

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VITRAKVI 25 mg, gélules
VITRAKVI 100 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

VITRAKVI 25 mg, gélules

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib équivalent à 25 mg de larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg, gélules

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib équivalent à 100 mg de larotrectinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

VITRAKVI 25 mg, gélules

Gélules blanches opaques en gélatine, de taille 2 (18 mm de long × 6 mm de large), avec la croix BAYER et la mention « 25 mg » imprimées en bleu sur le corps de la gélule.

VITRAKVI 100 mg, gélules

Gélules blanches opaques en gélatine, de taille 0 (22 mm de long × 7 mm de large), avec la croix BAYER et la mention « 100 mg » imprimées en bleu sur le corps de la gélule.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*),

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par VITRAKVI doit être initié par des médecins expérimentés dans l'administration des traitements anticancéreux.

La présence d'une fusion du gène *NTRK* doit être confirmée par un test validé sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement par VITRAKVI.

Posologie

Adultes

La dose recommandée chez l'adulte est de 100 mg de larotrectinib deux fois par jour, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques, la posologie est calculée en fonction de la surface corporelle. La dose recommandée chez les patients pédiatriques est de 100 mg/m² de larotrectinib deux fois par jour, en n'excédant pas 100 mg par prise, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli d'une dose

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée. Le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue pour la prochaine prise. En cas de vomissement après la prise d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser.

Modifications posologiques

En cas d'effets indésirables de grade 2, la poursuite du traitement peut être justifiée, toutefois une surveillance étroite est recommandée afin de prévenir toute aggravation de la toxicité.

Pour tous les effets indésirables de grade 3 ou 4 ne constituant pas des anomalies de la fonction hépatique :

- Le traitement par VITRAKVI doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'effet indésirable ou jusqu'au retour à l'état initial ou à un grade 1. Le traitement doit être repris au niveau de modification posologique suivant si la résolution se produit dans les 4 semaines.
- Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté si un effet indésirable ne se résout pas dans les 4 semaines.

Les modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables

Modification posologique	Patients adultes et pédiatriques dont la surface corporelle est d'au moins 1,0 m²	Patients pédiatriques dont la surface corporelle est inférieure à 1,0 m²
Première	75 mg deux fois par jour	75 mg/m ² deux fois par jour
Deuxième	50 mg deux fois par jour	50 mg/m ² deux fois par jour
Troisième	100 mg une fois par jour	25 mg/m ² deux fois par jour ^a

^a Les patients pédiatriques qui reçoivent 25 mg/m² deux fois par jour doivent rester à cette dose même si leur surface corporelle augmente à plus de 1,0 m² pendant le traitement. La dose maximale doit être de 25 mg/m² deux fois par jour à la troisième modification posologique.

Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté chez les patients ne tolérant pas VITRAKVI après trois modifications posologiques.

Les modifications posologiques recommandées en cas d'anomalies de la fonction hépatique pendant le traitement par VITRAKVI sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI et prise en charge des anomalies de la fonction hépatique

Paramètres biologiques	Mesures recommandées
ALAT et/ou ASAT de grade 2 ($> 3x$ LSN et $\leq 5x$ LSN)	<ul style="list-style-type: none"> - Après observation d'une toxicité de grade 2, réaliser des examens biologiques répétés fréquemment, jusqu'à sa résolution, afin de déterminer si une interruption du traitement ou une réduction de la dose est nécessaire.
ALAT et/ou ASAT de grade 3 ($> 5x$ LSN et $\leq 20x$ LSN) ou ALAT et/ou ASAT de grade 4 ($> 20x$ LSN), avec bilirubine $< 2x$ LSN	<ul style="list-style-type: none"> - Interrompre le traitement jusqu'à la résolution de l'effet indésirable ou jusqu'au retour à l'état initial. Surveiller fréquemment la fonction hépatique jusqu'à la résolution ou jusqu'au retour à l'état initial. Arrêter définitivement le traitement si un effet indésirable ne se résout pas. - Reprendre le traitement au niveau de modification posologique suivant si les effets indésirables se résolvent. Le traitement ne doit être repris que si les bénéfices sont supérieurs aux risques pour le patient. - Arrêter définitivement le traitement si une augmentation des ALAT et/ou des ASAT de grade 4 survient après la reprise du traitement.
ALAT et/ou ASAT $\geq 3x$ LSN avec bilirubine $\geq 2x$ LSN	<ul style="list-style-type: none"> - Interrompre le traitement et surveiller fréquemment la fonction hépatique jusqu'à la résolution ou jusqu'au retour à l'état initial. - Envisager l'arrêt définitif du traitement. - Le traitement ne doit être repris que si les bénéfices sont supérieurs aux risques pour le patient. - Si le traitement est repris, commencer au niveau de dose inférieur suivant. Surveiller fréquemment la fonction hépatique lors de la reprise. - Arrêter définitivement le traitement si l'effet indésirable réapparaît après la reprise du traitement.

ALAT alanine aminotransférase
ASAT aspartate aminotransférase
LSN limite supérieure de la normale

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose initiale de VITRAKVI doit être réduite de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) à sévère (stade Child-Pugh C). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

Si la co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire, la dose de VITRAKVI doit être réduite de 50 %. Une fois que l'inhibiteur a été arrêté depuis 3 à 5 demi-vies d'élimination, le

traitement par VITRAKVI doit être repris à la dose reçue avant l'initiation de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

VITRAKVI est administré par voie orale.

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable ayant une biodisponibilité orale équivalente et pouvant être utilisées de manière interchangeable.

Il doit être conseillé au patient d'avaler la gélule en entier avec un verre d'eau. En raison de son goût amer, la gélule ne doit pas être ouverte, mâchée ou écrasée.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans aliments, mais elles ne doivent pas être prises en même temps que du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Efficacité parmi les différents types de tumeurs

Le bénéfice de VITRAKVI a été établi dans des essais à bras unique portant sur un échantillon relativement limité de patients dont la tumeur présentait une fusion du gène *NTRK*. Des effets favorables de VITRAKVI ont été observés sur la base du taux de réponse globale et de la durée de la réponse dans un nombre limité de types de tumeurs. Cet effet peut être différent quantitativement selon le type de tumeur, et en présence d'altérations génétiques concomitantes (voir rubrique 5.1). Pour ces raisons, VITRAKVI doit être utilisé uniquement lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique pour laquelle un bénéfice clinique a été établi, ou lorsque de telles options thérapeutiques ont été épuisées (c'est-à-dire, aucune option thérapeutique satisfaisante).

Effets neurologiques

Des effets neurologiques tels que des sensations vertigineuses, des troubles de la marche et des paresthésies ont été observés chez des patients recevant le larotrectinib (voir rubrique 4.8). Les effets neurologiques sont apparus, pour la plupart, dans les 3 premiers mois du traitement. En fonction de l'intensité et de la persistance de ces symptômes, une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par VITRAKVI doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Des anomalies de la fonction hépatique, incluant des augmentations des ALAT, des ASAT, des phosphatases alcalines (PAL) et de la bilirubine ont été observées chez les patients recevant le larotrectinib (voir rubrique 4.8). Les augmentations des ALAT et des ASAT sont apparues, pour la plupart, dans les 3 mois suivant le début du traitement. Des cas d'hépatotoxicité associée à des augmentations des ALAT et/ou des ASAT de grade 2, 3 ou 4 et à des augmentations de la bilirubine $\geq 2x$ LSN ont été rapportées chez des patients adultes.

Chez les patients présentant des augmentations des transaminases hépatiques, il convient d'interrompre le traitement, de modifier la dose ou d'arrêter définitivement VITRAKVI en fonction de la sévérité (voir rubrique 4.2).

Il convient de surveiller la fonction hépatique, incluant les taux d'ALAT, d'ASAT, de PAL et de bilirubine, avant la première prise, puis toutes les 2 semaines pendant le premier mois de traitement, puis une fois par mois pendant les 6 mois suivants du traitement et périodiquement pendant la suite du traitement. Chez les patients présentant des augmentations des transaminases, des examens plus fréquents doivent être réalisés (voir rubrique 4.2).

Co-administration avec des inducteurs du CYP3A4/de la P-gp

La co-administration de VITRAKVI avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4/de la P-gp doit être évitée en raison d'un risque de diminution de l'exposition (voir rubrique 4.5).

Contraception chez la femme et l'homme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Il doit être conseillé aux hommes en capacité de procréer et à leur partenaire qui n'est pas enceinte mais en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres agents sur le larotrectinib

Effet des inhibiteurs du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP sur le larotrectinib

Le larotrectinib est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A, de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La co-administration de VITRAKVI avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP (par exemple, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine, le voriconazole ou le pamplemousse) peut augmenter les concentrations plasmatiques du larotrectinib (voir rubrique 4.2).

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec l'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP) à 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, la C_{max} et l'AUC du larotrectinib sont 2,8 et 4,3 fois plus élevées, respectivement.

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec une dose unique de 600 mg de rifampicine (un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP), la C_{max} et l'AUC du larotrectinib sont 1,8 et 1,7 fois plus élevées, respectivement.

Effet des inducteurs du CYP3A et de la P-gp sur le larotrectinib

La co-administration de VITRAKVI avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A et des inducteurs puissants de la P-gp (par exemple, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine ou le millepertuis) peut diminuer les concentrations plasmatiques du larotrectinib et doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp) à 600 mg une fois par jour pendant 11 jours, la C_{max} et l'AUC du larotrectinib sont diminuées de 71 % et 81 %, respectivement. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet d'un inducteur modéré, néanmoins une diminution de l'exposition au larotrectinib est attendue.

Effets du larotrectinib sur d'autres agents

Effet du larotrectinib sur les substrats du CYP3A

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration de VITRAKVI (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours), la C_{max} et l'AUC du midazolam par voie orale sont 1,7 fois plus élevées que lorsque le midazolam est pris seul, ce qui suggère que le larotrectinib est un faible inhibiteur du CYP3A.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus ou le tacrolimus) chez les patients traités par VITRAKVI. Si l'utilisation concomitante de ces substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite est nécessaire chez les patients traités par VITRAKVI, une réduction de la dose des substrats du CYP3A peut s'avérer nécessaire en cas d'effets indésirables.

Effet du larotrectinib sur les substrats du CYP2B6

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib induit le CYP2B6. La co-administration du larotrectinib avec des substrats du CYP2B6 (par exemple, le bupropion, l'éfavirenz) peut diminuer leur exposition.

Effet du larotrectinib sur d'autres substrats de transporteur

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib est un inhibiteur de l'OATP1B1. Aucune étude clinique portant sur les interactions avec les substrats de l'OATP1B1 n'a été réalisée. Par conséquent, une éventuelle augmentation de l'exposition aux substrats de l'OATP1B1 (par exemple, le valsartan et les statines) lors de la co-administration du larotrectinib ne peut pas être exclue.

Effet du larotrectinib sur les substrats des enzymes régulées par le PXR

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib est un faible inducteur des enzymes régulées par le PXR (par exemple, la famille des CYP2C et l'UGT). La co-administration du larotrectinib avec des substrats du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 (par exemple, le répaglinide, la warfarine, le tolbutamide ou l'oméprazole) peut diminuer leur exposition.

Contraceptifs hormonaux

Il n'existe pas de données sur l'impact du larotrectinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'ajouter une contraception mécanique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

Compte tenu de son mécanisme d'action, lorsque le larotrectinib est administré chez la femme enceinte, un risque pour le fœtus ne peut pas être exclu. Avant le début du traitement par VITRAKVI, un test de grossesse doit être effectué chez la femme en âge de procréer.

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise. Il n'existe pas de données sur l'impact du larotrectinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'ajouter une contraception mécanique.

Il doit être conseillé aux hommes en capacité de procréer et à leur partenaire qui n'est pas enceinte mais en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du larotrectinib chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect quant à une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VITRAKVI pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du larotrectinib/ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par VITRAKVI et pendant 3 jours après la dernière prise.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du larotrectinib sur la fertilité. Aucun effet pertinent sur la fertilité n'a été observé lors des études de toxicité à doses répétées (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VITRAKVI a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et de la fatigue ont été observées chez les patients recevant le larotrectinib. Il s'agissait le plus souvent d'effets de grades 1 et 2 survenant au cours des 3 premiers mois de traitement. VITRAKVI est donc susceptible d'avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines au cours de cette période. Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par VITRAKVI ne les affecte pas négativement (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) avec VITRAKVI ont été, par ordre décroissant de fréquence : augmentation des ALAT (35 %), augmentation des ASAT (32 %), vomissements (29 %), anémie (28 %), constipation (27 %), diarrhée (26 %), nausées (23 %), fatigue (22 %) et sensations vertigineuses (20 %).

La majorité des effets indésirables était de grade 2 ou 3. Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 4 : diminution du taux de neutrophiles (2 %), augmentation des ALAT (1 %), augmentation des ASAT, diminution du taux de leucocytes, diminution du taux de plaquettes, faiblesse musculaire et augmentation des phosphatases alcalines sanguines ($< 1\%$ chacune). Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 3 : anémie (6 %), augmentation du poids (4 %), diarrhée (3 %), troubles de la marche et vomissements (1 % chacun), ainsi que fatigue, sensations vertigineuses, paresthésie, nausées, myalgie et constipation ($< 1\%$ chacun).

Chez 2 % des patients, VITRAKVI a été définitivement arrêté en raison d'effets indésirables survenus sous traitement (2 cas de diminution du taux de neutrophiles, 2 cas d'augmentation des ALAT, 2 cas d'augmentation des ASAT, un cas de troubles de la marche et un cas de faiblesse musculaire). Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose sont survenus, pour la plupart, dans les trois premiers mois du traitement.

Tableau des effets indésirables

La tolérance de VITRAKVI a été évaluée chez 361 patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* dans l'un des trois essais cliniques en cours (l'étude 1, 2 [« NAVIGATE »] et 3 [« SCOUT »]) et en post-commercialisation. La population de l'analyse de tolérance avait un âge médian de 39,0 ans (compris entre : 0 et 90) et était composée à 37 % de patients pédiatriques. La durée médiane du traitement dans l'ensemble de la population de l'analyse de tolérance (n = 361) a été de 13,1 mois (compris entre : 0,1 et 76,4).

Les effets indésirables rapportés chez les patients (n = 361) traités par VITRAKVI sont présentés dans le Tableau 3 et dans le Tableau 4.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes ou d'organes.

Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par VITRAKVI à la dose recommandée (population globale de l'analyse de tolérance, n = 361) et en post-commercialisation

Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Tous grades	Grades 3 et 4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	
	Fréquent	Diminution du taux de plaquettes (thrombopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) ^a Diminution du taux de leucocytes (leucopénie) ^{a, b}
	Peu fréquent		Diminution du taux de plaquettes (thrombopénie) ^{a, b}
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses	
	Fréquent	Troubles de la marche Paresthésie	Troubles de la marche
	Peu fréquent		Sensations vertigineuses Paresthésie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements Diarrhée	
	Fréquent	Dysgueusie ^c	Diarrhée
	Peu fréquent		Vomissements Nausées Constipation
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Lésion hépatique ^d	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgie	
	Fréquent	Faiblesse musculaire	
	Peu fréquent		Myalgie Faiblesse musculaire ^{a, b}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	
	Peu fréquent		Fatigue
Investigations	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)	
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ^a Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ^a Augmentation du poids (prise de poids anormale)
	Peu fréquent		Augmentation des phosphatases alcalines sanguines ^{a, b}

^a Des effets de grade 4 ont été rapportés.

^b Pour chaque grade, la fréquence était < 1 %.

^c L'effet indésirable « dysgueusie » regroupe les termes préférentiels « dysgueusie » et « altérations du goût ».

^d Inclut des cas d'ALAT/ASAT $\geq 3x$ LSN et de bilirubine $\geq 2x$ LSN.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par VITRAKVI à la dose recommandée (n = 135) ; tous grades confondus

Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Nourrissons et tout-petits (n = 43) ^a	Enfants (n = 67) ^b	Adolescents (n = 25) ^c	Patients pédiatriques (n = 135)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie) Diminution du taux de plaquettes (thrombopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie) Diminution du taux de plaquettes (thrombopénie)
	Fréquent		Diminution du taux de plaquettes (thrombopénie)	Diminution du taux de plaquettes (thrombopénie)	
Affections du système nerveux	Très fréquent			Sensations vertigineuses	
	Fréquent	Sensations vertigineuses	Sensations vertigineuses Paresthésie Troubles de la marche	Paresthésie Troubles de la marche	Sensations vertigineuses Paresthésie Troubles de la marche
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements Diarrhée	Nausées Constipation Vomissements Diarrhée	Nausées Constipation Vomissements Diarrhée	Nausées Constipation Vomissements Diarrhée
	Fréquent		Dysgueusie		Dysgueusie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Fréquent		Faiblesse musculaire	Faiblesse musculaire	Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
Investigations	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines

^a Nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois) : les cas de grade 4 incluaient 5 cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) et 2 cas d'augmentation des phosphatases alcalines sanguines. Les cas de grade 3 incluaient 11 cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie), 4 cas d'augmentation des ALAT, 3 cas d'anémie et d'augmentation du

poids (prise de poids anormale), 2 cas d'augmentation des phosphatases alcalines sanguines, de diarrhée et de vomissements, et 1 cas d'augmentation des ASAT.

^b Enfants (2 à 11 ans) : 1 cas de diminution du taux de leucocytes de grade 4 a été rapporté. Les cas de grade 3 incluaient 8 cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie), 2 cas d'anémie, de diarrhée et de vomissements, et 1 cas d'augmentation des ALAT, d'augmentation des ASAT, de troubles de la marche, d'augmentation du poids (prise de poids anormale), de paresthésie et de myalgie.

^c Adolescents (12 à < 18 ans) : aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Les cas de grade 3 étaient 1 cas d'augmentation des ALAT, d'augmentation des ASAT, de fatigue, de troubles de la marche et de faiblesse musculaire.

Description de certains effets indésirables

Effets neurologiques

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 361), les effets indésirables neurologiques avec le grade le plus élevé étaient de grade 3 ou 4 et ont été observés chez 10 patients (3 %). Il s'agissait de : troubles de la marche (4 patients, 1 %), sensations vertigineuses (3 patients, < 1 %) et paresthésie (3 patients, < 1 %). L'incidence globale a été de 20 % pour les sensations vertigineuses, 6 % pour la paresthésie et 5 % pour les troubles de la marche. Les effets neurologiques ayant conduit à une modification de la dose ou une interruption du traitement comportaient des sensations vertigineuses (1 %), des troubles de la marche (< 1 %) et la paresthésie (< 1 %). Un patient a arrêté le traitement définitivement en raison de troubles de la marche de grade 3. Dans tous les cas, sauf un, les patients chez qui une activité anti-tumorale a été observée et chez qui une réduction de la dose a été nécessaire ont pu poursuivre le traitement à une dose réduite et/ou avec un schéma posologique réduit (voir rubrique 4.4).

Hépatotoxicité

Des anomalies de la fonction hépatique, incluant des anomalies des ALAT, des ASAT, des PAL et de la bilirubine ont été observées chez des patients traités par VITRAKVI.

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 361), les augmentations des transaminases dont le grade était le plus élevé étaient des augmentations des ALAT de grade 4 chez 7 patients (2 %) et des augmentations des ASAT chez 4 patients (1 %). Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3 ont été observées chez 25 patients (7 %) et 22 patients (6 %), respectivement. La plupart des augmentations de grade 3 ont été transitoires et sont apparues au cours des trois premiers mois de traitement. Elles ont ensuite régressé au grade 1 lors des mois 3-4. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 2 ont été observées chez 35 patients (10 %) et 32 patients (9 %) respectivement, et des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 1 ont été observées chez 173 patients (48 %) et 177 patients (49 %) respectivement.

Des augmentations des ALAT et des ASAT conduisant à des modifications de la dose ou des interruptions du traitement ont été observées chez 24 patients (7 %) et 21 patients (6 %), respectivement (voir rubrique 4.4). Deux patients ont arrêté définitivement le traitement, dont 1 patient en raison d'une augmentation des ALAT de grade 3 et d'une augmentation des ASAT de grade 3.

Des cas d'hépatotoxicité associée à des augmentations des ALAT et/ou des ASAT de grade 2, 3 ou 4 en sévérité et à des augmentations de la bilirubine $\geq 2x$ LSN ont été rapportés chez des patients adultes. Dans certains cas, l'administration de VITRAKVI a été interrompue et reprise à une dose réduite, tandis que dans d'autres cas, le traitement a été définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Informations supplémentaires concernant des populations particulières

Patients pédiatriques

Parmi les 361 patients traités par VITRAKVI, 135 patients (37 %) étaient âgés de 0 à < 18 ans (n = 13 de 0 à < 3 mois, n = 4 de ≥ 3 mois à < 6 mois, n = 17 de ≥ 6 mois à < 12 mois, n = 9 de ≥ 12 mois à < 2 ans, n = 31 de ≥ 2 ans à < 6 ans, n = 36 de ≥ 6 ans à < 12 ans, n = 25 de ≥ 12 ans à < 18 ans). Les effets indésirables ont été, pour la plupart, de grade 1 ou 2 en sévérité et se sont résolus sans modification de la dose ou interruption de VITRAKVI. De manière générale, les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment chez les patients âgés de < 6 ans. Ils ont été observés chez 69 % des patients âgés de 0 à < 3 mois et chez 44 % des patients âgés de ≥ 3 mois à < 6 ans. Des diminutions du taux de neutrophiles ayant entraîné l'arrêt du traitement, l'interruption ou la modification de la dose ont été observées.

Patients âgés

Parmi les 361 patients dans la population globale pour l'analyse de la tolérance qui ont reçu VITRAKVI, 69 patients (19 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 22 patients (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Le profil de tolérance chez les patients âgés (≥ 65 ans) est cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus : sensations vertigineuses (30 % versus 28 % chez l'ensemble des adultes), anémie (35 % versus 27 % chez l'ensemble des adultes), diarrhée (25 % versus 22 % chez l'ensemble des adultes), faiblesse musculaire (13 % versus 10 % chez l'ensemble des adultes), diminution du taux de plaquettes (12 % versus 6 % chez l'ensemble des adultes), troubles de la marche (9 % versus 5 % chez l'ensemble des adultes) et dysgueusie (9 % versus 6 % chez l'ensemble des adultes).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage avec VITRAKVI est limitée. Les symptômes d'un surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent mettre en œuvre des mesures générales de support et traiter les symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase ; code ATC : L01EX12.

Mécanisme d'action

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Il a été conçu de manière rationnelle afin d'éviter une activité sur d'autres kinases. Le larotrectinib cible la famille des protéines TRK, incluant TRKA, TRKB et TRKC qui sont codées respectivement par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Dans un large panel d'essais sur enzymes purifiées, le larotrectinib a inhibé les protéines TRKA, TRKB et TRKC avec des valeurs de la CI_{50} comprises entre 5 et 11 nM. La seule autre activité kinase a été observée à des concentrations 100 fois plus élevées. Dans des modèles tumoraux *in vitro* et *in vivo*, le larotrectinib a montré une activité anti-tumorale dans des cellules avec une activation constitutive des protéines TRK résultant de fusions de gènes, d'une délétion d'un domaine de régulation des protéines, ou dans des cellules présentant une surexpression des protéines TRK.

Les fusions de gènes résultant de réarrangements chromosomiques des gènes humains *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* entraînent la synthèse de protéines de fusion TRK oncogéniques. Ces protéines chimériques sont exprimées de manière aberrante et ont une activité kinase constitutive qui active anormalement les voies de signalisation cellulaires en aval qui sont impliquées dans la prolifération et la survie cellulaires, aboutissant à des tumeurs cancéreuses avec fusion *NTRK*.

Des mutations de résistance acquise ont été observées après progression au cours d'un traitement par inhibiteur de TRK. Le larotrectinib présentait une activité minimale sur des lignées cellulaires avec des mutations ponctuelles du domaine kinase TRKA, incluant la mutation de résistance acquise identifiée cliniquement G595R. Les mutations ponctuelles du domaine kinase TRKC associées à une résistance acquise au larotrectinib identifiée cliniquement, incluent G623R, G696A et F617L.

Les causes moléculaires de la résistance primaire au larotrectinib ne sont pas connues. Ainsi, l'éventuel effet de la présence d'une altération oncogénique concomitante en plus d'une fusion du gène *NTRK* sur l'efficacité de l'inhibition des protéines TRK n'est pas connu. L'impact de toute altération génomique concomitante mesuré sur l'efficacité du larotrectinib est présenté ci-dessous (voir rubrique « Efficacité clinique »).

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Chez 36 sujets sains adultes recevant des doses uniques comprises entre 100 mg et 900 mg, VITRAKVI n'a pas entraîné d'allongement de l'espace QT cliniquement pertinent. La dose de 200 mg correspond à une exposition maximale (C_{max}) similaire à celle observée avec le larotrectinib 100 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Un raccourcissement du QTcF a été observé lors de l'administration de VITRAKVI, l'effet maximal moyen ayant été observé entre 3 et 24 heures après la C_{max} , avec une réduction de la moyenne géométrique du QTcF par rapport à l'inclusion de -13,2 msec (compris entre : -10 et -15,6 msec). La pertinence de cette observation sur le plan clinique n'a pas été établie.

Efficacité clinique

Résumé des études

L'efficacité et la tolérance de VITRAKVI ont été évaluées dans trois études cliniques multicentriques, ouvertes, à simple bras, chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer (voir Tableau 5). Les études sont toujours en cours.

Des patients avec ou sans fusion documentée du gène *NTRK* ont pu participer aux études 1 et 3 (« SCOUT »). Les patients inclus dans l'étude 2 (« NAVIGATE ») devaient être atteints d'un cancer avec fusion *NTRK*. Les données d'efficacité sont issues de l'analyse principale poolée portant sur les 3 études et incluant 302 patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK*, qui devaient présenter une tumeur mesurable selon les critères RECIST v1.1, ne pas présenter de tumeur primitive du SNC et avoir reçu au moins une dose de larotrectinib en date de juillet 2023. Ces patients devaient également avoir reçu des thérapies standard antérieures adaptées à leur type de tumeur et au stade de la maladie ou, selon l'avis de l'investigateur, être candidats à une chirurgie radicale (telle que l'amputation d'un

membre, une résection faciale ou une intervention entraînant la paralysie), ou susceptibles de ne pas tolérer ou de ne tirer aucun bénéfice cliniquement significatif des thérapies standard disponibles dans le cadre d'une maladie avancée. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), tels que déterminés en aveugle par un comité indépendant d'évaluation des données (IRC, pour *Independent Review Committee*).

De plus, 55 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC, mesurable à l'inclusion, ont été traités dans l'étude 2 (« NAVIGATE ») et l'étude 3 (« SCOUT »). Parmi les 55 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC, 40 patients avaient reçu un traitement anticancéreux antérieur (chirurgie, radiothérapie et/ou thérapie systémique antérieure). Les réponses tumorales ont été évaluées par l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1.

La fusion du gène *NTRK* a été identifiée dans des échantillons de tissu à l'aide des tests moléculaires suivants : le séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 320 patients, la réaction en chaîne par polymérase (PCR) chez 14 patients, l'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) chez 18 patients et d'autres méthodes de test (séquençage, technologie Nanostring, séquençage Sanger ou analyse chromosomique sur puce à ADN) chez 5 patients.

Tableau 5 : Études cliniques incluses dans les analyses de l'efficacité dans les tumeurs solides et les tumeurs primitives du SNC

Nom de l'étude, plan de l'étude, et population de patients	Dose et formulation	Types de tumeurs incluses dans l'analyse d'efficacité	n
<p>Étude 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étude de phase 1, ouverte, d'escalade de dose et étude d'expansion ; tumeurs avec fusion du gène <i>NTRK</i> requises pour la phase d'expansion • Patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'une tumeur solide avancée avec fusion du gène <i>NTRK</i> 	Doses allant jusqu'à 200 mg une ou deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Thyroïde (n = 4) Glandes salivaires (n = 3) GIST (n = 2) ^a Sarcomes des tissus mous (n = 2) CPNPC (n = 1) ^{b, c} Cancer primitif inconnu (n = 1)	13
<p>Étude 2 « NAVIGATE » NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étude de phase 2 internationale, ouverte, de type « basket » • Patients adultes et pédiatriques ≥ 12 ans atteints d'une tumeur solide avancée avec fusion du gène <i>NTRK</i> 	100 mg deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	CPNPC (n = 29) ^{b, c} Sarcomes des tissus mous (n = 28) Thyroïde (n = 26) ^b Glandes salivaires (n = 24) Côlon (n = 24) Primitive du SNC (n = 19) Mélanome (n = 10) ^b Sein, non sécrétoire (n = 9) ^b Pancréas (n = 7) Sein, sécrétoire (n = 5) Cholangiocarcinome (n = 4) GIST (n = 3) ^a Gastrique (n = 3) Prostate (n = 2) Appendice, cancer du poumon carcinoïde atypique, ostéosarcome, col utérin, hépatique ^e , duodénal, conduit auditif externe ^b , œsophagien, CPPC ^{b, d} , rectal, testicule ^b , thymus, cancer primitif inconnu, urothélial, utérin (n = 1 chacun)	208
<p>Étude 3 « SCOUT » NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étude de phase 1/2 internationale, ouverte, d'escalade de dose et étude d'expansion ; tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i>, y compris fibrosarcome infantile localement avancé, requises pour la cohorte d'expansion de la phase 2 • Patients pédiatriques de la naissance à 21 ans atteints d'un cancer avancé ou d'une tumeur primitive du SNC 	Doses allant jusqu'à 100 mg/m ² deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Fibrosarcome infantile (n = 49) Sarcomes des tissus mous (n = 42) ^b Primitive du SNC (n = 36) Néphrome mésoblastique congénital (n = 2) Ostéosarcome (n = 2) Sein sécrétoire, col utérin, lipofibromatose, mélanome, thyroïde (n = 1 chacun)	136
Nombre total de patients (n)*			357

* Comprend 302 patients pour lesquels la réponse tumorale a été évaluée par le comité indépendant d'évaluation des données et 55 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC (notamment astrocytome, gangliogliome, glioblastome, gliome, tumeurs glioneuronales, tumeurs neuronales et mixtes neuronales-gliales et tumeur neuro-ectodermique primitive, non précisée) pour lesquels la réponse tumorale a été évaluée par l'investigateur.

^a GIST : tumeur stromale gastro-intestinale

^b Des métastases cérébrales ont été observées chez certains patients présentant les types de tumeurs suivants : poumon (CPNPC, CPPC), thyroïde, mélanome, sein (non sécrétoire), conduit auditif externe, sarcome des tissus mous et testicule.

^c CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules

^d CPPC : cancer du poumon à petites cellules

^e Carcinome hépatocellulaire

Les caractéristiques à l'inclusion pour l'ensemble des 302 patients atteints d'une tumeur solide avec fusion du gène *NTRK* étaient les suivantes : âge médian de 44 ans (compris entre : 0 et 90 ans) ; 33 % de < 18 ans et 67 % de ≥ 18 ans ; 55 % de caucasiens et 47 % de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) ou 3 (2 %). Quarante-vingt-onze pour cent des patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer, défini comme une chirurgie, une radiothérapie ou une thérapie systémique. Parmi eux, 71 % avaient reçu une thérapie systémique antérieure, avec une médiane de 1 schéma de thérapie systémique antérieure reçu. Vingt-six pour cent de tous les patients n'avaient reçu aucune thérapie systémique antérieure. Parmi ces 302 patients, les types de tumeurs les plus fréquents étaient les sarcomes des tissus mous (24 %), le fibrosarcome infantile (16 %), le cancer du poumon (11 %), le cancer de la thyroïde (10 %), les tumeurs des glandes salivaires (9 %) et le cancer du côlon (8 %). Les caractéristiques à l'inclusion pour les 55 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC avec fusion du gène *NTRK* et évalués par l'investigateur étaient les suivantes : âge médian de 11 ans (compris entre : 0 et 79 ans) ; 38 patients de < 18 ans et 17 patients de ≥ 18 ans ; 36 patients caucasiens et 27 patients de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (47 patients) ou 2 (5 patients). Cinquante-deux patients (95 %) avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer, défini comme une chirurgie, une radiothérapie ou une thérapie systémique. La médiane était de 1 schéma de thérapie systémique antérieure reçu.

Résultats pour l'efficacité

Les résultats d'efficacité (taux de réponse globale, durée de la réponse et délai avant la première réponse) de l'analyse principale poolée (n = 302), et avec l'addition post-hoc des tumeurs primitives du SNC (n = 55) résultant d'une population poolée (n = 357), sont présentés dans le Tableau 6 et le Tableau 7.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité poolés pour les tumeurs solides incluant et excluant les tumeurs primitives du SNC

Paramètre d'efficacité	Analyse pour les tumeurs solides excluant les tumeurs primitives du SNC (n = 302) ^a	Analyse pour les tumeurs solides incluant les tumeurs primitives du SNC (n = 357) ^{a,b}
Taux de réponse globale (TRG) % (n) [IC à 95 %]	65 % (195) [59 ; 70]	59 % (210) [54 ; 64]
Réponse complète (RC)	22 % (65)	19 % (68)
Réponse complète histologique ^c	6 % (17)	5 % (17)
Réponse partielle (RP)	37 % (113)	35 % (125)
Délai avant la première réponse (médiane, mois) [fourchette]	1,84 [0,89 ; 22,90]	1,84 [0,89 ; 22,90]
Durée de la réponse (médiane, mois) [fourchette]	43,3 [0,0+ ; 73,7+]	43,3 [0,0+ ; 73,7+]
% avec une durée ≥ 12 mois	79 %	78 %
% avec une durée ≥ 24 mois	67 %	65 %
% avec une durée ≥ 36 mois	55 %	54 %
% avec une durée ≥ 48 mois	48 %	47 %

+ signifie « en cours ».

^a Analyse du comité indépendant d'évaluation des données selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs solides à l'exception des tumeurs primitives du SNC (302 patients).

^b Évaluation de l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1 pour les tumeurs primitives du SNC (55 patients).

° Une RC histologique était une RC obtenue par les patients qui ont été traités par larotrectinib, et qui ont par la suite fait l'objet d'une résection chirurgicale sans cellule tumorale viable et avec des marges négatives lors de l'évaluation anatomopathologique post-chirurgie. La meilleure réponse pré-chirurgie pour ces patients a été reclassée en RC histologique après la chirurgie, selon les critères RECIST v.1.1.

Tableau 7 : Taux de réponse globale et durée de la réponse par type de tumeur*

Type de tumeur	Patients (n = 357)	TRG ^a		Durée de la réponse			Fourchette (mois)
		%	IC à 95 %	mois			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarcomes des tissus mous	72	68 %	56 % ; 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+ ; 72,7+
SNC, primitive	55	27 %	16 % ; 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8 ; Ne
Fibrosarcome infantile	49	94 %	83 % ; 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+ ; 73,7+
Poumon	32	66 %	47 % ; 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+ ; 56,2+
Thyroïde	31	65 %	45 % ; 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7 ; 72,4+
Glandes salivaires	27	81 %	62 % ; 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5 ; 65,3+
Côlon	24	46 %	26 % ; 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9 ; 45,2+
Sein	15						
Non sécrétoire ^c	9	33 %	7 % ; 70 %	67 %	Na	Na	7,4 ; 12,5+
Sécrétoire ^b	6	83 %	36 % ; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1 ; 58,2+
Mélanome	11	45 %	17 % ; 77 %	50 %	Na	Na	1,9+ ; 23,2+
Pancréas	7	14 %	0 % ; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8 ; 5,8
Tumeur stromale gastro-intestinale	5	80 %	28 % ; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5 ; 50,4+
Ostéosarcome	3	33 %	1 % ; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5 ; 9,5
Néphrome mésoblastique congénital	2	100 %	16 % ; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9 ; 44,5
Col utérin	2	50 %	1 % ; 99 %	Na	Na	Na	2,1+ ; 2,1+
Cancer primitif inconnu	2	100 %	16 % ; 100 %	0	0	0	5,6 ; 7,4
Conduit auditif externe	1	100 %	3 % ; 100 %	100 %	100 %	Na	33,8+ ; 33,8+

DR : durée de la réponse

Ne : non évaluable

Na : non atteint

* Aucune donnée n'est disponible pour les types de tumeurs suivants : cholangiocarcinome (n = 4), gastrique (n = 3), prostate (n = 2), appendice, hépatique, duodénal, lipofibromatose, œsophagien, rectal, testicule, thymus, urothélial, utérin (n = 1 chacun)

+ signifie réponse « en cours »

^a Analyse du comité indépendant d'évaluation des données selon les critères RECIST v1.1 pour tous les types de tumeurs, à l'exception des patients atteints d'une tumeur primitive du SNC qui ont été évalués par l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1

^b Avec 3 réponses complètes, 2 réponses partielles

^c Avec 1 réponse complète, 2 réponses partielles

Étant donné la rareté du cancer avec fusion *NTRK*, des patients atteints de divers types de tumeurs ont été évalués, avec un nombre limité de patients pour certains types de tumeurs, entraînant une incertitude au niveau de l'estimation des TRG par type de tumeur. Le taux de réponse globale (TRG) dans la population globale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

Dans la sous-population adulte (n = 220), le TRG était de 50 %. Dans la sous-population pédiatrique (n = 137), le TRG était de 72 %.

Chez 247 patients ayant bénéficié d'une caractérisation moléculaire élargie avant le traitement par larotrectinib, le TRG était de 54 % chez 117 patients qui présentaient d'autres altérations génomiques en plus d'une fusion du gène *NTRK*, et le TRG était de 68 % chez 130 patients qui ne présentaient aucune autre altération génomique.

Ensemble de l'analyse principale poolée

L'ensemble de l'analyse principale poolée comportait 302 patients et ne comprenait pas les tumeurs primitives du SNC. La durée médiane de traitement avant progression de la maladie a été de 14,4 mois (compris entre : 0,1 et 87,4 mois) à la date limite de clôture des données en juillet 2023. Cinquante-trois pour cent des patients ont reçu VITRAKVI pendant 12 mois ou plus, 36 % ont reçu VITRAKVI pendant 24 mois ou plus et 24 % ont reçu VITRAKVI pendant 36 mois ou plus ; le suivi était en cours au moment de l'analyse.

Au moment de l'analyse, la médiane de la durée de réponse était de 43,3 mois (compris entre : 0,0+ et 73,7+). Il est estimé que 79 % [IC à 95 % : 72–85] des réponses ont duré 12 mois ou plus, que 67 % [IC à 95 % : 60–74] des réponses ont duré 24 mois ou plus et que 55 % [IC à 95 % : 47–64] des réponses ont duré 36 mois ou plus. Quatre-vingt-trois pour cent (83 %) [IC à 95 % : 79–87] des patients traités étaient en vie un an après le début du traitement, 74 % [IC à 95 % : 68–79] deux ans après le début du traitement et 70 % [IC à 95 % : 64–75] au bout de trois ans, la médiane de la survie globale n'ayant pas encore été atteinte. La médiane de la survie sans progression était de 28,1 mois au moment de l'analyse, avec un taux de survie sans progression de 62 % [IC à 95 % : 56–68] au bout de 1 an, de 54 % [IC à 95 % : 48–60] au bout de 2 ans et de 43 % [IC à 95 % : 37–50] au bout de 3 ans. La variation médiane de la taille de la tumeur dans l'ensemble de l'analyse principale poolée correspond à une diminution de 65 %.

Patients atteints de tumeurs primitives du SNC

À la date limite de clôture des données, parmi les 55 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC, une réponse confirmée a été observée chez 15 patients (27 %) : une réponse complète chez 3 des 55 patients (5 %) et une réponse partielle chez 12 patients (22 %). Vingt-quatre autres patients (44 %) avaient une maladie stable. Douze patients (22 %) avaient une progression de la maladie. À la date limite de clôture des données, la durée du traitement était comprise entre 1,2 et 62,9 mois, et le traitement était en cours chez 16 patients sur 55, dont 15 de ces patients recevaient un traitement post-progression.

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients atteints de cancer qui ont reçu des gélules de VITRAKVI, la concentration maximale (C_{max}) du larotrectinib dans le plasma a été atteinte environ 1 heure après la prise. La demi-vie ($t_{1/2}$) a été d'environ 3 heures et l'état d'équilibre a été atteint en 8 jours avec une accumulation systémique par un facteur 1,6. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour, la moyenne arithmétique (\pm écart type) de la C_{max} à l'état d'équilibre et l'AUC quotidienne chez l'adulte ont été de 914 ± 445 ng/mL et de 5410 ± 3813 ng*h/mL, respectivement. Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes, et il est peu probable que la clairance des substrats de ces CYP soit affectée.

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'inhibe pas les transporteurs BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes, et il est peu probable que la clairance des substrats de ces transporteurs soit affectée.

Absorption

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable.

La biodisponibilité absolue moyenne du larotrectinib était de 34 % (compris entre : 32 % et 37 %) à la suite d'une prise unique orale de 100 mg. Chez les sujets sains adultes, l'AUC du larotrectinib en solution buvable était similaire à celle de la gélule, avec une C_{\max} 36 % plus élevée avec la solution buvable.

Chez les sujets sains ayant reçu VITRAKVI après un repas à forte teneur lipidique et hautement calorique, la C_{\max} du larotrectinib était environ 35 % moins élevée que celle mesurée après une nuit à jeun, et il n'y a pas eu d'effet sur l'AUC.

Effet des agents qui augmentent le pH gastrique sur le larotrectinib

La solubilité du larotrectinib est dépendante du pH. Des études *in vitro* montrent que dans des volumes de liquide similaires à ceux du tractus gastro-intestinal, le larotrectinib est entièrement soluble sur toute la fourchette de pH du tractus gastro-intestinal. Ainsi, il est peu probable que le larotrectinib soit sensible à des agents qui modifient le pH.

Distribution

Le volume de distribution moyen du larotrectinib chez des sujets sains adultes était de 48 L suite à l'administration intraveineuse d'un micro-traceur IV en même temps qu'une dose orale de 100 mg. La liaison du larotrectinib aux protéines du plasma humain *in vitro* était d'environ 70 %, indépendamment de la concentration du médicament. Le rapport entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique était d'environ 0,9.

Biotransformation

Le larotrectinib est principalement métabolisé par l'intermédiaire du CYP3A4/5 *in vitro*. Suite à l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de larotrectinib radiomarqué chez des sujets sains adultes, les principaux composants médicamenteux radioactifs en circulation sont le larotrectinib sous forme inchangée (19 %) et un O-glucuronide, formé par la perte de la fraction hydroxypyrrolidine-urée (26 %).

Élimination

La demi-vie du larotrectinib dans le plasma de patients atteints de cancer ayant reçu 100 mg de VITRAKVI deux fois par jour a été d'environ 3 heures. La clairance (CL) moyenne du larotrectinib a été d'environ 34 L/h à la suite de l'administration intraveineuse d'un micro-traceur IV en même temps qu'une dose orale de 100 mg de VITRAKVI.

Excrétion

Suite à l'administration orale d'une dose de 100 mg de larotrectinib radiomarqué chez des sujets sains adultes, 58 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces et 39 % a été récupérée dans les urines. Lorsqu'un micro-traceur IV a été administré en même temps qu'une dose orale de 100 mg de larotrectinib, 35 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces et 53 % a été récupérée dans les urines. La proportion de médicament excrétée sous forme inchangée dans les urines était de 29 % après l'administration du micro-traceur IV, indiquant que l'excrétion rénale directe représente 29 % de la clairance totale.

Linéarité/non-linéarité

Chez des sujets sains adultes, après une dose unique, l'aire sous la courbe (AUC) pour la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration maximale (C_{\max}) du larotrectinib dans le plasma ont été proportionnelles à la dose jusqu'à 400 mg et légèrement plus que proportionnelles à la dose pour des doses allant de 600 à 900 mg.

Populations particulières

Patients pédiatriques

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, l'exposition (C_{\max} et AUC) chez les patients pédiatriques à la dose recommandée de 100 mg/m² et n'excédant pas 100 mg deux fois par jour était supérieure à celle chez l'adulte (≥ 18 ans d'âge) après une dose de 100 mg deux fois par jour (voir Tableau 8).

Les données définissant l'exposition chez le jeune enfant (1 mois à < 2 ans d'âge), à la dose recommandée, sont limitées ($n = 40$).

Tableau 8 : Exposition (C_{\max} et AUC au jour 1^a) par groupe d'âge chez les patients à la dose recommandée de 100 mg/m² et n'excédant pas 100 mg deux fois par jour

Groupe d'âge	n = 348 ^b	Facteur de différence par rapport aux patients âgés ≥ 18 ans ^c	
		C_{\max}	AUC ^a
1 à < 3 mois	9	4,2	4,5
3 à < 6 mois	4	2,6	2,5
6 à < 12 mois	18	2,5	1,9
1 à < 2 ans	9	2,0	1,4
2 à < 6 ans	31	2,0	1,4
6 à < 12 ans	26	1,5	1,2
12 à < 18 ans	27	1,2	1,0
≥ 18 ans	224	1,0	1,0

^a L'aire sous la courbe pour la concentration plasmatique en fonction du temps pour 24 heures au jour 1

^b Nombre de patients à la date limite de clôture des données le 26 novembre 2020

^c Le facteur de différence est le rapport entre le groupe d'âge cité et le groupe ≥ 18 ans. Un facteur de différence de 1 signifie l'absence de différence.

Patients âgés

Les données chez les patients âgés sont limitées. Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour 2 patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A), modérée (stade Child-Pugh B) et sévère (stade Child-Pugh C), et chez des sujets sains adultes témoins avec une fonction hépatique normale, appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, l'AUC_{0-inf} du larotrectinib a été 1,3 ; 2 et 3,2 fois plus élevée respectivement par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. La C_{\max} était également légèrement plus élevée d'un facteur 1,1 ; 1,1 et 1,5 respectivement.

Insuffisance rénale

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse et chez des sujets sains adultes témoins avec une fonction rénale normale, appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, la C_{\max} et l'AUC_{0-inf} du larotrectinib ont été 1,25 et 1,46 fois plus élevées respectivement par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.

Autres populations particulières

Le sexe ne semble pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du larotrectinib. Les données n'étaient pas suffisantes pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur l'exposition systémique au larotrectinib.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

La toxicité systémique a été évaluée dans des études chez le rat et le singe suite à des administrations orales une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 3 mois. Des lésions cutanées limitant la dose ont été observées uniquement chez le rat et ont été la principale cause de mortalité et de morbidité. Les lésions cutanées n'ont pas été observées chez le singe.

Des signes cliniques d'une toxicité gastro-intestinale dose-limitante ont été observés chez le singe. Une toxicité sévère (dose hautement toxique chez 10 % des animaux) a été observée chez le rat à des doses correspondant à 1 à 2 fois l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Aucune toxicité systémique notable n'a été observée chez le singe à des doses correspondant à plus de 10 fois l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Embryotoxicité / tératogénicité

Le larotrectinib n'a pas été tératogène ou embryotoxique suite à des administrations quotidiennes au cours de la période d'organogenèse chez la rate et la lapine gravides à des doses toxiques pour la mère, c'est-à-dire des doses correspondant à 32 fois (rate) et 16 fois (lapine) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Le larotrectinib traverse la barrière placentaire chez les deux espèces.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec le larotrectinib. Dans les études de toxicité sur 3 mois, le larotrectinib n'a pas eu d'effet histologique sur les organes reproducteurs des mâles chez le rat et le singe aux doses les plus élevées testées, correspondant à environ 7 fois (rat mâle) et 10 fois (singe mâle) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Par ailleurs, le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur la spermatogenèse chez le rat.

Dans une étude à doses répétées sur 1 mois chez le rat, il a été observé moins de corps jaunes, une incidence accrue d'anœstrus et une diminution du poids utérin avec atrophie utérine. Ces effets ont été réversibles. Aucun effet sur les organes reproducteurs des femelles n'a été observé lors des études de toxicité sur 3 mois chez le rat et le singe à des doses correspondant à environ 3 fois (rate femelle) et 17 fois (singe femelle) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Le larotrectinib a été administré à des rats juvéniles du jour 7 suivant leur naissance (JSN) jusqu'au jour 70. Une mortalité avant sevrage (avant JSN 21) a été observée au niveau de dose élevé correspondant à 2,5 à 4 fois l'AUC à la dose recommandée. Des effets sur la croissance et le système nerveux ont été observés au niveau de dose correspondant à 0,5 à 4 fois l'AUC à la dose recommandée. La prise de poids corporel était diminuée chez les rats mâles et femelles avant le sevrage, et a augmenté après le sevrage chez les femelles à la fin de l'exposition, alors qu'une réduction de la prise de poids a été observée chez les mâles également après le sevrage, sans récupération. La diminution de la croissance chez les mâles a été associée à une puberté tardive. Une récupération partielle des effets sur le système nerveux (c'est-à-dire fonctionnalité altérée des pattes arrière et, probablement, augmentation de la fermeture des paupières) a été observée. Une diminution du taux de gestation a également été observée aux niveaux de doses élevés malgré des accouplements normaux.

Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le larotrectinib.

Le larotrectinib n'a pas été mutagène dans le test bactérien d'induction de mutation inverse (test d'Ames) ou dans l'essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères. Le résultat pour le larotrectinib a été négatif dans le test *in vivo* de formation des micronoyaux chez la souris à la dose maximale tolérée de 500 mg/kg.

Pharmacologie de sécurité

La pharmacologie de sécurité du larotrectinib a été évaluée dans plusieurs essais *in vitro* et *in vivo* ayant examiné les effets sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux central, respiratoire et gastro-intestinal chez différentes espèces. Le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur les paramètres hémodynamiques ou les intervalles de l'ECG chez le singe télémétré à des expositions (C_{max}) correspondant à environ 6 fois l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Le larotrectinib n'a pas eu d'effets neurocomportementaux chez les animaux adultes (rats, souris, singes cynomolgus) à des expositions (C_{max}) au moins 7 fois supérieures à l'exposition chez l'être humain. Le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur la fonction respiratoire chez le rat ; à des niveaux d'exposition (C_{max}) au moins 8 fois supérieurs à l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Chez le rat, le larotrectinib a accéléré le transit intestinal et augmenté la sécrétion et l'acidité gastriques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Encre d'impression

Gomme-laque, blanchie déparaffinée

Laque aluminique d'indigotine (E 132)

Dioxyde de titane (E 171)

Propylène glycol (E 1520)

Diméticone 1000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon à vis en polypropylène (PP) à fermeture de sécurité enfant, avec un opercule en polyéthylène (PE) thermosoudé.

Chaque boîte contient un flacon de 56 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg
EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 septembre 2019
Date du dernier renouvellement : 7 juillet 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.