Osimertinib TAGRISSO®

Fiche Professionnels de santé
V3.1, novembre 2024

Mécanisme d'action et indications AMM et autorisation d'accès précoce (AAP) [1]

ITK
EGFR

- Thérapie ciblée : **inhibiteur irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique** (EGFR) porteurs de la mutation activatrice (EGFRm) et de la mutation de résistance aux ITK T790M
- Indications : en monothérapie, traitement des patients adultes atteints
  - d'un **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec **mutations activatrices d'EGFR** (traitement de 1ère ligne) ou avec **mutation EGFR T790M**
  - d'un CBNPC de **stade IB-IIIA avec mutations activatrices d'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) en adjuvant** après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée
  - d'un CBNPC **non résécable (stade III), avec mutations activatrices d'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R)** et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine (*AAP*)

Présentation et caractéristiques [1]



- Comprimé de couleur beige, dosé à :
  - **40 mg** : rond, inscription « AZ40 »
  - **80 mg** : ovale, inscription « AZ80 »
- Boîte de 30 comprimés en plaquettes
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

Prescription et dispensation [2]

- **Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Le statut mutationnel EGFR positif doit être déterminé
- Dispensation en pharmacies de ville (*AMM*) ou pharmacies hospitalières (*AAP*)

Posologie & modalités de prise [1]

Posologie usuelle recommandée : **80 mg/jour**, 1 prise/jour ; traitement en continu. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 du RCP) : arrêt définitif, interruption du traitement et/ou réduction de dose à 40 mg en 1 prise/jour selon l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance.

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** ou **terminale** : absence de données, à utiliser avec prudence

- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IH **sévère** : non recommandé

Modalités de prise : 1 prise/jour
à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi[4].
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans le doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].

Surveillances spécifiques [1]

◆ Fonction cardiaque - *Allongement de l'intervalle QTc* - *Diminution de la FEVG*	- Surveillance périodique par ECG et dosage des électrolytes en cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'anomalies du bilan électrolytique ou de médicaments allongeant l'intervalle QTc. Interruption du traitement si ***QTc > 500 ms sur au moins 2 ECG distincts***. - Evaluation régulière de la FEVG en cas de facteurs de risque, de maladies affectant la FEVG ou de signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement.
◆ Fonction oculaire	Surveillance des signes et des symptômes aigus suggérant une kératite : inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou œil rouge. Consultation ophtalmologique urgente en cas de suspicion de kératite.
◆ Fonction pulmonaire	Surveillances clinique et radiologique en cas de début aigu et/ou d'aggravation inexpliquée des symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) afin d'exclure une pneumopathie interstitielle. Arrêt du traitement en cas de pneumopathie interstitielle diffuse.
◆ Réactions cutanées sévères	Sensibiliser les patients aux signes et symptômes du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de la nécrolyse épidermique toxique (NET) : éruption cutanée rouge et plane sur le visage, le cou et le tronc, desquamation de la peau, fièvre, douleurs corporelles, cloques et ulcères au niveau des muqueuses (bouche, gorge, nez, organes génitaux)… Interruption immédiate du traitement en cas de diagnostic de SJS ou de NET.
◆ Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent la dernière prise pour les femmes et les 4 mois qui suivent la dernière prise pour les hommes. Risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
◆ Grossesse/Allaitement	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voie métabolique principale : CYP3A4, CYP3A5

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	*Millepertuis*	↘ Concentration (C°) plasmatique de l'osimertinib (**inefficacité**)
Association déconseillée	**Vaccins vivants atténués**	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
	Inducteurs du CYP3A4 *Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine*	↘ C° plasmatique de l'osimertinib (**inefficacité**)
Précaution d'emploi	**Substrats de la BCRP** *Rosuvastatine*	↗ C° plasmatique du substrat (**toxicité**)
	Substrats du P-gp *Atorvastatine, bisoprolol, ciclosporine, colchicine, dabigatran, digoxine*	↗ C° plasmatique du substrat (**toxicité**)
A prendre en compte	**Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles**	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; P-gp : glycoprotéine-P

Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) [1,4]

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau du tissu sous-cutané	
Atteinte des ongles	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon le type d'atteinte et la sévérité : antiseptiques locaux ± anti-infectieux (voir fiche d'aide à la prise en charge des toxicités cutanées[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 ***(nécessitant une chirurgie ou une antibiothérapie IV; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)***
Eruption cutanée, prurit, sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***prurit intense ou étendu, constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil, qui nécessite un traitement par corticoïdes per os ou immunosuppresseur*** *et/ou* ***sécheresse couvrant > 30% de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel)*** + surveillance (NFS, fièvre).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité(voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***douleur, énanthème diffus, ulcération confluente, alimentation liquide***).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie, lymphopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***GB : 1-2 G/L, PNN : 0,5-1 G/L, plaquettes : 25-50 G/L***).
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	
Epistaxis	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Avis médical en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***transfusion requise, nécessitant un examen radiologique ou endoscopique ou une chirurgie (ex : hémostase)***).

D'autres EI peuvent survenir : alopécie, diminution de l'appétit, pneumopathie interstitielle diffuse, *syndrome mains-pieds, urticaire… (liste non exhaustive, voir RCP).*

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 05/07/2024) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 06/2023 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omedit-fiches-cancer.fr