

COVID-19

Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

Cahier spécial élaboré par:

Dr. Anna CHIOTI, MD, MPH, Médecin / Chef de Division

Anne-Cécile VUILLEMIN, Pharm. D., Pharmacien Inspecteur, Division de la Pharmacie et des Médicaments

<https://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Sommaire

- 2 ——— Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs
- 3 ——— A ce jour, aucun médicament n'a apporté la preuve formelle de son efficacité dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19
- 3 ——— Quels sont les médicaments utilisés actuellement dans le traitement du COVID-19?
- 4 ——— Comment utiliser des médicaments existants pour une nouvelle maladie telle que le COVID-19?
- 5 ——— Médicaments actuellement en cours d'expérimentation
- 6 ——— Conditions d'utilisation des médicaments expérimentaux
- 7 ——— Recherche Médicale: quelles responsabilités?
- 9 ——— Etudes en cours sur le COVID-19 au niveau mondial



Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

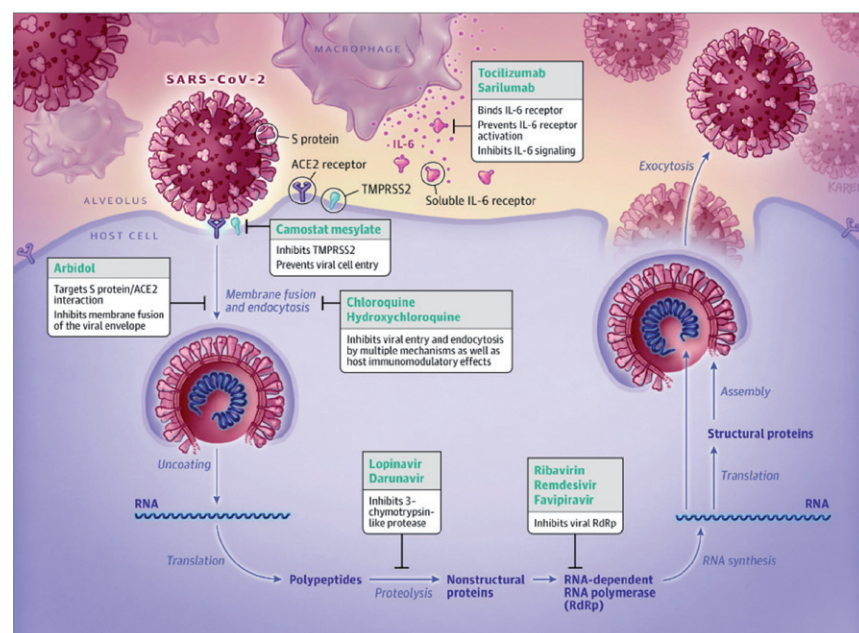
En réponse à la pandémie liée au coronavirus, la conception et la mise en place d'essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité des interventions pour traiter COVID-19 ont émergé à un rythme sans précédent.

Le nouveau syndrome respiratoire aigu sévère lié au COVID-19 représente un défi sans précédent pour identifier des médicaments efficaces pour la prévention et le traitement.

nombre de personnes rapidement infectées par le SARS-CoV-2, les cliniciens doivent se baser sur des preuves de l'efficacité des traitements médicaux de cette affection.

Compte tenu du rythme rapide des découvertes scientifiques et des données cliniques générées par le grand

La figure ci-dessous est une représentation simplifiée du cycle de vie viral et des cibles médicamenteuses



potentielles. Le schéma représente la réponse du système immunitaire de l'hôte induite par le virus et le traitement viral dans les cellules cibles. Les cibles proposées pour certains produits réorientés et expérimentaux sont notées. ■

Les cliniciens doivent se baser sur des preuves de l'efficacité des traitements médicaux de cette affection.

ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; S protein, spike protein; TMPRSS2, type 2 transmembrane serine protease.

Source: Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019



A ce jour, aucun médicament n'a apporté la preuve formelle de son efficacité dans le traitement ou la prévention de la maladie **COVID-19**



La situation et les connaissances scientifiques sur les traitements possibles de la maladie COVID-19 évoluent chaque jour et, afin de garantir le bon usage des médicaments disponibles, il est impératif de suivre les recommandations émises par les Autorités de santé en la matière.

C'est pourquoi l'utilisation de médicaments pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19 doit se faire prioritairement dans le cadre des essais cliniques en cours ou sur base d'autorisations spécifiques. Leur utilisation pour le COVID-19 est en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) existante et une surveillance rapprochée est nécessaire afin d'en évaluer les bénéfices et les risques.

Dès lors, les médicaments listés ci-dessous ne devraient pas être utilisés en automédication, sur prescription d'un médecin de ville ou en auto-prescription

d'un médecin pour lui-même, pour le traitement du COVID-19.

Il est ainsi de la responsabilité de chacun d'éviter des hospitalisations inutiles consécutives à un mésusage de médicaments et permettre aux soignants de prendre en charge les malades COVID-19 dans les meilleures conditions.

Au Luxembourg, la Division de la Pharmacie et des Médicaments surveille de manière rapprochée les cas d'effets indésirables rapportés dans le cadre du COVID-19 et rappelle aux professionnels de santé leur devoir de

déclaration des effets indésirables suspects d'être liés à un médicament, quelles que soient les conditions de son utilisation (<https://sante.public.lu/fr/formulaires/prevention/modes-vie/medicaments/formulaire-pharmacovigilance-2019.pdf>).

Il est également rappelé que dans le cadre des essais cliniques, les promoteurs doivent déclarer les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI ou SUSAR) liés à un médicament directement via la base européenne Eudravigilance (module EVCTM)¹. ■

Quels sont les médicaments utilisés actuellement dans le traitement du **COVID-19**?

Les connaissances scientifiques sur les traitements possibles évoluent chaque jour. Néanmoins, aucun médicament n'a prouvé à ce jour son efficacité dans le traitement de l'infection au Covid-19.

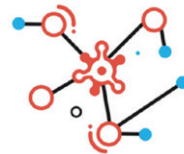
Le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses (CSMI) a émis des recommandations pour la prise en charge de patients ayant une infection COVID-19 confirmée ou suspectée².

Pour l'instant, les médicaments les plus étudiés sont les antipaludéens

et certains antiviraux. Parmi les traitements potentiels de la maladie Covid-19, ceux qui sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques³ pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le traitement de la maladie sont:

- Remdesivir (produit d'investigation, pas encore sur le marché). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis des recommandations concernant les conditions d'utilisation du remdesivir comme traitement de l'infection au Covid-19⁴.

- Lopinavir/ritonavir (connu sous le nom de Kaletra®, et autorisé pour le traitement de l'infection au VIH).
- Chloroquine et hydroxychloroquine (autorisés pour le traitement de la malaria et certaines maladies auto-immunes telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde).
- Les interférons systémiques et en particulier l'interféron bêta (autorisé pour le traitement de maladies comme la sclérose multiple).
- Anticorps monoclonaux avec action sur les composants du système immunitaire. ■



Comment utiliser des médicaments existants pour une nouvelle maladie telle que le COVID-19?

Dans certaines situations, un médicament existant peut être réorienté pour être utilisé pour une nouvelle maladie. C'est le cas de certains médicaments étudiés actuellement pour traiter la maladie du COVID-19.

Plusieurs possibilités existent:

- **Essais cliniques**

Les essais cliniques sont des recherches scientifiques menées sur des humains.

Les essais avec des médicaments (potentiels) sont basés sur les développements scientifiques les plus avancés avant d'être mis à la disposition du grand public.

Dans certains cas, grâce aux essais cliniques, les personnes testées peuvent avoir accès à des traitements innovants avant même qu'ils ne soient mis sur le marché.

- **Usage compassionnel («compassionate use») ou besoin médical identifié («medical need program»)⁵.**

Il est possible de recourir à des programmes médicaux d'urgence ou à un usage compassionnel lorsqu'un patient ou un groupe de patients souffrant d'une maladie chronique, gravement invalidante ou mettant leur vie en danger ne peut être traité de manière satisfaisante avec d'autres médicaments.

Grâce aux essais cliniques, les personnes testées peuvent avoir accès à des traitements innovants avant même qu'ils ne soient mis sur le marché.

- **Utilisation hors-indication ("off-label use")**

Il s'agit de médicaments utilisés pour une indication différente (par exemple une condition, un dosage ou un groupe de patients différents) de celle mentionnée dans la notice. Il s'agit donc d'utilisations pour lesquelles le médicament n'est pas autorisé. Les médecins ont la liberté thérapeutique de prescrire des médicaments hors indication.

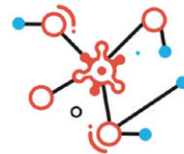
Toutefois, ils doivent examiner attentivement cette utilisation, notamment sur la base des preuves scientifiques et des risques potentiels. Les médecins doivent informer le patient à l'avance de l'utilisation non indiquée sur la notice et des risques éventuels qui y sont associés. L'utilisation hors indication n'est pas recommandée car aucune donnée clinique statistiquement pertinente n'est générée. ■





MEDICAMENTS ACTUELLEMENT EN COURS D'EXPERIMENTATION

Dénomination Commune Internationale	Nom Commercial	Présentation	Firme concernée	Commentaires
Hydroxy chloroquine	Plaquenil	Comprimés	SANOFI	Selon les recommandations du CSMI, Evidence faible, bénéfice possible mais incertain, Etudes Chinoises (Gao et al, BioscienceTrends 2020), Article Guangdong, Gautret, Medrxiv, 2020. 16 essais cliniques en cours en Chine, recommandé en association au Kaletra chez les patients hospitalisés avec pneumonie
Lopinavir / Ritonavir	Kaletra	Comprimés	ABBVIE	Evidence faible malgré le résultat RCT (Cao et al. Nejm,2020), Sécurité ++, En Association, Aucune donnée préclinique ou clinique sur association + Chloroquine ou Remdesivir (association déconseillée par la firme)+ est considéré comme une première ligne raisonnable
Atazanavir	Reyataz / Norvir	Comprimés	BMS	Selon les recommandations du CSMI, données In vitro, l'évidence semble très faible
Ritonavir	Ritonavir	Comprimés	ABBVIE	Selon les recommandations du CSMI, l'évidence n'est pas très forte: à garder en cas d'inclusion dans une étude
Favipiravir	Avigan	Comprimés	Fujifilm TCCO	Pas de données d'efficacité anti coronavirus – études cliniques en cours au niveau mondial
Sofosbuvir	Sovaldi	Comprimés	GILEAD S	Conforté par une étude (Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir Against SARS-CoV-2 RNA Dépendent RNA Polymérase (RdRp): A Moléculaire Docking Study)
Nitazoxanide	Alinia	Comprimés	Qualifar SA	Conforté par une étude au Mexique (<i>Nitazoxanide, a New Drug Candidate for the Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>) + (wang, cell re-search, 2020) évidence in vitro contre le MERS très faible
Ribavirin	Copegus	Comprimés	ROCHE	Selon les recommandations du CSMI, recommandé en association IFNB ± Kaletra
Interferon beta 1b	Betaferon	Injectable	Novartis	Recommandé par le CSMI pour les pneumonies + support ventilatoire
Interféron beta 1a	Rebif	Injectable	BAYER	Etudes in vivo + Etude rétrospective observationnelle (Arabi, CID,2019) - évidence très faible - souvent donné en association avec Lopinavir/Ritonavir
Interferon alfa 2a	Pegasys	Injectable	ROCHE	Etudes in vivo + Etude rétrospective observationnelle (Arabi, CID,2019) (Pegylated Interferon-Alpha Protects Type 1 Pneumocytes Against SARS Coronavirus Infection in Macaques) - évidence faible
Tocilizumab	Roactemra	Injectable	ROCHE	Utilisé par les équipes italiennes, 2 essais cliniques en cours en Chine , une étude combinaison Tocilizumab + favipiravir en cours
Saralimumab	Kevzara	Injectable	SANOFI	Produit non-cité dans les recommandations du CSMI, études de la firme en cours
Remdesivir	Remdesivir	Injectable	GILEAD	Bénéfices possibles mais incertains, accessible par la firme pour les patients nécessitant une ventilation sans atteinte cardiaque, sans vasopressine, sans atteinte d'organe
Camostat	Camostat	Comprimés	DAEWOOG	Commercialisé pour le traitement des pancréatites, Etudes In-vitro (Hoffman, Cell, 2020) Evidance très faible



Conditions d'utilisation des médicaments expérimentaux

L'utilisation des médicaments expérimentaux est très encadrée par la loi, et la définition du médicament expérimental dans la directive européenne a des conséquences sur les conditions de son utilisation qui impliquent entre autres:

- La prise en charge financière par le promoteur.
- Une description complète dans la demande d'autorisation d'essai (brochure investigateur, dossier du médicament expérimental).
- L'enregistrement dans la base de données européenne EUDRACT.
- Un suivi et des notifications de pharmacovigilance spécifiques.
- La fabrication, le conditionnement et l'étiquetage selon les bonnes pratiques de fabrication.
- La comptabilité des médicaments expérimentaux et la mesure de l'observance selon les bonnes pratiques cliniques. ■

L'utilisation des médicaments expérimentaux est très encadrée par la loi.



Qu'est-ce qu'un médicament expérimental?

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée, ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

Article 2.d de la directive 2001/20/CE, ICH GCP E6 §1.33, Eudralex Volume 4, GMP Annexe 13



Recherche Médicale: quelles responsabilités?

Le promoteur ou «sponsor»

Dans la conduite d'un essai clinique, un promoteur est une personne, une institution, une entreprise ou une organisation (par exemple, un organisme de recherche sous contrat) qui prend la responsabilité d'initier, de gérer ou de financer l'essai clinique, mais qui ne le mène pas lui-même.

Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les recherches biomédicales sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche.

Le promoteur s'assure également de l'accord écrit des personnes se prêtant à la recherche en vue de l'accès aux données individuelles. De manière

plus générale, un sponsor est responsable de:

- Sélectionner le ou les investigateurs.
- Fournir aux investigateurs toutes les informations nécessaires pour mener l'essai clinique.
- Assurer un suivi adéquat de l'étude clinique.
- Préparer et soumettre les demandes d'essais cliniques et les modifications aux organismes de réglementation appropriés.
- S'assurer que toutes les évaluations éthiques et approbations nécessaires sont obtenues avant le commencement de l'essai clinique.
- Veiller à ce que les autorités compétentes de réglementation soient informées rapidement de toute nouvelle information importante (par exemple, des résultats importants qui affectent la sécurité des produits) dans une étude clinique.
- S'assurer que l'étude clinique est menée conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC).

Les 23 responsabilités du promoteur sont décrites dans les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques de l'ICH (Conseil international d'harmonisa-

tion des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, <https://www.ich.org/>, ICH-GCP 5.0 à ICH-GCP 5.23).

Par ailleurs, le promoteur est tenu de souscrire une assurance, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant en cas de conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ou pour ses ayants droit.

L'investigateur

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un site (lieu) déterminé. L'investigateur peut être un investigateur coordonnateur, c'est-à-dire qu'il est responsable pour l'étude dans son ensemble. L'investigateur principal est généralement responsable pour un site.

Un investigateur doit veiller avant le commencement de l'essai clinique:

- Justifier d'une expérience appropriée (CV daté et signé, autorisation d'exercer).
- Détenir le classeur investigateur



contenant entre autres la brochure de l'investigateur, le protocole d'étude, le certificat d'assurance, l'autorisation des autorités réglementaires, le formulaire de notification des EIG, le CRF, le tableau de délégation de tâches, les CV des intervenants etc.

- Justifier des moyens nécessaires et disponibilité pour l'étude: temps, personnel compétent en nombre suffisant, informé de façon adéquate sur le protocole, moyens humains, matériels et techniques adaptés, potentiel de recrutement des sujets (concurrence avec les autres essais cliniques).
- S'engager à se conformer aux BPC, à la loi et au protocole, pendant toute la durée de l'essai.

Les responsabilités de l'investigateur dès le commencement et pendant l'essai clinique:

- Informer les participants et recueillir leur consentement éclairé écrit avant toute intervention.
- Informer le promoteur des inclusions. Respecter le protocole et les BPC.
- Être disponible pour les visites de contrôle de qualité (monitoring).
- Avoir une bonne tenue des CRF et des documents sources.
- Gestion adéquate des médicaments expérimentaux en étroite collaboration avec le pharmacien responsable du leur circuit (réception, détention, préparation, dispensation, retours, destruction).
- Notifier au promoteur tous les événements indésirables, en particulier les événements indésirables graves (EIG).

À la fin de l'essai clinique, l'investigateur doit:

- Corriger les cahiers d'observation (réponse aux requêtes ou «queries»).
- Archiver les formulaires de consentement et tous les documents de l'étude (les délais peuvent être plus ou moins longs en fonction des

études et des produits étudiés).

- Remettre au promoteur les médicaments non consommés, les cahiers d'observation (CRF) non utilisés et le matériel éventuellement prêté.
- Respecter les clauses de confidentialité et de publication.

Les 13 responsabilités de l'investigateur sont décrites dans les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques de l'ICH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, <https://www.ich.org/>, ICH-GCP 4.1 à ICH-GCP 4.13).

Cas particulier de l'investigateur-promoteur

Un «sponsor-investigator» assume la responsabilité de promoteur de l'étude clinique et conduit ou supervise également l'essai clinique. Ainsi, un promoteur-investigateur doit se conformer aux exigences réglementaires applicables qui concernent à la fois le promoteur et l'investigateur.

Ainsi, l'investigateur promoteur doit généralement aussi s'occuper de:

- Obtenir du financement pour l'essai clinique.
- Contracter l'assurance appropriée.
- Générer la documentation appropriée des essais cliniques (par exemple, consentement éclairé, protocoles) et les soumissions (par exemple, les soumissions éthiques et / ou réglementaires).
- Veiller à ce que des ressources adéquates soient disponibles pendant la durée de l'essai (par exemple, personnel expérimenté, produits d'investigation et de contrôle, fournitures cliniques et médicales, laboratoire d'analyse).
- Création de procédures écrites appropriées (par exemple, procédures opérationnelles standard liées aux GCP).
- Satisfaire à toutes les exigences réglementaires applicables, telles que l'obtention et le maintien des approbations nécessaires des comités d'éthique et des organismes de réglementation concernés. ■

Procédure à suivre pour obtenir une autorisation d'essai, étude et expérimentation clinique au Luxembourg

La recherche biomédicale au Luxembourg est réglementée. La loi précise qu'aucun «essai, étude ou expérimentation clinique ne peut être pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sans autorisation préalable du ministre, les avis de la Direction de la santé et du Comité national d'éthique de recherche ayant été demandés au préalable».

Pour obtenir une autorisation d'essai, étude et expérimentation, l'intéressé soumet un dossier de demande auprès du ministère de la Santé. Le ministère de la Santé du Luxembourg est l'unique point de dépôt des dossiers. Le ministère de la Santé se charge de faire parvenir les dossiers d'étude à la Direction de la santé et au Comité national d'éthique de recherche. Une page dédiée sur le site SANTE.LU a été développée pour aider les promoteurs et les investigateurs à répondre à leurs obligations. Cette page regroupe toutes les informations utiles et des explications détaillées concernant les démarches administratives.

-> <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recherche-biomedicale/procedure-autorisation-essai-etude-experimentation-clinique/index.html>



Etudes en cours sur le COVID-19 au niveau mondial

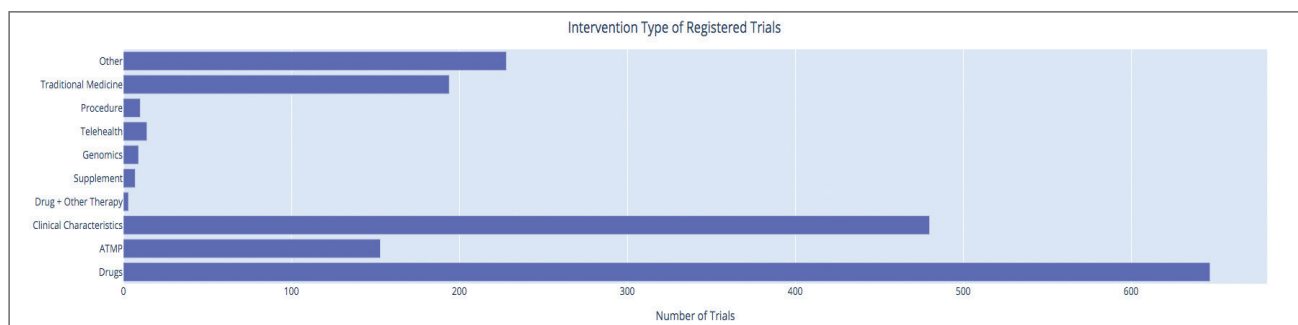
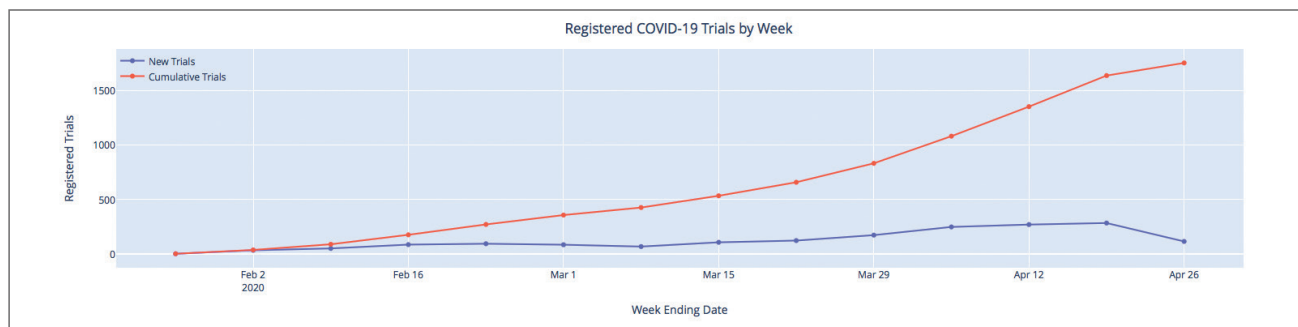


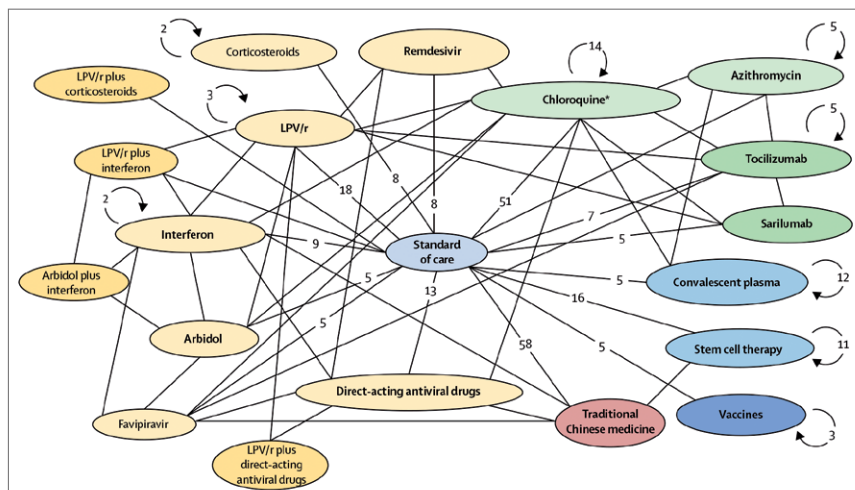
Un site internet intitulé COVID-19 TrialsTracker développé par l'Université d'Oxford rassemble des données structurées des registres d'essais cliniques sur les études de COVID-19 (tels que ICTRP et ClinicalTrials.gov) et suit la disponibilité de leurs résultats dès que ces derniers sont publiés.

Sur les graphiques ci-dessous on peut visualiser le nombre total d'études enregistrées chaque semaine ainsi que le type d'interventions qui sont

testées. Par ailleurs, une équipe de chercheurs canadiens a récemment publié dans la revue *The Lancet Digital Health* une

correspondance informant d'un tableau de bord en temps réel des essais cliniques pour COVID-19.

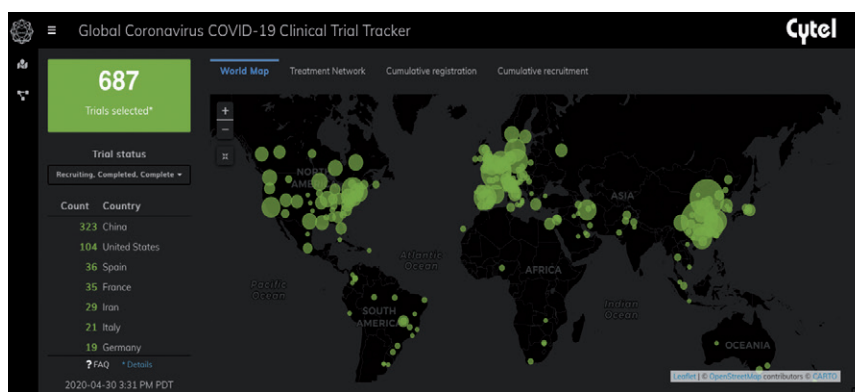




COVID-19 = maladie du coronavirus 2019. LPV / r (lopinivir – ritonavir). * Comprend les essais sur l'hydroxychloroquine et la chloroquine.

Source: Kristian Thorlund et al. *The Lancet Digital Health* April 24, 2020.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30086-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8)



Autres liens utiles

- <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
- <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-regulatory-requirements-context-covid-19-pandemic>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical_en.pdf
- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

Références:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting>
2. <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/index.html>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>
5. Usage compassionnel d'un médicament: Réglementation européenne et modalités au Luxembourg, Semper Luxembourg, No 112, Mars 2020.

Le schéma ci-contre illustre le réseau des essais cliniques COVID-19 sur les 15 principales interventions.

Les figures ovales colorées représentent les interventions. Les lignes entre deux figures colorées indiquent des comparaisons dans les essais cliniques. Les chiffres sur les lignes sont le nombre d'essais cliniques faisant la comparaison spécifique. Les flèches circulaires et les chiffres indiquent le nombre d'essais cliniques non comparatifs dans lesquels cette intervention est incluse.

Quelques essais examinant des thérapies combinées sont exclus de la figure en raison de l'espace limité.

En outre, une carte mondiale interactive de toutes les interventions est visible sur le site www.covid-trials.org

Enfin, LitCovid est un site de documentation organisé pour le suivi des informations scientifiques à jour sur le nouveau coronavirus 2019. Il s'agit de la ressource la plus complète sur le sujet, fournissant un accès central à 8140 (et de plus en plus) articles pertinents dans PubMed. Les articles sont mis à jour quotidiennement et sont classés en fonction de différents sujets de recherche et emplacements géographiques pour un meilleur accès. Il est consultable ici: www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus ■

COVID-19 - Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

Supplément à Semper Luxembourg mai 2020

Editeur responsable:

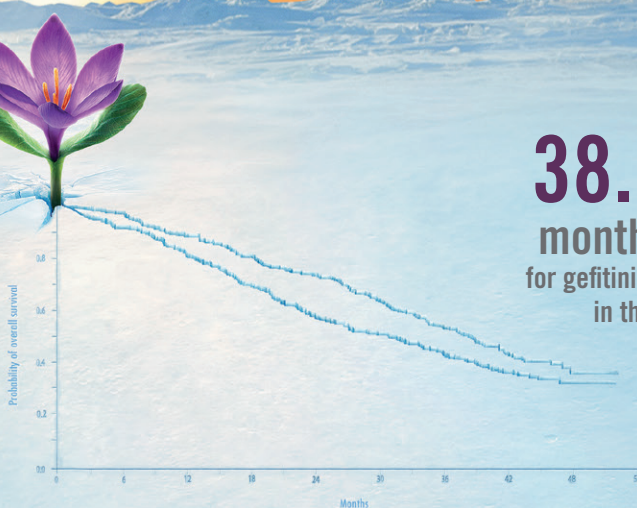
Dr Anna Chioti

dsb
communication

DSB Communication s.a.

25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

38.6 vs 31.8
months median OS
for gefitinib/erlotinib ($P=0.0462$)
in the FLAURA study*



FORMES INDÉSIRABLES ESSENTIELLES ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance particulière qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable susceptible. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TAGRISSO 80 mg, comprimé Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg, comprimé Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). **Excipient à effet notoire**: Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients » du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg, comprimé Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » + « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg, comprimé Comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » + « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du gène EGFR, et/ou d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique sans mutations activatrices du gène EGFR, et/ou d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique sans mutations activatrices du gène EGFR. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutational EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). **Évaluation** La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. **Adaptations posologiques** Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans la Table 1. **Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO (Organe cible : Effet indésirable ; Modification de la dose) : Poumons : Effet indésirable : Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire, Modification de la dose : Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique « Liste des effets indésirables et précautions d'emploi » du RCP). Cœur : Effet indésirable : Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts, Modification de la dose : Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 500 ms. **4.2 Contre-indications** TAGRISSO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh A ou B) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.3 Précautions d'emploi** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.4 Interactions médicamenteuses** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.5 Effets indésirables** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.6 Contre-indications** TAGRISSO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.7 Précautions d'emploi** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.8 Interactions médicamenteuses** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.9 Effets indésirables** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.10 Contre-indications** TAGRISSO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.11 Précautions d'emploi** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.12 Interactions médicamenteuses** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.13 Effets indésirables** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.14 Contre-indications** TAGRISSO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.15 Précautions d'emploi** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.16 Interactions médicamenteuses** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.17 Effets indésirables** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.18 Contre-indications** TAGRISSO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.19 Précautions d'emploi** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.20 Interactions médicamenteuses** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.21 Effets indésirables** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.22 Contre-indications** TAGRISSO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de TAGRISSO, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ne doivent pas recevoir TAGRISSO. **4.23 Précautions d'emploi** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **4.24 Interactions médicamenteuses** TAGRISSO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou une insuffisance hé**

La déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversereactions@lagg-asb.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpital de la Robaix, Rue du Morvan, 54 511 VANDEULÈRE LES NANCY CEDEX. Tél : +33(0) 3 83 65 60 89 / 87 - Fax : +33(0) 3 83 65 61 33 - E-mail : crp@chru-nancy.fr ou : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvois, L-2120 Luxembourg. Tél : +352 (0) 247 5895 - E-mail : centrale@meds.meh.gouv.lu **France** : Agence nationale de sécurité sanitaire de la santé humaine, 5, rue de l'Institut Pasteur, 75732 Paris Cedex 12. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché AstraZeneca** AZE-SE11-85 Söderström Sulek 6. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/16/1086/001 EU/1/16/1086/002 EU/1/16/1086/003 EU/1/16/1086/004. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

*Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis [oral presentation]. Presented at: European Society of Medical Oncology September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA5.



TAGRISSO
osimertinib

COVID-19

D'wëssenschaftlech Equipe vun **HANFF Global Health Solutions** stinn den Dokteren an Apdikten, iwwert Email, Telefon oder Rendezvous am Respekt vun den néidege Sécherheetsmoossnamen zur Verfügung. Passt op lech op a bleift gesond !

L'équipe scientifique de **HANFF Global Health Solutions** reste mobilisée et disponible pour le corps médical et les pharmacies, par email, téléphone ou sur rendez-vous dans le respect des mesures barrières de sécurité en vigueur. Prenez soin de vous et de votre santé !

Das wissenschaftliche Team von **HANFF Global Health Solutions** steht auch weiterhin bei allen Fragen der Ärzteschaft und Apotheken per email oder Telefon zu ihrer Verfügung. Gerne auch auf Terminvereinbarung, unter Vorbehalt der geltenden Sicherheitsmaßnahmen. Passen Sie auf sich auf und bleiben Sie gesund !

The scientific team of **HANFF Global Health Solutions** remains mobilised and available to medical professionals and pharmacies by email, phone or appointment in compliance with the security measures in force. Stay safe and healthy !



Georges Clement

Pharmacist - CEO



Florence Ladonet-Albou

Pharmacist - Marketing,
Pharmacovigilance & Quality
Manager



Jean-Marie Zimmer

Sales Manager



A. Kemel

Medical Manager

infomed@hanff.lu

