

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg olaratumab.

Elke injectieflacon van 19 ml bevat 190 mg olaratumab.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg olaratumab.

Olaratumab is een humaan monoklonaal IgG1-antilichaam dat wordt geproduceerd in muriene (NS0) cellen met behulp van recombinant-DNA-techniek.

### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 19 ml bevat ongeveer 22 mg (1 mmol) natrium.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat ongeveer 57 mg (2,5 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot licht gelige oplossing zonder zichtbare deeltjes.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Lartruvo is als combinatietherapie met doxorubicine geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie en die niet eerder zijn behandeld met doxorubicine (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Therapie met olaratumab dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van artsen die ervaren zijn in de oncologie. Patiënten dienen tijdens de infusie nauwlettend gevolgd te

worden op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties (IGR's) in een setting waar reanimatieapparatuur beschikbaar is (zie rubriek 4.4).

### Dosering

De aanbevolen dosis olaratumab is 15 mg/kg, via intraveneuze infusie toegediend op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Lartruvo wordt toegediend in combinatie met doxorubicine gedurende maximaal 8 behandelcycli, gevolgd door alleen Lartruvo bij patiënten zonder ziekteprogressie. Doxorubicine wordt op dag 1 van elke cyclus gegeven, na de infusie van Lartruvo.

### Premedicatie

Op dag 1 en 8 van cyclus 1 dient aan alle patiënten premedicatie te worden gegeven met een H1-antagonist (bijv. difenhydramine) en dexamethason (of gelijkwaardige geneesmiddelen). Deze middelen dienen 30-60 minuten voorafgaand aan de doses olaratumab intraveneus te worden toegediend. Tijdens de daaropvolgende cycli dient 30-60 minuten voorafgaand aan elke dosis olaratumab intraveneus premedicatie met een H1-antagonist (bijv. difenhydramine) te worden toegediend.

Bij patiënten die IGR's graad 1 of 2 ondervinden, dient de infusie te worden onderbroken en dienen er zo nodig paracetamol, H1-antagonist en dexamethason (of gelijkwaardige geneesmiddelen) te worden toegediend. Voorafgaand aan alle daaropvolgende infusies dient premedicatie met de volgende (of gelijkwaardige) geneesmiddelen te worden toegediend: difenhydraminehydrochloride (intraveneus), paracetamol en dexamethason.

Indien intraveneuze toediening van een H1-antagonist niet mogelijk is, dient gelijkwaardige alternatieve premedicatie te worden gegeven (bijv. oraal difenhydraminehydrochloride ten minste 90 minuten voorafgaand aan de infusie).

### Dosisaanpassingen voor olaratumab

Zie de actuele voorschrijversinformatie van doxorubicine voor dosisaanpassingen met betrekking tot doxorubicine.

### Infusiegerelateerde reacties (IGR's)

Adviezen voor de behandeling van IGR's van olaratumab staan vermeld in tabel 1.

**Tabel 1 - Behandeladviezen voor infusiegerelateerde reacties (IGR's)**

<b>Toxiciteitsgraad<sup>a</sup></b>	<b>Behandeladviezen (alle omstandigheden)</b>
Graad 1-2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stop de infusie</li><li>• Zo nodig dienen paracetamol, H1-antagonist en dexamethason te worden toegediend (zie de rubriek over premedicatie).</li><li>• Als de reactie is verdwenen, dient de infusie te worden hervat met een 50% lagere infusiesnelheid.<sup>b</sup></li><li>• Controleer of de conditie van de patiënt niet verslechtert.</li><li>• Zie voor daaropvolgende infusies de rubriek over premedicatie.</li></ul>
Graad 3-4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stop de behandeling met olaratumab onmiddellijk en permanent (zie rubriek 4.4).</li></ul>

<sup>a</sup> Gradering van bijwerkingen volgens de Amerikaanse indeling van het *National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)*, Versie 4.03

<sup>b</sup> Als de infusiesnelheid is verlaagd vanwege een infusiegerelateerde reactie graad 1 of 2, wordt aangeraden de lagere infusiesnelheid voor alle daaropvolgende infusies te gebruiken. De infusieduur mag niet langer dan 2 uur bedragen.

#### *Andere niet-hematologische toxiciteiten*

Bij een ernstige niet-hematologische toxiciteit graad 3 en hoger die verondersteld wordt gerelateerd te zijn aan olaratumab, dient de dosis olaratumab te worden stopgezet totdat de toxiciteit  $\leq$  graad 1 of is teruggekeerd op het uitgangsniveau van vóór de behandeling. Bij alle volgende infusies dient de dosis verlaagd te worden naar 12 mg/kg voor ernstige toxiciteiten graad 3 en tot 10 mg/kg voor toxiciteiten graad 4. Indien ondanks de dosisverlaging weer een toxiciteit graad 3 optreedt, dient de dosis verder verlaagd te worden naar 10 mg/ml. Indien weer een toxiciteit graad 4 optreedt, dient de behandeling met olaratumab definitief te worden stopgezet.

#### *Neutropenie*

Als er sprake is van neutropene koorts/infectie of neutropenie graad 4 die langer dan 1 week aanhoudt, dient de toediening van olaratumab tijdelijk te worden gestaakt tot de absolute neutrofielentelling 1.000/ $\mu$ l of hoger is, waarna de toediening van olaratumab hervat kan worden met de verlaagde dosis van 12 mg/kg. Als neutropene koorts/infectie of neutropenie graad 4 die langer dan 1 week aanhoudt, terugkeert ondanks dosisreductie dient de dosis verder verlaagd te worden tot 10 mg/kg.

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen (>65 jaar)*

Gegevens over hoogbejaarde patiënten (> 75 jaar) zijn zeer beperkt (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Er zijn geen andere dosisverlagingen noodzakelijk dan de verlagingen die voor de algemene patiëntenpopulatie worden aanbevolen.

### *Nierfunctiestoornissen*

Er zijn geen formele onderzoeken met olaratumab uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Farmacokinetische populatiegegevens maken aannemelijk dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van olaratumab aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (berekende creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornissen*

Er zijn geen formele onderzoeken met olaratumab uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Farmacokinetische populatiegegevens maken aannemelijk dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over de toediening van olaratumab aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van olaratumab bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Na verdunning in 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie wordt olaratumab gedurende ongeveer 60 minuten als een intraveneuze infusie toegediend. Om grotere infusievolumes mogelijk te maken, bijvoorbeeld voor patiënten die hogere doses nodig hebben, dient de infusieduur zodanig te worden verlengd dat de maximale infusiesnelheid van 25 mg/minuut niet wordt overschreden.

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Infusiegerelateerde reacties

Er zijn infusiegerelateerde reacties (IGR's), waaronder anafylactische reacties, gemeld tijdens klinische onderzoeken met olaratumab. De meeste reacties deden zich voor tijdens of na de eerste infusie met olaratumab. Symptomen van IGR's waren onder andere overmatig blozen, kortademigheid, bronchospasme of koorts/rillingen. In enkele gevallen manifesteerden de symptomen zich als ernstige hypotensie, anafylactische shock of fatale hartstilstand. Ondanks het gebruik van premedicatie kunnen er zich ernstige IGR's s, zoals anafylactische reacties, voordoen. Patiënten dienen tijdens de infusie nauwlettend gevolgd te worden op klachten en verschijnselen van IGR's in een setting waar reanimatieapparatuur beschikbaar is. Voor behandeling van en dosisaanpassingen bij patiënten die tijdens de infusie last krijgen van IGR graad 1 of 2, zie rubriek 4.2. Bij patiënten die eerder last hebben gehad van een IGR graad 1 of 2, wordt premedicatie met

difenhydraminehydrochloride (intraveneus), paracetamol en dexamethason aangeraden. Olaratumab dient onmiddellijk en permanent te worden gestaakt bij patiënten die last krijgen van IGR graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### Neutropenie

Patiënten die olaratumab en doxorubicine krijgen hebben een risico op neutropenie (zie rubriek 4.8). Neutrofielentelling dient nagekeken te worden voordat olaratumab op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus wordt gedoseerd. Neutrofielentelling dient gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met olaratumab en doxorubicine en ondersteunende zorg dient gegeven te worden, zoals antibiotica of G-CSF volgens de lokale richtlijnen. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen met betrekking tot neutropenie.

#### Hemorragische voorvallen

Patiënten die olaratumab en doxorubicine krijgen hebben een risico op hemorragische voorvallen (zie rubriek 4.8). Bloedplaatjestellingen dienen nagekeken te worden voordat olaratumab op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus wordt gedoseerd. Coagulatieparameters dienen gecontroleerd te worden bij patiënten met een predispositie voor bloedingen, zoals gebruik van een anticoagulans. In een onderzoek van olaratumab in combinatie met liposomaal doxorubicine, was er één casus van fatale intracraniale hemorragie bij een patiënt die gevallen was ten tijde van de behandeling.

#### Met antracycline voorbehandelde patiënten

Het risico op cardiale toxiciteit wordt groter bij toenemende doses antracyclinen, waaronder doxorubicine. Er zijn geen data voor de combinatie van olaratumab en doxorubicine bij met antracycline voorbehandelde patiënten, waaronder eerdere behandeling met doxorubicine (zie rubriek 4.1).

#### Natriumbeperkt dieet

Dit geneesmiddel bevat 22 mg natrium in elke flacon van 19 ml en 57 mg natrium in elke flacon van 50 ml. Bij patiënten met een natriumbeperkt dieet dient hier rekening mee te worden gehouden.

#### Cardiale toxiciteit

Doxorubicine kan cardiotoxiciteit veroorzaken. Het risico op toxiciteit neemt toe naarmate er hogere cumulatieve doses worden toegediend en is hoger bij mensen met cardiomyopathie, mediastinumbestraling in de anamnese of met een reeds bestaande hartaandoening. Om het risico op aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit tot een minimum te beperken, dient het gebruik van geschikte cardiobeschermende maatregelen (LVEF-bepaling, zoals ECHO of MUGA-scan, ECG en/of gebruik van cardiobeschermende middelen) te worden overwogen en gepland bij alle patiënten vóór het begin van en tijdens de behandeling.

Zie de SPC van doxorubicine voor aanbevelingen voor het monitoren van hartproblemen.

In het fase 2-onderzoek kregen patiënten in beide behandelgroepen die 5 of meer cycli doxorubicine kregen, een dosis dexrazoxaan vanaf cyclus 5 en verder voorafgaand aan elke dosis doxorubicine om het risico op aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8 en 5.1).

#### Leverfunctiestoornissen

Omdat doxorubicine snel wordt gemetaboliseerd en bij voorkeur wordt uitgescheiden door het biliaire systeem, is de toxiciteit van doxorubicine verhoogd bij patiënten met een

leverfunctiestoornis. Zie de SPC van doxorubicine voor een juiste monitoring van de leverfunctie en dosisaanpassingen van doxorubicine bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Olaratumab is een humaan monoklonaal antilichaam. In een open DDI (*Drug-Drug-Interaction*)-onderzoek zijn bij patiënten geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen olaratumab en doxorubicine.

Er zijn geen andere formele DDI-onderzoeken uitgevoerd met olaratumab en geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden bij kankerpatiënten, zoals patiënten met wekedelensarcoom, (bijv. antiemetica, analgetica, antidiarree middelen, orale anticonceptiva, enz.).

Omdat monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450 (CYP)-enzymen of andere enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, wordt niet verwacht dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen de farmacokinetiek van olaratumab beïnvloedt. Omgekeerd wordt niet verwacht dat olaratumab de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloedt.

Toediening van levende of verzwakte vaccins aan patiënten die immuungecompromiteerd zijn door chemotherapeutica, waaronder doxorubicine, kan resulteren in ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin dient vermeden te worden bij patiënten die olaratumab in combinatie met doxorubicine krijgen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dient geadviseerd te worden zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met olaratumab. Daarnaast dienen zij geïnformeerd te worden over de mogelijke risico's voor de zwangerschap en de foetus. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient geadviseerd te worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis olaratumab doeltreffende anticonceptie te gebruiken.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van olaratumab bij zwangere vrouwen. Onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met een antimuriene PDGFR $\alpha$ -antilichaam bij muizen liet foetale misvormingen en skeletafwijkingen zien (zie rubriek 5.3). Op basis van het werkingsmechanisme (zie rubriek 5.1) bestaat de mogelijkheid dat olaratumab schade aan de foetus toebrengt. Olaratumab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken, tenzij het eventuele voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of olaratumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Humaan IgG wordt in de moedermelk uitgescheiden en daarom wordt borstvoeding niet aangeraden tijdens de behandeling met olaratumab en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van olaratumab op de vruchtbaarheid bij de mens.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Olaratumab kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het frequent voorkomen van vermoeidheid, dient patiënten geadviseerd te worden voorzichtigheid in acht te nemen bij het rijden en het bedienen van machines.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Met olaratumab behandelde patiënten uit fase 2-onderzoek*

In de arm olaratumab plus doxorubicine waren de meest ernstige bijwerkingen (graad  $\geq 3$ ) die zijn waargenomen neutropenie (54,7%) en skeletspierstelselpijn (7,8%).

De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, skeletspierstelselpijn, neutropenie en mucositis.

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband werden gebracht met permanente stopzetting van de behandeling, kwamen voor bij 3 patiënten (4,7%). Het ging hierbij in de meeste gevallen om infusiegerelateerde reacties (3,1%) en mucositis (1,6%).

Bekende toxiciteiten die gerapporteerd zijn voor doxorubicine, waargenomen in combinatie met olaratumab en doxorubicine, waren vermoeidheid, anemie, trombocytopenie en alopecia. Zie de SPC van doxorubicine voor volledige beschrijvingen van bijwerkingen geassocieerd met behandeling met doxorubicine.

### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met wekedelensarcoom, behandeld met olaratumab in combinatie met doxorubicine in het fase 2-onderzoek, staan hieronder vermeld in tabel 2, gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse, frequentie en mate van ernst. Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

Zeer zelden ( $<1/10.000$ )

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten die tijdens het fase 2-deel van het fase 1b/2-onderzoek olaratumab plus doxorubicine kregen in verband met wekedelensarcoom**

Systeem/orgaan-klasse	Bijwerking <sup>a</sup>	Frequentie in het algemeen	Frequentie graad 3/4
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Lymfopenie	Zeer vaak	Vaak
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn	Zeer vaak	Niet gerapporteerd
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	Diarree	Zeer vaak	Vaak
	Mucositis	Zeer vaak	Vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak
	Braken	Zeer vaak	Niet gerapporteerd
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Skeletspierstelselpijn <sup>b</sup>	Zeer vaak	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Infusie-gerelateerde reacties <sup>c</sup>	Zeer vaak	Vaak

<sup>a</sup> Zie de NCI CTCAE-criteria (Versie 4.03) voor elke toxiciteitsgraad

<sup>b</sup> Skeletspierstelselpijn omvat artralgie, rugpijn, botpijn, flankpijn, liespijn, musculoskeletale borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, spierspasmen, nekpijn en pijn in extremiteit.

<sup>c</sup> Infusiegerelateerde reacties omvatten anafylactische reacties / anafylactische shock

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Infusiegerelateerde reacties (IGR's)*

IGR's werden gemeld bij 12,5% van de patiënten, en manifesteerden zich hoofdzakelijk als koude rillingen, koorts en dyspneu. Ernstige IGR's, waaronder ook een fataal geval (zie rubriek 4.4) werden gemeld bij 3,1% van de patiënten, en manifesteerden zich hoofdzakelijk als kortademigheid, bewustzijnsverlies en hypotensie. Alle ernstige IGR's manifesteerden zich tijdens of direct na de eerste toediening van olaratumab.

#### *Neutropenie*

In het fase 2-onderzoek was de incidentie van neutropenie 59,4% (alle graden) en 54,7% (graad 3) in de arm olaratumab plus doxorubicine en 38,5% (alle graden) en 33,8% (graad 3) in de arm met alleen doxorubicine. De mate van neutropenie met koorts was 12,5% in de arm olaratumab plus doxorubicine en 13,8% in de arm met alleen doxorubicine. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen.

#### *Skeletspierstelselpijn*

In het fase 2-onderzoek was de incidentie van skeletspierstelselpijn 64,1% (alle graden) en 7,8% (graad 3) in de arm olaratumab plus doxorubicine en 24,6% (alle graden) en 1,5% (graad 3) in de arm met alleen doxorubicine. Bij de meerderheid van de patiënten was de pijn gerelateerd aan de onderliggende kanker, de metastasen of van de reeds bestaande of gelijktijdige toestand van de patiënt. De meerderheid van deze voorvallen vond plaats in de eerste 4 cycli. De pijn kan van een



paar dagen tot 200 dagen duren. Bij enkele patiënten keerde de pijn terug. De pijn werd met de tijd niet erger en ook niet als hij terugkeerde.

#### *Cardiale toxiciteit*

Er werden geen klinisch relevante verschillen in aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit waargenomen tussen de twee behandelarmen van het onderzoek. Het percentage hartritmestoornissen was in beide armen vergelijkbaar (15,6% in de onderzoeksarm en 15,4% in de controlearm). Het percentage tijdens de behandeling ontstane hartfunctiestoornissen was in beide armen vergelijkbaar (7,8% in de onderzoeksarm en 6,2% in de controlearm).

#### *Hemorragische voorvallen*

In het fase 2-onderzoek was de frequentie van hemorragische voorvallen, beoordeeld als gerelateerd aan elk geneesmiddel in de studie, 3,1% in elke behandelarm. Al deze voorvallen waren graad 1/2 en allerlei factoren speelden daarbij een rol. Drie voorvallen  $\geq$  graad 3, waaronder 1 fataal, zijn door het klinisch ontwikkelingsprogramma van olaratumab heen gerapporteerd (zie rubriek 4.4)

#### *Toxiciteit bij ouderen*

Er was in de populatie ouderen een hogere incidentie van bijwerkingen  $\geq$  graad 3 die tot stopzetting van de behandeling leidden en een hogere mate van hematologische toxiciteit dan in de algehele onderzoekspopulatie (zie rubriek 4.2). Het aantal patiënten dat stopte met de behandeling was in beide behandelarmen en in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring opgedaan met overdosering van Lartruvo in klinische onderzoeken met mensen. Lartruvo is in een fase 1-onderzoek toegediend tot een dosis van 20 mg/kg op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus zonder dat de maximaal te verdragen dosis werd bereikt. In geval van overdosering dient ondersteunende therapie te worden gegeven. Er is geen antidotum voor overdosering met Lartruvo bekend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC27

#### Werkingsmechanisme

Olaratumab is een antagonist van uit bloedplaatjes verkregen groeifactorreceptor- $\alpha$  (PDGFR- $\alpha$ ) die tot expressie komt op tumor- en stromacellen. Olaratumab is een doelgericht, recombinant, volledig humaan immunoglobuline G subklasse 1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan PDGFR- $\alpha$  en zo voorkomt dat de PDGF-AA-, -BB- en -CC-liganden zich binden aan de receptor en deze activeren. Hierdoor remt olaratumab *in vitro* de PDGFR- $\alpha$ - signaleringsroute in tumor- en

stromacellen. Daarnaast blijkt olaratumab *in vivo* de PDGFR- $\alpha$ -route in tumorcellen te verstoren en de tumorgroei af te remmen.

#### Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten is er een risico op immunogeniciteit.

In het algemeen werden er tijdens klinische onderzoeken weinig door de behandeling ontstane antigeneesmiddel-antilichamen en weinig neutraliserende antilichamen gedetecteerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van olaratumab zijn onderzocht in een multicentrisch fase 1b/2-onderzoek bij niet eerder met antracycline behandelde patiënten met histologisch of cytologisch bevestigd, gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of radiotherapie met een curatieve opzet. Patiënten met gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) of kaposisarcoom werden niet in het onderzoek opgenomen. Het fase 2-deel van het onderzoek betrof een gerandomiseerd open-label onderzoek met olaratumab plus doxorubicine versus alleen doxorubicine. Er werden in totaal 133 patiënten gerandomiseerd, van wie er 129 ten minste één dosis van de onderzoeksbehandeling kregen toegediend (64 in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 65 in de doxorubicinearm). Patiënten dienden histologisch of cytologisch bevestigd gevorderd wekedelensarcoom te hebben met een ECOG performance status van 0-2. De randomisatie werd gestratificeerd naar PDGFR- $\alpha$ -expressie (positief versus negatief), aantal eerdere behandelingslijnen (0 versus 1 of meer lijnen), histologisch tumortype (leiomyosarcoom, synoviaal sarcoom en overige sarcomen) en ECOG performance status (0 of 1 versus 2).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel olaratumab (15 mg/kg) op dag 1 en dag 8 plus doxorubicine (75 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus gedurende maximaal 8 cycli ofwel alleen doxorubicine (75 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus, eveneens gedurende maximaal 8 cycli. Olaratumab en doxorubicine werden toegediend via intraveneuze infusie. Ter beoordeling van de onderzoeker kon tijdens cyclus 5 tot en met 8 in beide armen op dag 1 van elke cyclus dexrazoxaan (gedoseerd in een verhouding van 10:1 ten opzichte van de toegediende dosis doxorubicine) worden toegediend om de kans op doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit te verminderen. Alle patiënten die meer dan 4 cycli doxorubicine kregen, kregen ook dexrazoxaan. Patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm konden de behandeling voortzetten in de vorm van monotherapie met olaratumab tot er progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad of er een andere reden was om de behandeling te staken.

De demografische kenmerken en baselinekenmerken waren in beide behandelarmen van het fase 2-deel van het klinisch onderzoek redelijk vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 58 jaar en 42 patiënten waren 65 jaar of ouder. 86,4% van de patiënten was blank. Er waren meer dan 25 verschillende subtypes wekedelensarcoom vertegenwoordigd in dit onderzoek, waarbij leiomyosarcoom (38,4%), ongedifferentieerd pleiomorf sarcoom (18,1%) en liposarcoom (17,3%) het meest voorkwamen. Andere subtypes kwamen niet frequent voor. Patiënten hadden 0-4 eerdere behandelingslijnen ondergaan voor de behandeling van gevorderde ziekte, maar waren niet eerder behandeld met antracyclinen. Het aantal patiënten dat na het onderzoek nog verder systemisch werd behandeld, was in beide armen vergelijkbaar. Tien patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 5 patiënten in de doxorubicinearm kregen na het onderzoek alleen radiotherapie. 3 patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 1 patiënt in de doxorubicinearm kregen na het onderzoek alleen chirurgie. 2 patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en geen enkele in de doxorubicinearm kregen na het onderzoek zowel radiotherapie als chirurgie.

De mediane cumulatieve dosis doxorubicine was 487,6 mg/m<sup>2</sup> in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 299,6 mg/m<sup>2</sup> in de arm met alleen doxorubicine. Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door de onderzoeker. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren algehele overleving (OS) en objectieve responsratio (ORR) (zie tabel 3). Het onderzoek heeft zijn primaire eindpunt (PFS) gehaald. PFS volgens een post-hoc, geblindeerde, onafhankelijke beoordeling was 8,2 maanden vs. 4,4 maanden; HR = 0,670; p=0,1208. In de algehele populatie werd een statistisch significante verbetering in de OS waargenomen in de olaratumab-plus-doxorubicinearm in vergelijking met behandeling met alleen doxorubicine. De belangrijkste analyse werd uitgevoerd in de volgende twee subgroepen: leiomyosarcoom (LMS) en niet-LMS (overig). Subgroepanalyse van OS wordt getoond in figuur 2. Verschillen in responsratio [complete respons (CR) + partiële respons (PR)] volgens beoordeling van de onderzoeker waren niet statistisch significant (respectievelijk 18,2% versus 11,9% bij patiënten die waren gerandomiseerd naar de olaratumab-plus-doxorubicinearm in vergelijking met de patiënten die waren gerandomiseerd naar doxorubicine.

De werkzaamheidsresultaten worden getoond in tabel 3 en figuur 1 en 2.

**Tabel 3. Samenvatting van overlevingsgegevens - ITT-populatie**

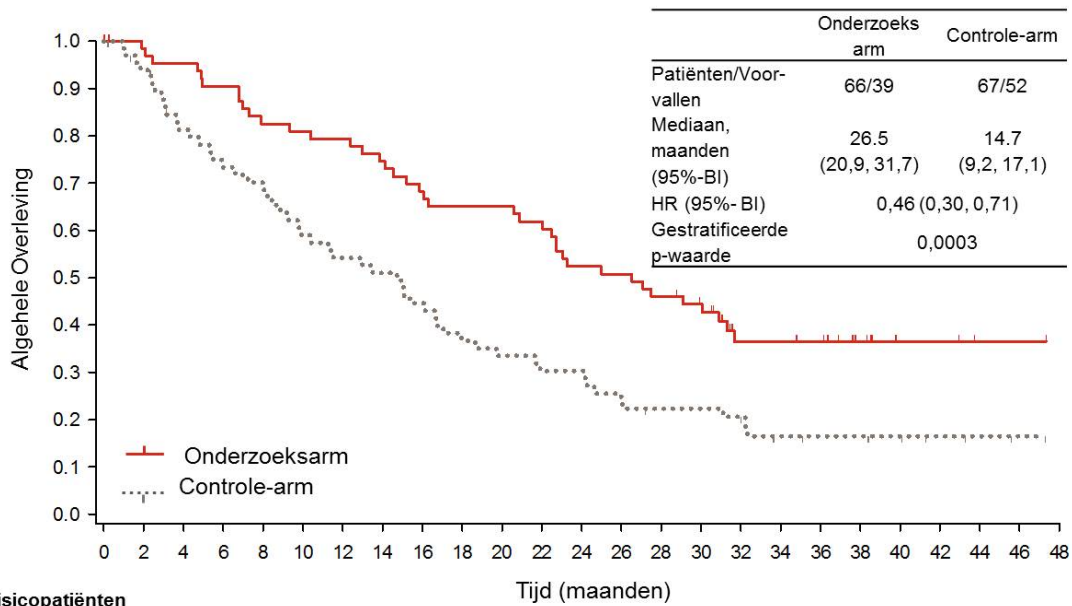
	<b>Lartruvo plus doxorubicine (n = 66)</b>	<b>Alleen doxorubicine (n = 67)</b>
<b>Progressievrije overleving, maanden*</b>		
Mediaan (95%-BI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Hazardratio (95%-BI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-waarde	0,0615**	
<b>Algehele overleving, maanden</b>		
Mediaan (95%-BI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-waarde	0,0003	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval

\* Beoordeling door onderzoeksartsen

\*\* Binnen het door het fase 2-protocol gedefinieerde significantieniveau van 0,19

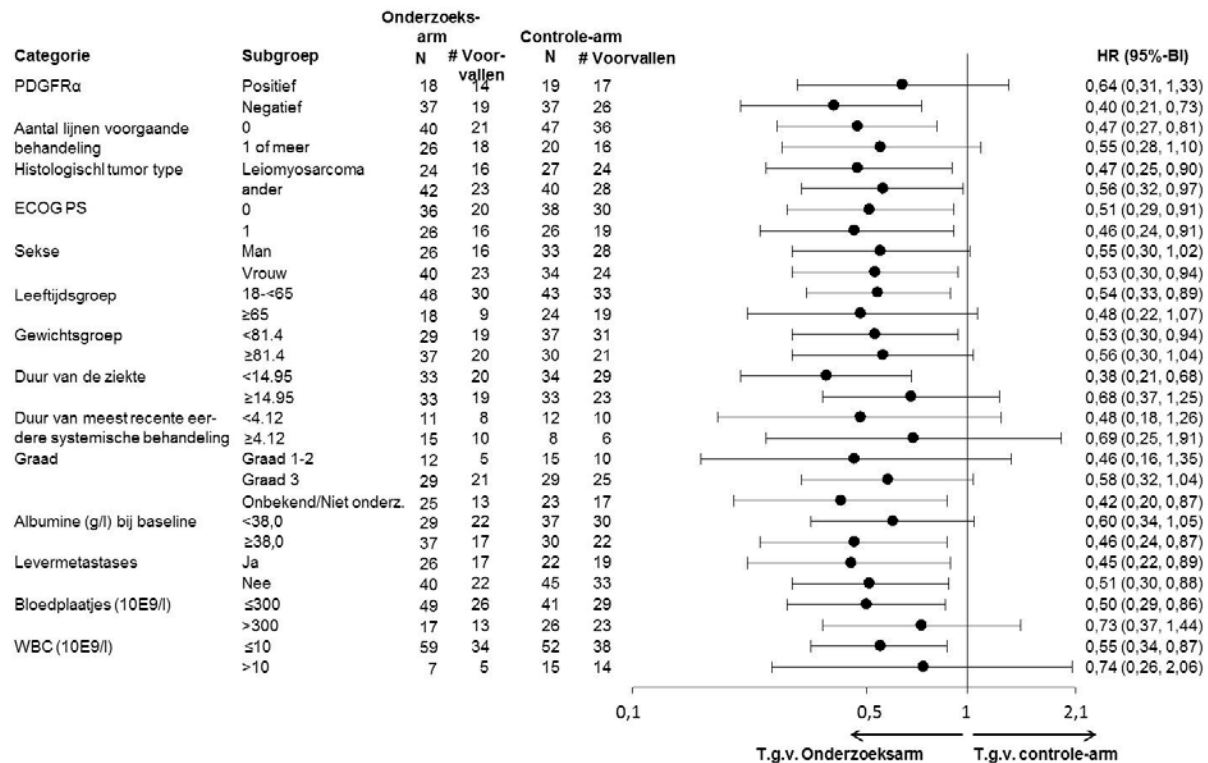
**Figuur 1. Kaplan-meiercurves van algehele overleving voor Lartruvo plus doxorubicine versus alleen doxorubicine**



**Aantal risicopatiënten**

Onderzoeksarm	66	62	60	57	52	51	50	47	43	41	41	39	33	32	29	26	16	16	15	8	3	3	1	1	0
Controle-arm	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

**Figuur 2. Forestplot voor subgroepanalyse van algehele overleving (ITT-populatie)**



## Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met olaratumab in een of meerdere subgroepen van pediatriische patiënten met wekedelensarcoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Olaratumab wordt uitsluitend toegediend als intraveneuze infusie.

### Distributie

Het op een farmacokinetisch populatiemodel gebaseerde gemiddelde (CV %) verdelingsvolume van olaratumab bij *steady state* (V<sub>ss</sub>) was 7,7 l (16%).

### Eliminatie

De op het farmacokinetisch populatiemodel gebaseerde gemiddelde (CV %) klaring van olaratumab was 0,56 l/dag (33%). Dit komt overeen met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 11 dagen.

### Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetisch populatieanalyse hadden leeftijd, geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van olaratumab. De klaring en het verdelingsvolume hadden een positieve correlatie met het lichaamsgewicht.

### *Nierfunctiestoornissen*

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van olaratumab te evalueren. Op basis van een farmacokinetisch populatieanalyse werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de klaring van olaratumab bij patiënten met een lichte (berekende creatinineklaring [CL<sub>cr</sub>] 60-89 ml/min, n = 43) of matige (CL<sub>cr</sub> 30-59 ml/min, n = 15) nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (CL<sub>cr</sub> ≥ 90 ml/min, n = 85). Er waren geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CL<sub>cr</sub> 15-29 ml/min).

### *Leverfunctiestoornissen*

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van olaratumab te evalueren. Op basis van een farmacokinetisch populatieanalyse werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de klaring van olaratumab bij patiënten met een lichte (totaalbilirubine binnen de bovengrens van normaal [ULN]) en

ASAT > ULN, of totaal bilirubine > 1,0-1,5 keer ULN en elke ASAT-waarde, n = 16) of matige (totaalbilirubine > 1,5-3,0 keer ULN, n = 1) leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (totaalbilirubine en ASAT ≤ ULN, n = 126). Er waren geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 3,0 keer ULN en elke ASAT-waarde).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van onderzoeken bij apen naar toxiciteit na herhaalde dosering.

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om olaratumab te testen op mogelijke carcinogeniteit, genotoxiciteit of verminderde vruchtbaarheid. Toediening van surrogaat antilichaam gericht tegen murien PDGFR- $\alpha$  aan zwangere muizen tijdens de organogenese in een dosering van 50 en 150 mg/kg resulteerde in een verhoogd aantal misvormingen (abnormale ontwikkeling van het ooglid) en skeletveranderingen (verhoogde ossificatie van frontale/pariëtale beenderen). De foetale effecten bij muizen die het surrogaat antilichaam toegediend hadden gekregen, vonden plaats bij blootstellingen die lager waren dan de AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 15 mg/kg olaratumab.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Glycine (E640)  
Natriumchloride  
L-Histidine-monohydrochloridemonohydraat  
L-Histidine  
Polysorbaat 20 (E432)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet toegediend of gemengd worden met oplossingen die dextrose bevatten.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

2 jaar.

#### Na verdunning

Dit product bevat geen conserveermiddelen. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de bereide oplossing dan ook onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag de oplossing maximaal 24 uur in de koelkast bewaard worden bij een temperatuur tussen 2°C en 8 °C en nog eens maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) mits de

verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden. De genoemde bewaarperioden zijn inclusief de duur van de infusie.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunding, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

19 ml oplossing in een flacon (type 1-glas) met een stop van chlorobutyl elastomeer, een aluminium verzegeling en een polypropyleen dop.

50 ml oplossing in een flacon (type 1-glas) met een stop van chlorobutyl elastomeer, een aluminium verzegeling en een polypropyleen dop.

Verpakking van 1 flacon van 19 ml.

Verpakking van 2 flacons van 19 ml.

Verpakking van 1 flacon van 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De oplossing voor infusie dient met een aseptische techniek bereid te worden om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De flacon niet schudden. Voor gebruik dient de inhoud van de flacons op deeltjes en verkleuring gecontroleerd te worden (het concentraat voor oplossing voor infusie dient helder tot licht opaalachtig te zijn en kleurloos tot licht gelig zonder zichtbare deeltjes). Als er deeltjes of verkleuringen worden geconstateerd, dient de flacon te worden afgevoerd. De dosis en het benodigde volume olaratumab om de oplossing voor infusie te bereiden dienen berekend te worden. Flacons bevatten 190 mg of 500 mg als een oplossing van 10 mg/ml olaratumab. Gebruik uitsluitend 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie als verdunningsmiddel.

##### Indien er gebruik wordt gemaakt van een voorgevulde intraveneuze infuuszak

Op basis van het berekende volume olaratumab, dient het daarmee overeenkomende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de voorgevulde intraveneuze infuuszak van 250 ml gehaald te worden. Het berekende volume olaratumab dient aseptisch overgebracht te worden naar de intraveneuze infuuszak. Het uiteindelijke totale volume in de infuuszak dient 250 ml te zijn. Voor een goede menging moet de infuuszak voorzichtig worden omgekeerd. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN.

##### Indien er gebruik wordt gemaakt van een lege intraveneuze infuuszak

Het berekende volume olaratumab dient aseptisch overgebracht te worden naar een lege intraveneuze infuuszak. Een voldoende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie dient aan de infuuszak toegevoegd te worden zodat het totale volume 250 ml bedraagt. Voor een goede menging moet de infuuszak voorzichtig worden omgekeerd. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN.

Toe te dienen via een infuuspomp. Een afzonderlijke infuuslijn moet worden gebruikt en deze lijn moet aan het einde van het infuus worden gespoeld met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie.

Eventueel ongebruikte in de flacon overgebleven porties olaratumab dient vernietigd te worden, daar het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1143/001-003

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2016

Datum van laatste verlenging: 21 september 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11 januari 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.