

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **VITRAKVI**[®]

capsules de larotrectinib
25 et 100 mg de larotrectinib (sous forme de sulfate de larotrectinib)

solution buvable de larotrectinib
20 mg/mL de larotrectinib (sous forme de sulfate de larotrectinib)

Antinéoplasique
(code ATC : L01XE53)

VITRAKVI est indiqué pour :

- le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides...

- qui présentent une fusion du gène NTRK (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue*
- qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et*
- pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.*

VITRAKVI a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, d'ici à ce que les résultats d'études viennent en confirmer les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation. Pour de plus amples renseignements sur VITRAKVI, consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions pour les médicaments (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>).

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date d'autorisation initiale :
4 juillet 2019

Date de révision :
24 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 251374

© 2022, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'autorisation de commercialisation délivrée pour un produit sur la foi de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies qui sont graves, menacent le pronostic vital ou sont sévèrement débilitantes. Ces produits se sont révélés prometteurs, sont de grande qualité et ont un profil d'innocuité acceptable selon une évaluation des avantages et des risques. En outre, ils répondent à un important besoin médical qui n'est pas satisfait au Canada ou ont un profil avantages/risques significativement supérieur à celui des médicaments existants. Santé Canada a décidé de mettre ce produit à la disposition des patients à condition que le promoteur mène dans un délai convenu d'autres essais cliniques pour en confirmer les bienfaits prévus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 posologie recommandée et ajustement posologique	05/2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	05/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	05/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, psychiatrie	05/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières	05/2021

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 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment	17
9.6 Interactions médicament-herbes médicinales	17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1 Mode d'action	18
10.2 Pharmacodynamie	18
10.3 Pharmacocinétique	19
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14 ÉTUDES CLINIQUES	22
14.1 Plan et caractéristiques démographiques	22
15 MICROBIOLOGIE	29
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	31

VITRAKVI est indiqué pour :

- le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides...

- qui présentent une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue
- qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et
- pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

VITRAKVI a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, d'ici à ce que les résultats d'études viennent en confirmer les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation. Pour de plus amples renseignements sur VITRAKVI, consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions pour les médicaments (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>).

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

AC-C

1 INDICATIONS

VITRAKVI (larotrectinib) est indiqué pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides...

- qui présentent une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue
- qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et
- pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

Cette indication a été approuvée sur la foi du taux de réponse globale (TRG) et de la durée de la réponse (DR) dans une population de patients réunis dont la plupart étaient porteurs de tumeurs rares (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le traitement par VITRAKVI doit être amorcé après la confirmation, par un test validé, de la présence d'une fusion du gène *NTRK* dans un échantillon tumoral (voir [10.1 Mode d'action](#)).

VITRAKVI ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui est expérimenté dans l'utilisation d'antinéoplasiques.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : On a déterminé l'innocuité et l'efficacité de VITRAKVI chez des enfants de 28 jours et plus sur la foi des données de trois études cliniques multicentriques, ouvertes et à une seule branche. Il n'y a pas de données sur les enfants de moins d'un mois (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : On a déterminé l'innocuité et l'efficacité de VITRAKVI chez les personnes âgées sur la foi des données de trois études cliniques multicentriques, ouvertes et à une seule branche. Il n'y avait pas assez de patients de 65 ans et plus pour déterminer si la

réponse au traitement était différente chez eux que chez les plus jeunes sujets (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

AC-C 2 CONTRE-INDICATIONS

VITRAKVI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

AC-C 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut confirmer, par un test validé, la présence d'une fusion du gène *NTRK* dans un échantillon tumoral avant d'amorcer le traitement par VITRAKVI (voir [10.1 Mode d'action](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose de VITRAKVI recommandée chez les adultes est de 100 mg par voie orale deux fois par jour (dose totale de 200 mg) jusqu'à ce que le patient ne retire plus de bienfaits cliniques du traitement ou que des effets toxiques inacceptables surviennent.

Enfants

La posologie chez les enfants est fondée sur la surface corporelle. La dose de VITRAKVI recommandée chez les enfants (de 1 mois à 18 ans) est de 100 mg/m² par voie orale deux fois par jour, sans dépasser 100 mg par dose (dose totale maximale de 200 mg), jusqu'à ce que le patient ne retire plus de bienfaits cliniques du traitement ou que des effets toxiques inacceptables surviennent. Chez les sujets dont la dose est déterminée selon la surface corporelle (mg/m²), on peut arrondir les doses de solution buvable de moins de 1,0 mL au dixième de millilitre le plus proche et les doses de solution buvable de plus de 1,0 mL au demi-millilitre le plus proche.

Personnes âgées

Selon les données cliniques, l'âge est sans effet sur l'exposition systémique au larotrectinib (voir [10.3 Pharmacocinétique : Populations particulières et états pathologiques : Personnes âgées](#)). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques d'une étude pharmacocinétique indiquent que l'exposition au larotrectinib était jusqu'à 3,2 fois plus grande en présence d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique : Populations particulières et états pathologiques : Insuffisance hépatique](#)). Il faut réduire la dose initiale de VITRAKVI de 50 % en présence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Les données cliniques d'une étude pharmacocinétique indiquent que l'exposition au larotrectinib était jusqu'à 1,46 fois plus grande chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) : [Populations particulières et états pathologiques](#) : [Insuffisance rénale](#)). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les insuffisants rénaux.

Modifications de la dose

En cas d'effet indésirable de grade 3 ou plus, il faut envisager d'interrompre le traitement par VITRAKVI et réévaluer le patient au moins une fois par semaine. Le traitement par VITRAKVI peut être interrompu pendant au maximum quatre semaines, jusqu'à ce que la toxicité soit de grade 1 ou disparaisse, puis repris au moment de la prochaine modification de la dose. Il faut abandonner en permanence le traitement par VITRAKVI si un effet indésirable ne disparaît pas dans les quatre semaines suivant l'interruption du traitement.

Le [Tableau 1](#) présente les modifications recommandées de la dose de VITRAKVI en cas d'effets indésirables.

Tableau 1 : Modifications de la dose recommandées en cas d'effets indésirables

Modification de la dose	Adultes et enfants dont la surface corporelle est d'au moins 1,0 m²	Enfants dont la surface corporelle est de moins de 1,0 m²
1^{re} modification de la dose	75 mg par voie orale 2 fois par jour	75 mg/m ² par voie orale 2 fois par jour
2^e modification de la dose	50 mg par voie orale 2 fois par jour	50 mg/m ² par voie orale 2 fois par jour
3^e modification de la dose	100 mg par voie orale 1 fois par jour	25 mg/m ² par voie orale 2 fois par jour ^a

- a Les enfants qui reçoivent une dose de 25 mg/m² par voie orale deux fois par jour doivent continuer de recevoir cette dose même si leur surface corporelle devient supérieure à 1,0 m² pendant le traitement. La dose ne doit pas dépasser 25 mg par voie orale deux fois par jour à la troisième modification de la dose.

Il faut abandonner en permanence le traitement par VITRAKVI chez les patients qui ne tolèrent toujours pas le médicament après trois modifications de la dose.

Si un effet indésirable de grade 2 survient, on peut quand même poursuivre le traitement, mais il faut surveiller le patient de près pour s'assurer que la toxicité ne s'aggrave pas.

4.4 Administration

VITRAKVI est un médicament à prendre par voie orale avec ou sans aliments qui est présenté sous forme de capsule et de solution buvable. Les deux préparations ont une biodisponibilité orale équivalente et sont interchangeables.

Capsule

Il faut dire au patient d'avaler la capsule entière avec de l'eau. Le patient ne doit pas ouvrir, croquer, ni écraser la capsule.

Solution buvable

Administrer la solution buvable avec une seringue de dosage par voie orale ou par voie entérale au moyen d'une sonde nasale ou gastrique.

Dose omise

Si le patient omet une dose, il ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser. Il doit plutôt prendre la dose suivante au moment prévu.

Si le patient vomit après la prise d'une dose, il ne doit pas prendre une seconde dose.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote à VITRAKVI. En cas de surdosage, il faut prendre des mesures d'appoint générales.

Au cours des essais cliniques, la plus forte dose unique de VITRAKVI a été de 900 mg, ce qui équivaut à neuf fois la dose unique recommandée quand le médicament est pris deux fois par jour. Les effets indésirables signalés chez au moins deux des douze adultes en bonne santé qui ont reçu une dose unique de VITRAKVI de 700 ou 900 mg ont été nausées, vomissements et maux de tête.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VITRAKVI (larotrectinib) est présenté sous forme de capsules en gélatine dure blanches opaques contenant 25 mg ou 100 mg de larotrectinib et de solution buvable contenant 20 mg de larotrectinib par millilitre.

Capsules

Les capsules à 25 mg sont des capsules en gélatine dure blanches opaques (taille 2) sur lesquelles figurent, en bleu, la croix BAYER et « 25 mg ». Elles sont présentées dans des flacons de 75 mL contenant 56 capsules.

Les capsules à 100 mg sont des capsules en gélatine dure blanches opaques (taille 0) sur lesquelles figurent, en bleu, la croix BAYER et « 100 mg ». Elles sont présentées dans des flacons de 120 mL contenant 56 capsules.

Solution buvable

La solution buvable à 20 mg/mL est un liquide clair jaune ou orangé à saveur d'agrumes et de petits fruits présenté dans un flacon en verre ambré de 100 mL.

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ concentrations/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	capsules à 25 mg et 100 mg	Gélatine, encre d'impression (gomme-laque, bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, propylèneglycol, solution d'ammoniaque, diméthicone), dioxyde de titane
orale	solution à 20 mg/mL	Aromatisant masquant l'amertume (propylèneglycol, arôme naturel), modificateur du goût (propylèneglycol, glycérol, arôme naturel), hydroxypropyl betadex, aromatisant naturel masquant l'amertume (glycérol, substances aromatiques naturelles), aromatisant naturel masquant le goût (glycérol, substances aromatiques naturelles), Ora-Sweet® (eau purifiée, saccharose, glycérol, sorbitol, acide citrique, dihydrogénophosphate de sodium, aromatisant et, comme aromatisants et agents de conservation, parahydroxybenzoate de méthyle et sorbate de potassium), eau purifiée, citrate de sodium

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduite automobile et utilisation de machines

Chez les patients traités par VITRAKVI, des effets indésirables neurologiques et une fatigue pouvant nuire à la capacité de prendre le volant ou d'utiliser des machines ont très souvent été signalés. Les patients ne doivent pas prendre le volant ni utiliser de machines pouvant être dangereuses avant d'être raisonnablement certains que VITRAKVI ne nuit pas à leur capacité de le faire; il faut en informer les patients et proches aidants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux/psychiatrie](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) à type d'augmentation de l'alanine transaminase (ALT) d'un grade quelconque et d'augmentation de l'aspartate transaminase (AST) d'un grade quelconque sont survenus chez respectivement 28 % et 25 % des 279 patients qui ont reçu VITRAKVI. Les augmentations des grades les plus élevés ont été une augmentation de l'ALT de grade 4 chez deux patients (1 %), une augmentation de l'AST de grade 4 chez un patient (< 1 %), une augmentation de l'ALT de grade 3 chez 7 patients (3 %) et une augmentation de l'AST de grade 3 chez 6 patients (2 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Augmentation des transaminases](#)). Le délai médian de survenue de l'augmentation de l'ALT a été de 1,8 mois (fourchette de 0 jour à 21,3 mois). Le délai médian de survenue de l'augmentation de l'AST a été de 1,5 mois (fourchette de 0 jour à 21,3 mois). Les augmentations des transaminases ont entraîné la modification de la dose et

l'abandon permanent du traitement par VITRAKVI chez respectivement 3 % et 2 % des patients.

Il faut effectuer des épreuves fonctionnelles hépatiques, dont le dosage de l'ALT et de l'AST. VITRAKVI peut causer des augmentations des transaminases. Il faut envisager d'effectuer des épreuves fonctionnelles hépatiques, dont des dosages des transaminases, au départ, avant d'administrer la première dose, une fois par mois pendant les trois premiers mois de traitement, puis périodiquement pendant le traitement. Les épreuves doivent être plus fréquentes en cas d'augmentation des transaminases. Selon la gravité et la persistance des augmentations des transaminases, on peut devoir interrompre ou abandonner en permanence le traitement par VITRAKVI. Si le traitement est interrompu, on doit réduire la dose de VITRAKVI quand il est repris (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) – [Modifications de la dose](#)). En présence d'augmentations de grade 2 des transaminases, il faut effectuer des épreuves de laboratoire chaque semaine ou toutes les deux semaines pour déterminer si une interruption du traitement ou une réduction de la dose est nécessaire. En cas d'effets indésirables de grade 3 ou plus après l'interruption du traitement par VITRAKVI, on recommande des évaluations au moins hebdomadaires.

Système nerveux/psychiatrie

Soixante-trois pour cent des 279 patients qui ont reçu VITRAKVI ont présenté des EIAT neurologiques/psychiatriques d'un grade quelconque, y compris des effets indésirables des grades 3 et 4 chez respectivement 11 % et moins de 2 % des patients. Une encéphalopathie, un œdème cérébral, une crise épileptique et un accident vasculaire cérébral de grade 4 ont été signalés chez un seul patient chacun. Les effets indésirables de grade 3 comprenaient délire (1 %), étourdissements (1 %), modification de l'état mental (1 %), trouble de la démarche (1 %), paresthésie (1 %) et syncope (1 %). La majorité (80 %) des effets indésirables neurologiques sont survenus dans les trois premiers mois de traitement (fourchette de 0 jour à 35,5 mois). On a interrompu le traitement ou augmenté ou réduit la dose en raison d'effets toxiques neurologiques d'un grade quelconque chez 11 % des patients, la plupart du temps en raison d'étourdissements (2 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Effets indésirables neurologiques/psychiatriques](#)).

Il faut envisager d'interrompre ou d'abandonner en permanence le traitement par VITRAKVI ou d'en réduire la dose, selon la gravité et la persistance des symptômes.

Santé sexuelle

Reproduction

Compte tenu du mode d'action et des données non cliniques, il pourrait y avoir un risque d'effets néfastes sur le fœtus quand le larotrectinib est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse avant d'amorcer le traitement par VITRAKVI.

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par VITRAKVI et au moins un mois après la prise de la dernière dose.

Il faut conseiller aux hommes en âge de procréer qui ont une partenaire en âge de procréer qui n'est pas enceinte d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par VITRAKVI et au moins un mois après la prise de la dernière dose.

Fertilité

On n'a pas de données cliniques sur l'effet de VITRAKVI sur la fertilité. On n'a pas mené d'études non cliniques sur les effets du larotrectinib sur la fertilité, mais on a observé des modifications des organes reproducteurs des femelles au cours d'études de toxicité chronique chez le rat. Une dose élevée a réduit la fertilité chez les jeunes rats (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas de données cliniques sur l'utilisation de VITRAKVI chez les femmes enceintes. Au cours d'études sur le développement embryofœtal, l'administration de larotrectinib à des rates et lapines gravides pendant l'organogenèse a produit des malformations à des doses ayant produit une exposition maternelle d'environ 9 fois (rates) et 0,6 fois (lapines) celle observée à la dose clinique de 100 mg deux fois par jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le larotrectinib traverse la barrière placentaire chez les animaux.

Compte tenu du mode d'action et des données non cliniques, il pourrait y avoir un risque d'effets néfastes sur le fœtus quand le larotrectinib est administré à une femme enceinte (voir [10.1 Mode d'action](#)). Il faut informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'y a pas de données sur le passage du larotrectinib dans le lait maternel ni sur les effets du larotrectinib sur les enfants nourris au sein ou sur la production de lait. Comme on ne sait pas si le larotrectinib pose un risque chez les nourrissons, il faut conseiller aux femmes qui allaitent de ne pas allaiter pendant le traitement par VITRAKVI et pendant une semaine après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Quatre-vingt-douze (33 %) des 279 patients qui ont reçu VITRAKVI étaient des enfants. Parmi ces 92 patients, 36 % avaient moins de deux ans (n = 33), 41 % avaient entre deux et moins de douze ans (n = 38) et 23 % avaient entre douze et moins de dix-huit ans (n = 21). La durée d'exposition médiane a été de 7,4 mois (fourchette de 0,36 à 38,6 mois). Les EIAT de grade de gravité 3 ou 4 qui ont été plus fréquents chez les enfants que chez les adultes ont été prise de poids (2 % vs 0 %) et neutropénie (9 % vs 0 %). On a abandonné le traitement par VITRAKVI chez deux enfants en raison d'un effet indésirable de grade 3 à type d'augmentation de l'ALT et de baisse du nombre de neutrophiles (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, chez les enfants d'un à trois mois, l'exposition au médicament était trois fois plus élevée que chez les adultes aux doses recommandées. La portée clinique de cette observation est inconnue (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 279 patients qui ont reçu VITRAKVI, 54 (19 %) avaient 65 ans et plus et 13 (5 %) avaient 75 ans et plus. Trop peu de patients de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur VITRAKVI pour qu'on puisse déterminer si la réponse au traitement est différente chez eux que chez les plus jeunes sujets (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Effets indésirables observés au cours des études cliniques – personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a évalué l'innocuité de VITRAKVI chez 279 patients. Il y a eu au moins un EIAT chez 99 % de l'ensemble des patients. Les EIAT les plus souvent signalés (≥ 20 %), en ordre de fréquence décroissante, ont été fatigue, toux, augmentation de l'AST, constipation, diarrhée, étourdissements, anémie, augmentation de l'AST, vomissements, nausées et pyrexie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %), indépendamment de l'imputabilité, ont été pneumonie, pyrexie, douleur abdominale, diarrhée et dyspnée.

Il y a eu des EIAT de grade 3 ou 4 chez 53 % des patients. Les EIAT de grade 4 ont été septicémie, baisse du nombre de neutrophiles, baisse du nombre de lymphocytes, augmentation de l'ALT, hyponatrémie et hypoglycémie (1 % dans chacun des cas). Les EIAT de grade 3 ont été anémie (9 %), prise de poids (4 %), hypophosphatémie (3 %), fatigue (3 %), augmentation de l'ALT (3 %), baisse du nombre de neutrophiles (6 %), dyspnée (3 %), baisse du nombre de lymphocytes (4 %), pneumonie (3 %) et hypokaliémie (3 %).

On a interrompu le traitement par VITRAKVI ou réduit la dose de VITRAKVI en raison d'un EIAT chez 41 % des patients. Les EIAT qui ont le plus souvent (≥ 3 %) mené à une modification de la dose ont été augmentation de l'ALT (5 %), augmentation de l'AST (5 %) et baisse du nombre de neutrophiles (4 %). La majorité des effets indésirables ayant entraîné une modification de la dose sont survenus au cours des trois premiers mois de traitement.

On a abandonné en permanence le traitement par VITRAKVI en raison d'EIAT chez 9 % des patients. Les EIAT ayant entraîné l'abandon du traitement par VITRAKVI et survenus chez plus d'un patient ont été déshydratation, progression d'un néoplasme malin, augmentation de l'ALT et augmentation de l'AST.

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 études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

On a évalué l'innocuité de VITRAKVI auprès de 279 patients (population visée par l'analyse de l'innocuité globale) qui ont reçu au moins une dose de VITRAKVI au cours d'un essai de détermination posologique mené auprès d'adultes (étude n° 1 [LOXO-TRK-14001, n = 75]), d'un essai à une seule branche (étude n° 2 [NAVIGATE, n = 116]) et d'un essai mené auprès d'enfants (étude n° 3 [SCOUT, n = 88]). La durée médiane du traitement a été de 6,8 mois (fourchette de 0,03 à 51,6 mois). Cent cinquante (54 %) et 83 (30 %) patients ont été exposés à VITRAKVI pendant respectivement au moins six mois et au moins un an. Il y avait une tumeur solide non résécable ou métastatique chez la majorité des patients : la maladie était métastatique ou localement avancée au moment de l'inscription à l'étude chez respectivement 72 et 18 % des patients.

L'âge médian de l'ensemble des patients était de 46 ans (fourchette de 0,1 à 84 ans) et 33 % des patients étaient des enfants. Quarante-huit pour cent des patients étaient de sexe masculin et 74 % étaient des Blancs.

Chez la majorité (86 %) des adultes (18 ans et plus), on a amorcé le traitement par une dose de VITRAKVI de 100 mg deux fois par jour. Chez les enfants, on a évalué trois doses et 85 % des

sujets ont reçu une dose initiale de 100 mg/m² (jusqu'à concurrence de 100 mg) deux fois par jour. La dose a été d'entre 50 mg par jour et 200 mg deux fois par jour chez les adultes et d'entre 9,6 et 120 mg/m² deux fois par jour chez les enfants.

Tableau 3 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par VITRAKVI (analyse des données réunies)

Classe de systèmes d'organes ^a	VITRAKVI n = 279	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles généraux et du point d'administration		
Fatigue	92 (33)	7 (3)
Pyrexie	65 (23)	5 (2)
Œdème périphérique	44 (16)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	73 (26)	3 (1)
Maux de tête	42 (15)	1 (< 1)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	69 (25)	2 (1)
Vomissements	71 (25)	2 (1)
Constipation	76 (27)	1 (< 1)
Diarrhée	73 (26)	4 (1)
Douleur abdominale	38 (14)	5 (2)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	45 (16)	2 (1)
Myalgie	48 (17)	3 (1)
Faiblesse musculaire	28 (10)	2 (1)
Douleur dorsale	35 (13)	2 (1)
Douleur des membres	38 (14)	2 (1)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie	71 (25)	26 (9)
Baisse du nombre de neutrophiles	37 (13)	19 (7)
Baisse du nombre de lymphocytes	36 (13)	12 (4)
Baisse du nombre de leucocytes	31 (11)	1 (< 1)
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	79 (28)	9 (3)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	71 (25)	7 (3)
Prise de poids	40 (14)	10 (4)
Augmentation de la créatininémie	28 (10)	2 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Réduction de l'appétit	34 (12)	4 (1)
Hypoalbuminémie	28 (10)	2 (1)

Classe de systèmes d'organes ^a	VITRAKVI n = 279	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	83 (30)	1 (< 1)
Dyspnée	47 (17)	7 (3)
Congestion nasale	32 (11)	0 (0)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	36 (13)	0 (0)
Infection des voies urinaires	32 (11)	4 (1)

a Les termes employés sont basés sur ceux de la version 22.0 du dictionnaire anglais MedDRA et les grades correspondent à la version 4.03 de l'échelle CTCAE.

Autres renseignements sur certains effets indésirables

Effets indésirables neurologiques/psychiatriques

Selon la base de données sur l'innocuité globale (n = 279), il y a eu des EIAT neurologiques/psychiatriques d'un grade quelconque chez 63 % des patients. Les effets indésirables neurologiques/psychiatriques survenus chez plus de 5 % des patients ont été étourdissements (26 %), maux de tête (15 %), troubles de l'humeur (14 %), déficit cognitif (11 %), troubles du sommeil (10 %), trouble de la démarche (6 %), paresthésie (6 %), dysgueusie (6 %) et neuropathie sensorielle périphérique (5 %). Les troubles de l'humeur comprennent les effets indésirables suivants : anxiété (5 %), dépression (4 %), agitation (3 %), irritabilité (3 %), humeur dépressive (< 1 %) et humeur euphorique (< 1 %). Le déficit cognitif comprend les effets indésirables suivants : trouble de la mémoire (4 %), état confusionnel (3 %), trouble de l'attention (3 %), délire (2 %), trouble cognitif (1 %), aphasie (1 %), hallucinations (2 %), modification de l'état mental (1 %), amnésie (< 1 %) et déficit mental (< 1 %). Les troubles du sommeil comprennent les effets indésirables suivants : insomnie (7 %), somnolence (3 %) et troubles du sommeil (< 1 %). Des effets indésirables neurologiques ou psychiatriques des grades 3 et 4 ont été signalés chez respectivement 11 % et moins de 2 % des patients. Les effets indésirables ont entraîné une interruption du traitement ou une réduction de la dose chez 30 patients (11 %).

Augmentation des transaminases

Selon la base de données sur l'innocuité globale (n = 279), il y a eu des EIAT à type d'augmentations de l'ALT chez 28 % des patients et à type d'augmentations de l'AST chez 25 % des patients. Les plus graves augmentations des transaminases ont été une augmentation de l'ALT de grade 4 chez deux patients (1 %), une augmentation de l'AST de grade 4 chez un patient (< 1 %), une augmentation de l'ALT de grade 3 chez sept patients (3 %) et une augmentation de l'AST de grade 3 chez six patients (2 %). L'incidence des augmentations des transaminases a été plus élevée chez les enfants que chez les adultes (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

Il y a eu des augmentations de l'ALT et de l'AST ayant entraîné l'interruption du traitement à l'étude ou des modifications de la dose chez respectivement 14 patients (5 %) et 13 patients (5 %). Les augmentations des transaminases ont entraîné l'abandon permanent du traitement par VITRAKVI chez 2 % des patients.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques – personnes âgées

Parmi les 279 patients de la population visée par l'analyse de l'innocuité globale qui ont reçu VITRAKVI, 54 (19 %) avaient 65 ans et plus et 13 (5 %) avaient 75 ans et plus. Le profil d'innocuité chez les patients âgés (≥ 65 ans) a en général correspondu à celui observé chez les adultes de moins de 65 ans. Les EIAT qui ont été plus fréquents chez les patients de 65 ans et plus ont été fatigue, anémie, étourdissements, chute, trouble de la démarche et hyponatrémie.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Parmi les 279 patients traités par VITRAKVI, 92 (33 %) étaient des enfants, soit 33 ayant jusqu'à 23 mois, 38 ayant entre 2 et 11 ans et 21 ayant entre 12 et moins de 18 ans. Le profil d'innocuité chez les enfants correspondait en général à celui observé chez les adultes pour ce qui est des types d'effets indésirables signalés. La majorité des effets indésirables étaient de grade de gravité 1 ou 2 et ont disparu sans qu'il soit nécessaire de modifier la dose de VITRAKVI ou d'abandonner le traitement par VITRAKVI. Les EIAT qui ont été plus fréquents chez les enfants que chez les adultes (différence d'au moins 10 %), indépendamment de l'imputabilité, ont été vomissements (42 vs 17 % chez les adultes), augmentations des transaminases (ALT : 37 % vs 24 %; AST : 32 % vs 22 %), baisse du nombre de neutrophiles (29 % vs 5 %), diarrhée (34 % vs 22 %), pyrexie (43 % vs 13 %), baisse du nombre de plaquettes (13 % vs 3 %), infection des voies respiratoires supérieures (23 % vs 8 %), baisse du nombre de leucocytes (20 % vs 7 %), nasopharyngite (16 % vs 6 %), otite moyenne (13 % vs 1 %) et rhinite (14 % vs 1 %). Les EIAT signalés chez les enfants de jusqu'à 23 mois ($n = 33$), et plus souvent chez eux que dans les autres sous-groupes d'enfants, ont été vomissements ($n = 19$), toux ($n = 15$), diarrhée ($n = 19$), pyrexie ($n = 26$), augmentation de l'ALT ($n = 15$), baisse du nombre de neutrophiles ($n = 15$) et anémie ($n = 10$).

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

Le [Tableau 4](#) présente les anomalies des constantes biologiques ayant une portée clinique.

Tableau 4 : Anomalies des constantes biologiques ayant une portée clinique selon les analyses de laboratoire

Paramètre de laboratoire* (classe de systèmes d'organes/terme privilégié)	Ensemble de la population visée par l'analyse de l'innocuité $n = 279$, n (%)		
	Grade 3	Grade 4	Tous les grades**
Investigations			
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST)	10 (4)	2 (1)	178 (64)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT)	9 (3)	3 (< 1)	176 (63)
Hypoalbuminémie	7 (3)	0	154 (55)
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	7 (3)	0	142 (51)
Troubles du sang et du système lymphatique			
Baisse du taux d'hémoglobine	28 (10)	0	216 (77)

Paramètre de laboratoire* (classe de systèmes d'organes/terme privilégié)	Ensemble de la population visée par l'analyse de l'innocuité n = 279, n (%)		
	Grade 3	Grade 4	Tous les grades**
Baisse du nombre de neutrophiles	21 (8)	6 (2)	93 (33)
Baisse du nombre de leucocytes	5 (2)	1 (< 1)	109 (39)

* Comprend des anomalies des constantes biologiques qui avaient été signalées comme étant des effets indésirables liés au traitement chez au moins 5 % des patients. Les données sont fondées sur le grade de toxicité maximal signalé au cours de l'étude, y compris chez les patients dont le grade n'avait pas changé par rapport au départ.

** Version 4.03 de l'échelle CTCAE du NCI

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le larotrectinib est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A, de la glycoprotéine P (gp-P) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de VITRAKVI et d'inhibiteurs puissants du CYP3A ou d'inhibiteurs de la gp-P et de la BCRP pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de larotrectinib.

L'administration de VITRAKVI avec d'inducteurs puissants du CYP3A et de la gp-P pourrait réduire les concentrations plasmatiques de larotrectinib.

In vitro, le larotrectinib n'est pas un substrat des protéines de transport OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

Selon des études *in vitro*, le larotrectinib n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, le larotrectinib est un inhibiteur irréversible dépendant du métabolisme des CYP3A4/5 (qui contribue à une faible inhibition clinique) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib induit le CYP2B6, mais pas le CYP1A2.

Selon des études *in vitro*, à des concentrations cliniquement pertinentes, le larotrectinib n'inhibe pas les protéines de transport BCRP, gp-P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 et MATE2-K.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Effets des inhibiteurs du CYP3A, de la gp-P et de la BCRP sur le larotrectinib			
Itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A et inhibiteur de la P-gp et de la BCRP)	EC	L'administration concomitante d'une seule dose de 100 mg de VITRAKVI avec l'itraconazole a multiplié par 2,8 la C_{max} et par 4,3 l'ASC du larotrectinib.	Il faut éviter d'administrer des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. l'atazanavir, la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, le voriconazole, le pamplemousse ou le jus de pamplemousse) avec VITRAKVI. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, il faut réduire de 50 % la dose de VITRAKVI. Une fois qu'on a cessé d'administrer l'inhibiteur du CYP3A4 depuis trois à cinq demi-vies d'élimination, il faut recommencer à administrer la dose de VITRAKVI que le patient prenait avant de commencer à prendre cet inhibiteur.
Effets d'un inducteur du CYP3A et de la gp-P sur le larotrectinib			
Rifampicine (inducteur puissant du CYP3A et de la gp-P)	EC	L'administration concomitante d'une seule dose de 100 mg de VITRAKVI avec de multiples doses de rifampicine a réduit de 71 % la C_{max} et de 81 % l'ASC du larotrectinib.	Il faut éviter d'administrer des inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine ou la rifampicine) avec VITRAKVI. Si l'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, il faut doubler la dose de VITRAKVI. Une fois qu'on a cessé d'administrer l'inducteur du CYP3A4 depuis trois à cinq demi-vies d'élimination, il faut recommencer à administrer la dose de VITRAKVI que le patient prenait avant de commencer à prendre cet inducteur.

Médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Effets du larotrectinib sur les substrats du CYP3A			
Midazolam (substrat sensible du CYP3A)	EC	L'administration concomitante de VITRAKVI (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours) a multiplié par 1,7 la C _{max} et l'ASC du midazolam par rapport au midazolam administré seul.	Il faut faire preuve de prudence quand on administre des substrats du CYP3A dont la marge thérapeutique est étroite (p. ex. fentanyl, cyclosporine, dihydroergotamine, pimozide, quinidine, sirolimus ou tacrolimus) chez les patients traités par VITRAKVI. S'il est nécessaire d'utiliser un substrat du CYP3A dont la marge thérapeutique est étroite chez des patients traités par VITRAKVI, il faut surveiller les patients, car les effets indésirables pourraient être exacerbés; on peut envisager de modifier la dose des substrats du CYP3A.

Légende : EC = étude clinique

Effets d'autres médicaments sur le larotrectinib

Inhibiteurs de la gp-P et de la BCRP

Selon des données cliniques obtenues chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante d'une seule dose de 100 mg de VITRAKVI avec une seule dose de rifampicine (un inhibiteur de la gp-P et de la BCRP) multiplie par 1,8 la C_{max} et par 1,7 l'ASC du larotrectinib.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

La solubilité du larotrectinib est dépendante du pH. Les études *in vitro* montrent que dans des volumes liquides pertinents pour le tractus digestif, le larotrectinib est, à la dose recommandée, totalement soluble sur toute la gamme de pH du tractus digestif. Les médicaments qui modifient le pH sont donc peu susceptibles d'avoir un effet sur le larotrectinib.

9.5 Interactions médicament-aliment

Le larotrectinib peut être administré avec des aliments ou non (voir [10.3 Pharmacocinétique : Absorption](#)). Le pamplemousse et le jus de pamplemousse sont à proscrire, car ils peuvent aussi faire augmenter les concentrations plasmatiques de larotrectinib.

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

Hypericum perforatum (un inducteur du CYP3A4), aussi appelé millepertuis commun, est à éviter, car il peut réduire les concentrations plasmatiques de larotrectinib.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le larotrectinib est un inhibiteur de kinases TRK (récepteur de la tropomyosine kinase) très sélectif, puissant, compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP) et biodisponible par voie orale. Il cible est la famille des protéines TRK, soit la TRKA, la TRKB et la TRKC, qui sont respectivement codées par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Le larotrectinib a une activité minimale sur les kinases hors cible étudiées.

Des événements de fusion génique respectant le cadre de lecture qui résultent des réarrangements chromosomiques dans les gènes humains *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* entraînent la formation de protéines de fusion TRK oncogènes. Ces nouvelles protéines chimériques oncogènes résultantes sont exprimées de façon aberrante et entraînent une activité kinase constitutive qui active par la suite les voies de signalisation cellulaires en aval intervenant dans la prolifération et la survie cellulaires, ce qui aboutit au cancer avec fusions TRK.

On a montré que le larotrectinib produisait une puissante inhibition des protéines TRK et une inhibition de la prolifération des lignées cellulaires présentant des fusions du gène *NTRK* qui sont toutes deux dépendantes de la concentration. Dans des modèles murins de xénotransgreffe de cancer avec fusions TRK, le traitement par le larotrectinib a produit une inhibition significative de la croissance tumorale.

Le larotrectinib a eu une activité minimale dans les lignées cellulaires porteuses de mutations ponctuelles dans le domaine kinase de TRKA, y compris la mutation de résistance acquise G595R observée en clinique. Les mutations ponctuelles du domaine kinase de TRKC associées à une résistance acquise au larotrectinib observée en clinique sont G623R, G696A, et F617L.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

On a examiné les effets potentiels du larotrectinib sur l'intervalle QT par la modélisation concentration-effet des données sur l'intervalle QTc. On a construit le modèle à partir d'un seul ensemble de données portant sur 36 adultes en bonne santé recevant des doses uniques allant de 100 à 900 mg (n = 6 par groupe traité par le larotrectinib). Selon le modèle, à la C_{max}, le larotrectinib n'a pas produit d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QT.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du larotrectinib à l'état d'équilibre chez des adultes atteints de cancer^a

	C _{max}	t _{max}	t _½	ASC ₀₋₂₄	Cl	Vd
100 mg 2 f.p.j. Moyenne^b	914 ± 445 ng/mL	1,14 ± 1,46 h	2,99 ± 1,52 h	5 410 ± 3 813 ng*h/mL	57,33 ± 39,87 L/h	241,7 ± 217,92 L

Abréviations : ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale du médicament; Cl = clairance; t_½ = demi-vie terminale; t_{max} = délai d'atteinte de la C_{max}; Vd = volume de distribution

^a état d'équilibre atteint en 8 jours

^b moyenne arithmétique à l'état d'équilibre

Absorption

VITRAKVI est présenté sous forme de capsule et de solution buvable. Chez des adultes en bonne santé, l'ASC du larotrectinib administré sous forme de solution buvable a été semblable à l'ASC de la capsule; la C_{max} a été 36 % plus élevée avec la solution buvable.

La biodisponibilité absolue moyenne du larotrectinib a été de 34 % (fourchette de 32 % à 37 %) après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg.

Avec la capsule, la C_{max} et l'ASC ont été proportionnelles à la dose chez des adultes en bonne santé jusqu'à la dose de 400 mg et légèrement plus que proportionnelles à la dose aux doses de 600 à 900 mg. Le taux d'accumulation systémique est de 1,6 à l'état d'équilibre.

Effet des aliments

Chez des sujets en bonne santé, l'administration de VITRAKVI après un repas riche en graisses et en calories a réduit la C_{max} du larotrectinib d'environ 35 % et n'a pas eu d'effet sur l'ASC par rapport à l'administration de VITRAKVI après un jeûne d'une nuit.

Distribution

La liaison du larotrectinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* a été d'environ 70 % et a été indépendante de la concentration du médicament. Le rapport entre les concentrations sanguine et plasmatique a été d'environ 0,9.

Métabolisme

Le larotrectinib est surtout métabolisé par les CYP3A4/5 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 100 mg de larotrectinib radiomarqué à des adultes en bonne santé, les principales composantes radioactives circulantes du médicament dans le plasma étaient le larotrectinib sous forme inchangée (19 %) et le larotrectinib O-glucuronidé formé par suite de la perte du fragment hydroxypyrrolidine urée (26 %).

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg de larotrectinib radiomarqué sous forme de solution buvable à des adultes en bonne santé, respectivement 58 % (5 % sous forme inchangée) et 39 % (20 % sous forme inchangée) de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces et dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, à la dose recommandée de 100 mg/m², sans dépasser 100 mg deux fois par jour, l'exposition (C_{max} et ASC) chez les enfants (de 1 mois à < 3 mois) a été trois fois plus grande que chez les adultes (≥ 18 ans) recevant la dose de 100 mg deux fois par jour. À la dose recommandée, chez les enfants (≥ 3 mois à < 12 ans), la C_{max} a été plus élevée que chez les adultes, mais l'ASC a été semblable à celle observée chez les adultes. Chez les enfants de plus de 12 ans, la dose recommandée est susceptible de produire une C_{max} et une ASC semblables à celles observées chez les adultes.

Personnes âgées

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, chez les patients de plus de 65 ans, la C_{max} et l'ASC ont été semblables à celles observées chez les patients plus jeunes (< 65 ans).

Sexe

Le sexe n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition systémique au larotrectinib selon les analyses pharmacocinétiques de population.

Origine ethnique

La race n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition systémique au larotrectinib selon les analyses pharmacocinétiques de population. Les Blancs représentaient 72 % de la population analysée.

Insuffisance hépatique

On a mené une étude pharmacocinétique auprès de sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) et de témoins adultes en bonne santé ayant une fonction hépatique normale qui étaient appariés en fonction de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, l'ASC_{0-inf} a respectivement été 1,3, 2 et 3,2 fois plus élevée que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale et il y a eu une légère augmentation de la C_{max} , celle-ci ayant respectivement été 1,1, 1,1 et 1,5 fois plus élevée. Il faut réduire la dose initiale de VITRAKVI de 50 % en présence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

On a mené une étude pharmacocinétique auprès de sujets dialysés présentant une insuffisance rénale terminale et de témoins adultes en bonne santé ayant une fonction rénale normale qui étaient appariés en fonction de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. La C_{max} et l'ASC_{0-inf} du larotrectinib ont respectivement été 1,25 et 1,46 fois plus élevées chez les insuffisants rénaux que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale.

Poids corporel

Le poids corporel (de 5,0 à 179,4 kg) n'a pas eu d'effet significatif sur l'ASC du larotrectinib selon les analyses pharmacocinétiques de population. L'ASC moyenne du larotrectinib peut être plus grande chez les enfants qui pèsent moins de 5,0 kg (voir [10.3 Pharmacocinétique : Populations particulières et états pathologiques](#) : [Enfants](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Capsules

Conserver les capsules à température ambiante, entre 15 et 30°C.

Solution buvable

Conserver la solution au réfrigérateur, entre 2 et 8°C. Ne pas congeler.

Jeter la solution 30 jours après ouverture.

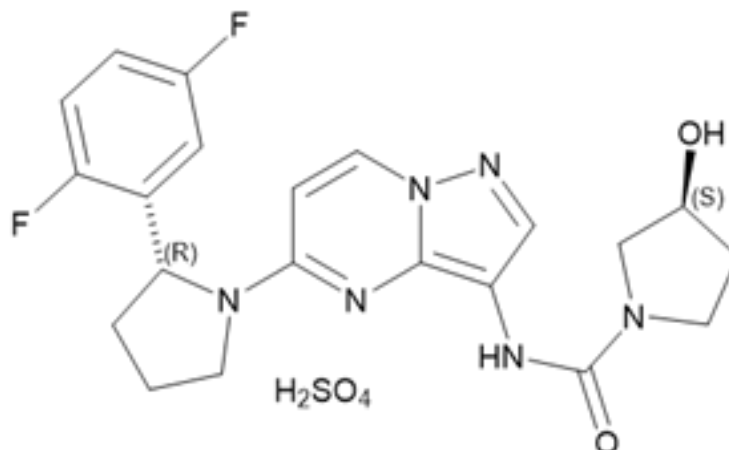
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	sulfate de larotrectinib
Nom chimique :	sulfate de (3S)-N-{5-[(2R)-2-(2,5-Difluorophényl)-1-pyrrolidiny]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxamide
Formule et masse moléculaires :	C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₆ O ₆ S 526,51 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le larotrectinib est un sel de sulfate cristallin. C'est un solide qui va du blanc cassé au jaune et au jaune rosâtre. La solubilité du sulfate de larotrectinib est dépendante du pH, étant de plus de 10 mg/mL à un pH < 1,5, d'environ 2 à 3 mg/mL à un pH de 2,5 et d'environ 1 mg/mL à un pH > 3,5. Le sulfate de larotrectinib n'a été observé que sous la forme d'un polymorphe unique.

AC-C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques

L'analyse des données réunies sur l'efficacité de VITRAKVI pour le traitement des adultes et des enfants présentant des tumeurs solides non résécables ou métastatiques qui présentent une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) a porté sur des patients souffrant de cancer avancé qui participent aux trois études cliniques multicentriques, ouvertes et à une seule branche en cours ci-dessous (voir [Tableau 7](#)).

- 1) Étude de détermination posologique de phase I menée auprès d'adultes (étude n° 1 [LOXO-TRK-14001, n = 13])

- 2) Étude de phase II de type panier menée auprès d'adultes et d'enfants (étude n° 2 [NAVIGATE, n = 98])
- 3) Étude de détermination posologique de phases I/II sur l'efficacité et l'innocuité menée auprès d'enfants (étude n° 3 [SCOUT, n = 53]).

La participation à l'étude n° 1 et à la phase I de l'étude n° 3 n'était pas limitée aux patients porteurs d'une fusion documentée du gène *NTRK*, mais les patients chez qui une telle fusion avait été cernée de façon prospective ont été inclus dans l'analyse des données réunies sur l'efficacité. Les patients inscrits à l'étude n° 2 devaient souffrir de cancer avec fusion TRK (récepteur de la tropomyosine kinase). Chez tous les patients, la maladie devait avoir progressé après le traitement systémique, si un tel traitement était disponible, ou une chirurgie associée à une morbidité importante aurait été nécessaire. Le protocole a été modifié pour exclure les sujets des études n° 2 et 3 dont la maladie avait antérieurement progressé pendant le traitement par un inhibiteur de kinases approuvé ou expérimental ayant une activité anti-TRK.

L'évaluation de l'efficacité est fondée sur une analyse de 164 patients constituant un ensemble d'analyse primaire élargi (EAPE). L'EAPE est composé des 55 premiers patients porteurs de tumeurs solides présentant une fusion du gène *NTRK* qui avaient été inscrits aux trois études cliniques (ensemble d'analyse primaire [EAP]) et d'autres patients qui avaient amorcé le traitement par la suite et étaient suivis depuis au moins 6 mois à la date butoir du 15 juillet 2019. Les patients de l'EAPE devaient être porteurs d'une fusion du gène *NTRK* documentée selon les tests locaux, présenter une tumeur primitive autre que du système nerveux central (SNC) avec au moins une lésion mesurable au départ selon l'évaluation par l'investigateur fondée sur la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) et avoir reçu au moins une dose de VITRAKVI.

Les fusions du gène *NTRK* ont été mises en évidence de façon prospective par des laboratoires locaux agréés, surtout par séquençage de nouvelle génération (*next-generation sequencing*, ou NGS), dans certains cas par hybridation par fluorescence *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, ou FISH) et, dans un cas, par réaction en chaîne de la polymérase-transcriptase inverse (RT-PCR).

La majorité des adultes ont reçu une dose initiale de VITRAKVI de 100 mg par voie orale deux fois par jour et la majorité des enfants ont reçu VITRAKVI à raison de 100 mg/m², sans dépasser 100 mg par voie orale deux fois par jour, jusqu'à ce que la toxicité soit inacceptable ou que la maladie progresse.

Tableau 7 : Résumé des études cliniques auxquelles ont participé les patients constituant l'ensemble d'analyse des données réunies sur l'efficacité (EAPE)

Étude	Plan de l'étude de population de patients	Schéma posologique	Nbre de patients de l'EAPE n = 164 (n)	Âge médian des patients de l'EAPE (fourchette)	Sexe des patients de l'EAPE (femmes/hommes)	Type de tumeur chez les patients de l'EAPE
Étude n° 1 (LOXO-TRK-14001)	<ul style="list-style-type: none"> • Étude de phase I ouverte, à dose croissante et avec expansion; les sujets de l'étude d'expansion devaient présenter une tumeur présentant une fusion du gène <i>NTRK</i> • Adultes (≥ 18 ans) porteurs de tumeurs solides avancées 	Doses de jusqu'à 200 mg une ou deux fois par jour	13	55,0 ans (28,0 à 88,0 ans)	6/7	Glandes salivaires (n = 3) TSGI ^a (n = 2) Poumon (n = 1) Sarcome des tissus mous (n = 2) Glande thyroïde (n = 4) Cancer primitif inconnu (n = 1)

Étude	Plan de l'étude de population de patients	Schéma posologique	N ^{bre} de patients de l'EAPE n = 164 (n)	Âge médian des patients de l'EAPE (fourchette)	Sexe des patients de l'EAPE (femmes/hommes)	Type de tumeur chez les patients de l'EAPE
Étude n° 2 (NAVIGATE)	<ul style="list-style-type: none"> Étude multinationale de phase II ouverte et de type panier Adultes et enfants (≥ 12 ans) porteurs de tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène <i>NTRK</i> 	100 mg deux fois par jour	98	55,0 ans (6,0 à 84,0 ans)	52/46	Glandes salivaires (n = 18) Sarcome des tissus mous (n = 16) Tumeur colorectale (n = 8) Glande thyroïde (n = 23) ^b Mélanome (n = 6) ^b Poumon (n = 12) TSGI ^a (n = 2) Cholangio - carcinome (n = 2) Pancréas (n = 2) Sein, non sécrétoire (n = 3) ^b Sein, sécrétoire (n = 2) Autres (n = 4) ^c
Étude n° 3 (SCOUT)	<ul style="list-style-type: none"> Étude multinationale de phases I/II ouverte, à dose croissante et avec expansion; les sujets de l'étude d'expansion de phase II devaient présenter une tumeur solide avancée présentant une fusion du gène <i>NTRK</i> Sujets de 1 mois à 21 ans 	Dose équivalent à la dose chez l'adulte de 100 ou 150 mg deux fois par jour, puis 100 mg/m ² deux fois par jour (jusqu'à concurrence de 100 mg deux fois par jour)	53	1,25 ans (0,05 à 19,92 ans)	26/27	Fibrosarcome infantile (n = 32) Sarcome des tissus mous (n = 18) Ostéosarcome (n = 1) Néphrome mésoblastique congénital (n = 1) Mélanome (n = 1)

^a TSGI = Tumeur stromale gastro-intestinale

^b Métastases cérébrales observées chez 5 patients atteints de CPNPC, 1 patient atteint de CPPC, 4 patients atteints de cancer de la thyroïde, 2 patients atteints de mélanome et 1 patiente atteinte de cancer non sécrétoire du sein (étude n° 2 : NAVIGATE)

^c Les autres types de tumeurs étaient les suivants : tumeur de l'appendice (n = 1), sarcome osseux (n = 1), tumeur hépatique (carcinome hépatocellulaire) (n = 1) et tumeur de la prostate (n = 1)

Pour l'analyse des données réunies sur l'efficacité, le paramètre primaire était le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR) était un paramètre secondaire. Les deux paramètres ont été déterminés à l'insu par un comité d'examen indépendant (CEI) au moyen de la version 1.1 des critères RECIST. Un autre des paramètres d'efficacité secondaires évalués était le délai de réponse. On a déterminé au préalable qu'une limite inférieure de 30 % pour le TRG, considérée comme cliniquement pertinente, était statistiquement significative pour la réponse. Le TRG correspondait à la proportion des patients chez qui la meilleure réponse globale était une réponse complète (RC) confirmée ou une réponse partielle (RP) confirmée.

Les caractéristiques initiales des 164 patients réunis porteurs de tumeurs solides présentant une fusion du gène *NTRK* étaient comme suit : âge médian de 42 ans (fourchette de 0,1 à 84 ans); 34 % de patients de moins de 18 ans, 66 % de patients de 18 ans et plus et 21 % de patients de plus de 65 ans; 77 % de Blancs et 49 % de patients de sexe masculin; et indice de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1 chez 86 % des patients, de 2 chez 12 % des patients et de 3 chez 2 % des patients. Soixante-quatorze pour cent des patients souffraient de cancer métastatique et 26 % souffraient de cancer localement avancé non résécable. Le délai médian depuis le diagnostic était de 1,7 an (fourchette de 0,02 à 31,5 ans). Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients avaient déjà reçu un traitement contre le cancer, soit chirurgie, radiothérapie ou traitement systémique. Parmi ces patients, 77 % avaient déjà reçu un traitement systémique, la médiane étant d'un traitement antérieur (fourchette de 0 à 10). Vingt-sept pour cent de tous les patients avaient déjà reçu au moins trois traitements systémiques et 51 % de tous les patients avaient déjà reçu un ou deux traitements systémiques. Vingt-deux pour cent de tous les patients n'avaient jamais reçu de traitement systémique.

Les tumeurs les plus fréquentes étaient le sarcome des tissus mous (22 %), le fibrosarcome infantile (20 %), le cancer de la glande thyroïde (16 %), la tumeur des glandes salivaires (13 %) et le cancer du poumon (8 %). Le NGS, la FISH et le RT-PCR ont mis en évidence des fusions du gène *NTRK* chez 92,3 %, 6,4 % et 1,3 % des patients, respectivement. Il y avait des fusions du gène *NTRK1* chez 41 % des patients, du gène *NTRK2* chez 2 % des patients et du gène *NTRK3* chez 56 % des patients, ainsi que 32 partenaires de fusion en amont uniques. Chez neuf patients (5 %) souffrant de fibrosarcome infantile et présentant une translocation ETV6 documentée mise en évidence par la FISH, on a déduit qu'une fusion du gène *NTRK3* était présente.

Résultats des études

Chez les patients de l'EAPE (n = 164), pour une durée médiane de suivi de 15,7 mois, le taux de réponse globale (TRG) a été de 73 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 65 à 79). Il y a eu une RC chez 31 patients (19 %), une RC chirurgicale chez 8 patients (5 %) et une RP chez 80 patients (49 %). Soixante-seize pour cent des patients ayant répondu au traitement (90 patients sur 164) répondaient toujours au traitement et la durée de la réponse (DR) dépassait six mois chez 89 % d'entre eux; il n'était pas encore possible d'estimer la DR médiane. Le [Tableau 8](#) présente les données réunies sur l'efficacité pour les paramètres suivants : taux de réponse globale et meilleure réponse globale.

Tableau 8: Résultats relatifs à l'efficacité selon l'analyse des données réunies sur l'efficacité (EAPE) (meilleure réponse globale selon l'évaluation du CEI)

Paramètres d'efficacité	Analyse des données réunies (n = 164)
Taux de réponse globale (TRG) ^a , % (n) [IC de 95 %]	73 % (119) [65, 79]
Réponse complète (RC)	19 % (31)
Réponse complète pathologique ^b	5 % (8)
Réponse partielle (RP)	49 % (80)

CEI : comité d'examen indépendant

^a TRG selon la version 1.1 des critères RECIST

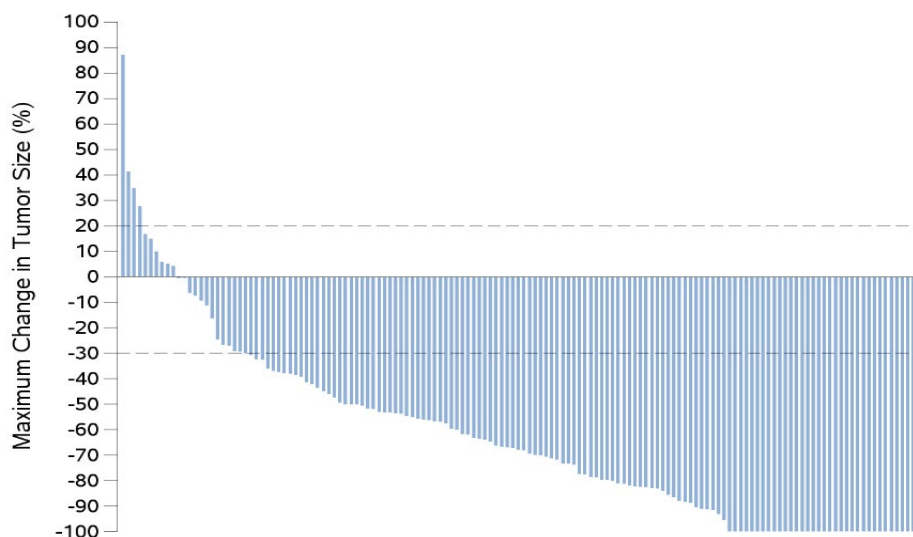
^b On a obtenu une réponse complète pathologique chez des patients traités par le larotrectinib qui avaient par la suite subi une résection chirurgicale et chez qui, selon l'évaluation pathologique postopératoire, il n'y avait pas de cellules tumorales viables et les marges étaient négatives. La meilleure réponse préopératoire chez ces patients a été reclassée comme une réponse complète pathologique selon la version 1.1 des critères RECIST.

Le délai de réponse médian a été de 1,8 mois (fourchette de 0,9 à 14,6 mois) et dans 81 % des cas, la réponse est survenue dans les deux premiers mois de traitement, ce qui coïncide avec le moment de la première évaluation. Le TRG a été de 63 % et 91 % dans la sous-population d'adultes (n = 109) et la sous-population d'enfants (n = 55), respectivement.

Selon une analyse actualisée, pour une durée médiane de suivi de 23,3 mois, la DR médiane chez les patients de l'EAPE (n = 164) était de 34,5 mois (IC de 95 % de 27,6 à 54,7).

La [Figure 1](#) est un graphique en cascades des changements individuels de la taille des lésions cibles.

Figure 1 : Pourcentage de changement maximal de la taille de la tumeur dans les lésions cibles selon la version 1.1 des critères RECIST chez chaque patient^a (évaluation du CEI)



CEI : comité d'examen indépendant

^a Patients de l'ensemble d'analyse des données réunies dont la maladie était mesurable selon le CEI et soumis à au moins une évaluation après le début de l'étude (n = 106)

Le [Tableau 9](#) et le [Tableau 10](#) présentent d'autres données relatives à l'efficacité, respectivement en fonction du type de tumeur et du partenaire de fusion du gène *NTRK*.

Tableau 9 : Résultats relatifs à l'efficacité en fonction du type de tumeur (évaluation du CEI) selon l'analyse des données réunies (EAPE)

Type de tumeur	n	TRG ^a (IC de 95 %)	Fourchette de la DR (mois)	Taux de réponse après 12 et 24 mois ^b
Globalement	164	73 (65, 79)	0,03+ à 50,6+	76, 67
Sarcome des tissus mous	36	81 (64, 92)	0,03+ à 50,6+	69, 69
Fibrosarcome infantile	32	97 (84, 100)	1,58+ à 28,55+	72, 63
Glande thyroïde	27	56 (35, 75)	3,65+ à 32,89+	93, 58
Glandes salivaires	21	86 (64, 97)	1,94+ à 44,68+	94, 87
Poumon	13	77 (46, 95)	3,65 à 36,83+	62, 62
Côlon	8	38 (9, 76)	5,42+ à 20,67+	50, NA
Mélanome	7	43 (10, 82)	1,87+ à 23,20+	50, NA
Sein	5	60 (15, 95)	5,59+ à 9,23+	NA, NA
TSGI	4	100 (40, 100)	9,46 à 31,05+	75, 38
Sarcome osseux	2	50 (1, 99)	9,49, 9,49 ^c	0, 0
Cholangiocarcinome	2	0 (NC)	ND	ND
Pancréas	2	0 (NC)	ND	ND
Appendice	1	0 (NC)	ND	ND
Cancer primitif inconnu	1	100 (3, 100)	7,39, 7,39 ^c	0, 0
Néphrome mésoblastique congénital	1	100 (3, 100)	20,83+ à 20,83+ ^c	100 %, NA
Foie	1	0 (NC)	ND	ND
Prostate	1	0 (NC)	ND	ND

CEI : comité d'examen indépendant; IC : intervalle de confiance; NA : non atteint; NC : non calculé; ND : disponible; TRG : taux de réponse globale; TSGI : tumeur stromale gastro-intestinale; + la réponse persiste

^a TRG selon la version 1.1 des critères RECIST

^b Estimé par la méthode de Kaplan-Meier

^c Un seul sujet

Tableau 10 : Résultats relatifs à l'efficacité en fonction du partenaire de fusion du gène NTRK selon l'analyse des données réunies sur l'efficacité (EAPE)

Partenaire de fusion du gène <i>NTRK</i>	n	TRG ^a (IC de 95 %)	Fourchette de la DR (mois)
Globalement	164	73 (65, 79)	0,03+ à 50,6+
ETV6- <i>NTRK3</i>	80	85 (75, 92)	0,03+ à 44,7+
ETV6- <i>NTRK3</i> (par déduction)	10	90 (55, 100)	1,6+ à 28,6+
TPM3- <i>NTRK1</i>	30	73 (54, 88)	1,05 à 27,5+
LMNA- <i>NTRK1</i>	13	62 (32, 86)	2,8+ à 50,6+
TPR- <i>NTRK1</i>	5	20 (1, 72)	8,2 ^b
EML4- <i>NTRK3</i>	4	25 (1, 81)	7,9 ^b
IRF2BP2- <i>NTRK1</i>	4	100 (40, 100)	3,7 à 36,8+
EPS15- <i>NTRK1</i>	2	100 (16,100)	9,3+ à 9,5
SQSTM1- <i>NTRK1</i>	2	100 (16, 100)	9,9 à 12,9+
SQSTM1- <i>NTRK3</i>	2	50 (1, 99)	17,4+
ARNT2- <i>NTRK3</i>	1	0 (NC)	ND
ATP1A4- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
CD74- <i>NTRK1</i>	1	100 (3, 100)	3,65 ^b
CLIP1- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
CTRC- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
DDR2- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
DIAPH1- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
GNAQ- <i>NTRK2</i>	1	0 (NC)	ND
GON4L- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
IQGAP1- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
MYO5A- <i>NTRK3</i>	1	100 (3, 100)	3,7 ^b
NFASC- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
PDE4DIP- <i>NTRK1</i>	1	100 (3, 100)	3,6+ ^b
PLEKHA6- <i>NTRK1</i>	1	0 (NC)	ND
PPL- <i>NTRK1</i>	1	100 (3, 100)	28,2+ ^b
RBPMS- <i>NTRK2</i>	1	100 (3, 100)	9,3+ ^b
SPECC1L- <i>NTRK3</i>	1	100 (3, 100)	19,1+ ^b
STRN- <i>NTRK2</i>	1	100 (3, 100)	5,6 ^b
TFG- <i>NTRK3</i>	1	100 (3, 100)	3,9+ ^b
TPM4- <i>NTRK3</i>	1	100 (3, 100)	25,6 ^b
TRAF2- <i>NTRK2</i>	1	0 (NC)	ND
TRIM63- <i>NTRK1</i>	1	100 (3, 100)	1,9+ ^b

NC : non calculé; ND : non disponible; + la réponse persiste

a TRG selon la version 1.1 des critères RECIST

b Un seul sujet

Patients porteurs d'une tumeur du SNC

Vingt-quatre patients porteurs d'une tumeur primitive du SNC et chez qui la maladie était mesurable au départ ont été inscrits à l'étude n°2 (NAVIGATE) et à l'étude n°3 (SCOUT). Les caractéristiques initiales des 24 patients porteurs de tumeurs primitives du SNC présentant une fusion du gène *NTRK* selon l'investigateur étaient comme suit : âge médian de 8 ans (fourchette de 1,3 à 79 ans); 20 patients de moins de 18 ans et 4 patients de 18 ans et plus; 19 Blancs; 11 patients de sexe masculin; et indice de performance ECOG de 0 ou 1 chez 22 patients et de 2 chez 1 patient. Tous les patients porteurs d'une tumeur du SNC avaient déjà reçu un traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie et/ou traitement systémique). Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs était de 1. Les réponses des tumeurs primitives du SNC ont été évaluées par l'investigateur au moyen des critères RANO (*Response Assessment in Neuro Oncology*) ou de la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Parmi les 24 patients porteurs d'une tumeur primitive du SNC, il y a eu une réponse confirmée chez cinq patients (21 %), une réponse complète chez deux patients (8 %) et une réponse partielle chez trois patients (12,5 %). Après un suivi médian de 10,1 mois, la durée médiane de la réponse était de 4,9 mois (1,7+ mois, 10,1+ mois). La maladie était en outre stable chez 17 patients (71 %) et progressive chez deux patients (8 %).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

On a mené des études sur la toxicité chronique de doses quotidiennes administrées par voie orale pendant jusqu'à 13 semaines chez des rats et des singes. On n'a observé des lésions cutanées limitant la dose que chez les rats et la morbidité et la mortalité ont surtout été attribuables à ces lésions. Chez les rats, on a observé de graves effets toxiques à des doses correspondant à l'ASC produite chez l'humain par la dose clinique recommandée. Les signes cliniques de toxicité gastro-intestinale, dont les vomissements, ont limité la dose chez les singes. Il n'y a pas eu de toxicité systémique pertinente chez les singes à des taux d'exposition correspondant à plus de dix fois l'ASC produite chez l'humain par la dose clinique recommandée.

L'augmentation du poids et de la consommation de nourriture et les taux élevés d'enzymes hépatiques (AST et/ou ALT) ont été d'autres observations pertinentes dans les deux espèces.

Génotoxicité et cancérogénicité

Le larotrectinib n'a pas d'effet mutagène selon des tests de mutation bactérienne inverse (tests de Ames) et des tests *in vitro* de mutagenèse sur cellules de mammifères. Le test du micronoyau *in vivo* chez la souris a donné un résultat négatif pour le larotrectinib.

On n'a pas mené d'études de cancérogénicité sur le larotrectinib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Reproduction

On n'a pas mené d'études sur les effets du larotrectinib sur la fertilité. Au cours d'études de 13 semaines sur l'administration de doses multiples, le larotrectinib a été sans effet sur la spermatogenèse des rats et sur l'histopathologie des organes reproducteurs mâles chez les rats et les singes à des doses correspondant à environ 7 fois (rats) et 10 fois (singes) l'ASC produite chez l'humain par la dose clinique recommandée.

Au cours d'une étude d'un mois sur des rates, on a observé une réduction du nombre de corps jaunes, une augmentation de l'incidence de l'anoestrus et une réduction du poids de l'utérus accompagnée d'une atrophie de l'utérus à des doses correspondant à environ huit fois l'ASC produite chez l'humain par la dose clinique recommandée; ces effets étaient réversibles. Au cours de l'étude de 13 semaines, il n'y a pas eu d'effets sur les organes reproducteurs chez les rats et les singes à des doses correspondant à environ 3 fois (rats) et 17 fois (singes) l'ASC produite chez l'humain par la dose clinique recommandée.

Développement

Au cours d'études sur le développement embryofœtal, l'administration de larotrectinib à des rates et lapines gravides pendant l'organogenèse a produit des malformations à des doses ayant produit une exposition maternelle d'environ 9 fois (rates) et 0,6 fois (lapines) celle observée à la dose clinique de 100 mg deux fois par jour. Le larotrectinib n'a pas été embryotoxique jusqu'aux doses maternotoxiques. Le larotrectinib traverse la barrière placentaire chez les deux espèces et peut être détecté dans les échantillons sanguins prélevés sur des fœtus après l'interruption de la gestation.

Toxicité chez les jeunes animaux

Au cours d'une étude de toxicité sur de jeunes rats, le larotrectinib a été administré deux fois par jour à des doses de 0,2, 2 et 7,5 mg/kg de sept à 27 jours après la naissance et à des doses de 0,6, 6 et 22,5 mg/kg de 28 à 70 jours après la naissance. La période d'administration du médicament était équivalente à la période allant de la naissance à l'âge adulte chez l'humain. La plus faible dose (0,2/0,6 mg/kg deux fois par jour), qui correspondait à 0,02 fois l'exposition clinique recommandée, a été considérée comme la dose sans effet néfaste observé (DSEO). Aux doses de 2/6 mg/kg ou plus deux fois par jour (0,5 fois l'exposition clinique recommandée), on a observé une augmentation de la mortalité, des effets neuronaux (incidence accrue des paupières partiellement fermées, réduction de la force de préhension des pattes arrières et évasement des pieds), une réduction de la croissance (réduction de la longueur du tibia et réduction de la prise de poids avec la réduction de la consommation de nourriture) et un retard du développement sexuel. Aux doses de 7,5/22,5 mg/kg deux fois par jour (3 fois l'exposition clinique recommandée), on a observé des signes liés au système nerveux central, dont petits mouvements rapides de la tête et tournage en rond, augmentation du temps d'évasion et du nombre d'erreurs au test de nage en labyrinthe quand le trajet original était inversé, lésions cutanées et gonflement de l'abdomen (chez les femelles). On a observé une réduction de la fertilité à trois fois l'exposition clinique recommandée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

VITRAKVI®

Capsules de larotrectinib

Solution buvable de larotrectinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre VITRAKVI et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il 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 VITRAKVI sont disponibles.

« Dans l'indication ci-dessous, VITRAKVI a été approuvé avec *conditions* (AC-C), ce qui veut dire qu'il a satisfait l'évaluation de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté de mener d'autres études pour confirmer que le médicament agit comme il se doit. Pour de plus amples renseignements, adressez-vous à votre médecin. »

Pourquoi utilise-t-on VITRAKVI?

VITRAKVI est indiqué chez les enfants et les adultes pour le traitement des tumeurs solides qui présentent une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine). La fusion du gène *NTRK* ne doit pas présenter de mutation de résistance. VITRAKVI peut traiter les cancers qui se sont propagés dans diverses parties du corps. Il peut aussi traiter les cas de cancers lorsque l'ablation pourrait entraîner de graves problèmes. VITRAKVI est destiné aux patients pour qui il n'y a pas d'autres options thérapeutiques.

Pour que le traitement par VITRAKVI soit avantageux, le patient doit être porteur d'une tumeur qui présente une fusion du gène *NTRK*. On peut le confirmer en effectuant un test avant d'amorcer le traitement par VITRAKVI.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement si un médicament permet de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce médicament doit avoir des effets prometteurs, être de grande qualité et être raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important au Canada ou être beaucoup plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant du médicament doit s'engager par écrit à indiquer clairement sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres essais pour confirmer que le médicament agit comme il se doit, à suivre activement la performance du médicament après sa commercialisation et à présenter ses constatations à Santé Canada.

Comment VITRAKVI agit-il?

Les cancers avec fusions TRK présentent toujours une modification du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine). L'altération de ce gène déclenche la production par l'organisme d'une protéine appelée « protéine de fusion TRK », laquelle peut entraîner la prolifération cellulaire non régulée et le développement du cancer.

VITRAKVI met fin à l'action des protéines de fusion TRK et pourrait ralentir ou faire cesser la croissance du cancer. Il pourrait aussi contribuer à réduire la taille du cancer.

Quels sont les ingrédients de VITRAKVI?

Ingrédient médicamenteux : larotrectinib (sous forme de sulfate de larotrectinib)

Capsules

Ingrédients non médicamenteux : bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, diméthicone, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque

Solution buvable

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, arôme naturel, citrate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium, eau purifiée, glycérol, hydroxypropyl betadex, parahydroxybenzoate de méthyle, propylène glycol, saccharose, sorbate de potassium, sorbitol.

VITRAKVI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 25 mg et 100 mg

Solution buvable : 20 mg/mL

N'utilisez pas VITRAKVI dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au larotrectinib ou à l'un des autres ingrédients du médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VITRAKVI, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- la maladie du foie.

Autres mises en garde

Ne prenez VITRAKVI que sous la surveillance d'un médecin qui sait comment utiliser les médicaments anticancéreux.

Femmes : Renseignements sur la grossesse et l'allaitement

Si vous êtes enceinte ou pourriez concevoir ou si vous allaitez, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant de prendre VITRAKVI.

- Vous ne devez pas concevoir pendant la prise de VITRAKVI. Il pourrait y avoir un risque d'effets néfastes ou de malformations congénitales chez le bébé.
- Avant de commencer à prendre VITRAKVI, votre médecin devrait confirmer par un test de grossesse que vous n'êtes pas enceinte.
- Utilisez un contraceptif efficace durant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière dose. Demandez à votre médecin quelle méthode de contraception vous convient le mieux.

Si vous concevez pendant le traitement par VITRAKVI ou au cours du mois suivant la prise de la dernière dose, vous devez en aviser votre médecin sans tarder.

On ne sait pas si VITRAKVI passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous prenez VITRAKVI ni pendant une semaine après la prise de la dernière dose.

Hommes : Évitez de concevoir un enfant pendant que VITRAKVI est présent dans votre organisme.

Évitez de concevoir un enfant en utilisant une méthode de contraception efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la prise de la dernière dose.

Conduite automobile et utilisation de machines

VITRAKVI peut causer des **réactions neurologiques ou psychiatriques**, telles que des étourdissements ou une sensation de fatigue. Il peut nuire à votre capacité de marcher et de penser clairement. Le cas échéant, ne prenez pas le volant, ne faites pas de bicyclette et n'utilisez pas de machines. Attendez de savoir comment vous réagissez à VITRAKVI avant d'effectuer des tâches qui exigent une attention particulière.

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.

Certains médicaments peuvent modifier la concentration de VITRAKVI dans l'organisme. VITRAKVI peut aussi modifier l'effet de certains médicaments. Les médicaments ci-dessous pourraient ne pas être les seuls qui pourraient interagir avec VITRAKVI.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VITRAKVI :

- itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole et clarithromycine – utilisés pour le traitement des infections fongiques et bactériennes
- atazanavir, nelfinavir, rifabutine, ritonavir et saquinavir – utilisés pour le traitement de l'infection à VIH
- phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital – utilisés pour le traitement des crises épileptiques
- millepertuis commun – herbe médicinale utilisée pour le traitement de la dépression
- rifampicine – utilisée pour le traitement des infections bactériennes

- cyclosporine, sirolimus et tacrolimus – utilisés pour la prévention du rejet d'organe après une transplantation
- quinidine – utilisée pour le traitement des anomalies du rythme cardiaque
- dihydroergotamine – utilisée pour le traitement de la migraine ou de la céphalée vasculaire de Horton
- fentanyl – utilisé pour le traitement de la douleur chronique
- pimozide – antipsychotique utilisé pour la maîtrise des tics moteurs ou verbaux

Ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par VITRAKVI, car ils peuvent faire augmenter la concentration de larotrectinib dans le sang.

Comment VITRAKVI s'administre-t-il?

- Suivez à la lettre les directives de votre professionnel de la santé. Continuez de prendre VITRAKVI, sauf si votre professionnel de la santé vous dit d'arrêter. Le traitement peut se poursuivre tant qu'il est utile pour vous.
- Si vous ne pouvez pas prendre le médicament conformément aux directives ou si vous ne croyez plus avoir besoin de prendre le médicament, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.
- La dose quotidienne totale est **en général** partagée en deux prises par jour. Chez certains **adultes**, on peut prescrire une dose réduite à prendre une fois par jour.
- Vous pouvez prendre le médicament avec des aliments ou non.

VITRAKVI est présenté sous forme de capsules et de solution buvable. Les capsules et la solution buvable sont interchangeables. Votre médecin prescrira la dose appropriée.

- Prise de VITRAKVI
 - Capsules : avalez les capsules entières avec de l'eau. Il NE FAUT PAS les ouvrir, les croquer ni les écraser.
 - Solution buvable : buvez la solution ou prenez-la au moyen d'une sonde d'alimentation. Utilisez toujours une seringue de dosage pour mesurer la dose. Votre pharmacien pourra vous dire où vous procurer une seringue de dosage convenable.

Dose habituelle

La dose est différente chez les adultes et les enfants. Votre professionnel de la santé surveillera votre état. Il pourrait interrompre ou abandonner le traitement ou réduire ou augmenter la dose selon votre état de santé, si vous souffrez d'une maladie du foie, si vous prenez d'autres médicaments, si la maladie s'aggrave ou si les effets secondaires sont trop nombreux.

Dose quotidienne habituelle chez les enfants (de 1 mois à 18 ans)

Le professionnel de la santé déterminera la dose quotidienne (en milligrammes) qui convient à votre enfant selon sa taille et son poids. La dose quotidienne prescrite doit être partagée en deux prises par jour et être administrée sous forme...

- de capsules par la bouche
ou
- de solution buvable par la bouche ou au moyen d'une sonde d'alimentation.

La dose quotidienne habituelle chez l'adulte (18 ans et plus) est de 200 mg.

- Capsule à 100 mg : une capsule par la bouche deux fois par jour
ou
- Solution buvable : 5 mL (100 mg) deux fois par jour par la bouche ou au moyen d'une sonde d'alimentation

Chez les enfants et les adultes, **la dose quotidienne maximale est de 200 mg**, soit 100 mg deux fois par jour sous forme de capsules ou de solution buvable.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de VITRAKVI, 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 omise

Si vous sautez une dose, prenez la suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Si vous ou votre enfant vomissez après la prise de VITRAKVI, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

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

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de VITRAKVI n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- sensation de fatigue ou de faiblesse
- étourdissements, maux de tête
- fièvre
- nausées, vomissements, constipation, diarrhée
- toux, essoufflement, congestion nasale
- enflure ou douleur des bras, des jambes, des mains ou des pieds
- faiblesse musculaire
- douleur musculaire, articulaire, abdominale ou dorsale
- réduction de l'appétit
- prise de poids

VITRAKVI peut causer des anomalies dans les résultats des examens physiques et des analyses sanguines. Votre médecin effectuera certains tests avant, pendant et après le traitement. Entre autres, il évaluera vos **réactions neurologiques et psychiatriques** et votre **fonction hépatique**. Votre médecin interprétera les résultats obtenus. Il vous indiquera si les analyses mettent en évidence des anomalies qui pourraient exiger un traitement.

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			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, pâleur, sensation que le cœur bat vite		✓	
Réduction du nombre de neutrophiles et de leucocytes (globules blancs) : fièvre, fatigue, ulcère buccal, mal de gorge ou infection		✓	
Troubles de la fonction hépatique et augmentation des enzymes hépatiques : perte d'appétit, mal de cœur ou vomissement, jaunissement de la peau, démangeaisons ou douleurs dans la région du foie		✓	
Réactions neurologiques/ psychiatriques, dont : Encéphalopathie : modifications du cerveau qui causent des problèmes de son fonctionnement. Délire et trouble de la mémoire Trouble de la démarche : difficulté à marcher normalement, trouble de l'équilibre Perte de conscience, modification de l'état mental, tremblements Anxiété Paresthésie : sens du toucher anormal ou picotements et sensation de cuisson dans les mains et les pieds		✓	
FRÉQUENT			
Septicémie (grave infection causée par la présence de bactéries dans le sang) : forte fièvre, tremblements, frissons, faiblesse, battements de cœur et respiration rapides			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode 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 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 indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Capsules :
 - Conservez à température ambiante, entre 15 et 30°C.
- Solution buvable :
 - Conservez au réfrigérateur, entre 2 et 8°C. Ne congelez pas.
 - Jetez 30 jours après ouverture.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas le médicament après la date de péremption figurant sur la boîte et l'étiquette du flacon (après EXP). Cette date correspond au dernier jour du mois donné.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur VITRAKVI

- 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 patients. 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>), le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>) ou en communiquant avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 24 janvier 2022

© 2022, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc