

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **LARTRUVO**^{MC}

olaratumab pour injection

solution, 10 mg / mL, perfusion intraveineuse

Antinéoplasique, agent, anticorps monoclonal

« LARTRUVO, *indiqué :*

- en combinaison avec la doxorubicine dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) avancé pour lesquels il n'existe aucun traitement curatif par radiothérapie ou chirurgie et pour lesquels un schéma à base d'anthracycline est approprié.

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour LARTRUVO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](#). »

Eli Lilly Canada Inc.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario)
M1N 2E8
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date d'approbation initiale :
23 novembre 2017

Date d'approbation :
6 décembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 203478

LARTRUVO est une marque de commerce détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées

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

Un AC-C est une autorisation de mise en marché décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débiliteuse. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Réactions indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 DESCRIPTION	8
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
8.1 Populations particulières	9
8.1.1 Femmes enceintes	9
8.1.2 Allaitement.....	9
8.1.3 Enfants	9
8.1.4 Personnes âgées	10
9 EFFETS INDÉSIRABLES	10
9.1 Aperçu des effets indésirables	10
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	10
9.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	12
9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire	12
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
10.1 Interactions médicament-médicament.....	13
10.2 Interactions médicament-aliment	13
10.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	13
10.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
11.1 Mode d'action	13
11.2 Pharmacodynamique	13
11.3 Pharmacocinétique	14
12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
13 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
15 ESSAIS CLINIQUES	17
15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	17
15.2 Résultats de l'étude	19
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	24

« LARTRUVO, indiqué :

- en combinaison avec la doxorubicine dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) avancé pour lesquels il n'existe aucun traitement curatif par radiothérapie ou chirurgie et pour lesquels un schéma à base d'anthracycline est approprié.

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour LARTRUVO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](#). »

AC-C

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LARTRUVO (olaratumab) est indiqué :

- en combinaison avec la doxorubicine dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) avancé pour lesquels il n'existe aucun traitement curatif par radiothérapie ou chirurgie et pour lesquels un schéma à base d'anthracycline est approprié.

L'approbation était fondée sur un avantage au chapitre de la survie globale démontré lors d'une étude de phase II (voir PARTIE II – Essais cliniques). La description des avantages cliniques doit être vérifiée dans le cadre d'une étude de confirmation de phase III.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur LARTRUVO ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus atteints d'un sarcome des tissus mous pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

AC-C

2 CONTRE-INDICATIONS

LARTRUVO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Réactions liées à la perfusion : Des réactions graves et pouvant mettre la vie en danger sont survenues au cours de la première administration de LARTRUVO. En cas de réaction grave à la perfusion, il faut interrompre immédiatement la perfusion de LARTRUVO et cesser définitivement le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire, Réactions liées à la perfusion).

LARTRUVO doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans le traitement et la prise en charge des patients atteints de cancer, dans un centre qui dispose de l'équipement de réanimation nécessaire.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il est recommandé de continuer le traitement par LARTRUVO jusqu'à l'évolution de la maladie sous-jacente ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir INDICATIONS).

Pour le cycle 1, administrer à tous les patients, à titre de prémédication, un antihistaminique H1 (p. ex., diphenhydramine) et de la dexaméthasone (ou un médicament équivalent) par voie intraveineuse de 30 à 60 minutes avant la dose de LARTRUVO aux jours 1 et 8. Pour les cycles subséquents, administrer à tous les patients un antihistaminique H1 (p. ex., diphenhydramine) par voie intraveineuse de 30 à 60 minutes avant chaque dose de LARTRUVO.

Aucune étude clinique n'a eu pour but d'évaluer expressément l'effet de l'insuffisance hépatique ou rénale sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de LARTRUVO. Les patients étaient exclus des études cliniques si leur taux de bilirubine totale était supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou si leur taux d'aspartate transaminase (AST) ou d'alanine transaminase (ALT) était > 3 fois la LSN. Les patients étaient également exclus si leur taux de créatinine sérique était > 1,5 fois la LSN ou si la clairance de la créatinine était < 45 mL/min.

Chaque fiole de 50 mL de ce médicament contient 57 mg de sodium. Cet aspect doit être pris en considération dans le cas des patients suivant un régime hyposodique.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de LARTRUVO est de 15 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour les 8 premiers cycles, LARTRUVO est utilisé en concomitance avec la doxorubicine, laquelle est administrée le jour 1 de chaque cycle après la perfusion de LARTRUVO.

La dose recommandée de doxorubicine est de 75 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse au moins une heure après l'administration de LARTRUVO le jour 1 de chaque cycle pendant un maximum de 8 cycles. Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de la doxorubicine, qui contient les renseignements posologiques complets.

Ajustement posologique

Réactions liées à la perfusion

Réactions liées à la perfusion de grade 1 et 2 : Si un patient présente une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, interrompre la perfusion de LARTRUVO, donner de l'acétaminophène et administrer de nouveau l'antihistaminique H1 et la dexaméthasone (ou un médicament équivalent) au besoin. Après la résolution de la réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, reprendre la perfusion de LARTRUVO à 50 % du débit. Pour les perfusions subséquentes, administrer au préalable ce qui suit, 30 à 60 minutes avant la perfusion de LARTRUVO : antihistaminique H1 (p. ex., diphenhydramine en intraveineuse), acétaminophène, et dexaméthasone (ou un médicament équivalent). Administrer la perfusion de LARTRUVO pendant 120 minutes (2 heures), en conservant un débit réduit de 50 %.

Réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 : Cesser immédiatement et définitivement l'administration de LARTRUVO si des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 surviennent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Neutropénie

Si une fièvre/infection neutropénique ou si une neutropénie de grade 4 survient et dure plus de 1 semaine, cesser temporairement l'administration de LARTRUVO jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $1,0 \times 10^9/L$ ou plus et réduire ensuite la dose à 12 mg/kg.

Autres effets toxiques

En cas d'effets toxiques sérieux de grade ≥ 3 considérés comme étant liés à LARTRUVO et qui ne peuvent pas être pris en charge par un traitement de soutien approprié, cesser l'administration de LARTRUVO jusqu'à ce que le grade de l'effet toxique soit ≤ 1 ou soit revenu à sa valeur préthérapeutique. En cas d'effets toxiques de grade ≥ 3 qui ne peuvent pas être pris en charge par des mesures de soutien, réduire la dose de LARTRUVO à 12 mg/kg. En cas de récurrence d'un effet toxique de grade 3 malgré une réduction de la dose, diminuer encore la dose de LARTRUVO à 10 mg/kg. En cas de récurrence d'un effet toxique de grade 4, cesser définitivement le traitement par LARTRUVO.

Pour les effets toxiques liés à la doxorubicine, consulter la monographie du produit ou suivre les lignes directrices de l'établissement relatives à l'ajustement de la dose dans le cadre d'un tel traitement.

4.3 Administration

LARTRUVO doit être administré par perfusion intraveineuse seulement. **Ne pas administrer LARTRUVO par injection intraveineuse rapide ni en bolus intraveineux.**

Le produit ne doit être dilué qu'avec une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection. Ne pas utiliser de dextrose comme diluant.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

1. Préparer la solution à perfuser conformément aux techniques d'asepsie afin d'en assurer la stérilité.
2. Chaque fiole est destinée à un usage unique. Inspecter le contenu de chacune pour vérifier, avant la dilution, qu'il n'y a ni particules ni changement de couleur (la solution doit être claire à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle). Si la solution contient des particules ou est décolorée, elle doit être jetée.
3. Calculer la dose et le volume de LARTRUVO requis pour préparer la solution à perfuser.
4. Prélever le volume requis de LARTRUVO et diluer seulement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection dans un contenant pour perfusion intraveineuse jusqu'à un volume final de 250 mL. Inverser délicatement le contenant pour bien mélanger.
5. Comme pour tous les médicaments pour administration parentérale, procéder à une inspection visuelle de la solution à perfuser pour s'assurer, avant de l'administrer, qu'elle est exempte de particules. Si la solution à perfuser contient des particules, elle doit être jetée.
6. Jeter toute portion inutilisée de LARTRUVO qui reste dans la fiole, car le produit ne contient aucun agent de conservation.
7. Administrer la solution à perfuser de LARTRUVO par voie intraveineuse, par une tubulure de perfusion distincte. À la fin de la perfusion, rincer la tubulure à une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut administrer un traitement de soutien. Il n'existe aucun antidote connu à une surdose d'olaratumab.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution de 10 mg/mL	Chlorure de sodium, eau pour injection, glycine, L-histidine, mannitol, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 20.

LARTRUVO est présenté en solution stérile pour perfusion intraveineuse, sans agent de conservation, dans des fioles à usage unique de 50 mL. Chaque fiole contient 500 mg d'olaratumab dans 50 mL (10 mg/mL). Les fioles sont emballées individuellement dans une boîte.

7 DESCRIPTION

LARTRUVO (olaratumab) est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG1 (immunoglobuline G de sous-classe 1) qui se lie spécifiquement au récepteur- α du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α).

AC-C

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LARTRUVO doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans le traitement et la prise en charge des patients atteints de cancer.

Système immunitaire

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées au cours des essais cliniques sur LARTRUVO (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La majorité de ces réactions sont survenues pendant ou après une première perfusion de LARTRUVO. Toutes les réactions liées à la perfusion de grade ≥ 3 sont survenues au cours de l'administration de la première dose de LARTRUVO. Les réactions liées à la perfusion se sont manifestées par des symptômes tels que bouffées vasomotrices, essoufflement, bronchospasme ou fièvre/frissons et, dans les cas graves, par une hypotension grave, un choc anaphylactique ou un arrêt cardiaque. Des réactions graves liées à la perfusion comme des réactions anaphylactiques peuvent survenir même si une prémédication est utilisée.

Le risque de réaction anaphylactique est associé à des taux élevés d'anticorps IgE dirigés contre le galactose- α -1-3-galactose. Dans le cadre du programme d'études cliniques, sept cas de réaction grave liée à la perfusion de grade ≥ 3 sont survenus chez des patients possédant des anticorps IgE dirigés contre le galactose- α -1-3-galactose (41 %; 7 sur 17), comparativement à un cas seulement dans une population de patients plus nombreuse ayant obtenu des résultats négatifs au test de dépistage des anticorps IgE dirigés contre le galactose- α -1-3-galactose (0,2 %; 1 sur 384).

Il faut surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion pendant la perfusion, en ayant du matériel de réanimation à portée de la main. En cas de réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4, cesser immédiatement et définitivement le traitement par LARTRUVO.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

L'administration en concomitance de LARTRUVO et de la doxorubicine a été associée à de la fatigue; par conséquent, les patients doivent faire preuve de prudence s'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine.

Hématologie

Neutropénie

Des taux plus élevés de neutropénie grave ont été observés chez les patients recevant une chimiothérapie myélotoxique en association avec LARTRUVO comparativement à une chimiothérapie seule. Dans l'étude JGDG de phase II, l'incidence de la neutropénie fébrile a été similaire chez les patients traités par LARTRUVO en association avec la doxorubicine et chez ceux ayant reçu la doxorubicine en monothérapie. Les patients traités par LARTRUVO en association avec la doxorubicine ont été plus nombreux à présenter une neutropénie de grade 3

ou 4 (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Un pourcentage plus élevé de patients traités par LARTRUVO a reçu un traitement par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF; 55 % vs 37 %). Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe de neutropénie fébrile.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Veillez consulter les renseignements posologiques en vigueur sur la doxorubicine.

Santé sexuelle

Reproduction

Utilisation chez les personnes aptes à procréer : Informer les femmes qui sont aptes à procréer et celles qui deviennent enceintes pendant le traitement des risques possibles de LARTRUVO pour le fœtus et la poursuite de la grossesse. Recommander aux femmes de ne pas concevoir au cours du traitement par LARTRUVO ni pendant au moins trois mois après la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez les animaux dans le but d'évaluer les effets de l'olaratumab sur la fertilité.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

LARTRUVO est à éviter chez les femmes enceintes et ne doit être utilisé que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. D'après les données recueillies chez les animaux et sur son mode d'action, LARTRUVO peut potentiellement nuire au fœtus. LARTRUVO perturbe la signalisation du PDGFR- α (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) et peut entraîner des effets indésirables durant des phases critiques du développement embryofœtal. Aucune étude n'a été menée chez les animaux dans le but d'évaluer expressément l'effet de l'olaratumab sur la fonction reproductrice des femelles et le développement fœtal. Un anticorps anti-PDGFR- α murin administré à des souris gravides durant l'organogenèse à des doses inférieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain a causé des malformations et des anomalies squelettiques. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de LARTRUVO chez les femmes enceintes pour documenter les risques associés au médicament. Aviser les femmes enceintes du risque possible pour le fœtus.

8.1.2 Allaitement

On ignore si LARTRUVO passe dans le lait maternel. Il n'y a pas eu d'études visant à évaluer l'effet de LARTRUVO sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel humain. En raison du risque d'effets indésirables graves dus à LARTRUVO chez les nourrissons, prévenir que l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par LARTRUVO ni pendant au moins les 3 mois suivant la dernière dose.

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur LARTRUVO ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus atteints d'un sarcome des tissus mous pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

AC-C

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

La base des données d'innocuité comprend, dans l'ensemble, 485 patients ayant divers types de tumeurs qui, dans le cadre de 9 essais cliniques de phases I et II, ont reçu LARTRUVO en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie.

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à LARTRUVO chez 64 patients atteints d'un STM avancé, inscrits à l'étude JGDG de phase II avec répartition aléatoire, un essai contrôlé par agent actif où l'association LARTRUVO-doxorubicine a été comparée à la doxorubicine en monothérapie. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients recevant LARTRUVO en association avec la doxorubicine ont été les nausées, les douleurs musculosquelettiques, la mucosite, les vomissements, la diarrhée et les céphalées (voir le tableau 1). Au total, 8 % (5/64) des patients ont abandonné le traitement par LARTRUVO et le motif d'abandon le plus fréquemment invoqué était une réaction liée à la perfusion (3 %; 2/64). Chez deux patients qui avaient été affectés au hasard au groupe recevant la doxorubicine seule et qui ont ensuite reçu LARTRUVO en monothérapie, une réaction grave liée à la perfusion est survenue immédiatement après la première perfusion de LARTRUVO, et l'un de ces patients en est décédé. Le principal effet indésirable ayant nécessité une réduction de la dose a été la neutropénie de grade 3 ou 4 (20 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant causé un report de doses, survenu chez 52 % (33/64) des patients, a été la neutropénie (33 %).

Parmi les effets toxiques connus de la doxorubicine qui ont été observés chez des patients qui recevaient conjointement de l'olaratumab, mentionnons la cardiotoxicité, la fatigue, l'anémie, la thrombocytopénie et l'alopecie. Pour obtenir une description exhaustive de tous les effets indésirables associés au traitement par la doxorubicine, veuillez consulter la monographie de ce produit.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Sarcome des tissus mous – Association avec la doxorubicine

Au cours de l'étude JGDG, LARTRUVO a été administré à une dose de 15 mg/kg en perfusion intraveineuse les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Tous les patients ont été traités par la doxorubicine à 75 mg/m² en perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant au plus 8 cycles, et ont reçu le dexrazoxane (à 750 mg/m²), pour que la cardiotoxicité soit réduite au minimum, avant la doxorubicine dans les cycles 5 à 8.

Le tableau 1 indique la fréquence et la gravité des effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association LARTRUVO-doxorubicine pendant l'étude JGDG.

Tableau 1 – Effets indésirables signalés à une incidence d'au moins 10 % chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous recevant l'association LARTRUVO-doxorubicine comparativement aux patients traités par la doxorubicine en monothérapie (étude JGDG)

Système organique	Effet indésirable ^{a,b}	LARTRUVO plus doxorubicine (N = 64)		Doxorubicine (N = 65)	
		Toxicité de tous grades ^a N (%)	Toxicité de grade ≥ 3 N (%)	Toxicité de tous grades ^a N (%)	Toxicité de grade ≥ 3 N (%)
Troubles sanguins et lymphatiques	Neutropénie	38 (59)	35 (55)	25 (39)	22 (34)
	Lymphopénie	8 (13)	5 (8)	3 (5)	1 (2)
Troubles oculaires	Sécheresse oculaire	7 (11)	0	2 (3)	0
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	47 (73)	1 (2)	34 (52)	2 (3)
	Vomissements	29 (45)	0	12 (19)	0
	Diarrhée	22 (34)	2 (3)	15 (23)	0
	Douleur abdominale ^c	15 (23)	2 (3)	9 (14)	0
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	Fatigue ^d	44 (69)	6 (9)	45 (69)	2 (3)
	Mucosite	34 (53)	2 (3)	23 (35)	3 (5)
	Perte d'appétit	20 (31)	1 (2)	13 (20)	0
	Réactions liées à la perfusion ^e	8 (13)	2 (3)	2 (3)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique ^f	41 (64)	5 (8)	16 (25)	1 (2)
Troubles du système nerveux	Neuropathie ^g	14 (22)	0	7 (11)	0
	Céphalées	13 (20)	0	6 (9)	0
Troubles psychiatriques	Anxiété	7 (11)	0	2 (3)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Alopécie	33 (52)	0	26 (40)	0

^a Très fréquent : $\geq 10\%$

^b Se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du National Cancer Institute (NCI) (version 4.03) pour chaque grade de toxicité.

^c Le terme « douleur abdominale » comprend : douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

^d Le terme « fatigue » comprend : asthénie et fatigue.

^e Le terme « réactions liées à la perfusion » est un composite basé sur une évaluation de 57 termes.

^f Le terme « douleur musculosquelettique » comprend : arthralgie, dorsalgie, douleur osseuse, douleur au flanc, douleur à l'aîne, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, spasmes musculaires, cervicalgie et douleur dans les mains/pieds.

⁹ Le terme « neuropathie » comprend : neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive et hypoesthésie.

9.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, LARTRUVO est associé à un risque d'immunogénicité. Dans les essais cliniques, 13 patients sur 370 (3,5 %) traités par LARTRUVO et évaluables ont obtenu des résultats positifs au dépistage par essai immuno-enzymatique (ELISA) des anticorps dirigés contre l'olaratumab apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez tous les patients ayant obtenu des résultats positifs à un tel dépistage. Les effets des anticorps anti-olaratumab sur l'efficacité, l'innocuité et l'exposition n'ont pas pu être évalués en raison du faible nombre de patients chez qui de tels anticorps sont apparus en cours de traitement.

La détection de la formation d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité de l'essai. De plus, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la fréquence observée de résultats positifs quant à la présence d'anticorps (y compris d'anticorps neutralisants) dans un essai, notamment la méthodologie, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, les médicaments pris en concomitance et les maladies sous-jacentes.

9.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire

Tableau 2 – Résultats anormaux aux analyses de laboratoire montrant une aggravation par rapport aux valeurs initiales chez 5 % ou plus (toxicité de tous grades) et 2 % ou plus (toxicité de grade 3 ou 4) des sujets dans le groupe LARTRUVO plus doxorubicine, et dont l'incidence a été plus élevée que dans le groupe doxorubicine – sarcome des tissus mous (étude JGDG)

Résultat anormal aux analyses de laboratoire	LARTRUVO plus doxorubicine ^a (N = 64)		Doxorubicine (N = 65) ^a	
	Toxicité de tous grades ^a N (%)	Toxicité de grade 3 ou 4 N (%)	Toxicité de tous grades ^a N (%)	Toxicité de grade 3 ou 4 N (%)
Chimie				
Hyperglycémie	32 (52)	1 (2)	17 (28)	2 (3)
Augmentation du TTPa ^b	20 (33)	3 (5)	5 (13)	0
Hypokaliémie	13 (21)	5 (8)	9 (15)	2 (3)
Hypophosphatémie	13 (21)	3 (5)	4 (7)	2 (3)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	10 (16)	0	4 (7)	0
Hypomagnésémie	10 (16)	0	5 (8)	0
Hématologie				
Thrombocytopénie	40 (63)	4 (6)	27 (44)	7 (11)

^a L'incidence est calculée à partir du nombre de patients chez lesquels ont été effectuées à la fois une mesure en laboratoire au début de l'étude et au moins une autre en cours d'étude : groupe

LARTRUVO plus doxorubicine (min.-max. : 60-63 patients) et groupe doxorubicine (min.-max. : 39-62 patients).

- b TTPa = temps de thromboplastine partielle activée

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

10.2 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

10.3 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Le PDGFR- α est exprimé sur les cellules tumorales et stromales, et sa voie de signalisation joue un rôle important dans la prolifération des cellules cancéreuses, les métastases et le microenvironnement tumoral. LARTRUVO (olaratumab) est un antagoniste du PDGFR- α . L'olaratumab est un anticorps monoclonal recombinant humain ciblé de type IgG1 (immunoglobuline G de sous-classe 1) qui se lie spécifiquement au PDGFR- α , bloquant la liaison des PDGF-AA, – BB et – CC et l'activation du récepteur. *In vitro*, l'olaratumab inhibe donc la voie de signalisation PDGFR- α dans les cellules tumorales et stromales. De plus, il a été démontré que, *in vivo*, l'olaratumab perturbe la voie PDGFR- α dans les cellules tumorales et inhibe la croissance tumorale.

11.2 Pharmacodynamique

L'olaratumab se lie avec une forte affinité au PDGFR- α et est un inhibiteur de l'activation, médiée par les ligands, du PDGFR- α sur les cellules tumorales et les fibroblastes stromaux normaux. L'olaratumab inhibe aussi en aval la transduction des signaux induite par les ligands, d'où l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales, un processus biologique clé qui est crucial pour la croissance de la tumeur. Bien que l'olaratumab soit capable de se lier aux récepteurs Fc γ et au complexe C1q du complément grâce à son squelette IgG1 Fc humain, sa liaison au PDGFR- α associé aux cellules n'a pas provoqué de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) ni de cytotoxicité dépendant du complément (CDC) *in vitro* dans une lignée de cellules tumorales ayant la plus forte densité de récepteurs de surface cellulaire.

11.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'olaratumab est basée sur une analyse non compartimentale des données de quatre études de phase II où ses concentrations sériques ont été mesurées, dont l'une est présentée ci-dessous. Au cours de cette étude, l'olaratumab a été administré soit en monothérapie, soit en association avec la doxorubicine.

Absorption : LARTRUVO est réservé à l'administration par voie intraveineuse.

Distribution et élimination : Les paramètres de pharmacocinétique non compartimentale de l'olaratumab en la présence et en l'absence de doxorubicine sont décrits au tableau 3.

Tableau 3 – Moyenne géométriques des paramètres pharmacocinétiques de l'olaratumab après l'administration par voie intraveineuse de LARTRUVO avec ou sans doxorubicine

Paramètre	Moyenne géométrique (CV %)	
	LARTRUVO seul (cycle 1, jour 10) (N = 14)	LARTRUVO + doxorubicine (cycle 2, jour 1) (N = 15)
ASC _{0-tder} (µg·h/mL)	32900 (18)	33100 (19)
ASC _{0-∞} (µg·h/mL)	42600 (23)	56100 (29)
% ASC _{tder-∞}	27,7 (26)	39,7 (21)
C _{max} (µg/mL)	293 (16)	393 (16)
Cl (L/h)	0,0259 (31)	0,0218 (32)
Cl (L/jour)	0,622 (31)	0,523 (32)
t _{1/2} (h)	157 (112 – 211)	131 (92,3 – 195)
t _{1/2} (jour)	6,54 (4,67 – 8,79)	5,46 (3,85 – 8,13)
t _{max} (h)	2,00 (1,00 – 23,17)	2,83 (1,80 – 6,43)
V _z (L)	5,85 (24)	4,12 (28)
V _{éq} (L)	5,63 (23)	4,00 (26)

ASC_{0-∞} = aire sous la courbe (ASC) concentration-temps de zéro à l'infini; ASC_{0-tder} = ASC du temps zéro au temps t, où t est la dernière évaluation avec une concentration mesurable; % ASC_{tder-∞} = fraction de l'ASC_{0-∞} extrapolée; Cl = clairance totale du médicament calculée après administration par voie intraveineuse (I.V.); C_{max} = concentration maximale observée du médicament; CV % = coefficient de variation; N = nombre de patients étudiés; t_{1/2} = demi-vie associée à la constante de vitesse terminale dans l'analyse non compartimentale; t_{max} = temps avant l'atteinte de la C_{max}; V_z = volume de distribution durant la phase terminale; V_{éq} = volume de distribution à l'équilibre après l'administration I.V.

Des analyses de modélisation non linéaire à effets mixtes ont également été effectuées à partir de données groupées provenant de plusieurs études réalisées auprès de patients atteints de cancer (n = 171). Les estimations de la clairance moyenne (CV %) et du V_{éq} (CV %) pour l'olaratumab étaient respectivement de 0,56 L/jour (33 %) et de 7,7 L (16 %). Ces valeurs correspondent à une demi-vie d'élimination estimative d'environ 11 jours (min.-max. : 6-24 jours).

Populations particulières et états pathologiques

Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel : Les covariables d'âge, de sexe et de race n'ont eu aucun effet cliniquement important sur la clairance (Cl) de l'olaratumab dans un modèle d'analyse de pharmacocinétique de population. Dans ce modèle, une autre covariable, le poids corporel, était positivement corrélée avec les paramètres CL et V1 sans être directement

proportionnelle. C'est ce qui justifie la détermination de la posologie en fonction du poids corporel.

Enfants : La pharmacocinétique de LARTRUVO n'a pas été évaluée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'olaratumab. La covariable d'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale dans la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'AST > LSN, ou taux de bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST, n = 16) n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la CI de l'olaratumab dans le modèle d'analyse pharmacocinétique de population par rapport à une fonction hépatique normale (taux de bilirubine totale et taux d'AST ≤ LSN, n = 126). Les données pharmacocinétiques ne portaient que sur un patient atteint d'insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN) et il n'y avait pas de données pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et tout taux d'AST).

Insuffisance rénale : Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'olaratumab. Chez les patients, les covariables d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée [CICr] de 60 à 89 mL/min, n = 43) ou modérée (CICr de 30 à 59 mL/min, n = 15) n'ont pas eu d'effet cliniquement important sur la CI de l'olaratumab dans le modèle d'analyse de la pharmacocinétique de population. Il n'y avait pas de données pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CICr de 15 à 29 mL/min).

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les fioles doivent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) jusqu'au moment de l'utilisation. Laisser les fioles dans l'emballage afin de les protéger de la lumière. NE PAS CONGELER NI AGITER la fiole. La durée de conservation est de 24 mois lorsque les fioles sont conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La stabilité chimique et physique de la solution à perfuser de LARTRUVO a été établie pour une période d'au plus 24 heures à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) et pour une période additionnelle d'au plus 12 heures à la température ambiante (jusqu'à 25 °C [77 °F]). Les périodes de conservation comprennent la durée de la perfusion. NE PAS CONGELER NI AGITER la solution à perfuser de LARTRUVO.

13 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

« LARTRUVO, indiqué :

-en combinaison avec la doxorubicine dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) avancé pour lesquels il n'existe aucun traitement curatif par radiothérapie ou chirurgie et pour lesquels un schéma à base d'anthracycline est approprié.

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour LARTRUVO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php). (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>)»

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Olaratumab
Nom chimique :	Immunoglobuline G1, anti-(récepteur α du facteur de croissance dérivé des plaquettes humain), (chaîne γ monoclonale humaine 3G3), disulfure avec la chaîne κ monoclonale humaine 3G3, dimère
Masse moléculaire :	Le poids moléculaire observé pour la forme glycosylée de l'olaratumab est de 154,4 kDa.
Formule de structure :	L'olaratumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de l'IgG1. Il est composé de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (γ) identiques comprenant chacune 457 acides aminés et 2 chaînes légères (κ) identiques comprenant chacune 214 acides aminés. La sous-unité de chaînes lourdes contient 2 séquences consensus pour les sites de N-glycosylation potentielle.
Propriétés physicochimiques :	Liquide clair ou légèrement opalescent et incolore ou jaune pâle. Le pH de la solution est de 5,2 à 5,8. L'osmolalité est de 260 à 320 mOsm/kg.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 – Plan de l'essai JGDG

Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge médian (plage)	Sexe
Étude ouverte avec répartition aléatoire (1:1) contrôlée par agent actif	Les patients traités par LARTRUVO + doxorubicine ont reçu LARTRUVO à 15 mg/kg par perfusion intraveineuse les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Tous les patients ont reçu la doxorubicine à 75 mg/m ² par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant un maximum de 8 cycles ^a .	LARTRUVO + doxorubicine (n = 66) Doxorubicine (n = 67)	LARTRUVO + doxorubicine Âge médian : 59 ans (de 22 à 85) Doxorubicine Âge médian : 58 ans (de 29 à 86)	LARTRUVO + doxorubicine Hommes (n = 26) Femmes (n = 40) Doxorubicine Hommes (n = 33) Femmes (n = 34)

^a Le jour 1 de chacun des cycles 5 à 8, le dexrazoxane (à 750 mg/m²) pouvait être administré avant la doxorubicine, à la discrétion du chercheur, pour réduire la cardiotoxicité potentielle liée à la doxorubicine.

L'efficacité de LARTRUVO a été évaluée dans l'étude JGDG. Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire où l'association LARTRUVO-doxorubicine a été comparée à la doxorubicine en monothérapie chez des patients ayant un STM avancé ne se prêtant pas à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie à but curatif. Les patients souffrant d'une tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) ou d'un sarcome de Kaposi ont été exclus. Les patients étaient admissibles s'ils avaient un STM avancé confirmé par histologie ou cytologie, n'avaient jamais reçu d'anthracyclines et avaient un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 2. La répartition aléatoire a été stratifiée par expression de PDGFR- α (oui ou non), par nombre de traitements antérieurs (0 ou ≥ 1), par type histologique tumoral (léiomyosarcome, sarcome synovial ou autre) et par indice fonctionnel ECOG (0/1 ou 2).

Les patients du groupe LARTRUVO plus doxorubicine pouvaient continuer de recevoir LARTRUVO en monothérapie jusqu'à l'évolution de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'abandon pour tout autre motif. Les patients initialement traités par la doxorubicine en monothérapie après répartition aléatoire se voyaient offrir un traitement par LARTRUVO en monothérapie lorsque leur maladie évoluait. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans évolution (SSÉ), la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO), ces deux derniers paramètres étant définis selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Au total, 133 patients ont été répartis au hasard (66 dans le groupe LARTRUVO plus doxorubicine et 67 dans le groupe doxorubicine seule), parmi lesquels 129 ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (64 dans le groupe LARTRUVO plus doxorubicine et 65 dans le groupe doxorubicine seule). Les caractéristiques démographiques et initiales sont présentées au tableau 5. Plus de 25 différents sous-types de STM étaient représentés dans cet essai.

Tableau 5 – Données démographiques, caractéristiques initiales et caractéristiques de la maladie avant le traitement dans la population en intention de traiter – Étude JGDG

	Variable	LARTRUVO + doxorubicine n = 66	Doxorubicine n = 67	Total N = 133
Données démographiques et caractéristiques initiales des patients				
Sexe, n (%)	Hommes	26 (39,4)	33 (49,3)	59 (44,4)
	Femmes	40 (60,6)	34 (50,7)	74 (55,6)
Âge (ans)	Âge médian (plage)	59 (de 22 à 85)	58 (de 29 à 86)	
Groupe d'âge, n (%)	< 65 ans	48 (72,7)	43 (64,2)	91 (68,5)
	≥ 65 ans	18 (27,3)	24 (35,8)	42 (31,6)
Race, n (%)	Blanche	55 (83,3)	60 (89,6)	115 (86,5)
	Noire	6 (9,1)	5 (7,5)	11 (8,3)
	Asiatique	2 (3,0)	2 (3,0)	4 (3,0)
	Autochtone d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	1 (1,5)	0	1 (1,5)
	Autre	2 (3,0)	0	2 (3,0)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)	0	36 (54,5)	38 (56,7)	74 (55,6)
	1	26 (39,4)	26 (38,8)	52 (39,1)
	≥ 2	4 (6,1)	3 (4,5)	7 (5,3)
Caractéristiques de la maladie avant le traitement				
Type histologique de la tumeur ^a	Léiomyosarcome	24 (36,4)	27 (40,3)	51 (38,3)
	Sarcome pléomorphe indifférencié	10 (15,2)	14 (20,9)	24 (18,0)
	Liposarcome	8 (12,1)	15 (22,4)	23 (17,3)
	Angiosarcome	4 (6,0)	3 (4,5)	24 (18,0)
	Sarcome synovial	1 (1,5)	2 (3,0)	3 (2,3)
	Autre ^a	41 (62,1)	38 (56,7)	79 (59,4)
Antécédents de traitements à action générale^b				
Nombre de traitements	0	27 (40,9)	31 (46,3)	58 (43,6)
	≥ 1	39 (59,1)	36 (53,7)	75 (56,4)

^a Autres types histologiques [6 (5 %) sarcomes indifférenciés non autrement précisés, 4 (3 %) chondrosarcomes myxoïdes extrasquelettiques, 3 (2 %) tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques, 3 (2 %) myxofibrosarcomes, 2 (1,5 %) chondrosarcomes,

2 (1,5 %) sarcomes épithélioïdes, 2 (1,5 %) fibrosarcomes, 2 (1,5 %) sarcomes fibromyxoïdes de bas grade, 1 (0,8 %) tumeur fibreuse solitaire maligne, 1 (0,8 %) sarcome du stroma endométrial], et 5 % d'autres types histologiques présentés chacun par un patient.

- ^b Dans un contexte de traitement adjuvant ou de maladie métastatique.

Chez les patients traités par l'association LARTRUVO-doxorubicine après répartition aléatoire, 34 sur 66 (52 %) ont reçu un nombre médian de 4,5 cycles (plage de 1 à 34) de traitement par LARTRUVO seul avant l'évolution de la maladie. La durée médiane d'exposition à la doxorubicine a été plus longue chez les patients du groupe LARTRUVO-doxorubicine que chez ceux du groupe doxorubicine en monothérapie (21,3 semaines contre 12,3 semaines), ce qui équivaut à une dose de doxorubicine cumulative médiane de 487,6 mg/m² contre 299,6 mg/m², respectivement.

15.2 Résultats de l'étude

La survie globale a été améliorée de façon statistiquement significative dans le groupe LARTRUVO-doxorubicine par rapport à celle observée dans le groupe doxorubicine en monothérapie. Les résultats sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 6 de même que dans la figure 1.

Tableau 6 – Résumé des données d'efficacité – Population en intention de traiter

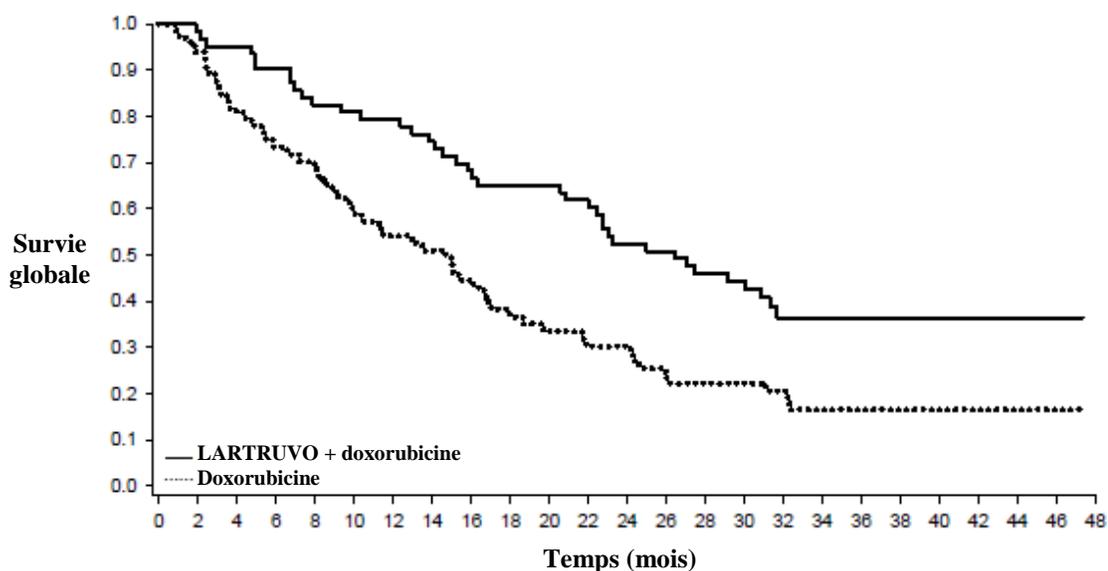
	LARTRUVO + doxorubicine (n = 66)	Doxorubicine (n = 67)
Survie globale, mois		
Médiane (IC à 95 %)	26,5 (de 20,9 à 31,7)	14,7 (de 9,2 à 17,1)
Rapports des risques (IC à 95 %)	0,52 (de 0,34 à 0,79)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel non stratifié)	0,0017	
Survie sans évolution, mois ^a		
Médiane (IC à 95 %)	6,6 (de 4,1 à 8,3)	4,1 (de 2,8 à 5,4)
Rapport des risques (IC à 95 %) ^b	0,73 (de 0,49 à 1,08)	
Taux de réponse objective (RC + RP) ^a		
(IC à 95 %)	18,2 (de 9,8 à 29,6)	11,9 (de 5,3 à 22,2)
RC, n (%)	2 (3,0 %)	1 (1,5 %)
RP, n (%)	10 (15,2 %)	7 (10,4 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète, RP = réponse partielle.

^a D'après l'évaluation du chercheur.

^b Atteinte du seuil de signification de la survie sans évolution prédéfini dans le protocole.

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Nombre à risque

LARTRUVO + doxorubicine	68	62	60	57	52	51	50	47	43	41	41	39	33	32	29	26	16	16	15	8	3	3	1	1	0
Doxorubicine	67	61	51	46	43	37	34	32	28	23	21	19	19	15	13	13	10	7	6	6	5	3	2	1	0

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'évaluation non clinique de l'innocuité de l'olaparatumab a été effectuée conformément aux Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) chez le macaque de Buffon. Il a été impossible d'évaluer directement la réactivité croisée par des expériences de fixation tissulaire, car l'olaparatumab n'a pu être utilisé aux fins de coloration immunohistochimique. Cela dit, en plus de l'immunoprécipitation du PDGFR- α dans plusieurs tissus et de la capacité de bloquer la signalisation du PDGFR- α dans les fibroblastes cutanés chez le macaque de Buffon, il a été démontré que l'olaparatumab se lie directement au domaine extracellulaire du PDGFR- α simiesque, avec une affinité analogue à celle du PDGFR- α humain, et que le macaque de Buffon était une espèce appropriée pour l'évaluation de la toxicité.

Le tableau 7 fournit un aperçu du programme de toxicologie non clinique.

Tableau 7 – Aperçu des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Doses (mg/kg)	Résumé de l'étude
Toxicité de doses répétées (olaratumab)	Macaque de Buffon	IV	5 semaines (période de récupération de 7 semaines pour un groupe)	0, 5, 16, 50 ^a	Aucun effet lié à l'olaratumab n'a été observé. La DSENO a été de 50 mg/kg.
Toxicité de doses répétées (olaratumab)	Macaque de Buffon	IV	13 semaines (période de récupération de 8 semaines pour un groupe)	0, 7,5, 24, 75	Aucun effet lié à l'olaratumab n'a été observé. La DSENO a été de 75 mg/kg.
Toxicité de doses répétées (olaratumab)	Macaque de Buffon	IV	39 semaines (période de récupération de 8 semaines pour un groupe)	0, 7,5, 24, 75	Aucun effet indésirable lié à l'olaratumab n'a été observé. La DSENO a été de 75 mg/kg.
Réactivité croisée entre les tissus (olaratumab)	Tissus d'être humain et de macaque de Buffon	<i>In vitro</i>	Sans objet	Sans objet	Avec l'olaratumab, il n'a pas été possible d'utiliser les différentes approches de coloration immunohistochimique ni, par conséquent, de réaliser une étude de réactivité croisée entre les tissus.
Toxicité sur la reproduction et le développement (LSN3338786)	Souris CD-1	IV	Jours 6, 9, 12 et 15 de la gestation	0, 5, 50, 150	L'administration, pendant l'organogenèse, d'un anticorps anti-PDGFR- α murin à des doses de 50 et de 150 mg/kg a fait augmenter le nombre de malformations

					(développement anormal des paupières) et de modifications du squelette (sites d'ossification additionnels dans le crâne frontal/pariétal).
--	--	--	--	--	--

Abréviations : DSENO = dose sans effet nocif observé; IV = intraveineuse.

^a Plus forte DSENO.

Toxicologie générale

Toxicité d'une dose unique

Aucune étude n'a porté expressément sur la toxicité d'une dose unique d'olaratumab. Toutefois, l'étude de 5 semaines sur des doses répétées, où il y avait un délai de 2 semaines après l'administration aux macaques de Buffon d'une première dose intraveineuse allant jusqu'à 50 mg/kg, n'a fait ressortir aucun effet lié au produit à l'étude sur les observations cliniques ou le poids corporel. Par ailleurs, il n'y a eu aucun signe évident de toxicité aiguë après l'administration de l'olaratumab à la plus forte des doses uniques évaluées (75 mg/kg) au cours des études de 13 et de 39 semaines sur des doses répétées. Aucun effet lié au traitement n'a été mis en évidence pendant l'examen physique, ni par les mesures de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et l'électrocardiographie.

Toxicité de doses répétées

Les doses répétées d'olaratumab administrées aux singes pendant un maximum de 5, de 13 et de 39 semaines ont été bien tolérées. Toutes les études se sont déroulées sans mortalité liée au traitement et sans observations cliniques défavorables, et n'ont fait ressortir aucun effet sur le poids corporel et la consommation d'aliments.

Au cours de l'étude de 5 semaines sur la toxicité de doses répétées, l'administration de 4 doses d'olaratumab comprises entre 5 et 50 mg/kg a été bien tolérée. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été celle de 50 mg/kg, la plus forte des 4 doses évaluées.

Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été constaté après 13 et 39 administrations hebdomadaires d'olaratumab à des doses de 7,5, de 24 et de 75 mg/kg chez des macaques de Buffon. Des anomalies ont été notées chez une seule femelle ayant reçu la dose de 75 mg/kg pendant 39 semaines, soit une élévation légère à modérée du taux d'alanine aminotransférase, une faible nécrose de cellules individuelles et des infiltrats modérés dans le foie, mais n'ont pas été jugées clairement attribuables au traitement ni considérées comme des effets indésirables. Par conséquent, la DSENO a été de 75 mg/kg/dose pour les études de 13 et de 39 semaines.

Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé dans les tissus de l'appareil reproducteur des mâles ou des femelles pendant les études de 5, de 13 ou de 39 semaines.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude n'a été menée chez les animaux dans le but d'évaluer le pouvoir carcinogène ou génotoxique de l'olaratumab ou ses effets sur la fertilité.

Toxicité sur la reproduction et le développement

D'après des modèles à gènes inactivés et une revue de la littérature, il semble probable qu'une perturbation de la signalisation de PDGF/PDGFR entraverait le bon fonctionnement et/ou le développement normal de tissus essentiels au développement embryofœtal, et aurait des effets létaux et tératogènes sur l'embryon ou le fœtus. Par exemple, au cours d'études menées chez des souris à gènes inactivés, des anomalies du développement, notamment des anomalies des dérivés du tube neural, des testicules, des reins, du cœur et du système vasculaire, du diaphragme, du squelette, de la peau, du pelage, des dents, des yeux et du palais, ont été décelées et pourraient vraisemblablement avoir été causées par la perturbation de la voie PDGFR- α . L'inhibition complète de la signalisation médiée par le PDGFR- α a été associée à des effets défavorables sur le développement, mais rien n'était encore certain quant aux éventuelles conséquences du degré d'inhibition attendu avec les concentrations thérapeutiques d'olatumab. Une étude sur la toxicité pour le développement embryofœtal des souris a été effectuée à l'aide d'un anticorps substitut murin pour l'olatumab, et a confirmé que l'inhibition de la signalisation du PDGF/PDGFR était liée à un risque pour le développement.

Une étude définitive, conforme aux BPL, de la toxicité et de la toxicocinétique embryofœtales chez les souris (étude 8332306) a été menée avec un anticorps murin substitut pour l'olatumab (IMC-1E10; LSN338786) administré (0, 5, 50 et 150 mg/kg) une fois tous les 3 jours pendant l'organogenèse à des souris gravides. Chez les fœtus des mères ayant reçu les doses de 50 mg/kg et de 150 mg/kg (doses moyenne et élevée), des malformations (œil ouvert ou partiellement ouvert) et des modifications du squelette (sites d'ossification additionnels du crâne frontal/pariétal) ont été notées à une fréquence accrue.

En conclusion, le mode d'action de l'olatumab, les données recueillies à l'aide des modèles animaux génétiquement modifiés pour la signalisation perturbée du PDGF/PDGFR de même que les études avec un anticorps murin substitut de l'olatumab tendent à démontrer que l'administration d'olatumab aux femmes aptes à procréer pourrait nuire au fœtus.

Études de toxicologie spéciales

Tolérance locale

La tolérance locale a été évaluée lors des études de 5 et de 39 semaines sur la toxicité de doses répétées menées chez des macaques de Buffon, par des observations cliniques et des analyses d'histopathologie. L'administration d'olatumab par voie intraveineuse a été bien tolérée, et aucun effet indésirable du traitement au point d'injection n'est ressorti de l'une ou l'autre des études.

Étude sur la fixation tissulaire

Dans une évaluation préliminaire de la réactivité croisée de l'olatumab entre les tissus simiesques et humains, les diverses approches d'immunohistochimie n'ont pas permis d'obtenir une coloration des structures cellulaires exprimant le PDGFR- α , de sorte qu'aucune étude de la réactivité croisée entre les tissus n'a pu être réalisée avec l'olatumab. Cependant, une étude de la réactivité croisée entre les tissus, faite avec un anticorps de lapin anti-PDGFR- α humain qui est offert sur le marché, a montré que les tissus de l'être humain et du macaque de Buffon avaient des profils de coloration similaires, ce qui vient appuyer l'utilisation des macaques de Buffon pour les études de toxicologie.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **LARTRUVO**^{MC} olaratumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LARTRUVO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LARTRUVO**.

Pourquoi LARTRUVO est-il utilisé?

LARTRUVO est un médicament contre le cancer qui s'utilise avec la doxorubicine (un autre médicament contre le cancer) pour traiter un sarcome des tissus mous (un cancer des muscles, des tissus graisseux ou d'autres tissus) qui ne se prête pas à une radiothérapie et à une intervention chirurgicale. Pour recevoir un traitement par LARTRUVO, il faut que la doxorubicine soit une option de traitement appropriée pour vous.

« Pour l'indication suivante, LARTRUVO a été approuvé *avec conditions* (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

LARTRUVO est utilisé :

- en combinaison avec la doxorubicine dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) avancé pour lesquels il n'existe aucun traitement curatif par radiothérapie ou chirurgie et pour lesquels un schéma à base d'anthracycline est approprié.

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 délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs

conclusions à Santé Canada.

Mises en garde et précautions importantes

Réactions liées à la perfusion : Des réactions allergiques graves et possiblement mortelles sont survenues au cours de la première administration de LARTRUVO.

Ces réactions nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion de LARTRUVO et la cessation de tout traitement ultérieur par LARTRUVO. Les patients qui présentent une réaction doivent être placés en observation jusqu'à ce que tous les signes et les symptômes aient disparu.

Un professionnel de la santé supervisera vos perfusions et vous dispensera immédiatement un traitement si vous présentez une réaction allergique grave.

Comment LARTRUVO agit-il?

L'ingrédient actif de LARTRUVO est l'olaratumab, qui appartient à un groupe de substances appelées anticorps monoclonaux. L'olaratumab se lie à une protéine sur la surface de certaines cellules cancéreuses. Cette protéine est connue sous le nom de récepteur- α du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α). D'autres protéines du corps (appelées facteurs de croissance) peuvent aussi se lier au PDGFR- α . LARTRUVO empêche ces protéines de se fixer aux cellules cancéreuses. Ce mécanisme peut empêcher les cellules cancéreuses de se développer.

Quels sont les ingrédients de LARTRUVO?

Ingrédient médicinal : olaratumab

Ingrédients non médicinaux : glycine, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, mannitol, polysorbate 20, chlorure de sodium et eau pour injection

LARTRUVO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

LARTRUVO est offert en solution dans une fiole à usage unique de 50 mL. Chaque fiole contient 500 mg d'olaratumab dans 50 mL de solution (10 mg/mL). Après avoir été dilué et préparé, LARTRUVO est administré en perfusion intraveineuse.

Ne prenez pas LARTRUVO si :

- vous avez une allergie à l'olaratumab ou à tout ingrédient de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LARTRUVO, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous faites de la fièvre ou avez des frissons ou tout autre signe ou symptôme d'infection;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte;
- si vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse, allaitement et fertilité

Il faut éviter de devenir enceinte pendant que vous recevez LARTRUVO et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de LARTRUVO. Ce médicament peut être néfaste pour votre

enfant à naître. Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quelle méthode contraceptive est la meilleure pour vous.

N'allaitez pas votre bébé pendant votre traitement par LARTRUVO ni pendant au moins 3 mois après avoir reçu votre dernière dose de LARTRUVO.

Enfants et adolescents

LARTRUVO ne doit pas être donné à des patients de moins de 18 ans.

Baisse du nombre de globules blancs dans le sang

LARTRUVO en association avec la doxorubicine peut causer une baisse du nombre de globules blancs dans le sang mesuré pendant le traitement. Il pourrait être nécessaire de vous administrer des médicaments additionnels pour favoriser le retour à la normale du nombre de globules blancs dans votre sang, ou encore d'interrompre provisoirement votre traitement par LARTRUVO.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machinerie

Le traitement par LARTRUVO peut provoquer de la fatigue et ainsi nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Si vous ressentez quelque symptôme que ce soit qui diminue votre capacité de concentration ou de réaction, par exemple de la fatigue, abstenez-vous de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie jusqu'à ce que ce symptôme ait disparu.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre LARTRUVO :

LARTRUVO est donné par perfusion intraveineuse (au moyen d'une aiguille placée dans une veine du bras ou de la main, ou d'un cathéter central). La perfusion dure environ 60 minutes.

Vous recevrez LARTRUVO en association avec la doxorubicine pendant au plus les 8 premiers cycles de traitement. Un cycle de traitement dure 21 jours (3 semaines). Votre professionnel de la santé décidera de votre plan de traitement. Puisque vous recevrez LARTRUVO en association avec la doxorubicine, vous devez aussi lire les renseignements sur la doxorubicine qui sont destinés aux patients. Adressez-vous à votre médecin ou à votre équipe soignante si vous avez des questions.

Dose habituelle :

La dose recommandée de LARTRUVO est de 15 mg par kg de poids corporel les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. LARTRUVO est donné en association avec la doxorubicine pendant un maximum de 8 cycles. Le nombre de perfusions que vous recevrez dépendra de la façon dont vous répondrez, et de la durée de votre réponse, au traitement par LARTRUVO et de votre état de santé. Votre professionnel de la santé en discutera avec vous.

Prémédication :

Des médicaments qui réduisent le risque de réaction liée à la perfusion vous seront donnés avant la première administration de LARTRUVO. Si vous vous sentez mal pendant la perfusion de LARTRUVO, vous recevrez ces médicaments avant toutes les autres perfusions, et la durée de la perfusion sera plus longue (2 heures). Les symptômes d'une réaction allergique peuvent être les suivants : rougeurs de la peau (bouffées de chaleur), essoufflement, respiration sifflante

ou fièvre/frissons et, dans les cas graves, baisse de la tension artérielle, rétrécissement des voies respiratoires, battements de cœur rapides et sensation de faiblesse, ou arrêt cardiaque. Des réactions graves ont été observées même après la prise des médicaments utilisés pour aider à prévenir ces réactions.

Ajustement de la dose :

Pendant la perfusion, votre professionnel de la santé surveillera l'apparition d'effets secondaires. Si vous avez une réaction allergique pendant la perfusion, votre professionnel de la santé pourrait ralentir ou arrêter votre traitement par LARTRUVO. Votre traitement sera arrêté définitivement si vous avez une réaction allergique grave.

Votre professionnel de la santé pourrait aussi réduire ou reporter votre dose de LARTRUVO si vous avez des effets secondaires sérieux, dont une baisse du nombre de globules blancs.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu trop de LARTRUVO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez une perfusion, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour obtenir des directives.

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

En recevant LARTRUVO en association avec la doxorubicine, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. En plus du présent document, veuillez consulter aussi les renseignements destinés aux patients sous doxorubicine qui mentionnent les effets indésirables propres à ce médicament.

Si vous présentez l'un des effets secondaires suivants, dites-le à votre professionnel de la santé :

Très courant (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :

- nausées
- douleur dans les muscles, les articulations ou les os (douleur musculosquelettique)
- nombre de globules blancs trop bas qui, à lui seul, peut ne causer aucun symptôme et est souvent découvert seulement par des analyses sanguines courantes (risque accru d'infection)
- douleur ou lésions dans la bouche ou la gorge (mucosite)
- vomissements
- diarrhée
- maux de tête
- faible concentration de phosphore dans le sang
- faible nombre de plaquettes dans le sang
- sécheresse oculaire
- douleur à l'estomac
- sensation de fatigue

- fièvre
- perte de cheveux (alopécie)
- anxiété
- douleur névralgique (neuropathie)

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Réaction liée à la perfusion Symptômes comprenant : rougeurs de la peau (bouffées de chaleur), essoufflement, respiration sifflante ou fièvre/frissons et, dans les cas graves, baisse de la tension artérielle, rétrécissement des voies respiratoires, battements de cœur rapides et sensation de faiblesse ou arrêt cardiaque.		✓	✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez LARTRUVO au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) jusqu'au moment de l'utiliser. Conservez les fioles dans l'emballage afin de les protéger de la lumière.

Ne congelez pas et n'agitez pas la fiole.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de LARTRUVO, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada ou le site Web du fabricant au www.lilly.ca, ou en composant le 1-888-545-5972.

Le présent dépliant a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 6 décembre 2017

LAR-0002-CA-PM-20171206