur une réponse non confirmée.

La durée médiane du suivi pour la SSP était de 15,0 mois pour les patients recevant TAGRISSO et de 9,7 mois pour les patients recevant un ITK de l'EGFR de comparaison.

La durée médiane du suivi pour la survie était de 35,8 mois pour les patients recevant TAGRISSO et de 27,0 mois pour les patients recevant un ITK de l'EGFR de comparaison.

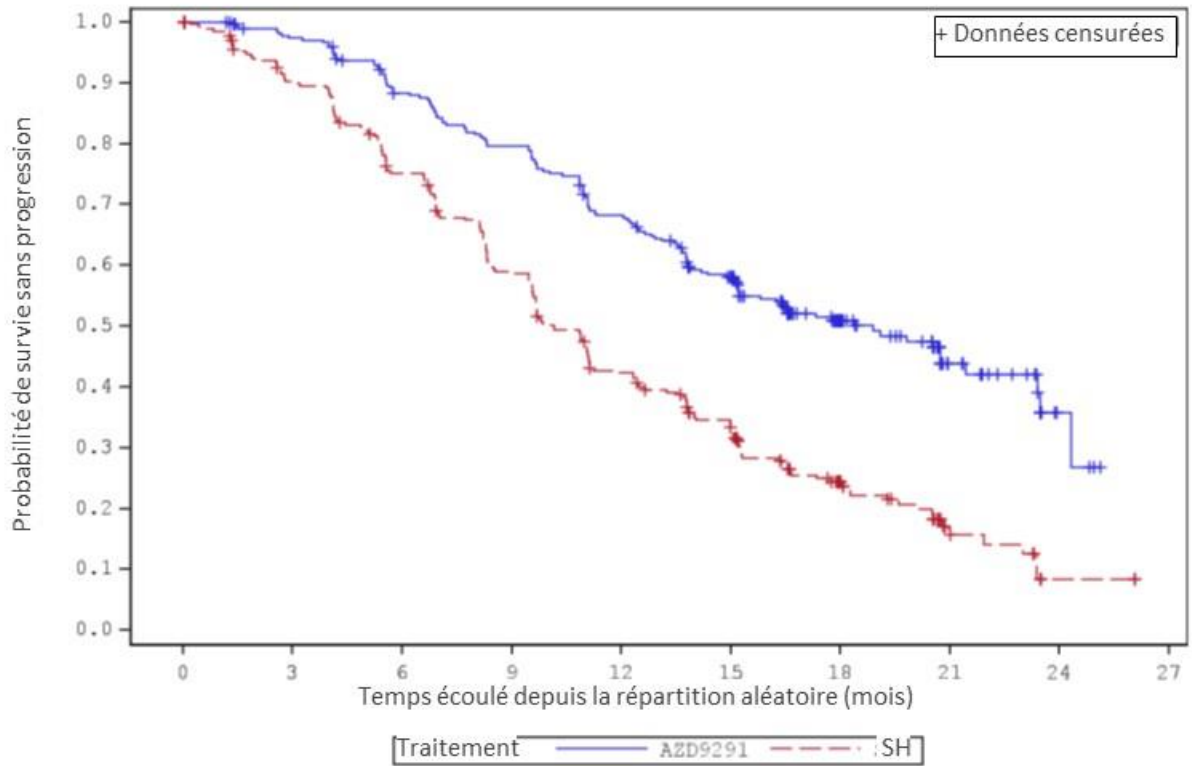
Les résultats liés à la SSP, au TRO et à la DDR sont fondés sur les données recueillies au plus tard le 12 juin 2017, date de fin de collecte des données. Les résultats liés à la SG sont fondés sur les données recueillies au plus tard le 25 juin 2019, date de fin de collecte des données.

Un RRI < 1 signifie que TAGRISSO est supérieur; un risque relatif approché > 1 signifie que TAGRISSO est supérieur.

† Ajustée pour l'analyse intérimaire (maturité de 25 %) où une valeur p < 0,0495 était nécessaire pour atteindre la signification statistique.

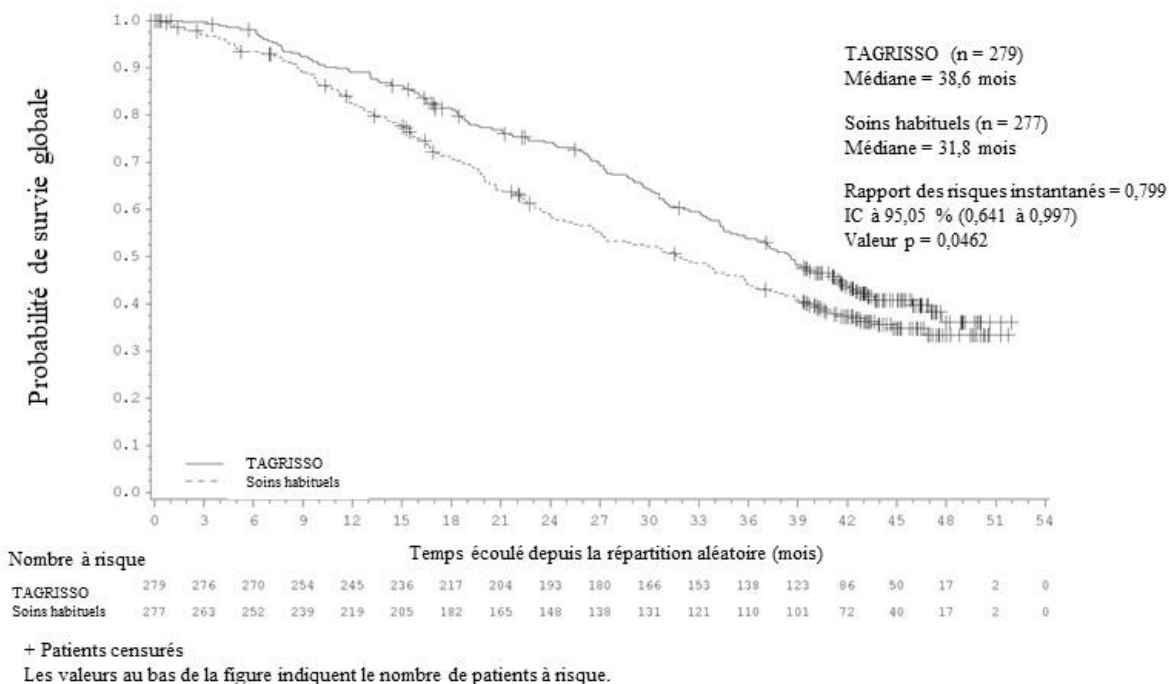
^a Les résultats de l'évaluation du TRO par ECII concordent avec ceux de l'évaluation des chercheurs; le TRO selon l'ECII était de 78 % (IC à 95 % : 73 à 83) pour le groupe traité par TAGRISSO et de 70 % (IC à 95 % : 65 à 76) pour le groupe traité par un ITK de l'EGFR de comparaison.

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon l'évaluation du chercheur durant l'étude FLAURA



Traitement	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
AZD9291	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
Soins habituels (SH)	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

Figure 5 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale durant l'étude FLAURA



Les bienfaits de TAGRISSO par rapport à ceux de l'ITK de l'EGFR de comparaison sur le plan de la SSP ont été observés dans tous les sous-groupes préétablis analysés, y compris les sous-groupes formés selon l'origine ethnique, l'âge, le sexe, les antécédents tabagiques, la présence ou l'absence de métastases au SNC à l'admission à l'étude et le type de mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou L858R).

Les patients affectés aléatoirement à TAGRISSO en traitement de première intention ont également obtenu des améliorations d'importance clinique dans la deuxième période de SSP après le début du premier traitement subséquent (SSP2), de l'intervalle entre la répartition aléatoire et le premier traitement subséquent ou le décès (IPTS) et de l'intervalle entre la répartition aléatoire et la deuxième progression durant le traitement subséquent ou le décès (IDTS) comparativement aux patients affectés à un ITK de l'EGFR de comparaison. Chez les patients traités par TAGRISSO, le bienfait clinique s'est poursuivi au-delà de la progression initiale, comme en fait foi l'allongement cliniquement significatif de la SSP2 (RRI : 0,58 [IC à 95 % : 0,44 à 0,78]; p = 0,0004), de l'IPTS (RRI : 0,51 [IC à 95 % : 0,40 à 0,64]; p < 0,0001) et de l'IDTS (RRI : 0,60 [IC à 95 % : 0,45 à 0,80]; p = 0,0005) par rapport aux patients traités par l'ITK de l'EGFR de comparaison. L'analyse de ces critères d'évaluation de l'efficacité après la progression montre que les bienfaits sur le plan de la SSP ont été largement préservés durant les traitements subséquents.

Chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'un EGFR muté et ne se prêtant pas à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative, le taux de réponse objective était de 93 % (IC à 95 % : 66 à 100) dans le groupe recevant TAGRISSO (n = 14) et de 60 % (IC à 95 % : 32 à 84) dans le groupe recevant un ITK de l'EGFR de comparaison (n = 15).

Efficacité à l'égard des métastases au SNC dans l'étude FLAURA

Les patients qui avaient des métastases au SNC ne nécessitant pas la prise de stéroïdes et dont l'état neurologique était stable pendant au moins deux semaines après avoir terminé le traitement définitif et la corticothérapie étaient admissibles à la répartition aléatoire dans l'étude FLAURA. Une scintigraphie cérébrale effectuée au début de l'étude était disponible chez 200 des 556 patients. L'évaluation de ces résultats d'imagerie par ECII a permis de créer un sous-groupe de 128 patients sur 556 (23 %) qui présentaient des métastases au SNC (données résumées au [tableau 9](#)). Dans cette analyse, les groupes de traitement étaient généralement bien équilibrés pour le type de mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou L858R) et l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique). Dans l'étude FLAURA, l'évaluation de l'efficacité à l'égard des métastases au SNC selon les critères RECIST v1.1 a révélé une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le SNC (RRI = 0,48; IC à 95 % : 0,26 à 0,86; $p = 0,014$).

Tableau 9 Efficacité dans le SNC établie par ECII chez les patients présentant des métastases au SNC lors d'une scintigraphie cérébrale réalisée au début de l'étude FLAURA

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	TAGRISSO (n = 61)	ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) (n = 67)
Survie sans progression dans le SNC^a		
Nombre d'événements (%)	18 (30)	30 (45)
SSP médiane dans le SNC, mois (IC à 95 %)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
RRI (IC à 95 %); valeur p	0,48 (0,26; 0,86); 0,014	
Exempts de progression dans le SNC et vivants à 6 mois, % (IC à 95 %)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
Exempts de progression dans le SNC et vivants à 12 mois, % (IC à 95 %)	77 (62; 86)	56 (42; 68)
Taux de réponse objective dans le SNC^a		
Taux de réponse dans le SNC, % (n) (IC à 95 %)	66 (40) (52; 77)	43 (29) (31; 56)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p	2,5 (1,2; 5,2); 0,011	
Durée de la réponse dans le SNC^a		
DDR médiane dans le SNC, mois (IC à 95 %)	NC (12; NC)	14 (7; 19)
Patients répondant toujours au traitement à 6 mois, % (IC à 95 %)	86 (70; 94)	76 (55; 89)
Patients répondant toujours au traitement à 12 mois, % (IC à 95 %)	65 (46; 79)	67 (43; 82)

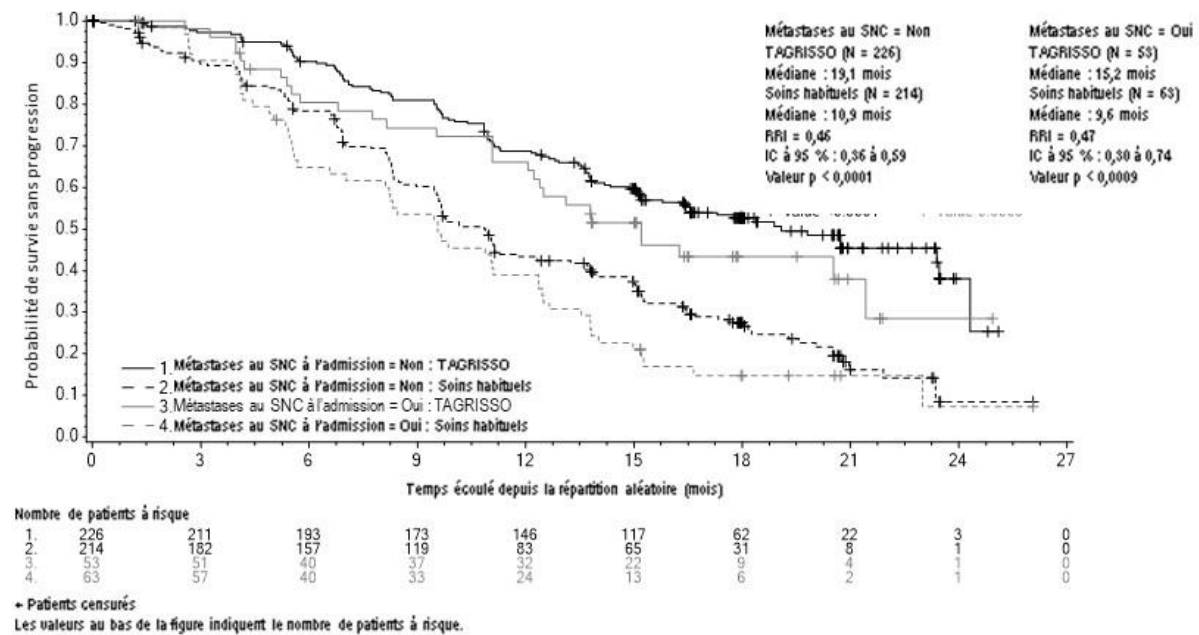
RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance; NC = non calculable; SSP = survie sans progression; DDR = durée de la réponse

Un RRI < 1 signifie que TAGRISSO est supérieur; un risque relatif approché > 1 signifie que TAGRISSO est supérieur.

^a La SSP, le TRO et la DDR des lésions du SNC déterminés par ECII au moyen des critères RECIST v. 1.1 (lésions du SNC mesurables et non mesurables au début de l'étude par ECII); n = 61 pour TAGRISSO et n = 67 pour l'ITK de l'EGFR de comparaison; les réponses ne sont pas confirmées.

Une analyse préétablie de la SSP basée sur des sous-groupes formés selon la présence ou l'absence de métastases au SNC (attestées par la présence d'un foyer lésionnel dans le SNC au début de l'étude, les antécédents médicaux et/ou une intervention chirurgicale antérieure et/ou une radiothérapie antérieure visant des métastases au SNC) a été effectuée à l'admission à l'étude FLAURA (figure). TAGRISSO s'est révélé plus efficace que l'ITK de l'EGFR de comparaison, indépendamment de la présence ou de l'absence de lésions du SNC à l'admission à l'étude.

Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP globale selon la présence ou l'absence de métastases au niveau du SNC à l'admission à l'étude FLAURA selon l'évaluation du chercheur (ensemble d'analyse intégral)



Indépendamment de la présence ou de l'absence de lésions du SNC à l'admission à l'étude, selon l'évaluation du chercheur, il y avait moins de patients présentant de nouvelles lésions du SNC dans le groupe traité par TAGRISSO que dans le groupe recevant l'ITK de l'EGFR de comparaison (11/279 [3,9 %] vs 34/277 [12,3 %]). Dans le sous-groupe de patients exempts de lésions au début de l'étude, le nombre de nouvelles lésions du SNC était moins élevé dans le groupe traité par TAGRISSO que dans le groupe recevant l'ITK de l'EGFR de comparaison (7/226 [3,1 %] vs 15/214 [7,0 %], respectivement).

Résultats rapportés par les patients

Les symptômes rapportés par les patients et les mesures de la qualité de vie liée à la santé ont été recueillis de manière électronique au moyen du questionnaire EORTC QLQ-C30 et de son module sur le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Au début de l'étude, aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par TAGRISSO et les groupes recevant un ITK de l'EGFR de comparaison (géfitinib ou erlotinib) en ce qui a trait aux symptômes rapportés par le patient, au fonctionnement ou à la qualité de vie liée à la santé. Les données recueillies du début de l'étude jusqu'au 9^e mois ont fait état d'améliorations semblables dans le groupe traité par TAGRISSO et les groupes recevant un ITK de l'EGFR de comparaison en ce qui a trait aux cinq principaux symptômes prédéfinis rapportés par les patients (toux, dyspnée, douleur thoracique, fatigue et perte d'appétit). Jusqu'au 9^e mois, aucune différence d'importance clinique (indiquée par un écart d'au moins 10 points) n'a été observée entre le groupe traité par TAGRISSO et les groupes recevant un ITK de l'EGFR de comparaison dans le fonctionnement ou la qualité de vie liée à la santé.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (FLAURA2)

L'étude à répartition aléatoire FLAURA2, menée en mode ouvert et contrôlée par un agent actif, a évalué l'efficacité et l'innocuité de TAGRISSO en association avec le pémétrexed et une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement de patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'un EGFR muté qui n'avaient antérieurement reçu aucun traitement à action générale pour une maladie de stade avancé. Les échantillons de tissu tumoral des patients devaient avoir l'une des deux mutations courantes de l'EGFR associées à la sensibilité aux ITK de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou L858R) selon l'évaluation locale ou centrale.

Les patients ont été répartis au hasard (1:1) dans l'un des groupes suivants :

- TAGRISSO (80 mg) administré par voie orale une fois par jour en association avec le pémétrexed (500 mg/m²) et, selon le choix du chercheur, le cisplatine (75 mg/m²) ou le carboplatine (ASC5), administrés par voie intraveineuse le jour 1 des cycles de 21 jours pendant 4 cycles, suivis de TAGRISSO (80 mg) administré par voie orale une fois par jour et du pémétrexed (500 mg/m²) administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 279)
- TAGRISSO (80 mg) administré par voie orale une fois par jour (n = 278)

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la race (chinoise/asiatique, non chinoise/asiatique ou non asiatique), de l'indice fonctionnel de l'OMS (0 ou 1) et de la méthode d'analyse du tissu tumoral (laboratoire central ou local). Les patients ont reçu le médicament à l'étude jusqu'à l'apparition d'une intolérance au traitement ou jusqu'à ce que le chercheur détermine que le patient ne retire plus de bienfaits cliniques du traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la SSP évaluée par le chercheur selon les critères RECIST 1.1, et une analyse de la sensibilité de la SSP a été réalisée par ECII. La SG était un critère d'évaluation secondaire clé. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le TRO, la DDR, le taux de maîtrise de la maladie (TMM), la profondeur de la réponse, la deuxième période de SSP après le début du premier traitement subséquent (SSP2), l'intervalle entre la répartition aléatoire et le premier traitement subséquent ou le décès (IPTS) et l'intervalle entre la répartition aléatoire et le deuxième traitement subséquent ou le décès (IDTS) selon l'évaluation du chercheur. La SSP dans le SNC et le TRO, la DDR et la

profondeur de la réponse des lésions dans le SNC par ECII ainsi que les résultats rapportés par les patients ont également été évalués.

Au départ, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie chez l'ensemble des patients de l'étude (tableau 10) étaient les suivantes : âge médian de 61 ans (fourchette : 26 à 85 ans), 8 % de patients de ≥ 75 ans, 61 % de femmes, 64 % de patients d'origine asiatique, 28 % de patients de race blanche, 66 % de patients n'ayant jamais fumé. Tous les patients avaient un indice fonctionnel de l'OMS de 0 ou de 1; 49 % des patients avaient des métastases osseuses, 53 %, des métastases extrathoraciques et 20 %, des métastases hépatiques. Quarante et un pour cent (41 %) des patients avaient des métastases au SNC (attestées, selon le chercheur, par la présence de lésions du SNC au départ, les antécédents médicaux et/ou une intervention chirurgicale antérieure ou une radiothérapie antérieure pour des métastases au SNC).

Tableau 10 Données démographiques et principales caractéristiques de la maladie dans l'étude FLAURA2 (ensemble d'analyse intégral)

	TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 279)	TAGRISSO (N = 278)
Données démographiques		
Âge (ans)^a		
Moyenne (écart type)	61,0 (10,03)	60,7 (10,57)
Médiane (tranche)	61,0 (26; 83)	61,5 (30; 85)
Groupe d'âge (ans), n (%)^a		
< 50	38 (13,6)	44 (15,8)
≥ 50 -< 65	136 (48,7)	122 (43,9)
≥ 65 -< 75	82 (29,4)	88 (31,7)
≥ 75	23 (8,2)	24 (8,6)
Sexe, n (%)		
Masculin	106 (38,0)	109 (39,2)
Féminin	173 (62,0)	169 (60,8)
Race, n (%)		
Noire ou Africaine	2 (0,7)	3 (1,1)
Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	0	0
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	11 (3,9)	6 (2,2)
Asiatique	179 (64,2)	176 (63,3)
Blanche	74 (26,5)	83 (29,9)
Autre	13 (4,7)	10 (3,6)
Antécédents tabagiques, n (%)		
Patients n'ayant jamais fumé	188 (67,4)	181 (65,1)
Fumeurs actuels	4 (1,4)	4 (1,4)
Anciens fumeurs	87 (31,2)	93 (33,5)
Indice fonctionnel (IF) de l'OMS		
0 (activité normale)	104 (37,3)	102 (36,7)
1 (activité restreinte)	174 (62,4)	176 (63,3)

	TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 279)	TAGRISSO (N = 278)
2 ^b	1 (0,4)	0
Classification générale de la maladie à l'admission à l'étude, n (%)		
Métastatique ^c	265 (95,0)	271 (97,5)
Localement avancée ^d	14 (5,0)	7 (2,5)
Métastases au SNC ^e	116 (41,6)	110 (39,6)
Métastases viscérales extrathoraciques ^f	147 (52,7)	149 (53,6)
Métastases hépatiques ^f	43 (15,4)	66 (23,7)
Mutations de l'EGFR utilisées pour la répartition aléatoire, n (%)		
Délétion dans l'exon 19 ^g	172 (61,6)	169 (60,8)
Mutation L858R dans l'exon 21	106 (38,0)	107 (38,5)

^a Âge à l'admission à l'étude.

^b Le patient E2805038 avait un IF de l'OMS de 1 au moment de la répartition aléatoire, mais un IF de l'OMS de 2 avant l'administration du médicament à l'étude le jour 1 du cycle 1, en raison de problèmes de mobilité. Cette situation a été transitoire et l'IF de l'OMS était à nouveau de 1 au jour 1 du cycle 2.

^c Le patient avait des métastases, quel qu'en soit le siège.

^d Le patient ne présentait qu'une maladie de stade avancé locale.

^e Lésions au SNC attestées par le chercheur et enregistrées dans le cahier d'observation électronique en fonction de la présence de lésions dans le SNC au départ, des antécédents médicaux et/ou d'une intervention chirurgicale antérieure et/ou d'une radiothérapie antérieure pour des métastases au SNC.

^f Il s'agit d'un critère d'évaluation mixte obtenu par programmation et associé à une liste de sources de données provenant des cahiers d'observations électroniques.

^g Les patients présentant à la fois une délétion dans l'exon 19 et la mutation L858R sont inclus dans le sous-groupe présentant une délétion de l'exon 19.

Date de fin de collecte des données : 3 avril 2023

Résultats de l'étude (FLAURA2)

TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine a procuré des améliorations d'importance clinique et statistiquement significatives de la SSP comparativement à TAGRISSO en monothérapie (maturité de 51 %; RRI = 0,62, IC à 95 % : 0,49 à 0,79; $p < 0,0001$; médianes de 25,5 mois et de 16,7 mois, respectivement). Lors de la deuxième analyse intérimaire de la SG (date de fin de collecte des données : 8 janvier 2024), le RRI était de 0,75 (IC à 95 % : 0,57 à 0,97; $p = 0,0280$; maturité de 41 %) pour TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine comparativement à TAGRISSO en monothérapie, une différence qui n'était pas significative sur

le plan statistique. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité par le chercheur sont résumés au [tableau 11](#) et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP est présentée à la [figure](#) .

Tableau 11 Résultats de l'évaluation de l'efficacité par le chercheur dans l'étude FLAURA2 (ensemble d'analyse intégral)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 279)	TAGRISSO (N = 278)
Survie sans progression^a		
Nombre d'événements (maturité de 51,3 %)	120 (43)	166 (60)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	25,5 (24,7; NC)	16,7 (14,1; 21,3)
RRI (IC à 95 %); valeur p	0,62 (0,49; 0,79); < 0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès (maturité de 41 %)	100 (36)	126 (45)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	NC (38,0; NC)	36,7 (33,2; NC)
RRI (IC à 95 %); valeur p	0,75 (0,57; 0,97); 0,0280 ^b	
Taux de réponse objective^{c,d}		
Nombre de réponses	232	210
Taux de réponse (IC à 95 %)	83 (78; 87)	76 (70; 80)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p ^e	1,61 (1,06; 2,44); 0,0261	
Durée de la réponse (DDR)^c		
Médiane, mois (IC à 95 %) ^f	24,0 (20,9; 27,8)	15,3 (12,7; 19,4)

RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance; NC = non calculable; SSP = survie sans progression

Les résultats liés à la SSP, au TRO et à la DDR sont fondés sur l'évaluation du chercheur à l'aide des critères RECIST.

La durée médiane du suivi pour la SSP a été de 19,5 mois chez les patients recevant TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine et de 16,5 mois chez les patients recevant TAGRISSO en monothérapie.

Les résultats liés à la SSP, au TRO et à la DDR sont fondés sur les données recueillies au plus tard à la date de fin de collecte des données du 3 avril 2023. Les résultats liés à la SG sont fondés sur les données recueillies au plus tard à la date de fin de collecte des données du 8 janvier 2024.

Un RRI < 1 signifie que TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine est supérieur; un risque relatif approché > 1 signifie que TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine est supérieur.

^a Les résultats d'une analyse de sensibilité de la SSP réalisée par examen central indépendant avec insu (ECII) concordaient avec l'évaluation de la SSP par le chercheur.

^b Basé sur la deuxième analyse intérimaire (maturité de 41 %); une valeur p < 0,00001 était nécessaire pour atteindre la signification statistique.

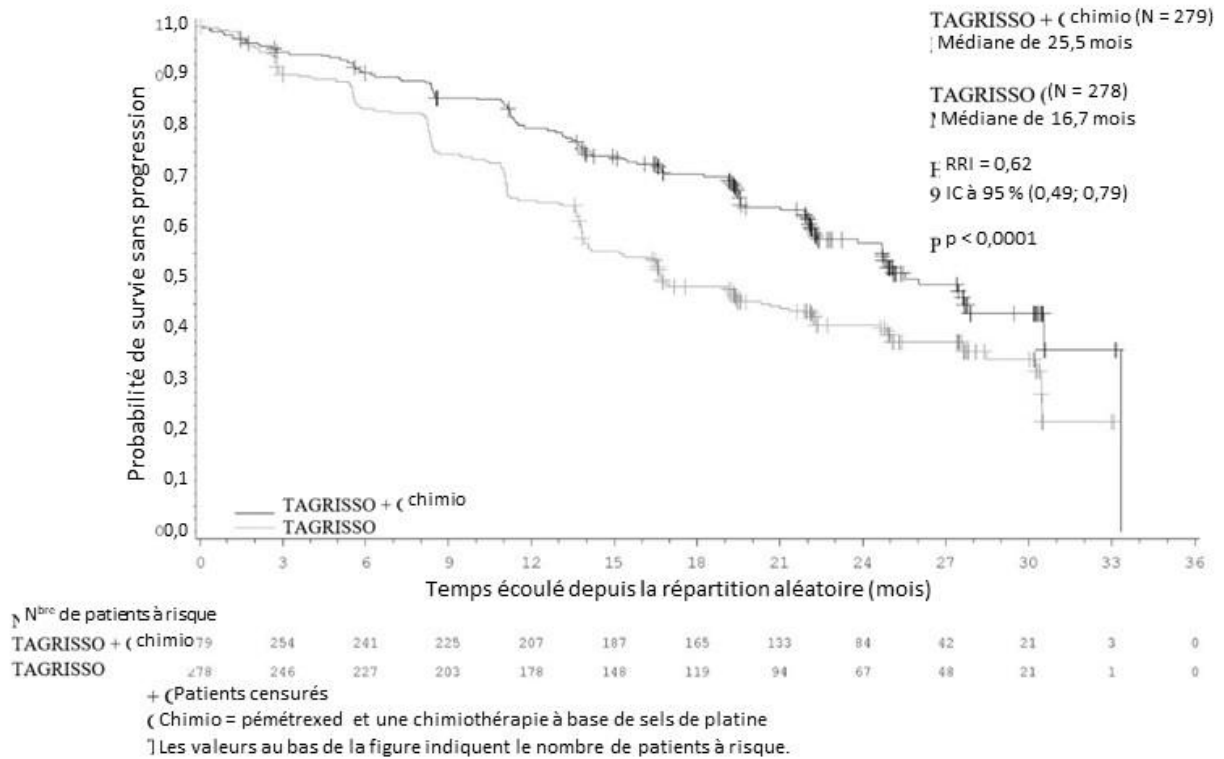
^c Basé sur une réponse non confirmée.

^d Les résultats de l'évaluation du TRO par ECII concordaient avec ceux obtenus par le chercheur; le TRO selon l'ECII était de 92 % (IC à 95 % : 88 à 95) pour les patients du groupe traité par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine et de 83 % (IC à 95 % : 78 à 87) pour les patients du groupe traité par TAGRISSO en monothérapie.

^e Analyse fondée sur un modèle de régression logistique avec stratification selon l'appartenance raciale (chinoise/asiatique, non chinoise/asiatique ou non asiatique), l'indice fonctionnel de l'OMS (0 ou 1) et la méthode d'analyse du tissu tumoral (laboratoire central ou local).

^f Calculé par la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 7 Courbes de survie sans progression de Kaplan-Meier selon l'évaluation du chercheur durant l'étude FLAURA2



Les bienfaits de TAGRISSO en association avec le pémétrexed et une chimiothérapie à base de sels de platine sur la SSP par rapport à ceux de TAGRISSO en monothérapie ont été similaires dans tous les sous-groupes préétablis analysés, y compris ceux formés selon l'origine ethnique, l'âge, le sexe, les antécédents tabagiques, la présence ou l'absence de métastases au SNC à l'admission à l'étude et le type de mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou L858R).

Efficacité à l'égard des métastases au SNC dans l'étude FLAURA2

La scintigraphie cérébrale effectuée chez tous les patients a été évaluée par ECII au moyen des critères RECIST au début de l'étude et 78 patients sur 557 (14 %) présentaient des lésions mesurables dans le SNC (sous-groupe de l'ensemble évaluable pour l'analyse de la réponse

dans le SNC). Les résultats de l'analyse exploratoire prédéfinie quant à la SSP dans le SNC établie par ECII sont résumés dans le [tableau 12](#).

Tableau 12 Efficacité dans le SNC établie par ECII chez les patients présentant des métastases au SNC lors d'une scintigraphie cérébrale réalisée au début de l'étude FLAURA2

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Lésions mesurables dans le SNC (ensemble évaluable pour l'analyse de la réponse dans le SNC)	
	TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 40)	TAGRISSO (N = 38)
Survie sans progression dans le SNC^a		
N ^{bre} d'événements (%)	11 (28)	18 (47)
SSP médiane dans le SNC, mois (IC à 95 %)	NC (23,0; NC)	17,3 (13,9; NC)
RRI (IC à 95 %); valeur p ^b	0,40 (0,19; 0,84); 0,0157	
Taux de réponse objective dans le SNC^a		
Nombre de réponses dans le SNC (n)	35	33
Taux de réponse dans le SNC, % (IC à 95 %)	88 (73; 96)	87 (72; 96)
Réponse complète	19 (48)	6 (16)
Réponse partielle	16 (40)	27 (71)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p ^{b,c}	1,06 (0,28; 4,00); 0,9308	
Durée de la réponse dans le SNC^a		
DDR médiane dans le SNC, mois (IC à 95 %)	NC (21,6; NC)	20,9 (12,6; NC)
Patients répondant toujours au traitement à 12 mois, % (IC à 95 %)	93 (75; 98)	74 (53; 87)
Patients répondant toujours au traitement à 24 mois, % (IC à 95 %)	57 (27; 78)	45 (22; 65)

RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance; NC = non calculable

Un RRI < 1 signifie que TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine est supérieur; un risque relatif approché > 1 signifie que TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine est supérieur.

^a Basé sur une réponse non confirmée.

^b Valeur p nominale.

^c L'analyse a été effectuée à l'aide d'un modèle de régression logistique ayant le traitement comme facteur.

La médiane de la meilleure variation en pourcentage de la taille de la lésion cible dans le SNC par rapport au départ était de -94 % (plage : -100 % à 7 %) dans le groupe traité par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine et de -61 % (plage : -100 % à 68 %) dans le groupe traité par TAGRISSO en monothérapie.

Les symptômes rapportés par les patients et les mesures de la qualité de vie liée à la santé ont été recueillis de manière électronique au moyen du questionnaire EORTC QLQ-C30 et de son

module sur le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Au début de l'étude, aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine et le groupe recevant TAGRISSO en monothérapie en ce qui a trait aux symptômes rapportés par les patients, à la fonction physique ou à l'état de santé global/la qualité de vie des patients.

Les données recueillies entre le début de l'étude et le 19^e mois ont fait état d'améliorations semblables dans le groupe traité par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine et le groupe recevant TAGRISSO en monothérapie en ce qui a trait à trois des cinq principaux symptômes prédéfinis rapportés par les patients (toux, dyspnée et douleur thoracique), et les améliorations au chapitre de la toux ont atteint la valeur seuil cliniquement pertinente (variation de 10 points ou moins par rapport au début de l'étude) dans les deux groupes. Une tendance à l'amélioration de l'appétit et la diminution de la fatigue a été observée dans le groupe traité par TAGRISSO en monothérapie. On a observé dans le groupe traité par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine une tendance à l'augmentation de la fatigue au cours des 4 premiers cycles de chimiothérapie, suivie par une tendance à la diminution et par une tendance à l'aggravation de la perte d'appétit. Aucune variation d'importance clinique du fonctionnement physique et de l'état de santé général/la qualité de vie n'a été signalée dans les deux groupes.

CPNPC avancé porteur de la mutation T790M de l'EGFR

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude (AURA3)

Tableau 13 Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'essai clinique sur le traitement du CPNPC porteur de la mutation T790M de l'EGFR

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
D5106C000 03 (AURA3)	Phase III, à répartition aléatoire (2:1), ouverte, contrôlée par un agent actif sur TAGRISSO à 80 mg 1 fois par jour dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR	Comprimé de 80 mg, 1 fois par jour par voie orale	<u>TAGRISSO</u> : n = 279 <u>Double chimiothérapie à base de sels de platine</u> n = 140	<u>TAGRISSO</u> : 62,0 (25-85) <u>Double chimiothérapie à base de sels de platine</u> 63,0 (20-90)	<u>TAGRISSO</u> : 107 <u>Double chimiothérapie à base de sels de platine</u> 172

L'efficacité et l'innocuité de TAGRISSO en comprimés de 80 mg pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR et dont la maladie a progressé pendant ou après le traitement par un ITK de l'EGFR ont été montrées dans une étude de phase III à répartition aléatoire, en mode ouvert et contrôlée par un composé actif (AURA3). Tous les patients devaient avoir un CPNPC dont l'EGFR portait la mutation T790M mise en évidence par le système cobas de dépistage des mutations de l'EGFR dans un laboratoire central avant la répartition aléatoire. La présence de la mutation T790M de l'EGFR a aussi été évaluée à l'aide d'ADN tumoral circulant (ADNtc) extrait d'un échantillon de plasma prélevé au cours de la sélection. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du chercheur. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DDR) et la survie globale (SG) selon l'évaluation du chercheur.

Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 (TAGRISSO:double chimiothérapie à base de sels de platine) pour recevoir TAGRISSO (n = 279) ou une double chimiothérapie à base de sels de platine (n = 140). La répartition aléatoire a été fixée par stratification selon l'origine ethnique (origine asiatique et origine non asiatique). Les patients du groupe TAGRISSO ont reçu une dose de 80 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à l'apparition d'une intolérance au traitement ou jusqu'à ce que le chercheur détermine que le patient ne retire plus de bienfaits cliniques du traitement. La chimiothérapie était constituée de pémétréxed (500 mg/m²) et de carboplatine (ASC5) ou de pémétréxed (500 mg/m²) et de cisplatine (75 mg/m²) administrés le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles au maximum. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé après quatre cycles de chimiothérapie à base de sels de platine pouvaient recevoir un traitement d'entretien par le pémétréxed (500 mg/m² le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours). Les sujets du groupe recevant la chimiothérapie dont la maladie présentait une progression radiologique objective (selon le chercheur et confirmée par un examen d'imagerie central indépendant) avaient la possibilité de passer à l'autre groupe pour recevoir le traitement par TAGRISSO.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie dans l'étude AURA3 sont présentées au [tableau 14](#).

Tableau 14 Données démographiques et caractéristiques de la maladie dans l'étude de phase III AURA3 (ensemble d'analyse intégral)

Caractéristique	TAGRISSO 80 mg (N = 279)	Chimiothérapie (N = 140)	Total (N = 419)
Âge (ans), n (%)			
Médiane (tranche)	62,0 (25-85)	63,0 (20-90)	62,0 (20-90)
< 65	165 (59,2)	77 (55,0)	242 (57,8)
≥ 65-< 75	72 (25,8)	41 (29,3)	113 (27,0)
≥ 75	42 (15,1)	22 (15,7)	64 (15,3)
Sexe, n (%)			
Hommes	107 (38,4)	43 (30,7)	150 (35,8)
Femmes	172 (61,6)	97 (69,3)	269 (64,2)
Race			
Blanche	89 (31,9)	45 (32,1)	134 (32,0)
Noire ou afro-américaine	4 (1,4)	1 (0,7)	5 (1,2)
Asiatique	182 (65,2)	92 (65,7)	274 (65,4)
Autre	4 (1,4)	2 (1,4)	6 (1,4)
Tabagisme, n (%)			

Caractéristique	TAGRISSO 80 mg (N = 279)	Chimiothérapie (N = 140)	Total (N = 419)
Jamais	189 (67,7)	94 (67,1)	283 (67,5)
Actuel	14 (5,0)	8 (5,7)	22 (5,3)
Ancien fumeur	76 (27,2)	38 (27,1)	114 (27,2)
Indice fonctionnel de l'OMS, n (%)			
0 (activité normale)	102 (36,6)	56 (40,0)	158 (37,7)
1 (activité restreinte)	177 (63,4)	84 (60,0)	261 (62,3)
Type histologique			
Carcinome épidermoïde (SAP)	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,7)
Adénocarcinome ^b	274 (98,2)	139 (99,3)	413 (98,6)
Carcinome non à petites cellules	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,2)
Carcinome adéno-squameux	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Classement général de la maladie			
Métastatique	266 (95,3)	138 (98,6)	404 (96,4)
Localement avancée	13 (4,7)	2 (1,4)	15 (3,6)
Métastases			
SNC ^a	93 (33,3)	51 (36,4)	144 (34,4)
Viscère extrathoracique	145 (52,0)	80 (57,1)	225 (53,7)
Foie	56 (20,1)	41 (29,3)	97 (23,2)
Os/appareil locomoteur	105 (37,6)	71 (50,7)	176 (42,0)
Nombre de traitements anticancéreux antérieurs pour une maladie de stade avancé			
1	269 (96,4)	134 (95,7)	403 (96,2)
2	9 (3,2)	6 (4,3)	15 (3,6)
3	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Médiane (tranche)	1,0 (1-3)	1,0 (1-2)	1,0 (1-3)
Mutations de l'EGFR par cobas® dans un laboratoire central			
T790M à l'EXON 20 de l'EGFR	275 (98,6)	138 (98,6)	413 (98,6)
L858R à l'EXON 21 de l'EGFR	83 (29,7)	45 (32,1)	128 (30,5)
Délétion dans l'EXON 19 de l'EGFR	191 (68,5)	87 (62,1)	278 (66,3)
G719X	4 (1,4)	2 (1,4)	6 (1,4)
S768I	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Insertion dans l'EXON 20 de l'EGFR	1 (0,4)	2 (1,4)	3 (0,7)
Durée du traitement antérieur par un ITK de l'EGFR			
< 6 mois	17 (6,1)	7 (5,0)	24 (5,7)
≥ 6 mois	262 (93,9)	133 (95,0)	395 (94,3)

- ^a Les métastases au niveau du SNC ont été classées à l'admission à l'étude selon le siège de la lésion dans le SNC au départ, les antécédents médicaux et/ou les chirurgies antérieures et/ou les radiothérapies antérieures pour des métastases au niveau du SNC.
- ^b Comprend : Adénocarcinome (sans autre précision); adénocarcinome : acineux; adénocarcinome : papillaire; adénocarcinome : bronchioalvéolaire; adénocarcinome : solide avec formation de mucus et adénocarcinome : bronchioalvéolaire et papillaire.

Résultats de l'étude (AURA3)

Au moment de l'analyse primaire de la SSP, 43,9 % des patients suivaient le traitement qui leur avait été assigné de manière aléatoire (59,5 % dans le groupe sous TAGRISSO et 11,8 % dans le groupe sous chimiothérapie).

Dans l'étude AURA3, TAGRISSO a procuré une amélioration significative de la SSP sur le plan clinique et statistique comparativement à la chimiothérapie. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude AURA3 selon le chercheur sont résumés au [tableau 15](#), et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP est présentée à la [figure](#).

Tableau 15 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude AURA3 selon le chercheur (ensemble d'analyse intégral)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	TAGRISSO (N = 279)	Chimiothérapie (N = 140)
Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'événements (% de maturité)	140 (50)	110 (79)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
RRI (IC à 95 %); valeur p	0,30 (0,23; 0,41); < 0,001	
Taux de réponse objective (TRO)		
Nombre de réponses ^a	197	44
Taux de réponse (IC à 95 %)	71 (65; 76)	31 (24; 40)
Réponse complète, n (%) ^a	4 (1,4)	2 (1,4)
Réponse partielle, n (%) ^a	193 (69,2)	42 (30,0)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p	5,4 (3,5; 8,5); < 0,001	
Durée de la réponse (DDR)		
DDR médiane, mois (IC à 95 %)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

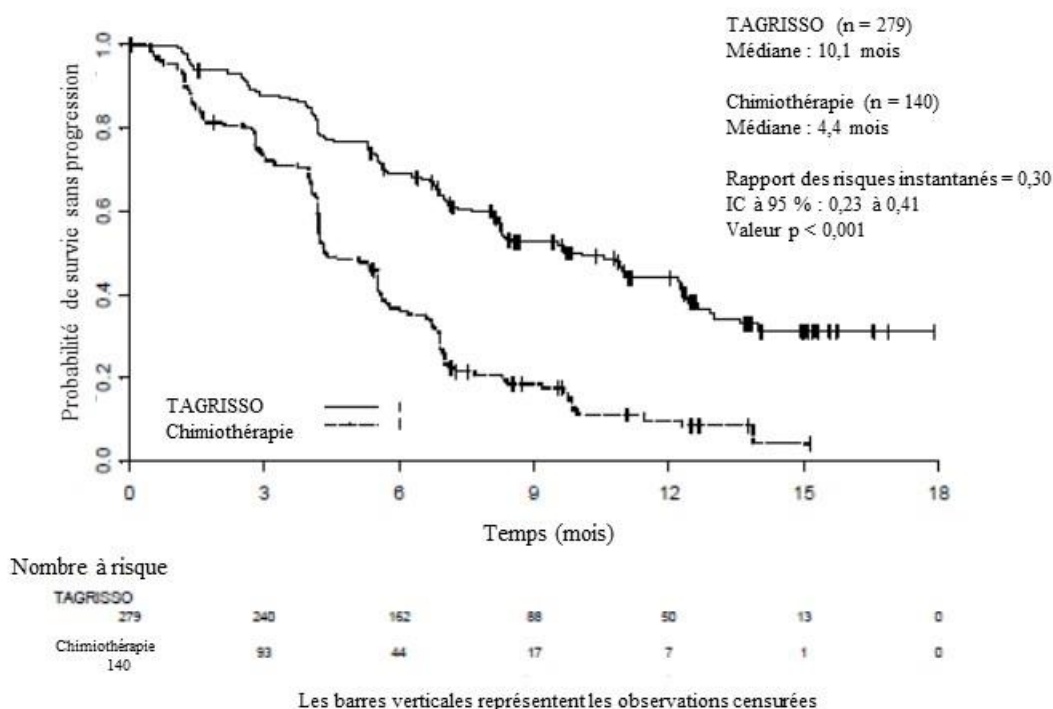
IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

Tous les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont basés sur l'évaluation du chercheur à l'aide des critères RECIST

Un RRI < 1 favorise TAGRISSO

^a La réponse ne nécessite pas de confirmation.

Figure 8 Courbes de survie sans progression de Kaplan-Meier selon l'évaluation du chercheur durant l'étude AURA3



Le principal critère d'évaluation de l'étude AURA3 comprenait une analyse de sensibilité de la SSP comportant un examen central indépendant avec insu (ECII); cette analyse a révélé que l'effet du traitement concordait (RRI : 0,28; IC à 95 % : 0,20 à 0,38; p < 0,0001) avec l'évaluation du chercheur.

Des améliorations d'importance clinique de la SSP et un RRI inférieur à 0,50 en faveur des patients recevant TAGRISSO comparativement à la chimiothérapie ont été observés dans tous les sous-groupes prédéfinis qui ont été analysés, y compris des sous-groupes formés selon l'origine ethnique, l'âge, le sexe, les antécédents tabagiques, la présence de métastases au niveau du SNC à l'admission à l'étude, la présence de mutations de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 et mutation L858R) et la durée du traitement de première intention par un ITK de l'EGFR.

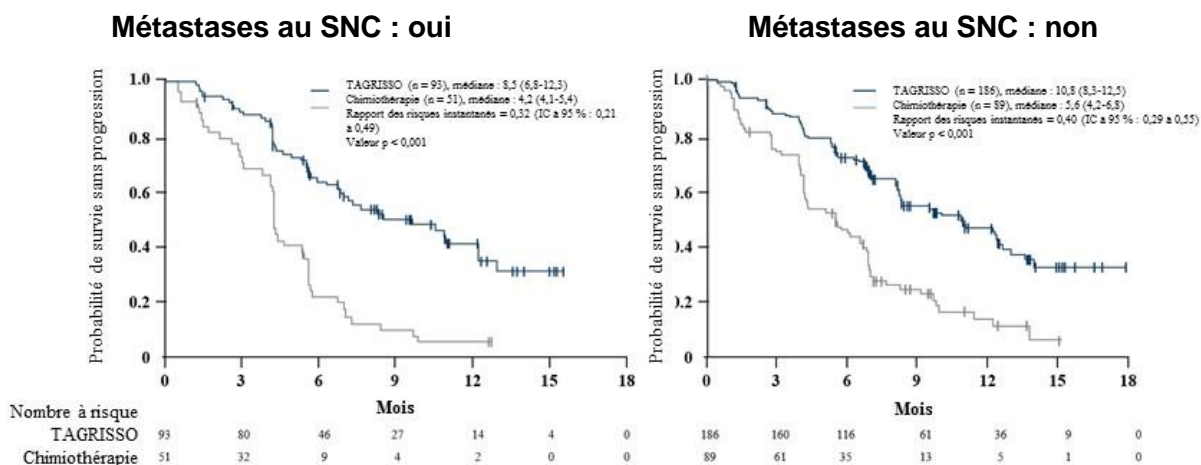
Parmi les patients de l'étude AURA3 traités par TAGRISSO ayant obtenu une réponse objective, 81,7 % (161 sur 279) avaient obtenu une réponse confirmée à 6 semaines et 94,9 % (187 sur 279) avaient une réponse confirmée à 12 semaines.

Les données sur la survie globale (SG) n'étaient pas complètes au moment de l'analyse finale de la SG (25 % des patients étaient décédés). L'analyse finale de la SG a été effectuée en fonction de 281 manifestations liées aux décès (67 % de maturité; à ce moment-là, 99 des patients (71 %) randomisés pour recevoir la chimiothérapie étaient passés au traitement par TAGRISSO). La SG médiane dans le groupe traité par TAGRISSO était de 26,8 mois par comparaison à 22,5 mois dans le groupe recevant la chimiothérapie [rapport des risques instantanés de 0,87 (IC à 95 % : 0,67; 1,12), non statistiquement significatif.

Données sur l'efficacité à l'égard des métastases au SNC dans l'étude AURA3

Une analyse de la SSP a été réalisée par les chercheurs sur un groupe de 419 patients en fonction de la présence ou de l'absence de métastases au SNC (oui ou non) à l'admission à l'étude en utilisant les critères RECIST v1.1 (voir la [figure](#)). Des bienfaits associés à TAGRISSO ont été rapportés chez les patients, qu'ils aient présenté ou non des métastases au SNC au départ.

Figure 9 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP globale selon la présence ou l'absence de métastases au niveau du SNC à l'admission à l'étude AURA3 selon l'évaluation du chercheur (ensemble d'analyse intégral)



L'évaluation de l'efficacité à l'égard des métastases au SNC par ECII selon les critères RECIST v1.1 a été réalisée dans un sous-groupe de 116/419 patients (28 %) présentant des métastases au SNC détectées par scintigraphie cérébrale au début de l'étude (données résumées au [tableau 16](#)).

Tableau 16 Évaluation de l'efficacité à l'égard des métastases au SNC par ECII chez les patients présentant des métastases cérébrales détectées par scintigraphie cérébrale au début de l'étude AURA3 (ensemble d'analyse intégral)

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO	Chimiothérapie
Taux de réponse objective dans le SNC^a		
Taux de réponse dans le SNC, % (n/N) (IC à 95 %)	70 % (21/30) (51; 85)	31 % (5/16) (11; 59)
Réponse complète, n (%)	2 (6,7)	1 (6,3)
Réponse partielle, n (%)	19 (63,3)	4 (25,0)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p	5,1 (1,4; 21); 0,015	
Durée de la réponse dans le SNC^b		

Paramètre d'efficacité	TAGRISSE	Chimiothérapie
Médiane, mois (IC à 95 %)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Taux de maîtrise de la maladie (TMM) dans le SNC		
TMM (nombre de patients ayant maîtrisé la maladie dans le SNC) (IC à 95 %)	87 % (65/75) (77; 93)	68 % (28/41) (52; 82)
Risque relatif approché (IC à 95 %); valeur p	3 (1,2; 7,9); 0,021	
Survie sans progression dans le SNC^c	N = 75	N = 41
Nombre d'événements (% de maturité)	19 (25)	16 (39)
Médiane, mois (IC à 95 %)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
RRI (IC à 95 %); valeur p	0,32 (0,15; 0,69); 0,004	

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; NC = non calculable

Un RRI < 1 favorise TAGRISSO

- ^a Le TRO et la DDR des lésions du SNC déterminés par ECII au moyen des critères RECIST v. 1.1 dans la population de patients dont on pouvait évaluer la réponse (présentant des lésions au SNC mesurables au début de l'étude par ECII); n = 30 patients traités par TAGRISSO et n = 16 patients traités par la chimiothérapie.
- ^b Uniquement basé sur la population de patients dont on pouvait évaluer la réponse; la DDR est définie comme l'intervalle à partir de la date de la première réponse documentée (réponse complète ou réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant ≥ 6 semaines).
- ^c La SSP dans le SNC déterminée par ECII au moyen des critères RECIST v. 1.1 dans la population de l'ensemble d'analyse intégral (lésions du SNC mesurables et non mesurables au début de l'étude par ECII); n = 75 patients traités par TAGRISSO et n = 41 patients traités par la chimiothérapie.

Trente-sept (37 %) pour cent (28/75) des patients traités par TAGRISSO qui présentaient des métastases au SNC détectées par ECII avaient déjà subi une radiothérapie du cerveau, y compris 19 % (14/75) qui avaient terminé la radiothérapie dans les 6 mois précédant le début du traitement. Des réponses ont été observées dans le SNC sans égard à l'administration antérieure d'une radiothérapie du cerveau.

TAGRISSE a diminué l'apparition de nouvelles métastases au SNC (4,7 %) comparativement à la chimiothérapie (14,3 %) selon l'évaluation du chercheur au moyen des critères RECIST v1.1; les valeurs correspondantes pour l'ECII étaient de 2,5 % et de 9,3 %, respectivement.

CPNPC avancé porteur de la mutation T790M de l'EGFR - Études de phase II (AURAex et AURA2)

L'utilisation de TAGRISSO à 80 mg dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR ayant progressé après un traitement général, y compris par un ITK de l'EGFR, a été étudiée dans deux études cliniques de phase II, multicentriques, à un seul groupe, en mode ouvert, AURAex (cohorte de prolongation de phase II de 201 patients) et AURA2 (210 patients). Tous les patients devaient avoir un CPNPC dont l'EGFR portait la mutation T790M mise en évidence à l'aide du système cobas® de dépistage des mutations de l'EGFR dans un laboratoire central avant l'administration du médicament.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des deux études était le taux de réponse objective (TRO) basé sur une analyse effectuée par ECII (examen central indépendant avec insu) à l'aide des critères RECIST v1.1. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la DDR.

Les caractéristiques initiales de l'ensemble des participants (AURAex et AURA2) étaient les suivantes : âge médian de 63 ans, patients âgés de 75 ans ou plus, 13 %, de sexe féminin, 68 %, de race blanche, 36 %, d'origine asiatique, 60 %. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur. Trente et un pour cent (31 %) des patients avaient reçu un traitement (par un ITK de l'EGFR seulement, mais jamais de chimiothérapie en deuxième intention) et 69 % avaient reçu deux traitements antérieurs ou plus. Soixante-douze pour cent (72 %) des patients n'avaient jamais fumé, 100 % avaient un indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 ou 1. Cinquante-neuf (59 %) des patients présentaient des métastases viscérales extrathoraciques, y compris des métastases au niveau du SNC dans 39 % des cas (repérées par la détection de lésions au niveau du SNC au départ, les antécédents médicaux et/ou une intervention chirurgicale antérieure et/ou une radiothérapie antérieure visant le SNC) et des métastases hépatiques dans 29 % des cas. Quarante-sept pour cent (47 %) des patients présentaient des métastases osseuses.

Après une durée médiane de suivi de 13 mois (études AURAex et AURA2), le TRO des 411 patients était de 66 % (IC à 95 % : 61 à 71). Chez les patients présentant une réponse confirmée, la DDR médiane était de 12,5 mois (IC à 95 % : 11,1; non évaluable).

Des taux de réponse objective supérieurs à 50 % ont été observés dans tous les sous-groupes préétablis analysés, y compris les groupes formés selon le nombre de traitements antérieurs, la race, l'âge et la région.

Données sur l'efficacité à l'égard des métastases au SNC- Études de phase II (AURAex et AURA2)

Une évaluation de l'efficacité à l'égard des métastases au SNC a été réalisée par ECII selon les critères RECIST v1.1 dans un sous-groupe de 50 patients (sur 411) qui présentaient au départ des métastases au SNC détectables par scintigraphie cérébrale. Un TRO dans le SNC de 54 % (27/50 patients; IC à 95 % : 39,3 à 68,2) a été observé, et 12 % des réponses étaient des réponses complètes.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité :

Toxicité de doses répétées

Les principaux résultats observés dans les études sur la toxicité de doses répétées chez le rat et le chien comprennent les altérations atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératives de l'épithélium de l'œil (cornée), du tube digestif (y compris de la langue), de la peau et de l'appareil reproducteur mâle et femelle. Ces altérations ont été observées à des concentrations plasmatiques inférieures à celles observées chez les patients recevant la dose thérapeutique de 80 mg. Les altérations présentes après 1 mois de traitement avaient en grande partie disparu dans le mois suivant la fin de l'administration.

Une dégénérescence des fibres du cristallin a été constatée dans le cadre de l'étude de 104 semaines sur la cancérogénicité effectuée chez le rat à des expositions correspondant à 0,2 fois l'ASC observée à la dose clinique recommandée de 80 mg une fois par jour. Ceci concorde avec la détection ophtalmoscopique d'opacités du cristallin notées pour la première fois à partir de la semaine 52 et dont la fréquence d'apparition et la gravité ont augmenté graduellement avec la durée de l'administration.

Cancérogenèse et mutagenèse

L'osimertinib n'a pas montré de pouvoir carcinogène après son administration par voie orale à des souris transgéniques Tg rasH2 pendant 26 semaines. Une fréquence accrue de lésions vasculaires prolifératives (hyperplasie angiomateuse et hémangiome) dans les ganglions lymphatiques mésentériques a été observée au cours de l'étude de cancérogénicité de 104 semaines effectuée chez le rat à des expositions correspondant à 0,2 fois l'ASC observée à la dose clinique recommandée de 80 mg une fois par jour. Toutefois, cette observation est compatible avec une réponse vasculaire à l'exposition à long terme chez le rat et ne constitue pas un facteur prédictif du pouvoir carcinogène du médicament en ce qui concerne la formation de néoplasmes vasculaires chez les humains. L'osimertinib n'a pas causé de lésions génétiques lors d'essais *in vitro* et *in vivo*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les études chez l'animal indiquent que la fertilité pourrait être altérée chez les mâles par un traitement avec TAGRISSO. Des altérations dégénératives étaient présentes dans les testicules de rats et de chiens exposés à l'osimertinib pendant ≥ 1 mois et une réduction de la fertilité a été observée chez le rat mâle après l'exposition à l'osimertinib pendant 3 mois. Ces résultats ont été observés à des concentrations plasmatiques d'importance clinique. Les altérations pathologiques observées dans les testicules après un mois d'administration étaient réversibles chez le rat; toutefois, chez le chien, une conclusion définitive sur la réversibilité des lésions ne peut être formulée.

Les études chez l'animal indiquent que la fertilité pourrait être réduite chez les femelles par un traitement par TAGRISSO. Dans les études de toxicité à doses répétées, une incidence accrue d'œstrus, de dégénérescence du corps jaune dans les ovaires et d'un amincissement de l'épithélium dans l'utérus et le vagin a été observée chez des rates exposées à l'osimertinib pendant ≥ 1 mois à des concentrations plasmatiques d'importance clinique. Les altérations pathologiques observées dans les ovaires après un mois d'administration étaient réversibles. Dans une étude de la fertilité des femelles chez le rat, l'administration de l'osimertinib à raison de 20 mg/kg/jour (correspondant environ à la dose clinique recommandée de 80 mg) n'a eu aucun effet sur le cycle œstral ou le nombre de femelles nouvellement gestantes, mais a entraîné une mortalité embryonnaire précoce. Des signes de réversibilité de ces effets ont été constatés 1 mois après l'arrêt de l'administration.

Dans une étude modifiée sur le développement embryofœtal chez le rat, l'osimertinib a entraîné de l'embryolétalité lorsqu'il a été administré à des rates gravides avant l'implantation embryonnaire. Ces effets ont été observés à la dose maternelle tolérée de 20 mg/kg/jour, où l'exposition était équivalente à l'exposition humaine à la dose recommandée de 80 mg/jour (selon l'ASC totale). L'exposition à des doses de 20 mg/kg et plus pendant l'organogenèse a entraîné une réduction du poids fœtal, mais aucun effet néfaste sur la morphologie fœtale externe ou viscérale. L'administration d'osimertinib à des rates gravides pendant toute la gestation et ensuite au début de la lactation donne lieu à une exposition des petits à l'osimertinib et à ses métabolites ainsi qu'à une réduction de leur survie et une réduction marquée de leur croissance (à des doses de 20 mg/kg et plus).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TAGRISSE**[®]

comprimés d'osimertinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **TAGRISSE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TAGRISSE** sont disponibles.

Votre cancer peut être traité par **TAGRISSE** en association avec d'autres médicaments anticancéreux, comme le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine. Vous devez également lire les Renseignements destinés aux patient·e·s concernant ces autres médicaments en plus de celui-ci.

Mises en garde et précautions importantes

TAGRISSE ne devrait être prescrit que par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments contre le cancer.

Voici les effets secondaires rares mais graves qui ont été observés chez les patients prenant **TAGRISSE** :

- Problèmes pulmonaires graves (maladie pulmonaire interstitielle [y compris la pneumonite]) : les poumons peuvent devenir enflammés ou cicatrisés. Cela peut entraîner le décès dans certains cas.
- Problèmes électriques graves du cœur : signal électrique anormal du cœur (allongement de l'intervalle QT).
- Insuffisance cardiaque et cœur hypertrophié : lorsque le cœur est faible et incapable de pomper suffisamment de sang pour irriguer l'organisme. Ces situations peuvent entraîner le décès.

Pourquoi utilise-t-on **TAGRISSE**?

TAGRISSE est utilisé chez les adultes pour traiter un type de cancer appelé «cancer du poumon non à petites cellules» (CPNPC). La tumeur doit présenter des changements (mutations) dans un gène appelé EGFR (*epidermal growth factor receptor* [récepteur du facteur de croissance épidermique]).

TAGRISSE est utilisé seul après que la tumeur a été enlevée par chirurgie pour empêcher la réapparition du cancer, si :

- La tumeur exprime une «mutation de type délétion dans l'exon 19 de l'EGFR» ou une «mutation de substitution (L858R) dans l'exon 21 de l'EGFR». La présence de ces mutations doit être confirmée par un test avant l'utilisation de **TAGRISSE**.

TAGRISSE est utilisé seul lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou que la tumeur ne peut être enlevée par chirurgie, si :

- La tumeur exprime une «mutation de type délétion dans l'exon 19 de l'EGFR» ou une «mutation de substitution (L858R) dans l'exon 21 de l'EGFR». La présence de ces mutations doit être confirmée par un test avant la première administration de TAGRISSE pour traiter votre cancer.
- La tumeur exprime une «mutation T790M de l'EGFR». La présence de ces mutations doit être confirmée par un test avant l'utilisation de TAGRISSE. Il se peut que vous ayez été traité auparavant par d'autres médicaments inhibiteurs de l'EGFR.

TAGRISSE est utilisé avec d'autres médicaments anticancéreux tels que le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce traitement d'association est utilisé lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou que la tumeur ne peut être enlevée par chirurgie, si :

- La tumeur exprime une «mutation de type délétion dans l'exon 19 de l'EGFR» ou une «mutation de substitution (L858R) dans l'exon 21 de l'EGFR». La présence de ces mutations doit être confirmée par un test avant la première administration de TAGRISSE pour traiter votre cancer.

Comment TAGRISSE agit-il?

TAGRISSE est un type de médicament qui cible l'EGFR porteur de mutations sensibilisatrices et l'EGFR porteur de la mutation T790M. TAGRISSE peut aider à empêcher la réapparition de votre cancer du poumon après que la tumeur a été enlevée par chirurgie. Il peut également aider à ralentir ou à stopper la croissance de votre cancer du poumon ou aider à rétrécir la tumeur. Il a été démontré que TAGRISSE produisait des effets sur la tumeur après 6 à 12 semaines de traitement. Toutefois, ce délai peut varier selon les patients.

Quels sont les ingrédients de TAGRISSE?

Ingrédient médicinal : osimertinib (sous forme de mésylate d'osimertinib)

Ingrédients non médicinaux : oxyde de fer noir, hydroxypropylcellulose de basse substitution, macrogol 3550, mannitol, cellulose microcristalline, alcool de polyvinyle, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune

TAGRISSE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 40 mg et 80 mg

N'utilisez pas TAGRISSE dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'osimertinib ou à l'un des autres ingrédients de TAGRISSE ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TAGRISSE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez été atteint d'une maladie pulmonaire interstitielle (y compris d'une pneumonite), ce qui signifie des poumons enflammés ou cicatrisés.
- Si vous avez déjà eu des problèmes cardiaques.

- Si vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans.
- Si vous êtes déshydraté ou avez des vomissements excessifs ou des troubles de l'alimentation.
- Si vous avez des problèmes liés aux électrolytes, par exemple de faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), de faibles taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie) ou de faibles taux de calcium dans le sang (hypocalcémie).
- Si vous avez des antécédents d'évanouissement.
- Si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Si vous avez des antécédents de problèmes aux yeux.
- Si vous portez des lentilles cornéennes.
- Si vous avez d'autres troubles médicaux.
- Si vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde

- Vous devrez subir un test pour savoir si votre cancer porte une mutation de l'EGFR avant de prendre TAGRISSO.
- TAGRISSO ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Une anémie aplasique, une maladie où la moelle osseuse cesse de produire de nouvelles cellules sanguines, peut survenir chez les patients qui prennent TAGRISSO. Cela peut causer un décès. Cessez de prendre TAGRISSO et obtenez des soins médicaux immédiatement si vous présentez un symptôme d'anémie aplasique : fièvre persistante, ecchymoses («bleus») ou saignements qui surviennent plus facilement, teint pâle, fatigue accrue et diminution de la capacité de combattre les infections.

Des **problèmes de peau et d'ongles** peuvent survenir. Vous pourriez présenter une éruption cutanée, une sécheresse de la peau, de l'acné, des démangeaisons et des problèmes avec vos ongles. Ces problèmes sont plus susceptibles de survenir dans les régions exposées au soleil. Ils peuvent comprendre le **périonyxis** : des ampoules rouges, chaudes, douloureuses et remplies de pus, une enflure autour de l'ongle ou une infection à l'endroit où l'ongle et la peau se rejoignent sur le côté ou à la base d'un ongle de doigt ou d'orteil. Envisagez d'utiliser régulièrement des hydratants sur la peau et les ongles pour aider à régler ce problème.

Des **problèmes aux yeux** peuvent survenir. Parlez sans tarder à votre professionnel de la santé si vous présentez l'un de ces symptômes de problèmes aux yeux : douleur aux yeux, enflure, rougeur avec sensation de sable, larmoiement, vision trouble, sensibilité à la lumière, changements soudains de la vue, ou autres changements de la vue. Les problèmes aux yeux peuvent s'aggraver et entraîner une perte de la vue s'ils ne sont pas traités. Vous pourriez être plus à risque si vous portez des lentilles cornéennes.

Grossesse, contraception et allaitement – Information destinée aux femmes et aux hommes

Grossesse – Information destinée aux femmes

- Vous ne devez pas prendre TAGRISSO si vous êtes enceinte. Ce produit pourrait être nocif pour le bébé à naître.
- TAGRISSO peut provoquer une fausse couche.

- Vous ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez TAGRISSO. Si vous êtes apte à devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous devenez enceinte au cours du traitement, avisez votre professionnel de la santé immédiatement. Votre professionnel de la santé décidera avec vous si vous devez continuer à prendre TAGRISSO.
- Si vous prévoyez devenir enceinte après la dernière dose de TAGRISSO, consultez votre professionnel de la santé, car il se pourrait qu'il reste du médicament (TAGRISSO) dans votre organisme après la dernière dose.

Grossesse – Information destinée aux hommes

Évitez d'engendrer un enfant pendant le traitement. Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez TAGRISSO, avisez votre professionnel de la santé immédiatement.

Contraception – Information destinée aux femmes et aux hommes

Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.

Les hommes qui prennent TAGRISSO doivent utiliser un condom parce que le médicament pourrait passer dans le sperme.

Après avoir terminé le traitement par TAGRISSO :

- Les femmes doivent continuer d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 2 mois.
- Les hommes doivent continuer d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 4 mois.

Allaitement

N'allaitez pas pendant que vous prenez TAGRISSO. Celui-ci pourrait passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines si vous vous sentez étourdi ou si vous avez des symptômes qui modifient votre vision ou votre capacité à vous concentrer ou à réagir.

Analyses sanguines et surveillance : TAGRISSO peut entraîner des résultats anormaux aux examens. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer les examens nécessaires. Ceux-ci comprennent des examens cardiaques tels que l'échocardiogramme et l'électrocardiogramme (ECG). Un examen des yeux pourrait être nécessaire. Il faut procéder à des analyses sanguines avant et pendant le traitement par TAGRISSO. Votre professionnel de la santé interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce, car TAGRISSO peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent. De plus, certains médicaments peuvent modifier la façon dont TAGRISSO agit, comme indiqué ci-dessous :

Les produits suivants pourraient interagir avec TAGRISSO :

Certains médicaments pourraient réduire l'efficacité de TAGRISSO :

- Phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les convulsions ou les crises d'épilepsie.
- Rifabutine ou rifampine. Ces médicaments sont utilisés pour traiter la tuberculose.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*). Il s'agit d'un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression. Vous devez éviter d'utiliser ce produit pendant que vous prenez TAGRISSO.

TAGRISSO pourrait réduire l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets secondaires :

- Rosuvastatine – utilisée pour réduire le taux de cholestérol
- Daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel et topotécan – utilisés pour traiter le cancer
- Dabigatran étéxilate – utilisé pour prévenir la formation de caillots
- Digoxine – utilisée pour traiter les battements cardiaques irréguliers ou d'autres problèmes cardiaques
- Aliskirène – utilisé pour la haute pression

De plus, la liste suivante comprend une partie, mais pas la totalité, des médicaments qui pourraient augmenter le risque de problèmes du rythme cardiaque pendant un traitement par TAGRISSO :

- Médicaments contre les problèmes du rythme cardiaque (antiarythmiques) tels que la quinidine, l'amiodarone et le flécaïnide
- Antipsychotiques tels que la chlorpromazine, le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone et la rispéridone
- Antidépresseurs tels que la fluoxétine et le citalopram
- Opioïdes tels que la méthadone
- Antibiotiques macrolides et analogues tels que l'érythromycine et le tacrolimus
- Antibiotiques de la famille des quinolones tels que la moxifloxacine et la lévofloxacine
- Pentamidine – utilisée pour traiter la pneumonie
- Antipaludéens tels que la quinine et la chloroquine
- Antifongiques tels que le kétoconazole et le fluconazole
- Médicaments contre les nausées et vomissements tels que la dompéridone et l'ondansétron
- Autres médicaments contre le cancer tels que le sunitinib, le nilotinib, le trioxyde d'arsenic et le vorinostat
- Médicaments contre l'asthme tels que le salmétérol et le formotérol
- Médicaments qui diminuent les taux d'électrolytes tels que les diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés, les laxatifs et lavements, l'amphotéricine B et les doses élevées de corticostéroïdes

Comment utiliser TAGRISSO?

- Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre ce médicament – consultez d'abord votre professionnel de la santé.
- Il est important de prendre ce médicament **chaque jour**, aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit.

- Si vous ne prenez pas ce médicament selon les directives de votre professionnel de la santé, votre cancer pourrait recommencer à croître. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.

Prenez TAGRISSO :

- Par la bouche, avec ou sans aliments, à peu près à la même heure chaque jour.
- En avalant le comprimé entier avec de l'eau. NE PAS broyer, couper ou mâcher le comprimé.

Si vous avez de la difficulté à avaler le comprimé, vous pouvez le mélanger avec de l'eau :

- Mettez le comprimé dans un verre – ne pas broyer, couper ou mâcher le comprimé.
- Ajoutez 50 mL d'eau non gazeuse à température ambiante – n'utiliser aucun autre liquide.
- Remuez le liquide jusqu'à ce que le comprimé soit réduit en toutes petites particules – le comprimé ne va pas complètement se dissoudre.
- Buvez le liquide immédiatement.
- Pour vous assurer d'avoir bien pris tout le médicament, rincez soigneusement le verre avec 50 mL d'eau et buvez le liquide.

Dose habituelle

Adultes :

Lorsque TAGRISSO est pris seul ou avec le pémétrexed et des médicaments de chimiothérapie contenant des sels de platine :

- Un comprimé de 80 mg par jour en une dose unique.

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il pourrait ajuster votre dose, sauter une dose ou mettre fin à votre traitement. Cela peut se produire si votre état de santé du moment le requiert, si vous prenez d'autres médicaments en particulier ou si vous éprouvez certains effets secondaires.

Vous pourriez également recevoir un traitement par d'autres médicaments comme le pémétrexed et des médicaments de chimiothérapie contenant des sels de platine. Ces médicaments vous seront administrés par votre professionnel de la santé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TAGRISSO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant votre dose suivante, sautez la dose oubliée. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TAGRISSO?

Lorsque vous prenez ou recevez TAGRISSO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Certains de ces effets secondaires pourraient survenir lorsque vous prenez TAGRISSO seul ou lorsque vous prenez TAGRISSO avec le pémétrexed

et des médicaments de chimiothérapie contenant des sels de platine. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi l'encadré ci-dessus sur les mises en garde et précautions importantes.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Maux de dos
- Changements de la vue
- Toux
- Perte d'appétit, ulcères dans la bouche
- Perte de cheveux/poils
- Maux de tête, étourdissements, diminution de la capacité à se concentrer ou à réagir
- Démangeaisons cutanées (prurit)
- Douleur dans les muscles et les membres
- Saignements de nez
- Infection du nez ou de la gorge, congestion ou écoulement nasal
- Vomissements
- Faiblesse, sensation de fatigue

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Diarrhée intermittente : au moins 3 selles molles ou liquides par jour.	✓		
Nausées, constipation	✓		
Stomatite : ulcère ou lésion, régions rouges et enflammées sur les lèvres ou à l'intérieur de la bouche.	✓		
Baisse du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes ou neutrophiles) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		✓	
Baisse du nombre de plaquettes : ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue et faiblesse.		✓	
Troubles de la peau et des ongles : démangeaisons, sécheresse de la peau, éruption cutanée, rougeur.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Périonyxis (infection de l'ongle) : ampoules rouges, chaudes, douloureuses et remplies de pus autour de l'ongle, avec enflure. Ongles détachés, de couleur ou de forme anormales.			
Augmentation du taux de créatinine dans le sang : rétention d'eau dans le bas du corps, faibles quantités d'urine, fatigue, confusion, nausées, essoufflement, fréquence cardiaque irrégulière.		✓	
Fréquent			
Problèmes pulmonaires (maladie pulmonaire interstitielle, pneumonite, pneumonie) : essoufflement grave ou s'aggravant subitement, respiration sifflante, fatigue parfois accompagnés de toux ou de fièvre. Respiration douloureuse. Ces problèmes peuvent entraîner le décès dans certains cas.			✓
Problèmes électriques du cœur (allongement de l'intervalle QT) pouvant entraîner une perturbation du rythme cardiaque : fatigue, faiblesse, étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère ou perte de conscience, battements cardiaques irréguliers.			✓
Insuffisance cardiaque et cœur hypertrophié (dysfonctionnement ventriculaire gauche, cardiomyopathie et insuffisance cardiaque congestive) : fatigue accompagnée d'une enflure des chevilles, essoufflement, en particulier en position allongée.			✓
Trouble du foie, jaunisse, toxicité hépatique ou insuffisance hépatique : peau ou yeux jaunes, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Infection de l'œil (conjonctivite) : démangeaisons et rougeur dans les yeux, avec écoulement et enflure.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes aux yeux : difficulté à voir, vision trouble, yeux secs.			
Embolie pulmonaire : essoufflement, douleurs à la poitrine, en particulier à l'inspiration, et crachat de sang.			✓
Essoufflement		✓	
Insuffisance respiratoire aiguë : aggravation soudaine de l'essoufflement, coloration bleuâtre de la peau, des lèvres et des ongles, battements cardiaques irréguliers, fatigue, perte de conscience.			✓
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains-pieds) : rougeur, enflure, picotements ou sensation de brûlure et gerçure de la paume des mains et/ou la plante des pieds.		✓	
Urticaire : plaques en relief, rondes, de couleur rose ou rouge apparaissant n'importe où sur la peau et accompagnées de démangeaisons.		✓	
Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang (enzyme libérée dans le sang lorsqu'un muscle est endommagé) : douleurs musculaires, raideur musculaire, changements de la vue, troubles de l'élocution, confusion, perte de conscience.		✓	
Érythème polymorphe : réaction cutanée accompagnée de lésions en cercles concentriques ressemblant à une cible.			✓
Hyperpigmentation de la peau : peau qui devient grise ou plus foncée.	✓		
Peu fréquent			
Œdème pulmonaire (liquide dans les alvéoles des poumons) : difficulté à respirer qui s'aggrave en position allongée. Crachats de sang ou expectorations mousseuses teintées de sang.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réduction de la fonction rénale : changement dans la fréquence d'uriner, douleur en urinant, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue	✓		
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : réaction cutanée grave sous forme de cloques sur la peau ou de desquamation (peau qui pèle).			✓
Kératite (yeux rouges avec sensation de sable) : douleur aux yeux, rougeur et enflure aux yeux, larmoiement, changements de la vue et sensibilité à la lumière.		✓	
Rare			
Anémie aplasique (lorsque la moelle osseuse cesse de produire de nouvelles cellules sanguines) : fièvre persistante, ecchymoses («bleus») ou saignements qui surviennent plus facilement, teint pâle, fatigue accrue et diminution de la capacité de combattre les infections.			✓
Myosite (inflammation des muscles) : muscles endoloris et courbatures, fatigue, perte de poids, sueurs nocturnes		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson : réaction cutanée grave sous forme de cloques sur la peau ou de desquamation (peau qui pèle).			✓
Fréquence inconnue			
Réactions allergiques : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins) : taches rouges sur la peau qui ne changent pas de couleur quand on appuie dessus, marques ressemblant à des		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
ecchymoses («bleus») sur la peau, boursouflures.			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge à brune (couleur du thé)		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Gardez TAGRISSO hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée sur la plaquette alvéolée et la boîte après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conservez les comprimés TAGRISSO à température ambiante (15-30 °C).
- N'utilisez pas un emballage qui est endommagé ou semble avoir été altéré.

Pour en savoir plus sur TAGRISSO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr) ou encore, en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Des questions ou préoccupations? – 1-800-461-3787
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

TAGRISSO® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

Dernière révision : 25 juillet 2024