#### Examen UE BASES – 6 décembre 2019 – Durée : 2 heures

**Question 1 (1 heure)**

Ont été extraits du RCP de l’osimertinib (TAGRISSO) avec quelques passages tronqués (…) :

**4.1 Indications thérapeutiques**. TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : • le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). • le traitement des patients adultes atteints d’un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.

**4.2 Posologie et mode d’administration.** … 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.

**Populations particulières**. Aucune adaptation posologique n’est requise en fonction de l’âge, du poids, du sexe, de l’origine ethnique et du statut tabagique du patient. Insuffisance hépatique. En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n’est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d’ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d’ASAT). Insuffisance rénale. Aucune étude clinique n’a été conduite pour évaluer spécifiquement l’effet de l’insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l’osimertinib. Aucune adaptation posologique n’est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. …

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**. … Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l’administration concomitante avec 200 mg d’itraconazole deux fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) n’a eu aucun effet cliniquement significatif sur l’exposition à l’osimertinib (aire sous la courbe (ASC) augmentée de 24 % et Cmax réduite de 20 %). Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs du CYP3A4 affectent l’exposition à l’osimertinib. … Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l’ASC à l’état d’équilibre de l’osimertinib a été réduite de 78 % lorsque ce médicament était co-administré avec de la rifampicine (600 mg par jour pendant 21 jours). …

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques. Mécanisme d’action. L’osimertinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK). C’est un inhibiteur irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) porteurs de la mutation activatrice (EGFRm) et de la mutation de résistance aux ITK T790M.

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

Absorption Après administration orale de TAGRISSO, les concentrations plasmatiques maximales d’osimertinib ont été atteintes avec un tmax médian de 6 heures…. La biodisponibilité absolue de TAGRISSO est de 70 % (IC à 90 % 67 ; 73). D’après une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients à la dose de 80 mg, l’alimentation n’a pas d’impact cliniquement significatif sur la biodisponibilité de l’osimertinib (augmentation de l’ASC de 6 % (IC à 90 % -5 ; 19) et diminution de la Cmax de 7 % (IC à 90 % -19 ; 6)). …

Distribution Le volume moyen de distribution estimé dans la population à l’état d’équilibre (Vss/F) de l’osimertinib est de 918 L, indiquant une distribution tissulaire importante. In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques de l’osimertinib est de 94,7 % (5,3 % libre). ….

Biotransformation Des études in vitro indiquent que l’osimertinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. … L’osimertinib sous forme inchangée correspondait à environ 2 % de l’élimination, dont 0,8 % dans les urines et 1,2 % dans les fèces. … Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 1367), aucune relation cliniquement significative n’a été identifiée entre l’exposition prévue à l’état d’équilibre (ASCss) et l’âge (de 25 à 91 ans), le sexe (65 % de femmes), l’origine ethnique (patients caucasiens, asiatiques, japonais, chinois et non asiatiques-non caucasiens), la ligne de traitement et le statut tabagique des patients (n = 34 fumeurs, n = 419 anciens fumeurs). L’analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le poids corporel était une covariable significative, avec une modification attendue de moins de 20 % de l’ASCss de l’osimertinib sur un intervalle de poids corporels allant respectivement de 88 kg à 43 kg (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l’ASCss pour le poids corporel médian de 61 kg. …

**Questions**

1. La pharmacocinétique de l’osimertinib est-elle linéaire ? Justifier votre réponse
2. Quelles sont les concentrations plasmatiques moyennes à l’état d’équilibre attendues d’osimertinib ?
3. Pour quelle raison, clairance et volume de distribution sont-ils présentés comme des paramètres « apparents » (lignes 44-45) ?
4. Quelle est la demi-vie d’élimination de l’osimertinib ? Cette valeur est-elle cohérente avec les fluctuations décrites lignes 46-48 ?
5. Quel est le facteur d’accumulation de l’osimertinib (ligne 47) et le temps pour obtenir l’état d’équilibre (ligne 48) ?
6. Les recommandations en cas d’oubli (lignes 13-15) vous semblent-elles pertinentes ?
7. Par quel mécanisme le statut tabagique du patient aurait-il pu nécessiter une adaptation de posologie de l’osimertinib (ligne 19) ? Pourquoi n’est-ce pas le cas ? Pourquoi cette information est-elle précisée particulièrement pour ce médicament ?
8. Quelles sont les informations/résultats qui ont pu justifier qu’aucune étude clinique n’ait été conduite pour évaluer spécifiquement l’effet de l’insuffisance rénale  (lignes 26-28) ? A quel moment ces informations/résultats ont-elles(ils) été disponibles ?
9. Quelles sont les méthodologie des deux groupes d’études évoquées dans la partie « Insuffisance hépatique » (lignes  19-26).
10. Comment justifier l’interprétation (lignes 34-35) qui est faite de l’étude d’interaction avec l’itraconazole ?
11. Représenter au moyen d’une figure les modifications pharmacocinétiques dont est responsable la rifampicine en indiquant quels sont les paramètres pharmacocinétiques fondamentaux modifiés et ceux qui ne le sont probablement pas.
12. Que signifie l’intervalle «(IC à 90 % -5 ; 19) » (ligne 55)  correspondant à l’augmentation de l’ASC quand l’osimertinib est ingéré en même en temps que l’alimentation ?
13. Une diminution du flux sanguin hépatique aura-t-elle des conséquences sur l’exposition plasmatiques en osimertinib ?
14. Un déplacement de l’osimertinib de ses sites de fixation au niveau des protéines plasmatiques modifiera-t-il son temps de demi-vie d’élimination ?