

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

P^rDARZALEX[®]

daratumumab pour injection

Concentré à 20 mg/mL pour solution pour perfusion

Norme reconnue

Anticorps monoclonal antinéoplasique

Code ATC L01FC01

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
29 juin 2016

Date de révision :
30 avril 2024

Numéro de contrôle : 279537

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2024 Janssen Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	12/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	04/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	12/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17

7.1.3	Enfants et adolescents	17
7.1.4	Personnes âgées	17
7.1.5	Insuffisance hépatique.....	18
7.1.6	Insuffisance rénale	18
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1	Aperçu des effets indésirables	19
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	22
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ...	43
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	49
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	54
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	54
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	54
9.3	Interactions médicament-comportement	54
9.4	Interactions médicament-médicament.....	54
9.5	Interactions médicament-aliment.....	54
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	54
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	54
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	55
10.1	Mode d'action.....	55
10.2	Pharmacodynamie	56
10.3	Pharmacocinétique	56
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	60
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	60
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	61
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	61
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	61
14.1	Études cliniques par indication	61
15	MICROBIOLOGIE	89
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	89
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	92

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DARZALEX® (daratumumab pour injection) est indiqué :

- en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches.
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches.
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
- en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ayant déjà reçu 1 à 3 traitements antérieurs.
- pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD), ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD.

L'autorisation de mise en marché repose sur le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité (le taux de réponse globale) démontré dans une étude à un seul groupe. Les bénéfices en termes de survie sans progression et de survie globale ne peuvent pas être définis dans une étude à un seul groupe (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Certaines différences en matière d'innocuité clinique ont été observées entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

Darzalex est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité grave au daratumumab ou qui présentent une hypersensibilité à tout ingrédient de sa présentation, ou encore à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Darzalex peut causer des réactions sévères et/ou graves liées à la perfusion. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les complications potentiellement mortelles. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme évocateur de réactions indésirables à médiation immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour connaître les lignes directrices de prise en charge de ces réactions indésirables).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Darzalex doit être administré par un professionnel de la santé ayant un accès immédiat à un équipement d'urgence et un soutien médical approprié pour gérer les réactions liées à la perfusion qui pourraient survenir.
- Des médicaments pré et post-perfusion doivent être administrés (voir [4.4 Administration](#)).
- Administrer seulement par perfusion intraveineuse après dilution (voir [4.3 Reconstitution](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement d'association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Le Tableau 1 présente le calendrier d'administration de Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui sont admissibles à une autogreffe de cellules souches.

La dose recommandée de Darzalex est de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (Tableau 1) :

Tableau 1 : Calendrier d'administration de Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (VTd); dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Phase du traitement	Semaines	Fréquence d'administration
Induction	Semaines 1 à 8	Toutes les semaines (total de 8 doses)
	Semaines 9 à 16 ^a	Toutes les deux semaines (total de 4 doses)
Arrêt pour chimiothérapie à haute dose et autogreffe de cellules souches		
Consolidation	Semaines 1 à 8 ^b	Toutes les deux semaines (total de 4 doses)

^a La première dose du calendrier d'administration toutes les 2 semaines est donnée à la Semaine 9.

^b La première dose du calendrier d'administration toutes les 2 semaines est donnée à la Semaine 1 de la ré-introduction du traitement suivant une autogreffe de cellules souches.

Le bortézomib (1,3 mg/m² de surface corporelle) est administré deux fois par semaine pendant 2 semaines (Jours 1, 4, 8 et 11) pendant chaque cycle. La thalidomide (100 mg) est administrée

quotidiennement pendant chaque cycle. La dexaméthasone (40 mg) est administrée aux Jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des Cycles 1 et 2. Pendant les Cycles 3 et 4, la dexaméthasone est administrée à raison de 40 mg les Jours 1 et 2 et à raison de 20 mg les jours subséquents (Jours 8, 9, 15, 16). La dexaméthasone à raison de 20 mg est administrée les Jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 des Cycles 5 et 6.

Pour plus de renseignements sur la dose et le calendrier d'administration de l'association VTd lors d'une administration avec Darzalex, consulter la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Traitement d'association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et monothérapie (dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Le Tableau 2 présente le calendrier d'administration de Darzalex dans un traitement d'association dans le cadre de cycles de 4 semaines (p. ex. avec le lénalidomide) et comme monothérapie comme suit :

- traitement d'association avec le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches;
- traitement d'association avec le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur;
- monothérapie chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD.

La dose recommandée de Darzalex est de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (Tableau 2) :

Tableau 2 : Calendrier d'administration de Darzalex en monothérapie et en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	Toutes les semaines (total de 8 doses)
Semaines 9 à 24 ^a	Toutes les deux semaines (total de 8 doses)
À partir de la Semaine 25, jusqu'à la progression de la maladie ^b	Toutes les quatre semaines

^a La première dose du calendrier d'administration toutes les 2 semaines est donnée à la Semaine 9.

^b La première dose du calendrier d'administration toutes les 4 semaines est donnée à la Semaine 25.

Pour les renseignements posologiques des médicaments administrés avec Darzalex, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) et consulter la monographie des produits correspondants.

Traitement d'association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (dans le cadre de cycles de 6 semaines)

Le Tableau 3 présente le calendrier d'administration de Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (dans le cadre de cycles de 6 semaines) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches.

La dose recommandée de Darzalex est de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (Tableau 3) :

Tableau 3 : Calendrier d'administration de Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone ([VMP]; dans le cadre de cycles de 6 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 6	Administration hebdomadaire (total de 6 doses)
Semaines 7 à 54 ^a	Toutes les trois semaines (total de 16 doses)
À partir de la Semaine 55, jusqu'à la progression de la maladie ^b	Toutes les quatre semaines

^a La première dose du calendrier d'administration toutes les 3 semaines est donnée à la Semaine 7.

^b La première dose du calendrier d'administration toutes les 4 semaines est donnée à la Semaine 55.

Le bortézomib est administré deux fois par semaine aux Semaines 1, 2, 4 et 5 durant le premier cycle de 6 semaines, puis 1 fois par semaine aux Semaines 1, 2, 4 et 5 durant 8 autres cycles de 6 semaines. Melphalan (9 mg/m²) et prednisone (60 mg/m²) sont donnés aux Jours 1 à 4 de chaque cycle. Pour plus de renseignements sur la dose et le calendrier d'administration de l'association VMP administrée avec Darzalex, consulter la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

Traitement en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 3 semaines)

Le Tableau 4 présente le calendrier d'administration de Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 3 semaines) chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

La dose recommandée de Darzalex est de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (Tableau 4) :

Tableau 4 : Calendrier d'administration de Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 3 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 9	Toutes les semaines (total de 9 doses)
Semaines 10 à 24 ^a	Toutes les trois semaines (total de 5 doses)
À partir de la Semaine 25, jusqu'à la progression de la maladie ^b	Toutes les quatre semaines

^a La première dose du calendrier d'administration toutes les 3 semaines est donnée à la Semaine 10.

^b La première dose du calendrier d'administration toutes les 4 semaines est donnée à la Semaine 25.

Pour les renseignements posologiques des médicaments administrés avec Darzalex, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) et consulter la monographie des produits correspondants.

Traitement d'association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Le Tableau 5 présente le calendrier d'administration de Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines) chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ayant déjà reçu 1 à 3 traitements antérieurs.

La dose recommandée de Darzalex est de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (Tableau 5) :

Tableau 5 : Calendrier d'administration de Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone [Kd] (dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Semaines	Dose de Darzalex ^c	Calendrier
Semaine 1	8 mg/kg	Jours 1 et 2 (total de 2 doses)
Semaines 2 à 8	16 mg/kg	Toutes les semaines (total de 7 doses)
Semaines 9 à 24 ^a	16 mg/kg	Toutes les deux semaines (total de 8 doses)
À partir de la semaine 25 jusqu'à la progression de la maladie ^b	16 mg/kg	Toutes les quatre semaines

^a La première dose du calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée à la semaine 9.

^b La première dose du calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée à la semaine 25.

^c En fonction du poids corporel

Dans l'étude CANDOR portant sur Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, le carfilzomib était administré deux fois par semaine (20/56 mg/m²). Pour obtenir de plus amples renseignements, y compris les renseignements posologiques des médicaments administrés dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) et consulter la monographie des produits correspondants.

Ajustements posologiques

Aucune réduction de dose de Darzalex n'est recommandée. Il pourrait être nécessaire de reporter une dose pour permettre la normalisation des numérations des cellules sanguines en cas d'hématotoxicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Pour obtenir des renseignements sur les produits administrés avec Darzalex, consulter la monographie des produits correspondants.

4.3 Reconstitution

Darzalex est administré par perfusion intraveineuse après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Voir le Tableau 6 et [4.4 Administration – Directives sur l'utilisation, la manipulation et la mise au rebut](#).

Après dilution

La solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution peut être conservée au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 24 heures avant son utilisation, puis pendant une période de 15 heures (incluant le temps de perfusion) à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et à la lumière ambiante. Voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#).

4.4 Administration

Il est très important de respecter rigoureusement les directives relatives à la préparation et à l'administration présentées dans cette section afin de limiter les erreurs de médication.

Darzalex est administré par perfusion intraveineuse à la suite d'une dilution avec du chlorure de sodium à 0,9 %. Darzalex doit être administré par voie intraveineuse en respectant le débit de perfusion initial approprié, puis en procédant à des augmentations par paliers comme indiqué au Tableau 6.

Pour les perfusions ultérieures, une augmentation par paliers du débit de perfusion initial ou une réduction du volume de dilution ne doivent être envisagées qu'en l'absence de réactions liées à la perfusion (voir le Tableau 6).

Pour faciliter l'administration, la première dose de 16 mg/kg administrée à la Semaine 1 peut être fractionnée sur deux jours consécutifs, c.-à-d. 8 mg/kg le Jour 1 et 8 mg/kg le Jour 2 (voir le Tableau 6 ci-dessous).

Tableau 6 : Débits de perfusion pour l'administration de Darzalex

	Volume de dilution	Débit initial (première heure)	Paliers d'augmentation du débit^a	Débit maximal
Perfusion à la Semaine 1				
<i>Option 1 (perfusion avec dose unique)</i>				
Semaine 1 (16 mg/kg)	1 000 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
<i>Option 2 (perfusion avec dose fractionnée)</i>				
Semaine 1-Jour 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Semaine 1-Jour 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Perfusion à la Semaine 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Perfusions ultérieures^c (à partir de la Semaine 3, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure

^a Une augmentation par paliers du débit de perfusion ne doit être envisagée qu'en l'absence de réactions liées à la perfusion (voir le Tableau 7).

^b Un volume de dilution de 500 mL doit être utilisé pour la dose de 16 mg/kg seulement en l'absence de réactions liées à la perfusion la semaine précédente. Autrement, utiliser un volume de dilution de 1 000 mL.

^c Utiliser un débit initial modifié (100 mL/heure) pour les perfusions ultérieures (c'est-à-dire à partir de la Semaine 3) seulement en l'absence de réactions liées à la perfusion au cours des perfusions de la Semaine 1 et 2 administrées à un débit final \geq 100 mL/heure. Autrement, continuer à suivre les directives indiquées dans le tableau relatives au débit de perfusion à la Semaine 2.

Prise en charge des réactions liées à la perfusion

Administrer des médicaments pré-perfusion avant un traitement par Darzalex pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion.

En cas de réactions liées à la perfusion, quels qu'en soient le grade ou l'intensité, interrompre immédiatement la perfusion de Darzalex et prendre en charge les symptômes.

La prise en charge des réactions liées à la perfusion peut nécessiter une réduction du débit de perfusion ou l'interruption du traitement par Darzalex, comme indiqué dans le Tableau 7 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 7 : Lignes directrices relatives à la modification du débit de perfusion en cas de réactions liées à la perfusion

Grade des réactions liées à la perfusion	Modification du débit de perfusion
Grades 1 et 2 (légère à modérée)	Interrompre temporairement la perfusion et traiter les symptômes. Une fois que l'état du patient est stable et que les symptômes de la réaction ont disparu, reprendre la perfusion à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la réaction est survenue. Si le patient ne présente pas d'autres symptômes de réaction liée à la perfusion, on peut procéder de nouveau à une augmentation du débit de perfusion en respectant les paliers et intervalles appropriés sur le plan clinique, jusqu'à un débit maximal de 200 mL/h (voir le Tableau 6).
Grade 3 (grave)	Interrompre temporairement la perfusion et traiter les symptômes. Une fois les symptômes résorbés, envisager de reprendre la perfusion à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la réaction est survenue. Si le patient ne présente pas d'autres symptômes, procéder de nouveau à une augmentation du débit de perfusion en respectant les paliers et intervalles appropriés (voir le Tableau 6). Recommencer la procédure ci-dessus en cas de réapparition de symptômes de grade 3. Arrêter définitivement le traitement par Darzalex à la troisième apparition d'une réaction liée à la perfusion de grade ≥ 3 .
Grade 4 (mettant la vie en danger)	Arrêter définitivement le traitement par Darzalex.

Médicaments concomitants recommandés

Médicaments administrés pré-perfusion

Afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion, les médicaments ci-dessous doivent être administrés en pré-perfusion à tous les patients environ 1 à 3 heures avant chaque perfusion de Darzalex.

Traitement d'association

- Administrer 20 mg de dexaméthasone (ou l'équivalent) avant chaque perfusion de Darzalex. Lorsque la dexaméthasone est le corticostéroïde spécifique au traitement de fond, cette dose de dexaméthasone sert de prémédication les jours de perfusion de Darzalex (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- La dexaméthasone est donnée par voie intraveineuse avant la première perfusion de Darzalex; pour les perfusions ultérieures, l'administration par voie orale peut être envisagée. D'autres corticostéroïdes spécifiques au traitement de fond (p. ex. la prednisone) ne doivent pas être administrés les jours de perfusion de Darzalex aux patients qui ont reçu une prémédication de dexaméthasone.
- Antipyrétiques (650 à 1 000 mg d'acétaminophène/paracétamol par voie orale).
- Antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine ou l'équivalent par voie orale ou intraveineuse).

Monothérapie

- Corticostéroïde par voie intraveineuse (100 mg de méthylprednisolone, ou dose équivalente d'un corticostéroïde à durée d'action intermédiaire ou à longue durée d'action) plus
- Antipyrétiques par voie orale (650 à 1 000 mg d'acétaminophène) plus
- Antihistaminique par voie orale ou intraveineuse (25 à 50 mg de diphenhydramine ou l'équivalent).

Après la deuxième perfusion, la dose de corticostéroïde peut être réduite (p. ex. 60 mg de méthylprednisolone par voie i.v.).

Médicaments administrés post-perfusion

Pour réduire le risque de réactions retardées liées à la perfusion, administrer des médicaments après la perfusion, comme suit :

Traitement d'association

- Envisager d'administrer une faible dose de méthylprednisolone par voie orale (≤ 20 mg) ou l'équivalent le lendemain de la perfusion de Darzalex.
 - Toutefois, si un corticostéroïde spécifique au traitement de fond (p. ex. la dexaméthasone ou la prednisone) est administré le lendemain de la perfusion de Darzalex, il se pourrait qu'aucun autre médicament ne soit nécessaire post-perfusion (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Monothérapie

- Administrer un corticostéroïde par voie orale (20 mg de méthylprednisolone ou dose équivalente d'un corticostéroïde [à durée d'action intermédiaire ou à longue durée d'action] conformément aux normes locales) le premier et le deuxième jour après chaque perfusion (à partir du lendemain de la perfusion).

De plus, pour les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique, envisager l'administration de médicaments post-perfusion, notamment des bronchodilatateurs (de courte et de longue durée d'action) et des corticostéroïdes inhalés. Après les quatre premières perfusions, si le patient ne présente aucune réaction majeure liée à la perfusion,

l'administration de ces médicaments inhalés post-perfusion peut être interrompue.

Prophylaxie contre la réactivation du virus varicelle-zona

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée pour prévenir une réactivation du virus varicelle-zona.

Directives sur l'utilisation, la manipulation et la mise au rebut

La fiole de Darzalex est à usage unique seulement.

Préparer la solution pour perfusion en utilisant une technique aseptique, de la façon suivante :

- Calculer la dose (mg), le volume total (mL) de solution requise de Darzalex et le nombre de fioles de Darzalex nécessaires en fonction du poids du patient.
- Vérifier que la solution Darzalex est incolore à jaune. Ne pas utiliser la solution si des particules opaques, une coloration anormale ou d'autres particules étrangères sont présentes.
- En utilisant une technique aseptique, retirer d'un sac/contenant de perfusion un volume de chlorure de sodium à 0,9 % équivalant au volume requis de la solution Darzalex.
- Prélever des fioles la quantité nécessaire de solution Darzalex et diluer pour obtenir le volume approprié en l'ajoutant au sac/contenant de perfusion renfermant le chlorure de sodium à 0,9 %. Les sacs/contenants de perfusion doivent être constitués de polychlorure de vinyle (PVC), de polypropylène (PP), de polyéthylène (PE) ou d'un mélange de polyoléfines (PP + PE).
- Diluer dans les conditions aseptiques appropriées.
- Jeter toute portion inutilisée de la solution restée dans la fiole.
- Retourner délicatement le sac/contenant pour mélanger la solution. Ne pas agiter ni congeler.
- Les produits à usage parentéral doivent, dans la mesure où la solution et le conditionnement le permettent, faire l'objet d'une inspection visuelle avant l'administration pour déceler d'éventuelles particules ou une coloration anormale. Comme le daratumumab est une protéine, la solution diluée peut développer de très petites particules protéiques translucides à blanches. Ne pas utiliser la solution si des particules visibles opaques, une coloration anormale ou des particules étrangères sont observées.
- Puisque Darzalex ne contient aucun agent de conservation, la solution diluée doit être utilisée dans un délai de 15 heures (y compris le temps de perfusion) lorsqu'elle est laissée à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et à la lumière ambiante.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut, avant son administration, être conservée pendant un maximum de 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse au moyen d'un ensemble de perfusion doté d'un régulateur de débit et d'un filtre intégré, stérile, apyrogène, à faible fixation protéique, en polyéthersulfone (PES) (dimensions des pores : 0,22 ou 0,2 micromètre). Des ensembles d'administration en polyuréthane (PU), polybutadiène (PBD), PVC, PP ou PE doivent être utilisés.
- Ne pas utiliser Darzalex en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse.
- Si une partie de la solution pour perfusion n'est pas utilisée, il ne faut pas la conserver pour une utilisation ultérieure. Tout produit non utilisé ou tout déchet doit être jeté conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue de Darzalex n'a pas été administrée, administrer la dose dès que possible et ajuster le calendrier d'administration en conséquence, tout en maintenant l'intervalle de traitement.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de renseignements sur le surdosage de Darzalex.

Il n'existe aucun antidote connu pour le surdosage au Darzalex. En cas de surdosage, il faut placer le patient sous surveillance afin de déceler l'apparition d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

Tableau 8 : Forme pharmaceutique, concentration, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Concentré pour solution pour perfusion 20 mg/mL	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 20, sorbitol, eau pour préparations injectables.

Darzalex est offert sous forme de concentré liquide incolore à jaune, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse. Il est fourni dans une fiole en verre à usage unique de type 1. Chaque fiole de Darzalex à 100 mg/5 mL ou à 400 mg/20 mL est emballée individuellement dans une boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Darzalex (daratumumab pour injection) doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Darzalex peut être utilisé en association avec d'autres médicaments; par conséquent, les mises en garde et les précautions applicables à l'utilisation de ces médicaments le sont également à leur administration en association avec Darzalex, y compris la fœtotoxicité potentielle, la

présence des médicaments dans le sperme et le sang et le risque d'exposition qui en résulte ainsi que les restrictions visant les dons de sang et/ou de sperme. Il convient de consulter les renseignements thérapeutiques relatifs à tous les médicaments administrés en association avec Darzalex avant de commencer le traitement. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#).

Patients présentant une intolérance héréditaire au fructose

Darzalex contient du sorbitol (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)). Les patients qui présentent une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas recevoir Darzalex, sauf si c'est nécessaire.

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie/thrombopénie

Lorsqu'il est ajouté à un traitement de fond, Darzalex augmente le risque de neutropénie et de thrombopénie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Vérifier régulièrement l'hémogramme en cours de traitement, conformément aux renseignements thérapeutiques du fabricant du traitement de fond. Chez les patients qui présentent une neutropénie, il convient de surveiller l'apparition de signes d'infection. Il pourrait s'avérer nécessaire de reporter l'administration de Darzalex pour que les numérations des cellules sanguines reviennent à la normale (neutrophiles ou plaquettes). La réduction de la dose de Darzalex n'est pas recommandée. Envisager un traitement de soutien au moyen de transfusions ou de facteurs de croissance, au besoin.

Système immunitaire

Réactions liées à la perfusion

Darzalex peut causer des réactions liées à la perfusion (RLP) graves et/ou sévères, y compris des réactions anaphylactiques. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital et des décès ont été signalés. Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Dans les essais cliniques, des RLP ont été signalées chez environ 40 % des patients traités par Darzalex. La majorité (82 %) des événements liés à la perfusion sont survenus lors de la première perfusion et la plupart étaient de grade 1 à 2. Des RLP peuvent aussi survenir lors des perfusions subséquentes. Quatre pour cent des patients ont eu une RLP au cours de plus d'une perfusion. Aucun décès dû à une RLP n'a été signalé au cours de ces essais.

Les réactions sont survenues pendant ou après la fin de la perfusion de Darzalex (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La plupart des réactions sont survenues pendant la perfusion de Darzalex ou dans les 4 heures suivant la fin de celle-ci. Avant l'ajout de médicaments post-perfusion au cours des essais cliniques, les RLP pouvaient se produire jusqu'à 48 heures après la perfusion.

Les signes et symptômes peuvent inclure des symptômes respiratoires tels que sibilances, serrement et irritation du larynx et de la gorge, œdème laryngé, œdème pulmonaire et syndrome de libération de cytokines. Les symptômes les plus fréquents ($\geq 5\%$) étaient surtout d'intensité légère à modérée et comprenaient les suivants : toux et dyspnée. Les autres symptômes comprenaient les suivants : congestion nasale, irritation de la gorge, bronchospasme, frissons, hypotension, céphalée, pyrexie, gêne thoracique, sibilances, éruption cutanée, urticaire, prurit,

rhinite allergique, nausées, vomissements et vision trouble. Des RLP graves (4,1 %), y compris hypertension (1,2 %), dyspnée (0,9 %), bronchospasme (0,7 %), hypoxie (0,5 %), œdème laryngé (0,3 %) et œdème pulmonaire (0,1 %), ont également été signalées (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des réactions graves liées à la perfusion d'infarctus du myocarde et des réactions indésirables oculaires (comprenant épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé) ont également été rarement rapportées. Il faut surveiller les patients afin de détecter l'apparition de symptômes de RLP.

Donner aux patients une prémédication par des antihistaminiques, des antipyrétiques et des corticostéroïdes pour réduire le risque de RLP avant le début d'un traitement par Darzalex. Interrompre immédiatement la perfusion de Darzalex en cas de RLP, quelle qu'en soit le grade/l'intensité et instaurer au besoin une prise en charge médicale ou un traitement de soutien. Chez les patients présentant des RLP de grades 1, 2 ou 3, interrompre le traitement par Darzalex et prendre en charge les symptômes. Réduire le débit de perfusion lors de la reprise de la perfusion. En cas de réaction anaphylactique ou de RLP menaçant le pronostic vital (Grade 4), cesser définitivement le traitement par Darzalex et instaurer les soins d'urgence appropriés (voir [4.4 Administration](#) – **Prise en charge des réactions liées à la perfusion**).

Pour réduire le risque de RLP retardées, administrer des corticostéroïdes oraux à tous les patients après chaque perfusion. De plus, il faut envisager l'utilisation de médicaments post-perfusion (p. ex. des corticostéroïdes inhalés, des bronchodilatateurs à courte et à longue durée d'action) chez les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique, afin de prendre en charge les complications respiratoires qui pourraient survenir. Les médicaments à administrer avant et après la perfusion peuvent varier lorsque Darzalex est associé à un autre agent. Si des symptômes oculaires surviennent, il faut arrêter la perfusion de Darzalex et demander immédiatement un examen ophtalmologique avant de reprendre l'administration de Darzalex (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients traités par Darzalex. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement par Darzalex. Chez les patients présentant de faibles taux d'immunoglobulines, des mesures préventives doivent être envisagées conformément aux lignes directrices locales; ces mesures peuvent être des précautions pour se protéger des infections, une prophylaxie antibiotique ou un traitement de substitution des immunoglobulines.

Infections

Les patients traités par Darzalex en association avec le lénalidomide ou le bortézomib et la dexaméthasone ont présenté une incidence plus élevée d'infections qui pouvaient être graves, mettre la vie en danger ou se révéler fatales comparativement aux patients traités par le lénalidomide ou le bortézomib et la dexaméthasone seuls (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter tout signe ou symptôme d'infection, laquelle devra être traitée immédiatement.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients traités par Darzalex; certains cas ont été fatals. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Darzalex.

Chez les patients séropositifs pour le VHB, surveiller la survenue de signes cliniques et de résultats de laboratoire témoignant de la réactivation du VHB pendant le traitement et au moins

au cours des six mois qui suivent la fin du traitement par Darzalex. Les patients doivent être pris en charge selon les lignes directrices cliniques courantes. Il faut envisager de consulter un médecin spécialiste du traitement de l'hépatite, selon le tableau clinique.

Chez les patients qui présentent une réactivation du VHB pendant le traitement par Darzalex, interrompre le traitement par Darzalex ainsi que tout autre traitement concomitant par stéroïdes et chimiothérapie et instaurer un traitement adéquat. La reprise du traitement par Darzalex chez les patients dont la réactivation du VHB est contrôlée adéquatement doit être discutée avec des médecins spécialisés dans la prise en charge du VHB.

Surveillance et examens de laboratoire

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Le daratumumab se lie à la protéine CD38 présente à de faibles taux sur les globules rouges, ce qui peut causer des résultats positifs au test de Coombs indirect. Un résultat positif au test de Coombs indirect médié par le daratumumab pourrait persister jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de Darzalex. Le daratumumab lié aux globules rouges masque la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes mineurs dans le sérum des patients (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La détermination du groupe ABO et du facteur Rhésus (Rh) n'est pas touchée.

Le sang du patient doit faire l'objet d'un typage et d'un dépistage avant l'instauration de Darzalex. En cas de transfusion planifiée, avertir les centres de transfusion sanguine de cette interférence avec les analyses sérologiques.

Interférence avec l'évaluation de la réponse complète

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG kappa qui peut être détecté tant par l'électrophorèse des protéines sériques que par les méthodes d'immunofixation utilisées pour la surveillance clinique de la protéine M endogène. Cette interférence peut nuire à l'évaluation de la réponse complète et de la progression de la maladie chez certains patients ayant un myélome de type IgG kappa. Chez les patients ayant une très bonne réponse partielle persistante, il faut envisager d'autres méthodes pour évaluer le degré de la réponse (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le risque associé à l'utilisation de Darzalex chez les femmes enceintes n'a pas été évalué. Il n'y a pas eu d'études chez les animaux à ce sujet. Cependant, les anticorps monoclonaux de type immunoglobuline G1 (IgG1) sont connus pour traverser la barrière placentaire. Chez des souris génétiquement modifiées de façon à n'avoir aucune expression de la protéine CD38 (souris *knockout* pour la protéine CD38), la densité osseuse a été réduite à la naissance, mais s'est rétablie avant l'âge de 5 mois. Chez des macaques de Buffon exposés pendant la gestation à d'autres anticorps monoclonaux qui modifient les populations de leucocytes, une réduction réversible du nombre de leucocytes a été observée chez les petits.

D'après son mode d'action, Darzalex peut causer, chez le fœtus, une déplétion des cellules myéloïdes ou lymphoïdes et une réduction de la densité osseuse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Darzalex ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament, elle doit être informée du risque pour le fœtus. Les nouveau-nés et nourrissons exposés à Darzalex *in utero* ne doivent recevoir aucun vaccin vivant avant qu'une évaluation hématologique n'ait été effectuée.

Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement, et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Darzalex.

En traitement d'association, Darzalex est administré avec les combinaisons suivantes : bortézomib/thalidomide/dexaméthasone, lénalidomide/dexaméthasone, bortézomib/dexaméthasone, bortézomib/melphalan/prednisone, ou carfilzomib/dexaméthasone. Le lénalidomide et la thalidomide peuvent avoir un effet nocif sur le développement embryofœtal et sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison des atteintes fœtales que le lénalidomide et la thalidomide peuvent causer, y compris des malformations congénitales graves menaçant le pronostic vital. Le bortézomib a entraîné des pertes post-implantation chez l'animal. Aucune étude n'a été menée sur le transfert placentaire avec le bortézomib, et il n'existe pas d'études suffisamment approfondies et bien contrôlées sur les femmes enceintes. Le carfilzomib peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. L'innocuité du melphalan n'a pas été établie à l'égard du développement fœtal. Consulter la monographie du lénalidomide, du bortézomib, du carfilzomib ou du melphalan pour connaître les exigences relatives à la contraception et pour obtenir plus de détails.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le daratumumab est excrété dans le lait maternel humain ou animal, ou s'il influe sur la production de lait. Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'effet du daratumumab sur le nourrisson allaité.

Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel. Comme les risques associés à Darzalex pour le nourrisson allaité sont inconnus, on doit décider s'il faut arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Darzalex, en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Darzalex pour la mère.

Étant donné que le traitement par Darzalex administré en association avec les combinaisons bortézomib/thalidomide/dexaméthasone et lénalidomide/dexaméthasone présente un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement n'est pas recommandé. Dans le contexte d'un traitement associant Darzalex à la combinaison bortézomib/dexaméthasone ou carfilzomib/dexaméthasone, on ignore si le bortézomib ou le carfilzomib est excrété dans le lait maternel. Consulter les monographies de la thalidomide, du lénalidomide, du bortézomib, du carfilzomib et de la dexaméthasone pour obtenir de plus amples renseignements.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Darzalex n'ont pas été établies pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Certaines différences en matière d'innocuité clinique ont été observées entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) – **Population particulière** :

Personnes âgées). Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Dans l'étude CANDOR, 308 patients ont été traités par du daratumumab en association avec du carfilzomib (deux fois par semaine) et de la dexaméthasone (DKd). Parmi ces patients, 146 (47 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 28 (9 %) de 75 ans et plus. L'incidence des événements indésirables graves était de 52 % chez les patients âgés de moins de 65 ans, de 61 % chez les patients âgés de 65 à 74 ans et de 57 % chez les patients de 75 ans et plus. Des événements indésirables mortels apparus en cours de traitement se sont produits chez 6 % des patients de moins de 65 ans et chez 14 % des patients de 65 ans et plus. Dans le groupe Kd, des événements indésirables mortels apparus en cours de traitement se sont produits chez 8 % des patients de moins de 65 ans et chez 3 % des patients de 65 ans et plus (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) – **Population particulière : Personnes âgées**). Le risque d'événements cardiovasculaires est accru chez les patients de 75 ans et plus comparativement aux patients de moins de 75 ans recevant l'association DKd.

7.1.5 Insuffisance hépatique

Aucune étude officielle sur Darzalex n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou aspartate aminotransférase [ASAT] > LSN). Darzalex a été étudié chez un nombre restreint de patients présentant une atteinte modérée (BT > 1,5 à 3,0 fois la LSN) à grave (BT > 3,0 fois la LSN); par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite en ce qui concerne ces patients (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

7.1.6 Insuffisance rénale

Aucune étude officielle sur Darzalex n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches

L'innocuité de Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (schéma DVTd) a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué (étude MMY3006; N = 1 074). Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés ($\geq 20\%$) dans le groupe DVTd étaient les suivants : réactions liées à la perfusion, neuropathie périphérique sensitive, constipation, asthénie, infection des voies respiratoires supérieures, nausée, œdème périphérique, neutropénie, pyrexie, paresthésie et thrombopénie. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 46,8 % dans le groupe DVTd et de 47,4 % dans le groupe bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTd). Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement à une incidence plus élevée de 2 % dans le groupe DVTd par comparaison au groupe VTd comprenaient la neutropénie (DVTd 3,9 % vs VTd 1,5 %) et la pneumonie (DVTd 3,5 % vs VTd 1,7 %). La survenue d'un événement indésirable a provoqué l'abandon du traitement à l'étude chez 7,5 % des sujets du groupe DVTd et chez 8,4 % des sujets du groupe VTd.

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Darzalex dans le cadre de deux études de phase III contrôlées par témoin actif qui incluaient 710 patients atteints d'un myélome multiple traités par Darzalex à 16 mg/kg associé soit au lénalidomide et à la dexaméthasone (schéma DRd, étude MMY3008; n = 364), soit au bortézomib, au melphalan et à la dexaméthasone (schéma D-VMP, étude MMY3007; n = 346).

Patients ayant reçu Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

L'innocuité de Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (schéma DRd) a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué (étude MMY3008; N = 729). Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés ($\geq 20\%$) dans le groupe DRd ont été les suivants : réactions liées à la perfusion, diarrhée, neutropénie, constipation, fatigue, œdème périphérique, anémie, dorsalgie, asthénie, nausée, insomnie, spasmes musculaires, bronchite, dyspnée, perte pondérale, toux, neuropathie périphérique sensitive, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, diminution de l'appétit et hypokaliémie. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 62,9 % chez les patients du groupe DRd et de 62,7 % chez ceux du groupe Rd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement à une incidence plus élevée de 2 % dans le groupe DRd par comparaison au groupe Rd comprenaient la pneumonie (DRd 15,4 % vs Rd 7,7 %) et la bronchite (DRd 3,6 %

vs Rd 1,9 %). La survenue d'un événement indésirable a provoqué l'abandon du traitement à l'étude chez 7,4 % des sujets du groupe DRd et chez 16,2 % des sujets du groupe Rd.

Patients ayant reçu Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone

L'innocuité de Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP) a été évaluée au cours d'une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué (étude MMY3007; N = 700). Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (≥ 20 %) dans le groupe D-VMP ont été les suivants : réactions liées à la perfusion, neutropénie, thrombopénie, anémie, infection des voies respiratoires supérieures, pyrexie, diarrhée, nausées et neuropathie périphérique sensitive. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement a été de 41,6 % dans le groupe D-VMP et de 32,5 % dans le groupe VMP. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement (≥ 2 %) et signalés à une incidence plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe D-VMP par comparaison au groupe VMP comprenaient les infections (23,1 % vs 11,9 %), y compris la pneumonie (10,1 % vs 3,1 %). La survenue d'un événement indésirable en cours de traitement a provoqué l'abandon du traitement à l'étude chez 4,9 % des sujets du groupe D-VMP et chez 9,0 % des sujets du groupe VMP.

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Darzalex dans le cadre de deux études de phase III contrôlées par témoin actif qui incluaient 423 patients atteints d'un myélome multiple traités par Darzalex à 16 mg/kg associé soit au lénalidomide et à la dexaméthasone (schéma DRd, étude MMY3003), soit au bortézomib et à la dexaméthasone (schéma DVd, étude MMY3004).

Patients ayant reçu Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

L'innocuité de Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire après au moins un traitement antérieur (n = 569). Durant l'étude MMY3003, les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (≥ 20 %) dans le groupe DRd ont été les suivants : réactions liées à la perfusion, neutropénie, thrombopénie, anémie, diarrhée, constipation, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, toux, dyspnée, nausées, fatigue, spasmes musculaires, insomnie et pyrexie. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 54,1 % chez les patients du groupe DRd et de 44,8 % chez ceux du groupe Rd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement (≥ 2 %) à une incidence d'au moins 2 % plus grande dans le groupe DRd que dans le groupe Rd comprenaient les infections (33,6 % sous DRd vs 23,8 % sous Rd) comme la grippe (3,9 % sous DRd vs 1,4 % sous Rd) et la neutropénie fébrile (4,2 % sous DRd vs 1,4 % sous Rd). Un événement indésirable apparu en cours de traitement a entraîné l'interruption du traitement à l'étude chez 16,3 % des sujets du groupe DRd et chez 13,9 % des sujets du groupe Rd. Les événements indésirables les plus fréquents apparus en cours de traitement et ayant mené à l'interruption du traitement ont été la pneumonie, le choc septique et la fatigue (1,4 % dans chaque cas) et la détérioration de l'état de santé général (1,1 %) dans le groupe DRd et l'embolie pulmonaire (1,1 %) dans le groupe Rd.

Patients ayant reçu Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

L'innocuité de Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un myélome multiple (n = 498) ayant reçu au moins un traitement antérieur. Durant l'étude MMY3004, les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés ($\geq 20\%$) dans le groupe DVd ont été les suivants : réactions liées à la perfusion, thrombopénie, anémie, neuropathie périphérique sensitive, diarrhée, constipation, infection des voies respiratoires supérieures, toux et fatigue. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 49 % chez les patients du groupe DVd et de 34 % chez ceux du groupe Vd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement à une incidence d'au moins 2 % plus grande dans le groupe DVd que dans le groupe Vd étaient notamment les suivants : anémie (3,3 % sous DVd vs 0,4 % sous Vd), bronchite (2,9 % sous DVd vs 0,8 % sous Vd), thrombopénie (2,5 % sous DVd vs 0,4 % sous Vd), fibrillation auriculaire (2,5 % sous DVd vs 0 % sous Vd) et second cancer primitif (3,7 % sous DVd vs 0,4 % sous Vd). Un événement indésirable apparu en cours de traitement a entraîné l'interruption du traitement chez 9,3 % (n = 22) des sujets du groupe DVd et chez 9,1 % (n = 22) des sujets du groupe Vd.

Patients ayant reçu Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone

L'innocuité de Darzalex en association avec le carfilzomib administré deux fois par semaine et la dexaméthasone (DKd) a été évaluée dans une étude clinique ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un myélome multiple (n = 461) qui avaient reçu 1 à 3 traitements antérieurs (étude CANDOR). La durée médiane du traitement dans le groupe DKd (n = 308) était de 68,14 semaines (intervalle : 0,1 à 100,3 semaines) et de 40,29 semaines (intervalle : 0,3 à 97,3) dans le groupe Kd (n = 153). Dans cette étude, les effets indésirables les plus fréquents ($> 20\%$) dans l'un ou l'autre des groupes de traitement étaient : thrombopénie, anémie, diarrhée, fatigue, infection des voies respiratoires, toux et hypertension. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 56 % des patients du groupe DKd et 46 % des patients du groupe Kd. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus à une incidence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement étaient : pneumonie, infection urinaire, grippe, sepsis, pyrexie, embolie pulmonaire, dyspnée, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale aiguë, anémie et myélome plasmocytaire. Des événements indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 82 % des patients du groupe DKd comparativement à 74 % des patients du groupe Kd. Vingt-deux pour cent (22 %) des patients du groupe DKd et 25 % des patients du groupe Kd ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon de l'un ou l'autre des médicaments à l'étude étaient l'insuffisance cardiaque (n = 6, 2 %) et la fatigue (n = 6, 2 %) dans le groupe DKd et l'insuffisance cardiaque (n = 3, 2 %), l'hypertension (n = 3, 2 %) et l'insuffisance rénale aiguë (n = 3, 2 %) dans le groupe Kd. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du daratumumab était la pneumonie (n = 4, 1 %). Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du carfilzomib étaient l'insuffisance cardiaque (n = 6, 2 %) et la fatigue (n = 6, 2 %) dans le groupe DKd et l'insuffisance cardiaque (n = 3, 2 %), l'hypertension (n = 3, 2 %) et l'insuffisance rénale aiguë (n = 3, 2 %) dans le groupe Kd. De plus, des décès causés par des événements indésirables dans les 30 jours suivant la dernière dose de l'un ou l'autre des médicaments à l'étude sont survenus chez 30/308 patients (10 %) du groupe DKd par rapport à 8/153 patients (5 %) du groupe Kd. Les causes les plus fréquentes de décès chez les patients (%) des deux groupes (DKd vs Kd) étaient les infections (14 [5 %] vs 4 [3 %]). Le risque d'événements

indésirables mortels apparus en cours de traitement était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Darzalex dans le cadre de trois études cliniques ouvertes regroupées qui incluaient 156 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par Darzalex à 16 mg/kg. La durée médiane du traitement par Darzalex était de 3,3 mois (intervalle : 0,03 à 41,5 mois).

Les réactions liées à la perfusion ont été les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment observés et sont survenues chez 48 % des patients traités à 16 mg/kg.

Les autres événements indésirables fréquemment signalés (≥ 20 %) comprenaient les suivants : fatigue, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, nausées, dorsalgie, toux, anémie, neutropénie et thrombopénie.

Des événements indésirables apparus en cours de traitement de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 57,1 % des patients, et les plus fréquents (≥ 10 %) étaient l'anémie (17 %, grade 3 dans tous les cas), la thrombopénie (8,3 % de grade 3; 5,8 % de grade 4) et la neutropénie (9,6 % de grade 3; 2,6 % de grade 4).

Les plus fréquents événements indésirables graves apparus en cours de traitement (≥ 2 %) étaient la pneumonie (6 %), une détérioration générale de l'état de santé, l'hypercalcémie et la pyrexie (3 % chacun), une incompatibilité à l'épreuve de compatibilité croisée et le zona (2 % chacun). Quatre pour cent des patients ont arrêté le traitement par Darzalex en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables ayant mené à l'abandon du traitement étaient la détérioration générale de l'état de santé, la grippe H1N1, l'hypercalcémie, la pneumonie et la compression de la moelle épinière. Le délai médian avant l'abandon a été de 21,5 jours (1,0 à 106,0). Les événements indésirables ayant mené à un report du traitement ont été observés chez 25 patients (16,0 %) et les événements les plus fréquents étaient les infections, signalées chez 14 patients (9,0 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches

Étude MMY3006 – Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 9 reflètent l'exposition à Darzalex administré en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (DVTd) pour une période allant jusqu'au 100^e jour suivant la greffe. La durée

médiane de la période d'induction, de l'autogreffe de cellules souches et du traitement de consolidation était de 8,9 mois (intervalle : 7,0 à 12,0 mois) dans le groupe DVTd et de 8,7 mois (intervalle : 6,4 à 11,5 mois) dans le groupe bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTd).

Des réactions liées à la perfusion (englobant des termes qui, selon les investigateurs, étaient associés à la perfusion; voir **Réactions liées à la perfusion (RLP) provenant de données d'études cliniques regroupées**) ont été signalées chez 35,4 % des patients du groupe DVTd.

Tableau 9 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par le schéma DVTd); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA), regroupement de termes privilégiés et grade de toxicité; ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité (étude 54767414MMY3006)

	Induction/autogreffe de cellules souches/traitement de consolidation			
	VTd		DVTd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Ensemble d'analyse : innocuité	538		536	
Classe de système-organe MedDRA / terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^a	119 (22,1 %)	109 (20,3 %)	179 (33,4 %)	170 (31,7 %)
Thrombopénie	73 (13,6 %)	40 (7,4 %)	109 (20,3 %)	59 (11,0 %)
Lymphopénie	67 (12,5 %)	52 (9,7 %)	99 (18,5 %)	91 (17,0 %)
Anémie	81 (15,1 %)	22 (4,1 %)	73 (13,6 %)	17 (3,2 %)
Leucopénie	15 (2,8 %)	13 (2,4 %)	27 (5,0 %)	18 (3,4 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	44 (8,2 %)	1 (0,2 %)	40 (7,5 %)	0
Affections gastro-intestinales				
Constipation	262 (48,7 %)	7 (1,3 %)	272 (50,7 %)	7 (1,3 %)
Nausées	130 (24,2 %)	12 (2,2 %)	162 (30,2 %)	21 (3,9 %)
Diarrhée	89 (16,5 %)	10 (1,9 %)	103 (19,2 %)	20 (3,7 %)
Vomissements	52 (9,7 %)	9 (1,7 %)	87 (16,2 %)	12 (2,2 %)
Stomatite	104 (19,3 %)	88 (16,4 %)	86 (16,0 %)	68 (12,7 %)
Douleur abdominale	22 (4,1 %)	4 (0,7 %)	36 (6,7 %)	2 (0,4 %)
Douleur abdominale haute	29 (5,4 %)	2 (0,4 %)	32 (6,0 %)	1 (0,2 %)
Bouche sèche	20 (3,7 %)	0	27 (5,0 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème périphérique ^b	155 (28,8 %)	7 (1,3 %)	172 (32,1 %)	3 (0,6 %)
Asthénie	155 (28,8 %)	6 (1,1 %)	171 (31,9 %)	7 (1,3 %)
Pyrexie	114 (21,2 %)	12 (2,2 %)	140 (26,1 %)	14 (2,6 %)
Fatigue	86 (16,0 %)	5 (0,9 %)	70 (13,1 %)	1 (0,2 %)
Frissons	22 (4,1 %)	0	47 (8,8 %)	0
Malaise	24 (4,5 %)	3 (0,6 %)	36 (6,7 %)	2 (0,4 %)
Syndrome pseudo-grippal	29 (5,4 %)	0	33 (6,2 %)	0
Érythème au site d'injection	28 (5,2 %)	0	32 (6,0 %)	0
Affections du système immunitaire				
Hypogammaglobulinémie	19 (3,5 %)	2 (0,4 %)	36 (6,7 %)	1 (0,2 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	91 (16,9 %)	3 (0,6 %)	147 (27,4 %)	3 (0,6 %)
Bronchite ^d	68 (12,6 %)	6 (1,1 %)	105 (19,6 %)	8 (1,5 %)

	Induction/autogreffe de cellules souches/traitement de consolidation			
	VTd		DVTd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Pneumonie ^e	38 (7,1 %)	23 (4,3 %)	58 (10,8 %)	25 (4,7 %)
Sepsis ^f	35 (6,5 %)	33 (6,1 %)	44 (8,2 %)	37 (6,9 %)
Investigations				
Perte pondérale	34 (6,3 %)	1 (0,2 %)	33 (6,2 %)	1 (0,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	36 (6,7 %)	5 (0,9 %)	39 (7,3 %)	6 (1,1 %)
Hypokaliémie	19 (3,5 %)	2 (0,4 %)	30 (5,6 %)	5 (0,9 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur osseuse	82 (15,2 %)	9 (1,7 %)	70 (13,1 %)	11 (2,1 %)
Dorsalgie	55 (10,2 %)	9 (1,7 %)	59 (11,0 %)	14 (2,6 %)
Extrémités douloureuses	42 (7,8 %)	1 (0,2 %)	37 (6,9 %)	1 (0,2 %)
Myalgie	30 (5,6 %)	2 (0,4 %)	33 (6,2 %)	0
Spasmes musculaires	35 (6,5 %)	0	29 (5,4 %)	0
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	340 (63,2 %)	46 (8,6 %)	314 (58,6 %)	47 (8,8 %)
Paresthésie	108 (20,1 %)	6 (1,1 %)	118 (22,0 %)	4 (0,7 %)
Tremblement	58 (10,8 %)	2 (0,4 %)	71 (13,2 %)	2 (0,4 %)
Dysgueusie	34 (6,3 %)	0	49 (9,1 %)	0
Céphalée	43 (8,0 %)	2 (0,4 %)	42 (7,8 %)	1 (0,2 %)
Étourdissements	32 (5,9 %)	0	34 (6,3 %)	1 (0,2 %)
Affections psychiatriques				
Insomnie	78 (14,5 %)	3 (0,6 %)	61 (11,4 %)	4 (0,7 %)
Anxiété	46 (8,6 %)	4 (0,7 %)	58 (10,8 %)	4 (0,7 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée ^g	88 (16,4 %)	5 (0,9 %)	101 (18,8 %)	9 (1,7 %)
Toux ^h	49 (9,1 %)	0	91 (17,0 %)	0
Rhinorrhée	25 (4,6 %)	0	45 (8,4 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	67 (12,5 %)	1 (0,2 %)	86 (16,0 %)	4 (0,7 %)
Érythème	47 (8,7 %)	1 (0,2 %)	61 (11,4 %)	0
Sécheresse cutanée	31 (5,8 %)	0	27 (5,0 %)	1 (0,2 %)
Affections vasculaires				
Événements thromboemboliques et veineux ⁱ	64 (11,9 %)	29 (5,4 %)	61 (11,4 %)	18 (3,4 %)
Hypertension	29 (5,4 %)	12 (2,2 %)	51 (9,5 %)	22 (4,1 %)

VTd = bortézomib (VELCADE®) + thalidomide + dexaméthasone; DVTd = daratumumab + bortézomib (VELCADE®) + thalidomide + dexaméthasone.

^a Agranulocytose, neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique

^b Œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, enflure périphérique

^c Laryngite, laryngite virale, infection à métapneumovirus, rhinopharyngite, candidose oropharyngée, pharyngite, infection par virus respiratoire syncytial, infection des voies respiratoires, infection respiratoire virale, rhinite, infection à rhinovirus, sinusite, amygdalite, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite virale, rhinite virale, infection virale des voies respiratoires supérieures

^d Bronchiolite, bronchite, bronchite chronique, bronchite à virus respiratoire syncytial, trachéobronchite

^e Aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie interstitielle idiopathique, infection pulmonaire, infection à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumopathie d'inhalation, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à légionelles, pneumonie à virus para-influenza, pneumonie à

Induction/autogreffe de cellules souches/traitement de consolidation

	VTd		DVTd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Pseudomonas, pneumonie à virus respiratoire syncytial, pneumonie staphylococcique, pneumonie streptococcique, pneumonie virale, mycose pulmonaire

^f Sepsis bactérien, sepsis lié au dispositif, sepsis à entérocoque, sepsis à *Escherichia*, sepsis intestinal, sepsis à *Klebsiella*, sepsis à pneumocoque, sepsis à *Pseudomonas*, sepsis pulmonaire, sepsis à *Salmonella*, sepsis, choc septique, sepsis staphylococcique, sepsis streptococcique, sepsis urinaire, sepsis viral

^g Dyspnée, dyspnée d'effort

^h Toux, toux productive

ⁱ Thrombose de la veine axillaire, thrombose de veine brachiocéphalique, thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine jugulaire, thrombose de la veine ophtalmique, syndrome postphlébitique, embolie pulmonaire, occlusion de la veine rétinienne, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle, thrombose de la veine cave, thrombose veineuse, thrombose veineuse d'un membre

Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 20.0 du MedDRA.

Remarque : Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe.

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches

Étude MMY3008 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 10 reflètent l'exposition à Darzalex administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (DRd) au cours d'une période de traitement médiane de 25,3 mois (intervalle : 0,1 à 40,44 mois) et l'exposition au lénalidomide et à la dexaméthasone (Rd) au cours d'une période de traitement médiane de 21,3 mois (intervalle : 0,03 à 40,64 mois).

Des réactions liées à la perfusion (englobant des termes qui, selon les investigateurs, étaient associés à la perfusion; voir **Réactions liées à la perfusion (RLP) provenant de données d'études cliniques regroupées**) ont été signalées chez 40,9 % des patients du groupe DRd.

Tableau 10 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par le schéma DRd); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA), regroupement de termes privilégiés et grade de toxicité; ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité (étude 54767414MMY3008)

	Rd		DRd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ensemble d'analyse : innocuité	365		364	
Classe de système-organe MedDRA / terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^a	156 (42,7 %)	131 (35,9 %)	208 (57,1 %)	183 (50,3 %)
Anémie ^b	140 (38,4 %)	72 (19,7 %)	130 (35,7 %)	43 (11,8 %)
Leucopénie	34 (9,3 %)	18 (4,9 %)	68 (18,7 %)	40 (11,0 %)
Thrombopénie	69 (18,9 %)	32 (8,8 %)	68 (18,7 %)	27 (7,4 %)
Lymphopénie	45 (12,3 %)	39 (10,7 %)	66 (18,1 %)	55 (15,1 %)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	37 (10,1 %)	11 (3,0 %)	23 (6,3 %)	10 (2,7 %)
Affections oculaires				

	Rd		DRd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Cataracte	59 (16,2 %)	29 (7,9 %)	54 (14,8 %)	26 (7,1 %)
Vision trouble	16 (4,4 %)	0	26 (7,1 %)	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	168 (46,0 %)	15 (4,1 %)	207 (56,9 %)	24 (6,6 %)
Constipation	130 (35,6 %)	1 (0,3 %)	149 (40,9 %)	6 (1,6 %)
Nausée	84 (23,0 %)	2 (0,5 %)	115 (31,6 %)	5 (1,4 %)
Vomissements	45 (12,3 %)	1 (0,3 %)	61 (16,8 %)	2 (0,5 %)
Douleur abdominale	33 (9,0 %)	1 (0,3 %)	43 (11,8 %)	5 (1,4 %)
Douleur abdominale haute	28 (7,7 %)	0	34 (9,3 %)	1 (0,3 %)
Dyspepsie	28 (7,7 %)	1 (0,3 %)	26 (7,1 %)	1 (0,3 %)
Stomatite	13 (3,6 %)	0	22 (6,0 %)	2 (0,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème périphérique ^c	122 (33,4 %)	2 (0,5 %)	151 (41,5 %)	7 (1,9 %)
Fatigue	104 (28,5 %)	14 (3,8 %)	147 (40,4 %)	29 (8,0 %)
Asthénie	90 (24,7 %)	13 (3,6 %)	117 (32,1 %)	16 (4,4 %)
Pyrexie	65 (17,8 %)	9 (2,5 %)	84 (23,1 %)	8 (2,2 %)
Frissons	6 (1,6 %)	0	46 (12,6 %)	0
Douleur thoracique non cardiaque	16 (4,4 %)	5 (1,4 %)	20 (5,5 %)	4 (1,1 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^d				
Bronchite ^e	133 (36,4 %)	8 (2,2 %)	190 (52,2 %)	9 (2,5 %)
Pneumonie ^f	75 (20,5 %)	5 (1,4 %)	106 (29,1 %)	10 (2,7 %)
Infection urinaire	52 (14,2 %)	31 (8,5 %)	93 (25,5 %)	57 (15,7 %)
Grippe	38 (10,4 %)	8 (2,2 %)	64 (17,6 %)	9 (2,5 %)
Gastroentérite	21 (5,8 %)	6 (1,6 %)	34 (9,3 %)	8 (2,2 %)
Infection des voies respiratoires inférieures				
	15 (4,1 %)	0	19 (5,2 %)	0
	23 (6,3 %)	10 (2,7 %)	19 (5,2 %)	9 (2,5 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Contusion	22 (6,0 %)	0	27 (7,4 %)	0
Investigations				
Perte pondérale	63 (17,3 %)	9 (2,5 %)	101 (27,7 %)	9 (2,5 %)
Gain pondéral	6 (1,6 %)	1 (0,3 %)	25 (6,9 %)	1 (0,3 %)
Augmentation de la créatinémie sanguine	15 (4,1 %)	1 (0,3 %)	24 (6,6 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	55 (15,1 %)	2 (0,5 %)	80 (22,0 %)	3 (0,8 %)
Hypokaliémie	61 (16,7 %)	32 (8,8 %)	75 (20,6 %)	32 (8,8 %)
Hyperglycémie	28 (7,7 %)	14 (3,8 %)	50 (13,7 %)	26 (7,1 %)
Hypocalcémie	32 (8,8 %)	8 (2,2 %)	50 (13,7 %)	6 (1,6 %)
Déshydratation	17 (4,7 %)	1 (0,3 %)	25 (6,9 %)	8 (2,2 %)
Hyponatrémie	13 (3,6 %)	9 (2,5 %)	19 (5,2 %)	9 (2,5 %)
Hypophosphatémie	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)	19 (5,2 %)	10 (2,7 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	96 (26,3 %)	11 (3,0 %)	123 (33,8 %)	11 (3,0 %)
Spasmes musculaires	79 (21,6 %)	4 (1,1 %)	107 (29,4 %)	2 (0,5 %)
Arthralgie	64 (17,5 %)	5 (1,4 %)	70 (19,2 %)	3 (0,8 %)
Extrémités douloureuses	50 (13,7 %)	0	60 (16,5 %)	4 (1,1 %)
Douleur musculosquelettique	40 (11,0 %)	1 (0,3 %)	51 (14,0 %)	1 (0,3 %)

	Rd		DRd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Douleur osseuse	36 (9,9 %)	7 (1,9 %)	37 (10,2 %)	5 (1,4 %)
Faiblesse musculaire	23 (6,3 %)	4 (1,1 %)	33 (9,1 %)	6 (1,6 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	43 (11,8 %)	3 (0,8 %)	27 (7,4 %)	3 (0,8 %)
Myalgie	25 (6,8 %)	0	25 (6,9 %)	3 (0,8 %)
Cervicalgie	26 (7,1 %)	0	21 (5,8 %)	0
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	54 (14,8 %)	0	87 (23,9 %)	5 (1,4 %)
Étourdissements	58 (15,9 %)	1 (0,3 %)	69 (19,0 %)	3 (0,8 %)
Céphalée	39 (10,7 %)	0	69 (19,0 %)	2 (0,5 %)
Paresthésie	30 (8,2 %)	0	58 (15,9 %)	0
Tremblement	51 (14,0 %)	1 (0,3 %)	57 (15,7 %)	0
Dysgueusie	35 (9,6 %)	0	40 (11,0 %)	0
Hypoesthésie	16 (4,4 %)	0	19 (5,2 %)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	107 (29,3 %)	11 (3,0 %)	109 (29,9 %)	9 (2,5 %)
Anxiété	34 (9,3 %)	4 (1,1 %)	32 (8,8 %)	2 (0,5 %)
Dépression	32 (8,8 %)	4 (1,1 %)	30 (8,2 %)	2 (0,5 %)
État confusionnel	20 (5,5 %)	2 (0,5 %)	23 (6,3 %)	7 (1,9 %)
Affections du rein et des voies urinaires				
Insuffisance rénale aiguë	28 (7,7 %)	11 (3,0 %)	28 (7,7 %)	14 (3,8 %)
Atteinte de la fonction rénale	28 (7,7 %)	8 (2,2 %)	26 (7,1 %)	3 (0,8 %)
Insuffisance rénale chronique	18 (4,9 %)	9 (2,5 %)	22 (6,0 %)	9 (2,5 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée ^g	74 (20,3 %)	4 (1,1 %)	116 (31,9 %)	13 (3,6 %)
Toux ^h	65 (17,8 %)	0	111 (30,5 %)	1 (0,3 %)
Dysphonie	18 (4,9 %)	0	27 (7,4 %)	0
Rhinorrhée	11 (3,0 %)	0	25 (6,9 %)	0
Douleur oropharyngée	9 (2,5 %)	0	24 (6,6 %)	0
Embolie pulmonaire	20 (5,5 %)	19 (5,2 %)	19 (5,2 %)	19 (5,2 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	43 (11,8 %)	1 (0,3 %)	57 (15,7 %)	4 (1,1 %)
Prurit	29 (7,9 %)	0	32 (8,8 %)	0
Sécheresse cutanée	14 (3,8 %)	0	25 (6,9 %)	0
Érythème	18 (4,9 %)	0	23 (6,3 %)	0
Éruption maculopapuleuse	9 (2,5 %)	4 (1,1 %)	21 (5,8 %)	1 (0,3 %)
Hyperhidrose	5 (1,4 %)	0	19 (5,2 %)	0
Affections vasculaires				
Hypertension ⁱ	26 (7,1 %)	13 (3,6 %)	48 (13,2 %)	24 (6,6 %)
Hypotension	33 (9,0 %)	3 (0,8 %)	36 (9,9 %)	3 (0,8 %)
Thrombose veineuse profonde	35 (9,6 %)	8 (2,2 %)	31 (8,5 %)	7 (1,9 %)

Légende : Rd = association lénalidomide-dexaméthasone; DRd = association daratumumab-léналidomide-dexaméthasone.

^a « Neutropénie » comprend : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique.

^b « Anémie » comprend : anémie, anémie macrocytaire, diminution de l'hématocrite, anémie due à une carence en fer, anémie microcytique.

^c « Œdème périphérique » comprend : œdème généralisé, œdème gravitationnel, œdème, œdème périphérique, enflure périphérique.

^d « Infection des voies respiratoires supérieures » comprend : sinusite aiguë, rhinite bactérienne, laryngite, infection à métapneumovirus, rhinopharyngite, candidose oropharyngée, pharyngite, infection par virus respiratoire syncytial, infection de l'appareil respiratoire, infection respiratoire virale, rhinite, infection à Rhinovirus, sinusite, amygdalite,

	Rd		DRd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

trachéite, infections des voies respiratoires supérieures, pharyngite virale, rhinite virale, infection virale des voies respiratoires supérieures.

^e « Bronchite » comprend : bronchiolite, bronchite, bronchite virale, bronchiolite due au virus respiratoire syncytial, trachéobronchite.

^f « Pneumonie » comprend : pneumonie atypique, aspergillose bronchopulmonaire, infection pulmonaire, infection à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumopathie d'inhalation, pneumonie à pneumocoque, pneumonie virale, mycose pulmonaire.

^g « Dyspnée » comprend : dyspnée, dyspnée d'effort.

^h « Toux » comprend : toux, toux productive.

ⁱ « Hypertension » comprend : augmentation de la tension artérielle, hypertension.

Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 20.0 du MedDRA.

Remarque : Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe.

Étude MMY3007 – Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 11 reflètent l'exposition à Darzalex administré en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP) au cours d'une période de traitement médiane de 14,7 mois (intervalle : 0 à 25,8 mois) et l'exposition au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (VMP) au cours d'une période de traitement médiane de 12 mois (intervalle : 0,1 à 14,8 mois).

Des réactions liées à la perfusion (englobant des termes qui, selon les investigateurs, étaient associés à la perfusion; voir **Réactions liées à la perfusion (RLP) provenant de données d'études cliniques regroupées**) ont été signalées chez 27,7 % des patients du groupe D-VMP.

Tableau 11 : Nombre de sujets traités par le schéma D-VMP ayant subi au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA), terme privilégié et grade de toxicité; ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité (étude 54767414MMY3007)

	VMP		D-VMP	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ensemble d'analyse : innocuité	354		346	
Classe de système-organe MedDRA / terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	186 (52,5 %)	137 (38,7 %)	172 (49,7 %)	138 (39,9 %)
Thrombopénie	190 (53,7 %)	133 (37,6 %)	169 (48,8 %)	119 (34,4 %)
Anémie	133 (37,6 %)	70 (19,8 %)	97 (28,0 %)	55 (15,9 %)
Leucopénie	53 (15,0 %)	30 (8,5 %)	46 (13,3 %)	28 (8,1 %)
Lymphopénie	36 (10,2 %)	22 (6,2 %)	37 (10,7 %)	26 (7,5 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	49 (13,8 %)	5 (1,4 %)	91 (26,3 %)	7 (2,0 %)
Pneumonie	17 (4,8 %)	14 (4,0 %)	53 (15,3 %)	39 (11,3 %)
Bronchite	27 (7,6 %)	3 (0,8 %)	50 (14,5 %)	8 (2,3 %)
Infection urinaire	12 (3,4 %)	1 (0,3 %)	29 (8,4 %)	6 (1,7 %)
Rhinopharyngite	20 (5,6 %)	0	19 (5,5 %)	0

	VMP		D-VMP	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Pyrexie	74 (20,9 %)	2 (0,6 %)	80 (23,1 %)	2 (0,6 %)
Œdème périphérique	39 (11,0 %)	1 (0,3 %)	62 (17,9 %)	3 (0,9 %)
Fatigue	51 (14,4 %)	9 (2,5 %)	48 (13,9 %)	11 (3,2 %)
Asthénie	42 (11,9 %)	7 (2,0 %)	40 (11,6 %)	4 (1,2 %)
Frissons	6 (1,7 %)	0	26 (7,5 %)	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	87 (24,6 %)	11 (3,1 %)	82 (23,7 %)	9 (2,6 %)
Nausée	76 (21,5 %)	4 (1,1 %)	72 (20,8 %)	3 (0,9 %)
Constipation	65 (18,4 %)	1 (0,3 %)	63 (18,2 %)	3 (0,9 %)
Vomissements	55 (15,5 %)	6 (1,7 %)	59 (17,1 %)	5 (1,4 %)
Douleur abdominale	25 (7,1 %)	0	18 (5,2 %)	1 (0,3 %)
Dyspepsie	12 (3,4 %)	0	18 (5,2 %)	0
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	121 (34,2 %)	14 (4,0 %)	98 (28,3 %)	5 (1,4 %)
Néuralgie	16 (4,5 %)	0	25 (7,2 %)	1 (0,3 %)
Céphalée	14 (4,0 %)	1 (0,3 %)	23 (6,6 %)	0
Étourdissements	22 (6,2 %)	1 (0,3 %)	22 (6,4 %)	1 (0,3 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	42 (11,9 %)	4 (1,1 %)	48 (13,9 %)	6 (1,7 %)
Extrémités douloureuses	22 (6,2 %)	1 (0,3 %)	29 (8,4 %)	0
Arthralgie	22 (6,2 %)	0	27 (7,8 %)	0
Douleur osseuse	9 (2,5 %)	0	20 (5,8 %)	4 (1,2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	27 (7,6 %)	1 (0,3 %)	52 (15,0 %)	1 (0,3 %)
Dyspnée	16 (4,5 %)	3 (0,8 %)	43 (12,4 %)	9 (2,6 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	46 (13,0 %)	1 (0,3 %)	40 (11,6 %)	2 (0,6 %)
Hyperglycémie	13 (3,7 %)	8 (2,3 %)	21 (6,1 %)	10 (2,9 %)
Hypocalcémie	17 (4,8 %)	8 (2,3 %)	20 (5,8 %)	8 (2,3 %)
Hypokaliémie	17 (4,8 %)	6 (1,7 %)	19 (5,5 %)	5 (1,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	39 (11,0 %)	2 (0,6 %)	29 (8,4 %)	1 (0,3 %)
Prurit	10 (2,8 %)	1 (0,3 %)	19 (5,5 %)	0
Affections vasculaires				
Hypertension	11 (3,1 %)	6 (1,7 %)	35 (10,1 %)	14 (4,0 %)
Hypotension	24 (6,8 %)	2 (0,6 %)	31 (9,0 %)	2 (0,6 %)
Affections psychiatriques				
Insomnie	32 (9,0 %)	2 (0,6 %)	26 (7,5 %)	1 (0,3 %)

Légende : VMP = association bortézomib-melphalan-prednisone; D-VMP = association daratumumab-bortézomib-melphalan-prednisone.

Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 20.0 du MedDRA.

Remarque : Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe.

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur

Étude MMY3003 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 12 reflètent l'exposition à Darzalex administré en association avec le lénalidomide et la

dexaméthasone (DRd) au cours d'une période de traitement médiane de 16,6 mois (intervalle : 0 à 24,4 mois) et l'exposition au lénalidomide et à la dexaméthasone (Rd) au cours d'une période de traitement médiane de 14,8 mois (intervalle : 0,2 à 24 mois).

Des réactions liées à la perfusion (englobant des termes qui, selon les investigateurs, étaient associés à la perfusion; voir **Réactions liées à la perfusion (RLP) provenant de données d'études cliniques regroupées**) ont été signalées chez 48 % des patients dans le groupe DRd.

Tableau 12 : Nombre de sujets traités par le schéma DRd ayant subi au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA), terme préféré et grade de toxicité; ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité (étude 54767414MMY3003)

	MMY3003			
	Rd (n = 281)		DRd (n = 283)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	147 (52,3 %)	12 (4,3 %)	194 (68,6 %)	21 (7,4 %)
Pneumonie ^b	43 (15,3 %)	26 (9,3 %)	62 (21,9 %)	40 (14,1 %)
Grippe	14 (5,0 %)	2 (0,7 %)	25 (8,8 %)	9 (3,2 %)
Infection des voies respiratoires inférieures ^c	9 (3,2 %)	3 (1,1 %)	19 (6,7 %)	5 (1,8 %)
Infection urinaire	12 (4,3 %)	1 (0,4 %)	17 (6,0 %)	5 (1,8 %)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	79 (28,1 %)	9 (3,2 %)	133 (47,0 %)	18 (6,4 %)
Constipation	72 (25,6 %)	2 (0,7 %)	84 (29,7 %)	3 (1,1 %)
Nausées	44 (15,7 %)	1 (0,4 %)	71 (25,1 %)	4 (1,4 %)
Vomissements	17 (6,0 %)	3 (1,1 %)	48 (17,0 %)	3 (1,1 %)
Douleur abdominale haute	10 (3,6 %)	0	22 (7,8 %)	0
Douleur abdominale	11 (3,9 %)	0	20 (7,1 %)	0
Dyspepsie	7 (2,5 %)	0	19 (6,7 %)	0
Stomatite	6 (2,1 %)	0	18 (6,4 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	82 (29,2 %)	9 (3,2 %)	100 (35,3 %)	18 (6,4 %)
Pyrexie	32 (11,4 %)	4 (1,4 %)	60 (21,2 %)	6 (2,1 %)
Œdème périphérique ^d	44 (15,7 %)	3 (1,1 %)	54 (19,1 %)	2 (0,7 %)
Asthénie	37 (13,2 %)	8 (2,8 %)	48 (17,0 %)	9 (3,2 %)
Frissons	9 (3,2 %)	0	18 (6,4 %)	1 (0,4 %)
Syndrome pseudo-grippal	13 (4,6 %)	1 (0,4 %)	17 (6,0 %)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^e	124 (44,1 %)	109 (38,8 %)	169 (59,7 %)	149 (52,7 %)
Anémie	102 (36,3 %)	58 (20,6 %)	97 (34,3 %)	39 (13,8 %)
Thrombopénie	85 (30,2 %)	43 (15,3 %)	79 (27,9 %)	38 (13,4 %)
Leucopénie	18 (6,4 %)	7 (2,5 %)	21 (7,4 %)	8 (2,8 %)
Lymphopénie	15 (5,3 %)	10 (3,6 %)	17 (6,0 %)	15 (5,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux ^f	42 (14,9 %)	0	90 (31,8 %)	0
Dyspnée ^g	38 (13,5 %)	2 (0,7 %)	64 (22,6 %)	10 (3,5 %)
Congestion nasale	5 (1,8 %)	0	15 (5,3 %)	0
Rhinite allergique	3 (1,1 %)	0	15 (5,3 %)	0

	MMY3003			
	Rd (n = 281)		DRd (n = 283)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	57 (20,3 %)	5 (1,8 %)	77 (27,2 %)	2 (0,7 %)
Dorsalgie	49 (17,4 %)	4 (1,4 %)	52 (18,4 %)	4 (1,4 %)
Arthralgie	25 (8,9 %)	1 (0,4 %)	29 (10,2 %)	3 (1,1 %)
Faiblesse musculaire	26 (9,3 %)	2 (0,7 %)	24 (8,5 %)	0
Extrémités douloureuses	34 (12,1 %)	1 (0,4 %)	24 (8,5 %)	0
Douleur osseuse	14 (5,0 %)	1 (0,4 %)	21 (7,4 %)	2 (0,7 %)
Douleur musculosquelettique	18 (6,4 %)	3 (1,1 %)	20 (7,1 %)	1 (0,4 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	17 (6,0 %)	0	16 (5,7 %)	1 (0,4 %)
Myalgie	10 (3,6 %)	0	16 (5,7 %)	0
Affections du système nerveux				
Céphalée	21 (7,5 %)	0	41 (14,5 %)	0
Tremblement	24 (8,5 %)	0	26 (9,2 %)	1 (0,4 %)
Neuropathie périphérique sensitive	21 (7,5 %)	1 (0,4 %)	25 (8,8 %)	1 (0,4 %)
Étourdissements	24 (8,5 %)	0	23 (8,1 %)	0
Dysgueusie	16 (5,7 %)	0	23 (8,1 %)	0
Neuropathie périphérique	15 (5,3 %)	1 (0,4 %)	16 (5,7 %)	2 (0,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	32 (11,4 %)	1 (0,4 %)	36 (12,7 %)	4 (1,4 %)
Hypokaliémie	23 (8,2 %)	7 (2,5 %)	34 (12,0 %)	10 (3,5 %)
Hyperglycémie	22 (7,8 %)	10 (3,6 %)	27 (9,5 %)	11 (3,9 %)
Hypocalcémie	11 (3,9 %)	2 (0,7 %)	19 (6,7 %)	4 (1,4 %)
Hypophosphatémie	11 (3,9 %)	7 (2,5 %)	17 (6,0 %)	12 (4,2 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^h	33 (11,7 %)	0	49 (17,3 %)	2 (0,7 %)
Prurit	29 (10,3 %)	0	29 (10,2 %)	2 (0,7 %)
Hyperhidrose	8 (2,8 %)	0	22 (7,8 %)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	59 (21,0 %)	3 (1,1 %)	61 (21,6 %)	2 (0,7 %)
Anxiété	13 (4,6 %)	2 (0,7 %)	21 (7,4 %)	1 (0,4 %)
Dépression	8 (2,8 %)	0	20 (7,1 %)	2 (0,7 %)
Affections vasculaires				
Hypertension ⁱ	10 (3,6 %)	2 (0,7 %)	27 (9,5 %)	11 (3,9 %)
Hypotension	6 (2,1 %)	1 (0,4 %)	20 (7,1 %)	2 (0,7 %)
Affections oculaires				
Cataracte	14 (5,0 %)	6 (2,1 %)	26 (9,2 %)	7 (2,5 %)
Vision trouble	16 (5,7 %)	0	23 (8,1 %)	0
Investigations				
Perte pondérale	11 (3,9 %)	1 (0,4 %)	19 (6,7 %)	0
Alanine aminotransférase augmentée	11 (3,9 %)	3 (1,1 %)	16 (5,7 %)	7 (2,5 %)

	MMY3003			
	Rd (n = 281)		DRd (n = 283)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections du rein et des voies urinaires				
Atteinte de la fonction rénale	13 (4,6 %)	1 (0,4 %)	22 (7,8 %)	1 (0,4 %)

Légende : DRd = association daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone; Rd = association lénalidomide-dexaméthasone.

^a « Infection des voies respiratoires supérieures » comprend les termes suivants : bronchite, sinusite, infection respiratoire virale, rhinite, pharyngite, infection respiratoire, infection à métapneumovirus, trachéobronchite, infection virale des voies respiratoires supérieures, laryngite, infection respiratoire par le virus syncytial, pharyngite staphylococcique, amygdalite, pharyngite virale, sinusite aiguë, rhinopharyngite, bronchiolite, bronchite virale, pharyngite streptococcique, trachéite, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, bronchite bactérienne, épiglottite, laryngite virale, candidose oropharyngée, candidose respiratoire, rhinite virale, amygdalite aiguë, infection à rhinovirus.

^b « Pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie lobaire, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie pneumococcique, bronchopneumonie, infection pulmonaire, sepsis pulmonaire, pneumonie à *Legionella*, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Hæmophilus influenzae*, pneumonie à *Hæmophilus*, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie streptococcique, pneumopathie d'inhalation, pneumonie virale.

^c « Infection des voies respiratoires inférieures » comprend les termes suivants : infection des voies respiratoires inférieures et infection virale des voies respiratoires inférieures.

^d « Œdème périphérique » comprend les termes suivants : œdème, œdème généralisé, gonflement périphérique.

^e « Neutropénie » comprend la neutropénie fébrile.

^f « Toux » comprend les termes suivants : toux productive, toux allergique.

^g « Dyspnée » comprend la dyspnée d'effort.

^h « Éruption cutanée » comprend les termes suivants : éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption maculeuse.

ⁱ « Hypertension » comprend l'augmentation de la tension artérielle.

Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 18.0 du MedDRA.

Remarque : Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe.

Étude MMY3004 – Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 13 reflètent l'exposition à Darzalex administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (DVd) au cours d'une période de traitement médiane de 11,1 mois (intervalle : 0 à 21,2 mois) et l'exposition au bortézomib et à la dexaméthasone (Vd) au cours d'une période de traitement médiane de 5,2 mois (intervalle : 0,2 à 8,0 mois).

Des réactions liées à la perfusion (englobant des termes qui, selon les investigateurs, étaient associés à la perfusion; voir **Réactions liées à la perfusion (RLP) provenant de données d'études cliniques regroupées**) ont été signalées chez 45 % des patients dans le groupe DVd.

Tableau 13 : Nombre de sujets traités par le schéma DVd ayant subi au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %); événements présentés par classes système-organe (MedDRA), terme préféré et grade de toxicité; ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité (étude 54767414MMY3004)

	MMY3004			
	Vd (N = 237)		DVd (N = 243)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^a				
	73 (30,8 %)	6 (2,5 %)	119 (49,0 %)	19 (7,8 %)
Pneumonie ^b				
	33 (13,9 %)	25 (10,5 %)	44 (18,1 %)	32 (13,2 %)
Conjonctivite				
	8 (3,4 %)	1 (0,4 %)	22 (9,1 %)	0
Zona				
	7 (3,0 %)	1 (0,4 %)	15 (6,2 %)	6 (2,5 %)
Infection urinaire				
	6 (2,5 %)	1 (0,4 %)	15 (6,2 %)	2 (0,8 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombopénie				
	105 (44,3 %)	78 (32,9 %)	145 (59,7 %)	110 (45,3 %)
Anémie				
	75 (31,6 %)	38 (16,0 %)	67 (27,6 %)	36 (14,8 %)
Neutropénie ^c				
	23 (9,7 %)	11 (4,6 %)	46 (18,9 %)	33 (13,6 %)
Lymphopénie				
	9 (3,8 %)	6 (2,5 %)	32 (13,2 %)	24 (9,9 %)
Leucopénie				
	12 (5,1 %)	5 (2,1 %)	21 (8,6 %)	6 (2,5 %)
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive				
	90 (38,0 %)	16 (6,8 %)	120 (49,4 %)	11 (4,5 %)
Névralgie				
	26 (11,0 %)	2 (0,8 %)	33 (13,6 %)	2 (0,8 %)
Céphalée				
	14 (5,9 %)	0	27 (11,1 %)	1 (0,4 %)
Étourdissements				
	25 (10,5 %)	0	25 (10,3 %)	1 (0,4 %)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée				
	53 (22,4 %)	3 (1,3 %)	83 (34,2 %)	9 (3,7 %)
Constipation				
	38 (16,0 %)	2 (0,8 %)	52 (21,4 %)	0
Nausées				
	27 (11,4 %)	0	34 (14,0 %)	2 (0,8 %)
Vomissements				
	9 (3,8 %)	0	27 (11,1 %)	0
Douleur abdominale haute				
	7 (3,0 %)	0	18 (7,4 %)	1 (0,4 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux ^d				
	32 (13,5 %)	0	73 (30,0 %)	0
Dyspnée ^e				
	26 (11,0 %)	3 (1,3 %)	51 (21,0 %)	10 (4,1 %)
Bronchospasme				
	1 (0,4 %)	0	23 (9,5 %)	6 (2,5 %)
Irritation de la gorge ^f				
	1 (0,4 %)	0	15 (6,2 %)	0
Épistaxis				
	12 (5,1 %)	1 (0,4 %)	13 (5,3 %)	1 (0,4 %)
Congestion nasale				
	3 (1,3 %)	0	13 (5,3 %)	1 (0,4 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème périphérique ^g				
	32 (13,5 %)	0	58 (23,9 %)	2 (0,8 %)
Fatigue				
	58 (24,5 %)	8 (3,4 %)	53 (21,8 %)	12 (4,9 %)
Pyrexie				
	28 (11,8 %)	3 (1,3 %)	42 (17,3 %)	3 (1,2 %)
Asthénie				
	37 (15,6 %)	5 (2,1 %)	24 (9,9 %)	2 (0,8 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie				
	24 (10,1 %)	3 (1,3 %)	44 (18,1 %)	5 (2,1 %)
Arthralgie				
	13 (5,5 %)	0	29 (11,9 %)	4 (1,6 %)
Extrémités douloureuses				
	16 (6,8 %)	2 (0,8 %)	26 (10,7 %)	4 (1,6 %)
Spasmes musculaires				
	5 (2,1 %)	0	21 (8,6 %)	0

	MMY3004			
	Vd (N = 237)		DVd (N = 243)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Douleur osseuse	14 (5,9 %)	3 (1,3 %)	19 (7,8 %)	4 (1,6 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	5 (2,1 %)	0	19 (7,8 %)	1 (0,4 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,3 %)	0	14 (5,8 %)	1 (0,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	12 (5,1 %)	1 (0,4 %)	26 (10,7 %)	2 (0,8 %)
Hypokaliémie	11 (4,6 %)	3 (1,3 %)	25 (10,3 %)	6 (2,5 %)
Hyperglycémie	18 (7,6 %)	6 (2,5 %)	22 (9,1 %)	9 (3,7 %)
Hypocalcémie	11 (4,6 %)	2 (0,8 %)	14 (5,8 %)	4 (1,6 %)
Hypophosphatémie	7 (3,0 %)	1 (0,4 %)	13 (5,3 %)	5 (2,1 %)
Affections psychiatriques				
Insomnie	36 (15,2 %)	3 (1,3 %)	42 (17,3 %)	1 (0,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^h	8 (3,4 %)	0	20 (8,2 %)	0
Affections vasculaires				
Hypertension ⁱ	8 (3,4 %)	2 (0,8 %)	22 (9,1 %)	16 (6,6 %)
Hypotension	10 (4,2 %)	4 (1,7 %)	13 (5,3 %)	4 (1,6 %)
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	10 (4,2 %)	0	17 (7,0 %)	4 (1,6 %)
Perte pondérale	3 (1,3 %)	0	16 (6,6 %)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	5 (2,1 %)	0	13 (5,3 %)	0

Légende : DVd = association daratumumab-bortézomib-dexaméthasone; Vd = association bortézomib-dexaméthasone.

^a « Infection des voies respiratoires supérieures » comprend les termes suivants : bronchite, sinusite, infection respiratoire virale, rhinite, pharyngite, infection respiratoire, infection à métapneumovirus, trachéobronchite, infection virale des voies respiratoires supérieures, laryngite, infection respiratoire par le virus syncytial, pharyngite staphylococcique, amygdalite, pharyngite virale, sinusite aiguë, rhinopharyngite, bronchiolite, bronchite virale, pharyngite streptococcique, trachéite, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, bronchite bactérienne, épiglottite, laryngite virale, candidose oropharyngée, candidose respiratoire, rhinite virale, amygdalite aiguë, infection à rhinovirus.

^b « Pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie lobaire, pneumonie à cytomégalo virus, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie pneumococcique, bronchopneumonie, infection pulmonaire, sepsis pulmonaire, pneumonie à *Legionella*, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Hæmophilus influenzae*, pneumonie à *Hæmophilus*, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie streptococcique, pneumopathie d'inhalation, pneumonie virale.

^c « Neutropénie » comprend la neutropénie fébrile.

^d « Œdème périphérique » comprend les termes suivants : œdème, œdème généralisé, gonflement périphérique.

^e « Toux » comprend les termes suivants : toux productive, toux allergique.

^f « Dyspnée » comprend la dyspnée d'effort.

^g « Éruption cutanée » comprend les termes suivants : éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption maculeuse.

^h « Hypertension » comprend l'augmentation de la tension artérielle.

Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 18.0 du MedDRA.

Remarque : Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe.

Étude CANDOR : Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone

Les patients ont reçu un traitement par l'un ou l'autre des médicaments à l'étude pendant une durée médiane de 70 semaines dans le groupe DKd et de 40 semaines dans le groupe Kd. Les patients du groupe DKd ont reçu le daratumumab pendant une médiane de 68 semaines et le carfilzomib pendant une médiane de 58 semaines; ceux du groupe Kd ont reçu le carfilzomib pendant une médiane de 40 semaines. Le Tableau 14 présente les événements indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients.

Tableau 14 : Nombre de sujets ($\geq 5\%$) traités par le schéma Kd ou DKd ayant présenté un effet indésirable; effets présentés par classes système-organe (MedDRA), terme préféré et grade de toxicité; population de l'analyse de l'innocuité (étude CANDOR)

	CANDOR			
	Kd (N = 153)		DKd (N = 308)	
	Tous grades (%)	\geq grade 3 (%)	Tous grades (%)	\geq grade 3 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombopénie ^a	46 (30,1)	25 (16,3)	115 (37,3)	76 (24,7)
Anémie ^b	48 (31,4)	22 (14,4)	101 (32,8)	51 (16,6)
Neutropénie ^c	15 (9,8)	9 (5,9)	45 (14,6)	28 (9,1)
Lymphopénie ^d	12 (7,8)	11 (7,2)	27 (8,8)	21 (6,8)
Leucopénie ^e	6 (3,9)	2 (1,3)	20 (6,5)	9 (2,9)
Affections cardiaques				
Insuffisance cardiaque ^f	8 (5,2)	7 (4,6)	15 (4,9)	7 (2,3)
Affections oculaires				
Cataracte	5 (3,3)	3 (2,0)	17 (5,5)	7 (2,3)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	22 (14,4)	1 (0,7)	97 (31,5)	12 (3,9)
Nausée	20 (13,1)	1 (0,7)	56 (18,2)	0
Vomissement	13 (8,5)	0	37 (12,0)	0
Constipation	6 (3,9)	0	22 (7,1)	0
Douleur abdominale ^g	11 (7,2)	2 (1,3)	20 (6,5)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	28 (18,3)	7 (4,6)	75 (24,4)	24 (7,8)
Pyrexie	23 (15,0)	1 (0,7)	60 (19,5)	6 (1,9)
Œdème périphérique	14 (9,2)	1 (0,7)	33 (10,7)	0
Asthénie	17 (11,1)	5 (3,3)	30 (9,7)	9 (2,9)
Frissons	6 (3,9)	0	17 (5,5)	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires ^h	45 (29,4)	5 (3,3)	124 (40,3)	22 (7,1)
Pneumonie	19 (12,4)	13 (8,5)	55 (17,9)	41 (13,3)
Bronchite	18 (11,8)	2 (1,3)	52 (16,9)	8 (2,6)
Grippe	10 (6,5)	1 (0,7)	34 (11,0)	11 (3,6)
Rhinopharyngite	13 (8,5)	1 (0,7)	27 (8,8)	1 (0,3)
Infection urinaire	4 (2,6)	3 (2,0)	18 (5,8)	4 (1,3)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réactions liées à la perfusion	3 (2,0)	0	18 (5,8)	4 (1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	11 (7,2)	5 (3,3)	28 (9,1)	13 (4,2)

	CANDOR			
	Kd (N = 153)		DKd (N = 308)	
	Tous grades (%)	≥ grade 3 (%)	Tous grades (%)	≥ grade 3 (%)
Diminution de l'appétit	9 (5,9)	1 (0,7)	27 (8,8)	3 (1,0)
Hypokaliémie	9 (5,9)	2 (1,3)	18 (5,8)	5 (1,6)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	15 (9,8)	2 (1,3)	50 (16,2)	6 (1,9)
Spasmes musculaires	18 (11,8)	2 (1,3)	36 (11,7)	2 (0,6)
Arthralgie	8 (5,2)	1 (0,7)	26 (8,4)	2 (0,6)
Extrémités douloureuses	10 (6,5)	1 (0,7)	19 (6,2)	1 (0,3)
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique ⁱ	7 (4,6)	0	45 (14,6)	0
Céphalée	18 (11,8)	1 (0,7)	41 (13,3)	2 (0,6)
Étourdissements	4 (2,6)	0	23 (7,5)	2 (0,6)
Affections psychiatriques				
Insomnie	17 (11,1)	3 (2,0)	55 (17,9)	12 (3,9)
Affections du rein et des voies urinaires				
Insuffisance rénale aiguë	9 (5,9)	7 (4,6)	12 (3,9)	7 (2,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux ^j	32 (20,9)	0	63 (20,5)	0
Dyspnée	34 (22,2)	4 (2,6)	61 (19,8)	12 (3,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	10 (6,5)	1 (0,7)	17 (5,5)	0
Affections vasculaires				
Hypertension	42 (27,5)	20 (13,1)	94 (30,5)	54 (17,5)

Légende : DKd = association daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone, Kd = association carfilzomib-dexaméthasone.

^a « Thrombopénie » comprend : diminution de la numération plaquettaire (TP) et thrombopénie (TP).

^b « Anémie » comprend : anémie (TP), diminution de l'hématocrite (TP) et diminution de l'hémoglobine (TP).

^c « Neutropénie » comprend : diminution du nombre de neutrophiles (TP) et neutropénie (TP).

^d « Lymphopénie » comprend : diminution de la numération lymphocytaire (TP) et lymphopénie (TP).

^e « Leucopénie » comprend : leucopénie (TP) et diminution de la numération de globules blancs (TP).

^f « Insuffisance cardiaque » comprend : insuffisance cardiaque (TP) et insuffisance cardiaque congestive (TP).

^g « Douleur abdominale » comprend : douleur abdominale (TP) et douleur abdominale haute (TP).

^h « Infection des voies respiratoires » comprend : infection des voies respiratoires (TP), infection des voies respiratoires inférieures, infection des voies respiratoires supérieures (TP) et infection virale des voies respiratoires supérieures.

ⁱ « Neuropathie périphérique » comprend : neuropathie périphérique sensitive (TP) et neuropathie périphérique (TP).

^j « Toux » comprend : toux productive (TP) et toux (TP).

TP : terme privilégié.

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD

Études MMY2002 et GEN501 – Darzalex en monothérapie

Les événements indésirables apparus en cours de traitement à un taux supérieur ou égal à 2 % sont présentés au Tableau 15.

Tableau 15 : Événements indésirables apparus en cours de traitement ($\geq 2\%$) chez des patients atteints d'un myélome multiple traités par Darzalex à 16 mg/kg

	Tous grades n (%) N = 156	Grade 3 ou 4 n (%) N = 156
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	62 (39,7 %)	3 (1,9 %)
Pyrexie	34 (21,8 %)	2 (1,3 %)
Frissons	16 (10,3 %)	0
Asthénie	13 (8,3 %)	1 (0,6 %)
Œdème périphérique	11 (7,1 %)	1 (0,6 %)
Douleur thoracique	9 (5,8 %)	0
Douleur	8 (5,1 %)	1 (0,6 %)
Syndrome pseudo-grippal	7 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Douleur thoracique non cardiaque	7 (4,5 %)	0
Détérioration générale de l'état de santé	5 (3,2 %)	1 (0,6 %)
Gêne thoracique	4 (2,6 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	38 (24,4 %)	0
Congestion nasale	29 (18,6 %)	0
Dyspnée	25 (16,0 %)	1 (0,6 %)
Douleur oropharyngée	15 (9,6 %)	0
Rhinite allergique	11 (7,1 %)	0
Irritation de la gorge	10 (6,4 %)	0
Dyspnée d'effort	9 (5,8 %)	0
Épistaxis	9 (5,8 %)	0
Toux productive	8 (5,1 %)	0
Sibilances	8 (5,1 %)	0
Bronchospasme	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)
Épanchement pleural	4 (2,6 %)	0
Congestion sinusienne	4 (2,6 %)	0
Éternuement	4 (2,6 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	40 (25,6 %)	4 (2,6 %)
Arthralgie	28 (17,9 %)	0
Extrémités douloureuses	26 (16,7 %)	1 (0,6 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	19 (12,2 %)	2 (1,3 %)
Douleur musculosquelettique	16 (10,3 %)	1 (0,6 %)
Douleur osseuse	15 (9,6 %)	1 (0,6 %)
Spasmes musculaires	10 (6,4 %)	0
Myalgie	7 (4,5 %)	0
Cervicalgie	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)
Douleur inguinale	4 (2,6 %)	1 (0,6 %)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	63 (40,4 %)	12 (7,7 %)
Rhinopharyngite ^b	25 (16,0 %)	0
Pneumonie ^c	17 (10,9 %)	9 (5,8 %)
Sinusite ^b	11 (7,1 %)	0
Infection urinaire	9 (5,8 %)	0
Bronchite ^b	8 (5,1 %)	1 (0,6 %)
Zona	5 (3,2 %)	2 (1,3 %)
Grippe	4 (2,6 %)	0
Affections gastro-intestinales		
Nausées	44 (28,2 %)	0

	Tous grades n (%) N = 156	Grade 3 ou 4 n (%) N = 156
Diarrhée	28 (17,9 %)	1 (0,6 %)
Constipation	24 (15,4 %)	0
Vomissements	21 (13,5 %)	0
Douleur abdominale	9 (5,8 %)	2 (1,3 %)
Gêne abdominale	4 (2,6 %)	0
Dyspepsie	4 (2,6 %)	0
Stomatite	4 (2,6 %)	0
Douleur dentaire	4 (2,6 %)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	43 (27,6 %)	27 (17,3 %)
Neutropénie	36 (23,1 %)	19 (12,2 %)
Thrombopénie	32 (20,5 %)	22 (14,1 %)
Leucopénie	15 (9,6 %)	7 (4,5 %)
Lymphopénie	10 (6,4 %)	9 (5,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	23 (14,7 %)	1 (0,6 %)
Hypercalcémie	18 (11,5 %)	5 (3,2 %)
Hyperglycémie	14 (9,0 %)	4 (2,6 %)
Hypokaliémie	12 (7,7 %)	1 (0,6 %)
Hypomagnésémie	10 (6,4 %)	0
Hyponatrémie	8 (5,1 %)	0
Hyperkaliémie	5 (3,2 %)	1 (0,6 %)
Hypoalbuminémie	5 (3,2 %)	0
Hyperuricémie	4 (2,6 %)	1 (0,6 %)
Affections du système nerveux		
Céphalée	19 (12,2 %)	2 (1,3 %)
Étourdissements	14 (9,0 %)	0
Hypoesthésie	8 (5,1 %)	0
Neuropathie périphérique sensitive	7 (4,5 %)	0
Somnolence	5 (3,2 %)	1 (0,6 %)
Tremblement	4 (2,6 %)	0
Investigations		
Augmentation de la créatinémie	10 (6,4 %)	2 (1,3 %)
Perte pondérale	8 (5,1 %)	1 (0,6 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	6 (3,8 %)	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	4 (2,6 %)	1 (0,6 %)
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	4 (2,6 %)	0
Gain pondéral	4 (2,6 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	5 (3,2 %)	0
Sécheresse cutanée	4 (2,6 %)	0
Hyperhidrose	4 (2,6 %)	0
Éruption cutanée	4 (2,6 %)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Contusion	5 (3,2 %)	0
Chute	5 (3,2 %)	1 (0,6 %)
Fracture de côte	4 (2,6 %)	0
Affections psychiatriques		
Anxiété	10 (6,4 %)	0
Insomnie	9 (5,8 %)	0
État confusionnel	8 (5,1 %)	2 (1,3 %)
Affections vasculaires		

	Tous grades n (%) N = 156	Grade 3 ou 4 n (%) N = 156
Hypertension	15 (9,6 %)	7 (4,5 %)
Hypotension	7 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Bouffées vasomotrices	4 (2,6 %)	0
Hématome	4 (2,6 %)	0
Affections oculaires		
Vision trouble	10 (6,4 %)	0
Affections du rein et des voies urinaires		
Dysurie	4 (2,6 %)	0
Affections cardiaques		
Palpitations	5 (3,2 %)	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		
Carcinome basocellulaire	4 (2,6 %)	0
^a Comprend les termes suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, bronchite, pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie, pneumonie lobaire et pneumonie streptococcique.		
^b Comprend les termes suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, bronchite, pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires.		
^c Comprend les termes suivants : pneumonie, pneumonie lobaire et pneumonie streptococcique.		

Les événements indésirables apparus en cours de traitement ont été à l'origine de 4 décès (arrêt cardiorespiratoire [n = 1], pneumonie [n = 2] et détérioration générale de l'état de santé [n = 1]).

Des saignements se sont produits chez 20 patients (18,9 %) de l'étude MMY2002 et 2 patients (4,4 %) de l'étude GEN501. Il s'agissait principalement d'événements indésirables de grade 1/2, et de deux cas de grade 3. Parmi ces patients, 9 avaient aussi une thrombopénie.

Événements indésirables observés au cours des essais cliniques

Troubles cardiaques

Au cours des études sur l'administration de Darzalex dans le cadre de traitements d'association, les événements indésirables cardiaques de tous grades apparus en cours de traitement se sont produits à une incidence plus élevée dans le groupe Darzalex en comparaison au groupe témoin : dans l'étude MMY3006 (DVTd : 10,8 % vs VTd : 10,0 %); dans l'étude MMY3008 (DRd : 27,5 % vs Rd : 26,3 %); dans l'étude MMY3007 (D-VMP : 14,7 % vs VMP : 11,3 %); dans l'étude MMY3003 (DRd : 16,3 % vs Rd : 10,0 %); et dans l'étude MMY3004 (DVd : 14,0 % vs Vd : 6,3 %). Les événements indésirables cardiaques de grade 3 et 4 apparus en cours de traitement étaient généralement semblables dans les deux groupes des études (MMY3006, DVTd : 2,2 % vs VTd : 3,5 %; MMY3008, DRd : 8,2 % vs Rd : 8,2 %; MMY3007, D-VMP : 3,8 % vs VMP : 3,1 %; MMY3003, DRd : 3,9 % vs Rd : 3,2 %; MMY3004, DVd : 4,5 % vs Vd : 3,0 %).

Dans l'étude MMY3006, l'événement cardiaque survenu en cours de traitement signalé le plus fréquemment dans le groupe DVTd était la tachycardie (DVTd : 2,1 %, VTd : 1,1 %).

Dans l'étude MMY3008, les événements cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment rapportés dans le groupe DRd étaient la fibrillation auriculaire (6,3 % sous DRd; 10,1 % sous Rd), les palpitations (3,3 % sous DRd; 2,2 % sous Rd) et l'insuffisance cardiaque (3,0 % sous DRd; 3,6 % sous Rd).

Dans l'étude MMY3007, la fibrillation auriculaire a été l'événement cardiaque survenu en cours de traitement le plus fréquemment rapporté (incidence ≥ 2 % par rapport au groupe VMP) (D-VMP : 4,9 %; VMP : 2,0 %).

Dans l'étude MMY3003, les événements cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés dans le groupe DRd étaient la fibrillation auriculaire (3,5 % sous DRd; 2,8 % sous Rd), la tachycardie (3,5 % sous DRd; 0,7 % sous Rd) et l'angine de poitrine (2,8 % sous DRd; 0,4 % sous Rd).

Dans l'étude MMY3004, les événements cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés dans le groupe DVd étaient la fibrillation auriculaire (4,5 % sous DVd; 1,7 % sous Vd), la tachycardie sinusale (2,5 % sous DVd; 0,4 % sous Vd) et les palpitations (2,1 % sous DVd; 0,8 % sous Vd). Les décès dus à des troubles cardiaques se sont produits chez 1,2 % des patients du groupe DVd et chez 0,4 % des patients du groupe Vd.

Dans l'étude CANDOR, l'événement cardiaque apparu en cours de traitement le plus fréquemment rapporté dans le groupe DKd était l'insuffisance cardiaque (7,5 % sous DKd; 10,5 % sous Kd). Les décès d'origine cardiaque sont survenus chez 1,3 % des patients du groupe DKd, mais aucun n'a été enregistré dans le groupe Kd.

Réactivation du virus varicelle-zona

Dans les études portant sur Darzalex administré en monothérapie à 16 mg/kg, des antiviraux à action générale ont été utilisés chez 75 % des patients. Un zona a été signalé chez 3 % des patients.

Dans les études portant sur l'administration de Darzalex dans le cadre d'un traitement d'association à des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, des antiviraux à action systémique ont été utilisés chez 61,4 % des patients. Un zona a été signalé chez 2,8 % des patients. Au cours des études sur l'administration de Darzalex dans le cadre d'un traitement d'association à des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, des antiviraux à action systémique ont été utilisés chez 81 % des patients. Un zona a été signalé chez 3,4 % des patients.

Immunogénicité

Au cours de l'étude MMY2002 portant sur Darzalex administré en monothérapie (N = 111) et des études portant sur le traitement d'association (N = 992), les patients ont été évalués pour détecter la présence d'anticorps antithérapeutiques dirigés contre Darzalex à plusieurs moments au cours du traitement et jusqu'à 8 semaines après la fin de ce dernier, à l'aide d'un test d'électrochimiluminescence (ECL). Après le début du traitement par Darzalex, sur les 1 135 patients évaluables, aucun des patients recevant la monothérapie n'a présenté d'anticorps anti-daratumumab, et 2 (0,18 %) des patients recevant le traitement d'association en ont présenté; 1 des patients recevant le traitement d'association a développé des anticorps neutralisants transitoires anti-daratumumab. Toutefois, l'épreuve d'immunogénicité utilisée pour l'étude a une capacité limitée de détection des anticorps anti-daratumumab en présence de fortes concentrations de daratumumab; par conséquent, l'incidence de formation d'anticorps pourrait ne pas avoir été déterminée de façon fiable.

Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de test utilisées. De plus, l'incidence observée d'un résultat positif obtenu avec une méthode de test peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la méthodologie de l'épreuve, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, l'interférence médicamenteuse, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Par

conséquent, une comparaison entre l'incidence des anticorps anti-daratumumab et l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

Infections

Dans l'étude sur l'administration de Darzalex dans le cadre d'un traitement d'association à des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches, des infections ont été signalées dans le groupe qui recevait un traitement d'association comprenant Darzalex et le groupe qui recevait le traitement de fond (DVTd : 65,5 %, VTd : 56,9 %). Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées (DVTd : 22,0 %, VTd : 19,5 %) comprenant des cas de pneumonie (DVTd : 3,0 %, VTd : 2,2 %) et de bronchite (DVTd : 1,3 %, VTd : 0,9 %). Des infections opportunistes sont survenues à une incidence plus élevée chez les patients recevant le traitement d'association DVTd (13,1 %) par comparaison au traitement par VTd seul (8,2 %). Des cas d'arrêt du traitement en raison d'une infection ont été signalés (DVTd : 2,1 %, VTd : 1,1 %).

Dans les études portant sur les traitements d'association avec Darzalex chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches, des infections ont été rapportées chez les patients recevant le traitement d'association avec Darzalex ainsi que chez les patients recevant le traitement de fond (DRd : 86 %, Rd : 73 %, D-VMP : 67 %, VMP : 48 %). Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées (DRd : 32 %, Rd : 23 %, D-VMP : 23 %, VMP : 15 %). Des cas où l'infection a mené à l'arrêt du traitement ont été signalés (DRd : 0,5 %, Rd : 1,4 %, D-VMP : 0,9 %, VMP : 1,4 %). Des infections mortelles ont été signalées chez 1,4 % à 2,2 % des patients dans ces études, principalement à cause de pneumonies, sepsis, péritonites ou infections des voies respiratoires supérieures.

Au cours des études sur l'administration de Darzalex dans le cadre d'un traitement d'association à des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, des infections ont été signalées chez 87 % et 73 % des patients des groupes DRd et DVd, respectivement. Chez les patients qui ont reçu Darzalex en association avec d'autres médicaments, des infections de grade 1 ou 2 ont été signalées tant lorsque l'association incluait Darzalex que lorsqu'elle ne comportait que des traitements de fond (grade 1 – DVd : 7,8 %; Vd : 10 %; DRd : 14,1 %; Rd : 10,7 %; grade 2 – DVd : 39,1 %; Vd : 24,9 %; DRd : 41,0 %; Rd : 39,5 %). Chez les patients qui ont reçu Darzalex en association avec d'autres médicaments, des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées tant lorsque l'association incluait Darzalex que lorsqu'elle ne comportait que des traitements de fond (DVd : 26 %; Vd : 19 %; DRd : 31 %; Rd : 24 %). Des infections de grade 5 ont également été signalées (DVd : 1,2 %; Vd : 1,7 %; DRd : 2,8 %; Rd : 1,4 %). Dans l'ensemble des études, la pneumonie a été l'infection grave (de grade 3 ou 4) signalée le plus fréquemment. Des cas d'arrêt du traitement en raison d'une infection ont été signalés (DVd : 4,1 %; Vd : 2,5 %; DRd : 4,6 %; Rd : 2,5 %). Des infections mortelles sont survenues chez 1,2 à 2,8 % des patients dans l'ensemble des études, principalement à cause de pneumonies et sepsis. Des taux plus élevés d'infections mortelles (5 %) ont été observés lorsque Darzalex est administré en association avec carfilzomib/dexaméthasone. Dans les études portant sur Darzalex administré en monothérapie à 16 mg/kg, des infections ont été signalées chez 59 % des patients, la majorité étant des infections respiratoires (dont des infections des voies respiratoires supérieures et des pneumonies) (48,1 %). La sévérité de la plupart de ces infections était de grade 1 ou 2 et 10 % des patients ont signalé des infections de grade 3 ou 4. La pneumonie était l'infection de grade 3 ou 4 la plus fréquente (5,8 %).

Chez les patients de l'étude CANDOR, des infections ont été signalées chez 81,2 % des patients du groupe DKd. Des infections de grade ≥ 3 ont été signalées chez 37,3 % des patients du groupe DKd et chez 29,4 % des patients du groupe Kd. Des infections de grade 5 ont été

signalées chez 4,5 % des patients du groupe DKd et chez 2,6 % des patients du groupe Kd. La pneumonie était l'infection de grade ≥ 3 le plus souvent signalée (DKd : 13,3 %; Kd : 8,5 %). De plus, 4,5 % des patients du groupe DKd et 2,0 % des patients du groupe Kd ont abandonné le traitement en raison d'une infection.

Les infections opportunistes sont survenues à une incidence plus élevée chez les patients recevant l'association DVd (14 %) comparativement à l'association Vd seule (9 %). Des événements indésirables de grades 3 et 4, sous forme d'infection opportuniste, sont apparus en cours de traitement chez 5 % des patients dans le groupe DVd et 0,4 % des patients dans le groupe Vd. L'incidence des infections opportunistes (tous grades confondus) était de 13,1 % dans le groupe DRd comparativement à 11,4 % dans le groupe Rd. Des infections opportunistes graves sont survenues chez 2,5 % des patients dans le groupe DRd et 1,4 % des patients dans le groupe Rd. Dans l'étude CANDOR, l'incidence des infections opportunistes était de 9,1 % dans le groupe DKd et de 3,9 % dans le groupe Kd. Dans les études portant sur Darzalex administré en monothérapie à 16 mg/kg, des infections opportunistes ont été observées chez 10,9 % des patients.

Une infection par le cytomégalo­virus a été signalée chez 0,7 % des patients traités par le daratumumab dans le cadre des essais cliniques randomisés; 0,5 % des patients ont signalé des événements graves au cours de ces essais. Ces événements comprenaient l'infection par le cytomégalo­virus, la pneumonie à cytomégalo­virus, la chorioretinite à cytomégalo­virus, la gastro­entérite à cytomégalo­virus et l'œsophagite à cytomégalo­virus.

Réactions liées à la perfusion (RLP) provenant de données d'études cliniques regroupées

Dans les essais cliniques (monothérapie ou traitements d'association [n = 2 356]), la majorité des RLP signalées ont été de grades 1 et 2. Des RLP de grade 3 et 4 ont été signalées respectivement chez 3,9 % et 0,2 % des patients. L'incidence des RLP, tous grades confondus, a été de 32,9 % lors de la première perfusion de Darzalex (16 mg/kg; Semaine 1), de 1,9 % lors de la perfusion à la Semaine 2 et de 6,3 % lors des perfusions ultérieures. Moins de 1 % des patients ont eu une RLP de grade ≥ 3 lors de la perfusion à la Semaine 2 ou des perfusions suivantes. Le délai médian avant la survenue des RLP a été de 1,5 heure (intervalle : 0,0 à 72,8 heures). L'incidence d'ajustements de la perfusion pour cause de RLP a été de 31,7 %. Les durées médianes des perfusions à 16 mg/kg ont été respectivement de 6,9, de 4,3 et de 3,5 heures pour la première perfusion, la deuxième perfusion et les perfusions suivantes. L'arrêt du traitement par Darzalex en raison d'une RLP a été nécessaire pour < 1 % des patients.

Les RLP comprenaient, mais sans s'y limiter, les événements indésirables suivants : toux, dyspnée (≥ 5 % dans les deux cas), frissons (4,9 %), nausées (3,1 %), hypertension (3,1 %), irritation de la gorge (2,8 %), bronchospasme (2,7 %), congestion nasale (2,1 %), rhinite allergique (1,3 %) et hypoxie (1,2 %). Les RLP graves (4,1 %) comprenaient l'hypertension (1,2 %) et la dyspnée (0,9 %), le bronchospasme (0,7 %), l'hypoxie (0,5 %), l'œdème laryngé (0,3 %), et l'œdème pulmonaire (0,1 %).

Lorsque le traitement par Darzalex a été interrompu dans un contexte d'autogreffe de cellules souches (étude MMY3006, pour une durée médiane de 3,75 mois [intervalle : 2,4 à 6,9 mois]), l'incidence des RLP lorsque Darzalex a été ré-introduit a été de 11 % à la première perfusion suivant l'autogreffe de cellules souches. Le débit de perfusion et le volume de dilution utilisés lors de la ré-introduction de Darzalex étaient les mêmes que ceux utilisés à la dernière perfusion de Darzalex avant l'interruption en raison de l'autogreffe de cellules souches. Les RLP qui sont survenues au moment de la ré-introduction de Darzalex suivant une autogreffe de cellules

souches correspondaient à celles signalées lors d'études antérieures à la Semaine 2 ou après les perfusions ultérieures en termes de symptômes et de sévérité (grade 3 ou 4 : < 1 %).

Au cours de la phase Ib de l'étude MMY1001, les patients (n = 97) recevaient un traitement d'association comprenant du daratumumab; la première dose de daratumumab à la Semaine 1 était répartie sur 2 jours (c.-à-d. 8 mg/kg au Jour 1 et 8 mg/kg au Jour 2). Les résultats préliminaires de l'étude ont montré que 42 % des patients ont présenté une RLP (tous grades confondus), 35 (36 %) de ces patients ont présenté cette réaction au Jour 1 de la Semaine 1, 4 (4 %) au Jour 2 de la Semaine 1 et 8 (8 %) avec les perfusions suivantes. Le délai médian avant la survenue d'une réaction était de 1,8 heure (intervalle : de 0,1 à 5,4 heures). L'incidence des interruptions de perfusion en raison de la survenue d'une réaction était de 30 %. Les durées médianes des perfusions étaient de 4,2 heures pour les perfusions administrées au Jour 1 de la Semaine 1 et au Jour 2 de la Semaine 1 et de 3,4 heures pour les perfusions suivantes.

Population particulière

Personnes âgées : L'incidence des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire (n = 1 213), les effets indésirables graves les plus fréquents qui sont survenus plus fréquemment chez les personnes âgées (≥ 65 ans) étaient la pneumonie et le sepsis. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches (n = 710), la pneumonie était l'effet indésirable grave le plus fréquent survenu plus fréquemment chez les personnes âgées (≥ 75 ans).

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables (de tous grades) signalés chez des patients traités par le daratumumab au cours d'études cliniques regroupées sont énumérés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Autres effets indésirables signalés chez les patients traités par le daratumumab au cours des essais cliniques

Classe de système-organe Effet indésirable (% de tous grades)
Affections gastro-intestinales Pancréatite ^a (1 %)
Affections du système immunitaire Hypogammaglobulinémie ^b (2 %)
Affections du système nerveux Syncope (3 %)

^a Pancréatite, pancréatite aiguë, pancréatite chronique, hyperamylasémie, pancréatite obstructive, augmentation de la lipase.

^b Hypogammaglobulinémie, diminution des immunoglobulines G sanguines, diminution des immunoglobulines.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches

Étude MMY3006 – Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone

Les autres événements indésirables apparus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe DVTd) qui ont été cliniquement pertinents sont énumérés ci-dessous.

Affections cardiaques : tachycardie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.

Affections oculaires : vision trouble, sécheresse oculaire.

Affections gastro-intestinales : dyspepsie, ulcération buccale, distension abdominale, hémorroïdes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : gêne thoracique, douleur thoracique.

Affections hépatobiliaires : lésion hépatocellulaire.

Infections et infestations : zona, infection urinaire, gastroentérite, sepsis, grippe.

Investigations : gain pondéral.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur musculosquelettique, cervicalgie.

Affections du système nerveux : névralgie, neuropathie périphérique, hyperesthésie, hypoesthésie, syncope, encéphalopathie.

Affections psychiatriques : agitation, dépression.

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : trouble pulmonaire, embolie pulmonaire, douleur oropharyngée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, urticaire, eczéma, hyperhidrose.

Affections vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur.

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches

Étude MMY3008 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Les autres événements indésirables apparus en cours de traitement (< 5 % et ≥ 2 % dans le groupe DRd) qui ont été cliniquement importants sont énumérés ci-dessous.

Affections cardiaques : palpitations, insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie sinusale.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige, acouphènes, hypoacousie.

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, hémorroïdes, gastrite, flatulence, hernie inguinale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome pseudo-grippal, douleur, malaise, gêne thoracique, enflure périphérique, douleur thoracique, œdème.

Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie.

Infections et infestations : cystite, pharyngite, cellulite, infection pulmonaire, sepsis, abcès dentaire, conjonctivite, diverticulite, infection dentaire.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : fracture de côte, fracture rachidienne par compression.

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : goutte, hyperkaliémie, déficience en vitamine D, hypoalbuminémie, hypoglycémie, déficience en vitamine B12.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur de la mâchoire, tuméfaction articulaire, arthrite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde cutané.

Affections du système nerveux : syncope, atteinte de la mémoire, agueusie, trouble cognitif, neuropathie périphérique.

Affections psychiatriques : agitation, altération de l'humeur.

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, rétention urinaire, hématurie, nycturie.

Affections des organes de reproduction et du sein : douleur pelvienne.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux productive, congestion nasale, irritation de la gorge, rhinite allergique, respiration sifflante, bronchospasme, hypoxie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : ulcère cutané.

Affections vasculaires : hématome, bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique.

Étude MMY3007 – Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone

Les autres événements indésirables apparus en cours de traitement (< 5 % et ≥ 2 % dans le groupe D-VMP) qui ont été cliniquement importants sont énumérés ci-dessous.

Infections et infestations : zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, pharyngite, sinusite, grippe, herpès buccal, infection des voies respiratoires.

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, douleur ou gêne abdominale, stomatite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome pseudo-grippal, érythème au site d'injection, malaise, douleur thoracique non cardiaque, gonflement périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur oropharyngée, bronchospasme, catarrhe, épistaxis, congestion nasale, épanchement pleural, œdème pulmonaire.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, douleur musculosquelettique, douleur musculosquelettique du thorax.

Affections du système nerveux : paresthésie, dysgueusie, neuropathie périphérique sensitivomotrice, syncope, tremblement.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie, hyperkaliémie, hyponatrémie, déshydratation, hypoalbuminémie.

Affections psychiatriques : dépression, état confusionnel.

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, perte pondérale, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatininémie, diminution de la saturation en oxygène.

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, insuffisance rénale aiguë.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute, fracture rachidienne par compression, contusion.

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire.

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur

Étude MMY3003 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Les autres événements indésirables apparus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe DRd) qui ont été cliniquement importants sont énumérés ci-dessous.

Infections et infestations : conjonctivite, gastroentérite, zona, candidose orale, herpès buccal.

Affections gastro-intestinales : douleur dentaire, distension abdominale, bouche sèche, ulcération buccale, gêne abdominale, dysphagie, hémorroïdes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique non cardiaque, malaise, gêne thoracique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie, congestion nasale, bronchospasme, rhinite allergique, douleur oropharyngée, rhinorrhée, irritation de la gorge, épistaxis, respiration sifflante, hoquet, embolie pulmonaire, hypoxie, œdème laryngé.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : cervicalgie, douleur de la mâchoire, douleur rachidienne.

Affections du système nerveux : paresthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, syncope, léthargie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperuricémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : sécheresse cutanée, urticaire, érythème.

Affections psychiatriques : impatiences, agitation, irritabilité, humeur modifiée.

Affections vasculaires : bouffée vasomotrice.

Investigations : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine.

Affections oculaires : irritation oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale.

Affections du rein et des voies urinaires : pollakiurie.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute, contusion.

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie, angine de poitrine.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.

Étude MMY3004 – Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Les autres événements indésirables apparus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe DVd) qui ont été cliniquement importants sont énumérés ci-dessous.

Infections et infestations : infection urinaire, grippe, herpès buccal, gastroentérite.

Affections du système nerveux : paresthésie, dysgueusie, neuropathie périphérique motrice, léthargie.

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, douleur abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons, douleur, douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, érythème au point d'injection, malaise.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, congestion nasale, douleur oropharyngée, rhinorrhée, respiration sifflante.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique, myalgie, myopathie, douleur rachidienne, cervicalgie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie, hyponatrémie, hypoalbuminémie, diabète, hypercalcémie.

Affections psychiatriques : dépression, impatiences.

Affections vasculaires : hypotension, bouffée vasomotrice, hématome.

Investigations : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, gain pondéral, augmentation de la créatininémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, érythème, prurit.

Affections oculaires : irritation oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire, vision trouble.

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, palpitations.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige, acouphènes.

Affections du rein et des voies urinaires : atteinte de la fonction rénale.

Affections endocriniennes : syndrome cushingoïde.

Étude CANDOR : Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone*

* Tous les événements indésirables survenus chez moins de 5 % des patients du groupe DKd comprennent :

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, purpura thrombotique thrombocytopénique

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, tachycardie, fibrillation auriculaire, palpitations, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, épanchement péricardique.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.

Affections oculaires : vision trouble.

Affections gastro-intestinales : dyspepsie, douleur dentaire, hémorragie gastro-intestinale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique, douleur, syndrome pseudo-grippal, malaise, réactions liées à la perfusion.

Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie, cholestase.

Infections et infestations : sepsis, infection virale, gastro-entérite, infection pulmonaire, rhinite, colite à *Clostridium difficile*.

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatininémie, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la protéine C-réactive, diminution de la fraction d'éjection, diminution de la clairance rénale de la créatinine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, déshydratation, syndrome de lyse tumorale, hypercalcémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, douleur musculosquelettique du thorax, faiblesse musculaire, douleur osseuse, douleur musculosquelettique.

Affections du système nerveux : hypoesthésie, accident vasculaire cérébral, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, hémorragie intracrânienne, paresthésie.

Affections psychiatriques : anxiété.

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie, douleur oropharyngée, épistaxis, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle, respiration sifflante, pneumonite, hémorragie pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, érythème, hyperhidrose.

Affections vasculaires : hypotension, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, crise hypertensive.

Sur les 307 patients du groupe DKd pour lesquels on disposait de données initiales sur la CLcr, 174 présentaient une CLcr \geq 80 mL/min (fonction rénale normale), 96 présentaient une CLcr \geq 50, mais $<$ 80 mL/min (insuffisance rénale légère), 32 présentaient une CLcr \geq 30, mais $<$ 50 mL/min (insuffisance rénale modérée) et 5 présentaient une CLcr \geq 15, mais $<$ 30 mL/min (insuffisance rénale sévère). Des événements indésirables graves ont été signalés chez 58,0 % des patients dont la fonction rénale était normale et 56,3 %, 87,5 % et 80,0 % des patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, respectivement; des événements indésirables mortels ont été signalés chez 9,2 %, 7,3 %, 18,8 % et 20,0 % des patients, respectivement.

Sur les 293 patients du groupe DKd dont on connaissait l'état hépatique initial (d'après les taux de bilirubine et de transaminase), 269 présentaient une fonction hépatique normale et 24 présentaient une insuffisance hépatique légère. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère ont été exclus de l'étude. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 58,7 % des patients dont la fonction hépatique était normale et chez 70,8 % des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère; des événements indésirables mortels ont été signalés chez 8,9 % et 12,5 % des patients, respectivement.

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD

Études MMY2002 et GEN501 – Darzalex en monothérapie

Les autres événements indésirables apparus en cours de traitement ($<$ 2 %) qui ont été cliniquement importants et ne répondaient pas au seuil défini pour le Tableau 15 sont énumérés ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique : agglutination des globules rouges, incompatibilité à l'épreuve croisée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypoxie, serrement de gorge, syndrome de toux des voies respiratoires supérieures, insuffisance respiratoire, dysphonie, œdème laryngé, laryngite allergique, œdème pulmonaire, rhinorrhée.

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, colite, dysphagie, gastrite, pancréatite.

Infections et infestations : conjonctivite, infection à *Candida*, varicelle, cellulite, cystite, infection de l'oreille, gastroentérite, mycose orale, pyélonéphrite, infection par le virus parainfluenza, pharyngite, sepsis.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie, diabète, hypernatrémie, hyperphosphatémie, hypoglycémie.

Affections du système nerveux : syncope, baisse du niveau de conscience, encéphalopathie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : eczéma, érythème, pétéchies, éruption maculo-papuleuse, urticaire.

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices.

Affections du rein et des voies urinaires : hématurie, pollakiurie, protéinurie, insuffisance rénale, rétention urinaire.

Investigations : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Affections cardiaques : tachycardie, angine de poitrine, flutter auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, ischémie cérébrale transitoire.

Affections du système immunitaire : œdème allergique, syndrome de libération de cytokines, allergie saisonnière.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches

Étude MMY3006 – Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui ont été observés pendant le traitement sont présentés au Tableau 17.

Tableau 17 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3006

	Étude MMY3006					
	DVTd (n = 536)			VTd (n = 538)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Anémie	191 (36)	22 (4)	0	187 (35)	25 (5)	0
Thrombopénie	436 (81)	46 (9)	26 (5)	314 (58)	43 (8)	15 (3)
Leucopénie	438 (82)	74 (14)	54 (10)	304 (57)	31 (6)	51 (9)
Neutropénie	337 (63)	100 (19)	73 (14)	223 (41)	53 (10)	49 (9)
Lymphopénie	510 (95)	237 (44)	78 (15)	492 (91)	201 (37)	54 (10)

Légende : D = daratumumab, VTd = bortézomib, thalidomide et dexaméthasone.

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 6,7 % (DVTd) et de 5,2 % (VTd). L'incidence des événements de tous grades liés à un saignement (hémorragie) était de 7,5 % dans le groupe DVTd et de 6,7 % dans le groupe VTd.

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches

Étude MMY3008 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont présentés au Tableau 18.

Tableau 18 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3008

	Étude MMY3008					
	DRd (n = 364)			Rd (n = 365)		
	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Anémie	172 (47)	48 (13)	0	209 (57)	87 (24)	0
Thrombopénie	243 (67)	21 (6)	10 (3)	213 (58)	27 (7)	13 (4)
Leucopénie	328 (90)	108 (30)	19 (5)	298 (82)	73 (20)	16 (4)
Neutropénie	331 (91)	142 (39)	63 (17)	281 (77)	103 (28)	39 (11)
Lymphopénie	305 (84)	150 (41)	39 (11)	274 (75)	131 (36)	21 (6)

Légende : D = daratumumab; Rd = association lénalidomide-dexaméthasone.

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 3,0 % (DRd) et de 3,0 % (Rd). L'incidence de tous les événements liés à un saignement (hémorragie) était de 29,4 % dans le groupe DRd et de 26,3 % dans le groupe Rd.

Étude MMY3007 – Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont présentés au Tableau 19.

Tableau 19 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3007

	Étude MMY3007					
	D-VMP (n = 346)			VMP (n = 354)		
	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Anémie	161 (47)	61 (18)	0	177 (50)	75 (21)	0
Thrombopénie	305 (88)	92 (27)	39 (11)	311 (88)	91 (26)	56 (16)
Neutropénie	297 (86)	116 (34)	34 (10)	307 (87)	112 (32)	38 (11)
Lymphopénie	293 (85)	158 (46)	43 (12)	294 (83)	155 (44)	33 (9)

Légende : D = daratumumab; VMP = association bortézomib-melphalan-prednisone.

L'incidence des neutropénies fébriles de grade 3 ou 4 était de 1,2 % (D-VMP) et de 2,2 % (VMP).

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur

Étude MMY3003 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont présentés au Tableau 20.

Tableau 20 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3003

	Étude MMY3003					
	DRd (N = 283)			Rd (N = 281)		
	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Anémie	150 (53)	42 (15)	0	167 (59)	55 (20)	0
Thrombopénie	209 (74)	20 (7)	20 (7)	191 (68)	31 (11)	18 (6)
Neutropénie	261 (92)	103 (36)	50 (18)	246 (88)	94 (33)	24 (9)
Lymphopénie	269 (95)	118 (42)	30 (11)	246 (88)	93 (33)	20 (7)

Légende : D = daratumumab; Rd = association lénalidomide-dexaméthasone.

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 6 % (DRd) et de 3 % (Rd). L'incidence de saignements de tous grades était de 20 % (DRd) et de 15 % (Rd) et celle des saignements graves était de 1,4 % (DRd) et 1,8 % (Rd).

Étude MMY3004 : Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont présentés au Tableau 21.

Tableau 21 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3004

	Étude MMY3004					
	DVd (N = 243)			Vd (N = 237)		
	n (%)			n (%)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	122 (50)	35 (14)	0	133 (56)	33 (14)	0
Thrombopénie	218 (90)	68 (28)	48 (20)	202 (85)	52 (22)	31 (13)
Neutropénie	147 (60)	28 (12)	11 (5)	95 (40)	14 (6)	1 (< 1)
Lymphopénie	216 (89)	99 (41)	18 (7)	192 (81)	57 (24)	8 (3)

Légende : D = daratumumab; Vd = association bortézomib-dexaméthasone.

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 2 % (DVd) et de 0,4 % (Vd).
L'incidence de saignements de tous grades était de 14 % (DVd) et de 11 % (Vd) et celle des saignements graves était de 2,1 % (DVd) et 1,3 % (Vd).

Étude CANDOR : Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone

Les anomalies des analyses hématologiques et des examens de laboratoire rapportées dans l'étude CANDOR (grade 3 ou 4) sont présentées aux Tableau 22 et Tableau 23.

Tableau 22 : Résultats hématologiques anormaux décelés dans l'étude CANDOR

	Valeurs de laboratoire de grade 3 ou 4	
	DKd (n = 308) n (%)	Kd (n = 153) n (%)
Diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN)	31 (10,1)	13 (8,5)
Diminution de l'hémoglobine	28 (9,1)	20 (13,1)
Diminution de la numération lymphocytaire	177 (57,5)	56 (36,6)
Diminution de la numération plaquettaire	59 (19,2)	16 (10,5)
Diminution du nombre total de globules blancs	58 (18,8)	14 (9,2)

Tableau 23 : Résultats biochimiques anormaux dans l'étude CANDOR

	Valeurs de laboratoire de grade 3 ou 4	
	DKd (n = 308) n (%)	Kd (n = 153) n (%)
Augmentation de l'ALT	7 (2,3)	1 (0,7)
Augmentation de l'AST	1 (0,3)	1 (0,7)
Hypocalcémie	6 (1,9)	1 (0,7)
Hypercalcémie	6 (1,9)	4 (2,6)
Hypokaliémie	13 (4,2)	1 (0,7)
Hyperkaliémie	5 (1,6)	0
Augmentation de la créatinine sérique	7 (2,3)	2 (1,3)
Hyponatrémie	8 (2,6)	8 (5,2)
Diminution de l'albumine sérique	1 (0,3)	3 (2,0)
Augmentation de la bilirubine totale	1 (0,3)	0

Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD

Études MMY2002 et GEN501 – Darzalex en monothérapie

Les paramètres de laboratoire dont le grade de toxicité s'est aggravé ($\geq 20\%$) pendant le traitement sont présentés au Tableau 24.

Tableau 24 : Paramètres hématologiques et biochimiques de laboratoire dont le degré de toxicité s'est aggravé durant le traitement (incidence $\geq 20\%$) chez les patients atteints d'un myélome multiple traités par Darzalex à 16 mg/kg (n = 156)

	Grade de toxicité		
	Tous les grades	3	4
Hématologie			
Globules blancs bas	89 (57,1 %)	26 (16,7 %)	3 (1,9 %)
Hémoglobine basse	70 (44,9 %)	30 (19,2 %)	0
Plaquettes basses	75 (48,4 %)	15 (9,7 %)	13 (8,4 %)
Neutrophiles bas	93 (59,6 %)	26 (16,7 %)	5 (3,2 %)
Lymphocytes bas	113 (72,4 %)	46 (29,5 %)	15 (9,6 %)
Biochimie			
Taux élevé d'ASAT	35 (23,3 %)	2 (1,3 %)	0
Créatinine élevée	33 (21,7 %)	3 (2,0 %)	0
Natrémie basse	45 (29,6 %)	6 (4,0 %)	0
Kaliémie basse	32 (21,1 %)	4 (2,6 %)	1 (0,7 %)
Calcémie corrigée élevée	49 (32,2 %)	6 (3,9 %)	5 (3,3 %)
Calcémie corrigée basse	48 (31,6 %)	0	0
Albumine basse	62 (40,8 %)	5 (3,3 %)	0

Remarque : Les grades de toxicité des paramètres de laboratoire ont été déterminés à partir des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE) du *National Cancer Institute (NCI)*, version 4.03.

Remarque : Pour chaque paramètre de laboratoire, le dénominateur utilisé dans le calcul des pourcentages est le nombre de sujets pour qui une valeur de laboratoire était connue au début et après le début de l'étude. Les données sont présentées seulement pour les sujets chez qui le grade de toxicité s'est aggravé au cours du traitement par rapport à sa valeur au début de l'étude.

Dix sujets (6 %) ont reçu un facteur stimulant les colonies de granulocytes. Aucune neutropénie fébrile apparue en cours de traitement n'a été signalée. Quarante-six sujets (29,5 %) ont reçu une transfusion de globules rouges (37,7 % au cours de l'étude MMY2002 et 11,1 % au cours de l'étude GEN501). Aucun événement indésirable apparu en cours de traitement associé aux transfusions de globules rouges n'a été signalé.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés lors de la surveillance post-commercialisation du daratumumab. Étant donné que ces effets sont signalés spontanément et que la taille de la population concernée n'est pas connue avec précision, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence exacte ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – **Système immunitaire : Réactions liées à la perfusion**)

Infections et infestations : réactivation du virus de l'hépatite B (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – **Infections**), COVID-19

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Darzalex n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions médicamenteuses.

9.3 Interactions médicament-comportement

Le daratumumab n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions entre le médicament et le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Darzalex n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions médicament-médicament. Les molécules d'IgG1 subissent une biotransformation par dégradation en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques.

9.5 Interactions médicament-aliment

Darzalex n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions médicament-aliment.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Darzalex n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions médicament-plante médicinale.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Darzalex n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions médicament-examens de laboratoire.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs)

Le daratumumab se lie à la protéine CD38 sur les globules rouges et interfère avec les examens de compatibilité, y compris la recherche d'anticorps et l'épreuve de compatibilité croisée. Les méthodes permettant d'atténuer l'interférence du daratumumab consistent à traiter les globules rouges réactifs avec du dithiothréitol (DTT), pour perturber la liaison du daratumumab, ou à faire un génotypage. Comme le système de groupes sanguins Kell est également sensible au traitement par le DTT, il faut administrer des unités K négatif après avoir exclu ou détecté des allo-anticorps au moyen de globules rouges traités par le DTT.

Si une transfusion d'urgence est requise, des globules rouges ABO/RhD compatibles, sans épreuve de compatibilité croisée, peuvent être administrés conformément aux pratiques locales.

Interférence avec l'électrophorèse des protéines sériques et les tests d'immunofixation

L'électrophorèse des protéines sériques et les tests d'immunofixation utilisés pour la surveillance des immunoglobulines monoclonales (protéine M) de la maladie permettent de détecter le daratumumab. Cela peut entraîner de faux positifs chez les patients ayant un myélome de type IgG kappa, ce qui nuit à l'évaluation initiale des réponses complètes selon les critères de l'*International Myeloma Working Group (IMWG)*. Chez les patients ayant une très bonne réponse partielle persistante, il faut envisager d'autres méthodes pour évaluer le degré de la réponse.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1k qui cible la protéine CD38 exprimée à un taux élevé à la surface des cellules de diverses tumeurs hématologiques malignes, y compris les cellules tumorales du myélome multiple ainsi que d'autres types de cellules et des tissus à différents niveaux. La protéine CD38 a de multiples fonctions telles que l'adhésion médiée par un récepteur, la signalisation et l'activité enzymatique.

On a montré que le daratumumab peut inhiber fortement la croissance *in vivo* des cellules tumorales exprimant la protéine CD38. D'après les études *in vitro*, le daratumumab pourrait utiliser de multiples fonctions effectrices, entraînant la mort des cellules tumorales par médiation immunitaire. Ces études indiquent que le daratumumab peut induire la lyse des cellules tumorales par des effets multifactoriels tels qu'une activation de la cascade du complément, à savoir une cytotoxicité dépendante du complément, une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps dans les tumeurs malignes exprimant la protéine CD38.

Le daratumumab a induit l'apoptose *in vitro* après une réticulation médiée par le récepteur Fc. De plus, le daratumumab a modulé l'activité enzymatique de la protéine CD38, en inhibant ainsi l'activité enzymatique de la cyclase et en stimulant l'activité de l'hydrolase. La signification de ces effets *in vitro* dans un contexte clinique ainsi que les répercussions sur la croissance tumorale ne sont pas bien comprises.

Un sous-ensemble de cellules myéloïdes suppressives (CD38+MDSCs), de lymphocytes T régulateurs (CD38+T_{regs}) et de lymphocytes B régulateurs (CD38+B_{regs}) est réduit par le daratumumab. Les lymphocytes T (CD3+, CD4+ et CD8+) sont également connus pour exprimer la protéine CD38 selon le stade de développement et le niveau d'activation. Des

augmentations significatives des nombres absolus de lymphocytes T CD4+ et CD8+, ainsi que des pourcentages de lymphocytes, ont été observées dans le sang entier périphérique et dans la moelle osseuse lors de traitement par le daratumumab. De plus, le séquençage de l'ADN des récepteurs des lymphocytes T a permis de vérifier que la clonalité des lymphocytes T était augmentée avec le traitement par le daratumumab, indiquant des effets immunomodulateurs susceptibles de contribuer à la réponse clinique.

10.2 Pharmacodynamie

Numération des cellules tueuses naturelles (cellules NK)

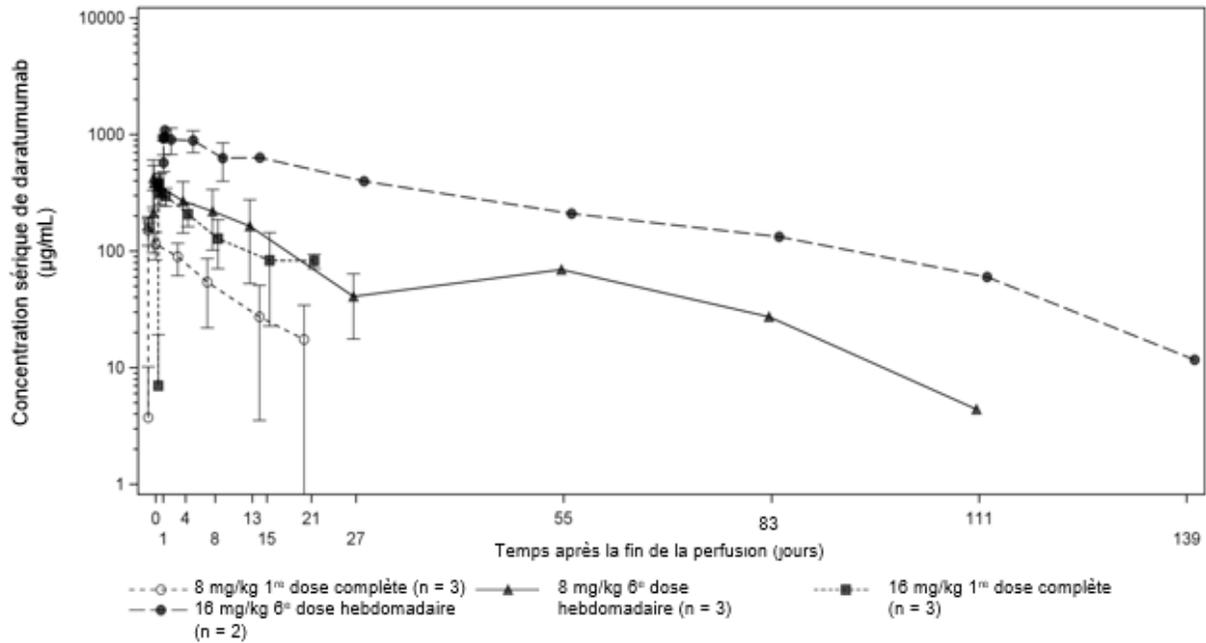
Les cellules NK sont connues pour exprimer des taux élevés de CD38 et sont sensibles à la lyse cellulaire médiée par le daratumumab. Des diminutions des nombres absolus et des pourcentages de cellules NK totales (CD16+CD56+) et de cellules NK activées (CD16+CD56^{dim}) dans le sang entier périphérique et dans la moelle osseuse ont été observées avec le traitement par le daratumumab.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du daratumumab après l'administration de Darzalex en monothérapie par voie intraveineuse ont été évalués chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire à des doses allant de 0,1 mg/kg à 24 mg/kg. Un modèle pharmacocinétique de population du daratumumab a été élaboré pour décrire les caractéristiques pharmacocinétiques du daratumumab et évaluer l'influence des covariables sur le devenir du daratumumab chez les patients atteints d'un myélome multiple. L'analyse pharmacocinétique de population comprenait 223 patients traités par Darzalex en monothérapie dans le cadre de deux essais cliniques (150 sujets ont reçu une dose de 16 mg/kg). Le modèle structurel était composé de deux compartiments, avec élimination parallèle linéaire et de type Michaelis-Menten à partir du compartiment central. Il a été supposé que le volume d'élimination maximal (V_{max}) diminuerait avec le temps selon un paramètre K_{des} ayant un resserrement (*shrinkage*) éta de 40 %. Le resserrement éta des autres paramètres estimés était de 25 % (CL), de 19 % (V_c) et de 20 % (V_{max}). Le resserrement epsilon pour l'erreur additive était de 10 %.

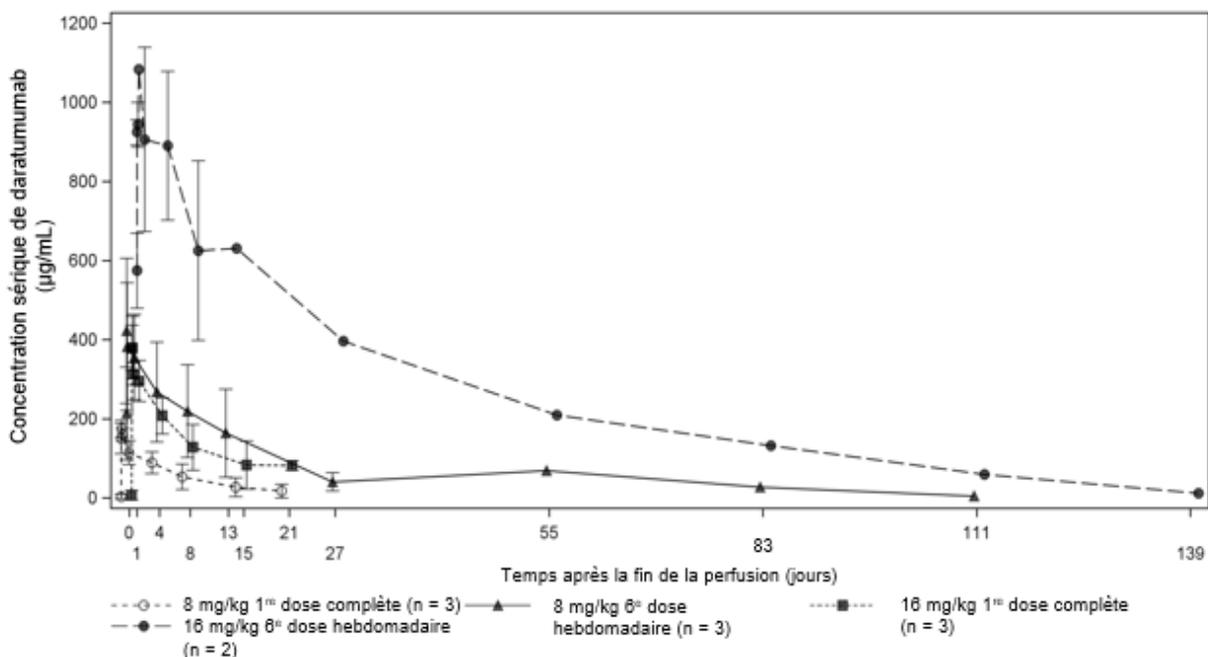
Dans les cohortes ayant reçu 1 à 24 mg/kg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose après la première dose, et le volume de distribution concordait avec une distribution initiale dans le compartiment plasmatique. Les augmentations de l'ASC ont été plus que proportionnelles à la dose et la clairance a diminué avec l'augmentation de la dose, indiquant un processus médié par une cible. La clairance a aussi diminué après l'administration de doses multiples, ce qui pourrait être lié à des réductions de la charge tumorale.

La Figure 1 et la Figure 2 (ci-dessous) illustrent la concentration sérique moyenne (\pm écart-type [É-T]) du daratumumab en fonction du temps depuis la fin de la première et de la sixième perfusion hebdomadaire de 8 et 16 mg/kg, y compris l'allongement de la phase d'élimination terminale après la sixième perfusion hebdomadaire.



Les barres d'erreur représentent la moyenne +/- l'écart-type.

Figure 1 : Concentration de daratumumab en fonction du temps nominal après la première dose complète et la sixième dose hebdomadaire – échelle logarithmique (Étude GEN501 Partie 1)



Les barres d'erreur représentent la moyenne +/- l'écart-type.

Figure 2 : Concentration de daratumumab en fonction du temps nominal après la première dose complète et la sixième dose hebdomadaire – échelle linéaire (Étude GEN501 Partie 1)

Une série d'analyses pharmacocinétiques de population ont été effectuées chez des patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu le daratumumab dans diverses associations au cours de six essais cliniques (1 390 patients, dont 1 380 ont reçu le daratumumab à 16 mg/kg). La source des valeurs observées des profils de concentration du daratumumab en fonction du temps ne pouvait pas être identifiée après la monothérapie et les traitements d'association chez les patients ayant reçu du daratumumab à raison de 16 mg/kg.

Distribution

À la fin de l'administration hebdomadaire du calendrier recommandé pour la monothérapie et à la dose de 16 mg/kg, la C_{max} sérique moyenne (É-T) est de 915 (410,3) µg/mL, environ 2,9 fois supérieure à celle observée après la première perfusion. La concentration sérique minimale (prédose) moyenne (É-T) à la fin de l'administration hebdomadaire de la dose est de 573 (331,5) µg/mL.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population de Darzalex administré en monothérapie, l'état d'équilibre du daratumumab est atteint environ 5 mois après le début de la période d'administration mensuelle (à partir de la 21^e perfusion); le rapport moyen (É-T) entre la C_{max} à l'état d'équilibre et la C_{max} après la première dose était de 1,6 (0,5). Le volume moyen de distribution dans le compartiment central (É-T) est de 56,98 (18,07) mL/kg.

Métabolisme

En tant qu'anticorps monoclonal de type IgG1 κ , le daratumumab est probablement métabolisé par dégradation en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques.

Élimination

À toutes les doses et dans le cas d'une administration répétée, la clairance du daratumumab diminue avec l'augmentation des doses. La clairance moyenne (É-T) observée dans la cohorte ayant reçu 16 mg/kg était de 0,42 (0,424) mL/h/kg après l'administration de la première dose. D'après l'analyse pharmacocinétique de population de Darzalex administré en monothérapie, l'administration des doses de 16 mg/kg toutes les 2 semaines et toutes les 4 semaines semblait maintenir la clairance totale proche de la clairance linéaire non spécifique (0,125 mL/h/kg). D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel a été identifié comme une covariable statistiquement significative de la clairance du daratumumab. La simulation a révélé que la concentration minimale de daratumumab était similaire chez des sujets de poids corporels différents après l'administration d'une dose calculée en mg/kg.

La demi-vie terminale se prolonge avec l'augmentation de la dose et une administration répétée. La demi-vie terminale estimée moyenne (É-T) du daratumumab après la première dose de 16 mg/kg était de 9 (4,3) jours. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie moyenne (É-T) associée à une élimination linéaire non spécifique était d'environ 18 (9) jours; il s'agit de la demi-vie terminale à laquelle on peut s'attendre après la saturation complète de la clairance médiée par la cible et l'administration de doses répétées de daratumumab. La demi-vie terminale estimée moyenne (É-T) associée à une clairance linéaire dans le cadre du traitement d'association était d'environ 23 (12) jours.

Dose fractionnée

Les données préliminaires provenant de la phase Ib de l'étude MMY1001 montrent qu'après la deuxième dose de la dose fractionnée (administrée au Cycle 1, Jour 1 et Jour 2), les concentrations sériques de daratumumab sont semblables à celles observées après la première perfusion à 16 mg/kg administrée en dose unique.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Le daratumumab n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.
- **Personnes âgées** : D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients en monothérapie, l'âge (intervalle : 31 à 84 ans) n'était pas une covariable statistiquement significative pour la concentration minimale de daratumumab. D'après d'autres analyses pharmacocinétiques de population, on a observé que l'âge n'avait pas non plus d'incidence clinique importante sur l'exposition au daratumumab chez les patients recevant des traitements d'association. La différence d'exposition était de 6 à 15 % entre les patients plus jeunes (âge < 65 ans, n = 391) et les patients plus âgés (âge ≥ 65 à < 75 ans, n = 683; ou âge ≥ 75 ans, n = 316).
- **Sexe** : D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients en monothérapie, le facteur extrinsèque du sexe (femmes [n = 91], hommes [n = 132]) n'était pas une covariable statistiquement significative pour la concentration minimale de daratumumab. D'après d'autres analyses pharmacocinétiques de population, on a observé que le sexe n'avait pas non plus d'incidence sur l'exposition au daratumumab chez les patients recevant des traitements d'association (femmes : n = 648; hommes : n = 742).
- **Origine ethnique** : D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients en monothérapie, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans la concentration minimale de daratumumab entre les sujets d'origine ethnique

blanche (n = 197) et les sujets qui n'étaient pas d'origine ethnique blanche (n = 26). Une autre analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients atteints d'un myélome multiple qui recevaient du daratumumab dans le cadre de divers traitements d'association a révélé que l'exposition au daratumumab était comparable chez les sujets d'origine ethnique blanche (n = 1 173) et les sujets qui n'étaient pas d'origine ethnique blanche (n = 217).

- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude officielle sur le daratumumab n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients atteints d'un myélome multiple qui recevaient du daratumumab dans divers traitements d'association incluait 1 214 patients avec une fonction hépatique normale, 155 patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (BT [bilirubine totale] > 1,5 à 3,0 fois la LSN [limite supérieure de la normale]) ou grave (BT > 3,0 fois la LSN). Aucune différence d'importance clinique quant à l'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique et ceux qui présentaient une fonction hépatique normale. On dispose de peu de données sur l'exposition au daratumumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude officielle sur le daratumumab n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des analyses pharmacocinétiques de population portant sur des patients recevant des traitements d'association n'ont démontré aucune différence d'importance clinique quant à l'exposition au daratumumab entre les patients atteints d'insuffisance rénale (légère : n = 543; modérée : n = 455; grave : n = 21) et ceux qui avaient une fonction rénale normale (n = 370).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles entre 2 et 8 °C.

Après dilution

Comme Darzalex ne contient aucun agent de conservation, la solution diluée doit être utilisée immédiatement, à moins que la méthode de préparation n'exclue tout risque de contamination microbienne. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution peut être conservée au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 24 heures avant son utilisation, puis pendant une période de 15 heures (incluant le temps de perfusion) à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et à la lumière ambiante.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas congeler ni agiter. Protéger de la lumière. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	daratumumab
Masse moléculaire :	Environ 148 kD
Structure :	Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1k dirigé contre l'antigène CD38.
Propriétés physicochimiques :	Darzalex (daratumumab pour injection) est offert sous forme de concentré liquide incolore à jaune, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse. Le pH est de 5,5.

Caractéristiques du produit

Le daratumumab est produit à partir d'une lignée cellulaire provenant de mammifères (cellules ovariennes de hamsters chinois [CHO]) au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

DARZALEX® (daratumumab pour injection) est indiqué en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches.

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches ont été établies au cours de l'étude MMY3006 (Tableau 25).

Tableau 25 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
Étude MMY3006 (Étude CASSIOPEIA) Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif comparant le traitement d'induction et de consolidation associant Darzalex au bortézomib, à la thalidomide et à la	Induction Darzalex à 16 mg/kg (i.v.) les Jours 1, 8, 15 et 22 des Cycles* 1 et 2 (administration hebdomadaire), les Jours 1 et 15 des Cycles 3 et 4 (administration toutes les deux semaines). Bortézomib à raison de 1,3 mg/m ² de surface corporelle (s.-c. ou i.v.) les Jours 1, 4, 8 et 11 (deux fois par semaine) des Cycles 1 à 4. Thalidomide à raison de 100 mg (PO) quotidiennement pendant les Cycles 1 à 4.	N = 1 085 Groupe DVTd : 543 Groupe VTd : 542

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
<p>dexaméthasone (DVTd) à un traitement par le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (VTd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches. La phase de consolidation du traitement commençait à un minimum de 30 jours après l'autogreffe de cellules souches alors que le patient avait suffisamment récupéré et que la prise de la greffe était complète.</p> <p>Le nombre de cycles planifiés était de 6 en tout (4 cycles d'induction avant l'autogreffe de cellules souches et 2 cycles de consolidation après l'autogreffe de cellules souches). Environ 100 jours après l'autogreffe de cellules souches, la réponse et l'admissibilité à la répartition aléatoire pour l'étude d'entretien ont été évaluées.</p>	<p>Dexaméthasone à raison de 40 mg (PO ou i.v.) les Jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des Cycles 1 et 2, et à raison de 40 mg les Jours 1 et 2 et à raison de 20 mg pour les doses subséquentes (Jours 8, 9, 15, 16) des Cycles 3 et 4. Si Darzalex était administré le même jour, la dose de dexaméthasone était administrée par voie intraveineuse à titre de médicament pré-perfusion.</p> <p>Consolidation</p> <p>Darzalex 16 mg/kg (i.v.) les Jours 1 et 15 des Cycles 5 et 6 (administration toutes les deux semaines).</p> <p>Bortézomib à raison de 1,3 mg/m² de surface corporelle (s.-c. ou i.v.) les Jours 1, 4, 8 et 11 (deux fois par semaine) des Cycles 5 et 6.</p> <p>Thalidomide à raison de 100 mg (PO) quotidiennement pendant les Cycles 5 et 6.</p> <p>Dexaméthasone à raison de 20 mg (PO ou i.v.) les Jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 des Cycles 5 et 6. Si Darzalex était administré le même jour, la dose de dexaméthasone était administrée par voie intraveineuse à titre de médicament pré-perfusion.</p> <p>Réduction de la dose pour cause de toxicité</p> <p>Bortézomib : 1^{re} réduction – réduire à 1,3 mg/m² par semaine (Jours 1 et 8); 2^e réduction – réduire à 1,0 mg/m² par semaine (Jours 1 et 8); 3^e réduction – arrêter le bortézomib.</p> <p>Thalidomide : 1^{re} réduction – réduire à 50 mg quotidiennement; 2^e réduction – 50 mg tous les deux jours; 3^e réduction – arrêter la thalidomide.</p> <p>Dexaméthasone : 1^{re} réduction – réduire de 50 % la première dose; 2^e réduction – sauter la dexaméthasone les jours où Darzalex n'est pas administré; 3^e réduction – arrêter la dexaméthasone</p> <p>Les réductions de doses de Darzalex n'étaient pas permises.</p> <p>* Cycle = 4 semaines.</p>	

Voir le Tableau 25 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les patients ont été répartis aléatoirement suivant un rapport de 1:1 afin de recevoir soit l'association DVTd, soit l'association VTd. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction du site (Intergroupe Francophone du Myélome [IFM] ou *Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology* [HOVON]), du stade ISS (*International Staging System*) (I, II ou III) et de la cytogénétique (risque standard ou haut risque [défini comme la présence d'une délétion 17p ou de t(4; 14)], selon l'évaluation centrale faite pendant le dépistage). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 1) les patients devaient avoir nouvellement reçu leur diagnostic et être considérés comme admissibles à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches; 2) les patients devaient avoir entre 18 et 65 ans et 3) les patients devaient présenter un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 2.

Au début de l'étude, les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 58 ans (intervalle de 22 à 65). La majorité des patients étaient des hommes (59 %), 48 % présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0, 42 % un indice fonctionnel ECOG de 1 et 10 % un indice fonctionnel ECOG de 2. Quarante pour cent présentaient une maladie de stade ISS I, 45 % de stade II et 15 % de stade III. Dans la population en intention de traiter, 15,5 % des sujets présentaient au départ des anomalies cytogénétiques de haut risque.

Résultats de l'étude

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité de la première partie de l'étude MMY3006 était le taux de réponse complète stricte (RCs) au Jour 100 suivant l'autogreffe de cellules souches, selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) à l'aide d'un algorithme informatique (Tableau 26). Les paramètres secondaires clés étaient le taux de réponse complète (RC) ou mieux au Jour 100 suivant l'autogreffe de cellules souches, la survie sans progression (SSP) à partir de la première répartition aléatoire et la survie globale (SG) à partir de la première répartition aléatoire.

Tableau 26 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3006 au Jour 100 suivant l'autogreffe

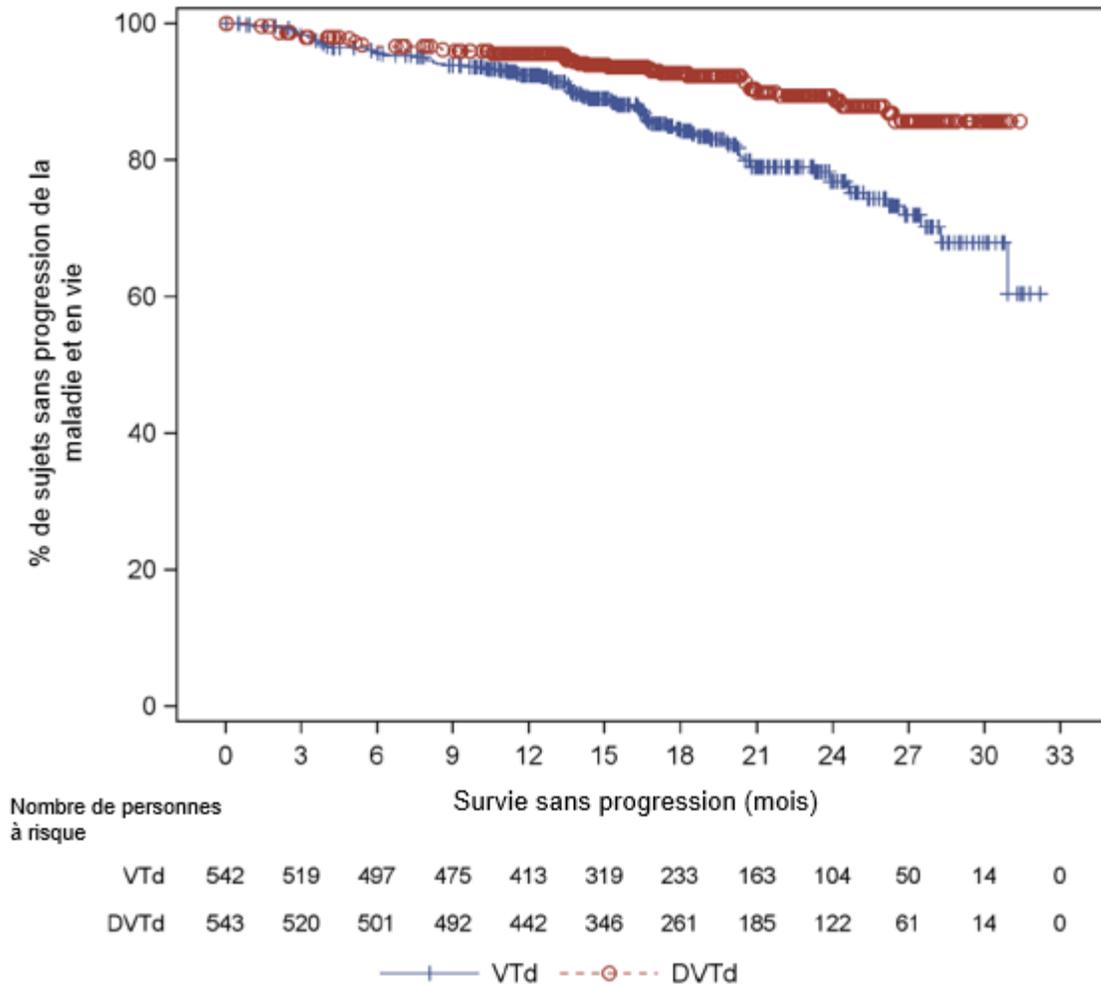
	DVTd (n = 543)	VTd (n = 542)
Réponse complète stricte (RCs)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)
Valeur de p^a	0,0010	
Réponse complète (RC)	54 (9,9 %)	31 (5,7 %)

D-VTd = daratumumab-bortézomib-thalidomide-dexaméthasone; VTd = bortézomib-thalidomide-dexaméthasone; IC = intervalle de confiance

^a Valeur de p calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.

Dans les analyses exploratoires, les bénéfices du traitement lors de l'évaluation de la réponse complète stricte ont diminué avec l'augmentation du stade ISS; aucun bénéfice thérapeutique (RCs) n'a été observé chez les patients présentant une cytogénétique à haut risque.

L'étude MMY3006 a démontré une tendance précoce à l'amélioration de la SSP dans le groupe DVTd comparativement au groupe VTd (suivi médian de 18,8 mois; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans les deux groupes). Le traitement DVTd a entraîné une réduction de 53 % du risque de progression de la maladie ou de décès comparativement au traitement VTd seul (HR = 0,47; IC à 95 % : 0,33 à 0,67; $p < 0,0001$) (Figure 3).



^a D'après une analyse intermédiaire et le franchissement de la valeur limite pour la SSP.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3006^a

DARZALEX® (daratumumab pour injection) est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex (daratumumab) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches ont été établies au cours de deux études ouvertes, à répartition aléatoire et contrôlées par témoin actif (Tableau 27).

Tableau 27 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
<p>MMY3008 (étude MAIA)</p> <p>Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif comparant le traitement associant Darzalex au lénalidomide et à la dexaméthasone à faible dose (DRd) à un traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches.</p>	<p>Darzalex à 16 mg/kg (i.v.) les Jours 1, 8, 15 et 22 des Cycles 1 et 2 (administration hebdomadaire), les Jours 1 et 15 des Cycles 3 à 6 (administration toutes les deux semaines) et le Jour 1 du Cycle 7 et des cycles ultérieurs (administration toutes les quatre semaines).</p> <p>Lénalidomide (25 mg 1 fois/jour par voie orale les Jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours [4 semaines]) avec dexaméthasone à faible dose (40 mg/semaine) administrée par voie orale ou intraveineuse (ou dose réduite à 20 mg/semaine pour les patients de plus de 75 ans ou dont l'indice de masse corporelle [IMC] était < 18,5).</p>	<p>N = 737</p> <p>Groupe DRd : 368</p> <p>Groupe Rd : 369</p>
<p>MMY3007 (étude ALCYONE)</p> <p>Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif comparant le traitement associant Darzalex, le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP) à l'association bortézomib-melphalan-prednisone (VMP) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches</p>	<p>Darzalex* à 16 mg/kg (i.v.) :</p> <p>Cycle** 1 (Semaines 1 à 6) : administration hebdomadaire.</p> <p>Cycles 2 à 9 (semaines 7 à 54) : administration toutes les 3 semaines.</p> <p>À partir du Cycle 10 (semaines 55 et suivantes) : administration toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la fin de l'étude (groupe D-VMP seulement).</p> <p>Bortézomib à 1,3 mg/m² de surface corporelle, sous-cutané (s.-c.) :</p> <p>Cycle** 1 (Semaines 1, 2, 4 et 5) : administration deux fois par semaine.</p> <p>Cycles 2 à 9 (Semaines 1, 2, 4 et 5 de chaque cycle) : administration hebdomadaire.</p> <p>Melphalan à 9 mg/m² de surface corporelle par voie orale (PO) et prednisone à 60 mg/m² de surface corporelle (PO) :</p> <p>Jours 1 à 4 de chaque cycle de traitement par le bortézomib.</p> <p>* Darzalex a été administré avant le bortézomib les jours de traitement où le</p>	<p>N = 706</p> <p>Groupe D-VMP : 350</p> <p>Groupe VMP : 356</p>

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
	bortézomib et Darzalex devaient tous deux être administrés. ** Cycle = 6 semaines.	

Étude MMY3008 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (DRd)

Voir le Tableau 27 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les patients ont été répartis aléatoirement suivant un rapport 1:1 afin de recevoir soit l'association DRd, soit l'association Rd. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction du stade ISS (I, II ou III), de la région (Amérique du Nord vs autres régions) et de l'âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 1) les patients devaient avoir nouvellement reçu leur diagnostic et être considérés comme non admissibles à une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches parce qu'ils avaient 65 ans ou plus ou, s'ils avaient moins de 65 ans, parce qu'ils présentaient une comorbidité susceptible de diminuer la tolérabilité de la chimiothérapie intensive et de la greffe de cellules souches; 2) les patients devaient présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les jours de perfusion de Darzalex, la dose de dexaméthasone servait à la fois de traitement corticostéroïde et de médicament pré-perfusion requis. Le traitement se poursuivait dans les deux groupes jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au début de l'étude, les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 73 ans (intervalle : 45 à 90 ans), 44 % d'entre eux avaient 75 ans ou plus, 92 % (la majorité) étaient d'origine ethnique blanche, 52 % étaient de sexe masculin et 83 % présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients présentaient un myélome de type IgG/IgA/chaîne légère dans 66 %/19 %/11 % des cas; 27 % des myélomes étaient de stade ISS I, 43 % de stade ISS II et 29 % de stade ISS III. Parmi les 642 sujets pour qui on disposait de données cytogénétiques au départ, 14 % présentaient des anomalies cytogénétiques de haut risque, dont t(4;14) (5 %), del17p (8 %) et t(14;16) (1 %); les proportions étaient similaires dans les deux groupes (DRd :15 %; Rd : 14 %).

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée d'après les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) à l'aide d'un algorithme informatique. Les principaux paramètres secondaires étaient le taux de réponse globale (TRG), le taux de MRM (maladie résiduelle minimale) négative et la survie globale (SG).

Avec un suivi médian de 28 mois, l'analyse principale de la SSP dans l'étude MMY3008 a démontré une amélioration de la SSP dans le groupe DRd par rapport au groupe Rd; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe DRd et était de 31,9 mois dans le groupe Rd (*Hazard ratio* [HR] = 0,56; IC à 95 % : 0,43 à 0,73; valeur de $p < 0,0001$), ce qui représentait une réduction de 44 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par l'association DRd (Figure 4).

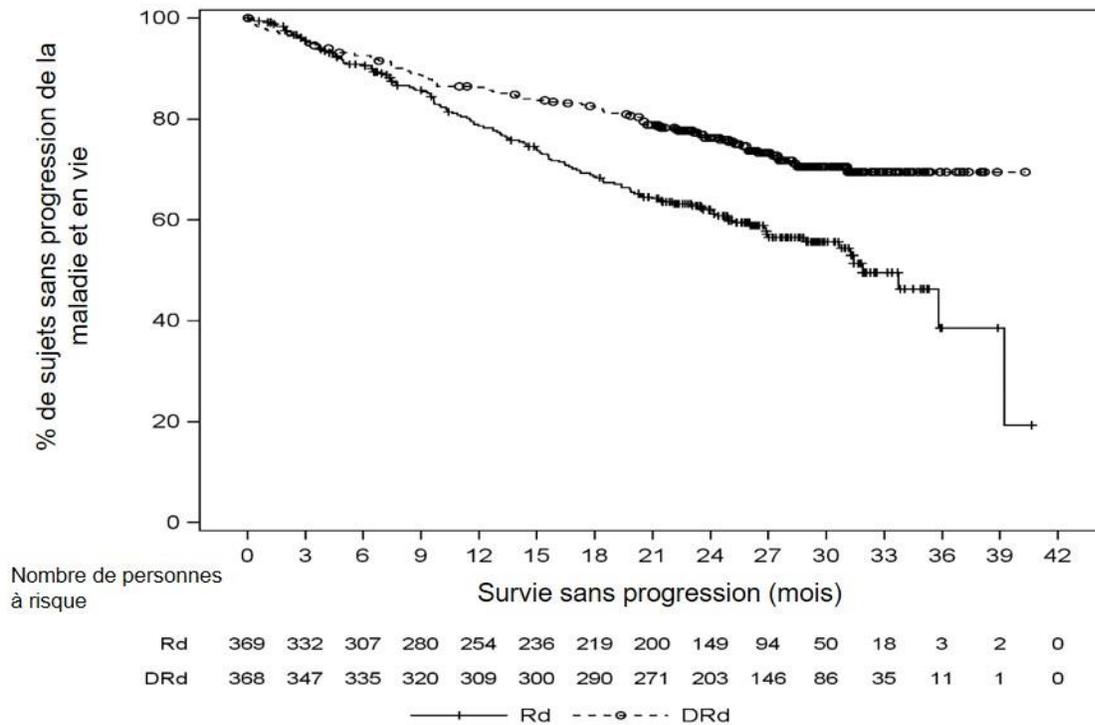


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (analyse principale) dans l'étude MMY3008

Les analyses des sous-groupes prédéfinis basées sur le HR de la SSP ont été semblables dans les sous-groupes prédéfinis et ont montré une amélioration de la SSP chez les sujets du groupe DRd par rapport aux sujets du groupe Rd.

Des résultats d'efficacité provenant de l'étude MMY3008 sont présentés dans le Tableau 28 ci-après.

Tableau 28 : Résultats d'efficacité (analyse principale) de l'étude MMY3008

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
SSP		
Nombre d'événements (%)	97 (26,1)	143 (38,8)
<i>Hazard ratio</i> [IC à 95 %] ^a	0,56 [0,43 à 0,73]	
Valeur de <i>p</i> basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié ^b	< 0,0001	
SSP médiane, en mois [IC à 95 %]	NÉ (NÉ, NÉ)	31,87 (28,94, NÉ)
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
Différence de risques [IC à 95 %] ^c	11,6 % [4,5 % à 18,8 %]	
Valeur de <i>p</i> ^d	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Réponse complète (RC)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Réponse partielle (RP)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
Durée de la réponse, médiane en mois (IC à 95 %) ^e	NÉ (NÉ, NÉ)	34,7 (30,8, NÉ)

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone; Rd = lénalidomide-dexaméthasone; SSP = survie sans progression; IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable.

^a *Hazard ratio* et IC à 95 % d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme seule variable indépendante et stratifié par stadification ISS (I, II, III), région (Amérique du Nord vs autres) et âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans), étude randomisée. Un *hazard ratio* < 1 indique un avantage pour le groupe DRd.

^b La valeur de *p* est basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié par stadification ISS (I, II, III), région (Amérique du Nord vs autres), et âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans), étude randomisée.

^c IC à 95 % exact. Une différence de risques > 0 indique un avantage pour le traitement DRd.

^d Valeur de *p* calculée selon la méthode exacte de Fisher.

^e Les estimations Kaplan-Meier de la durée de réponse ont été fournies en se basant sur les sujets ayant obtenu une réponse globale correspondant au minimum à une réponse partielle.

Remarque : Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour contrôler le taux global d'erreurs de type I pour les critères d'évaluation primaire et secondaires. Les niveaux alpha correspondants pour la SSP et le TRG étaient respectivement de 0,0085 et de 0,0244.

Chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement, le délai médian avant réponse était de 1,05 mois (intervalle : 0,2 à 12,1 mois) dans le groupe DRd et de 1,05 mois (intervalle : 0,3 à 15,3 mois) dans le groupe Rd.

Dans la population en IDT (intention de traiter), 89 patients (24,2 %) du groupe DRd ont obtenu une RC ou mieux et un statut de MRM (maladie résiduelle minimale) négative au seuil de 10⁻⁵ par rapport à 27 (7,3 %) dans le groupe Rd (différence de risques : 16,9 %; IC à 95 % : 9,7 % à 23,9 %; *p* < 0,0001). Parmi les patients qui ont obtenu une RC/RCs, cela correspond à 50,9 % dans le groupe DRd par rapport à 29,3 % dans le groupe Rd.

Dans une analyse actualisée de la SSP faite après un suivi médian de 64 mois (intervalle de 0,0 à 77,6 mois), la SSP médiane était de 61,9 mois (IC à 95 % : 54,8 à NÉ) dans le groupe DRd et de 34,4 mois (IC à 95 % : 29,6 à 39,2) dans le groupe Rd.

Après un suivi médian de 56 mois, l'analyse principale de la SG a démontré une amélioration en faveur du groupe DRd par rapport au groupe Rd avec un HR de 0,68 (IC à 95 % : 0,53 à 0,86; $p = 0,0013$), ce qui représente une réduction de 32 % du risque de décès chez les patients traités dans le groupe DRd. La SG médiane n'a pas été atteinte pour l'un ou l'autre des groupes. Le taux de survie à 60 mois était de 66 % (IC à 95 % : 61 à 71) dans le groupe DRd et de 53 % (IC à 95 % : 47 à 59) dans le groupe Rd (Figure 5).

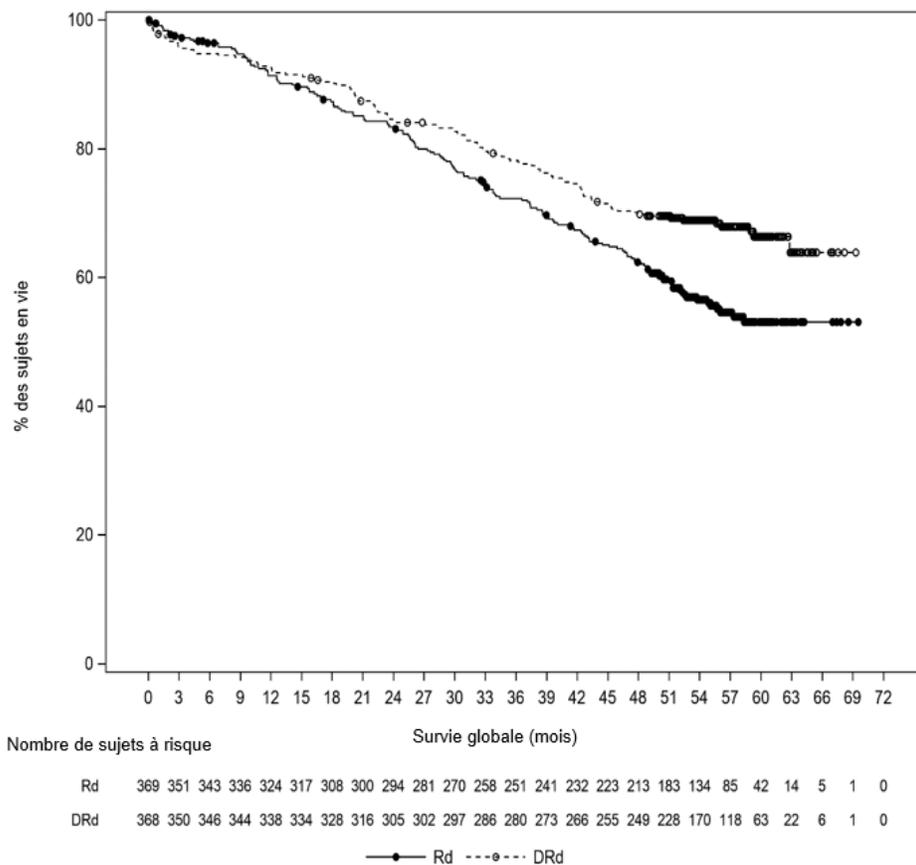


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SG) dans l'étude MMY3008 (population en IDT)

Étude MMY3007 – Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (DVM-P)

Voir le Tableau 27 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les patients ont été répartis aléatoirement suivant un rapport 1:1 afin de recevoir soit l'association D-VMP, soit l'association VMP. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade ISS (I, II ou III), de la région (Europe vs autres régions) et l'âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 1) les patients devaient avoir nouvellement reçu leur diagnostic et être considérés comme non admissibles à une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches parce qu'ils avaient 65 ans ou plus ou, s'ils avaient moins de 65 ans, parce qu'ils présentaient une comorbidité susceptible de diminuer la tolérabilité de la chimiothérapie intensive et de la greffe de cellules souches; 2) les patients devaient présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Au début de l'étude, les

caractéristiques démographiques et pathologiques étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 71 ans (intervalle : 40 à 93 ans), 29,9 % d'entre eux avaient ≥ 75 ans, 85 % (la majorité) étaient d'origine ethnique blanche, 46 % étaient de sexe masculin et 75,4 % présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients présentaient un myélome de type IgG/IgA/chaîne légère dans 64 %/22 %/10 % des cas; 19 % des myélomes étaient de stade ISS I, 42 % de stade ISS II et 38 % de stade ISS III. Parmi les 616 sujets pour qui on disposait de données cytogénétiques au départ, 16 % présentaient des anomalies cytogénétiques de haut risque, dont t(4;14) (7 %), del17p (9 %) et t(14;16) (2 %); les proportions étaient similaires dans les deux groupes (D-VMP : 17 %; VMP : 15 %).

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée d'après les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) à l'aide d'un algorithme informatique. Les principaux paramètres secondaires étaient le taux de réponse objective (TRO), le taux de MRM (maladie résiduelle minimale) négative et la survie globale (SG).

D'après l'analyse intermédiaire prédéfinie, l'étude MMY3007 a démontré une amélioration de la SSP dans le groupe D-VMP par rapport au groupe VMP; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe D-VMP et était de 18,1 mois dans le groupe VMP (*Hazard ratio* [HR] : 0,5; IC à 95 % : 0,38 à 0,65; valeur de $p < 0,0001$), ce qui représentait une réduction de 50 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par l'association D-VMP (Figure 6).

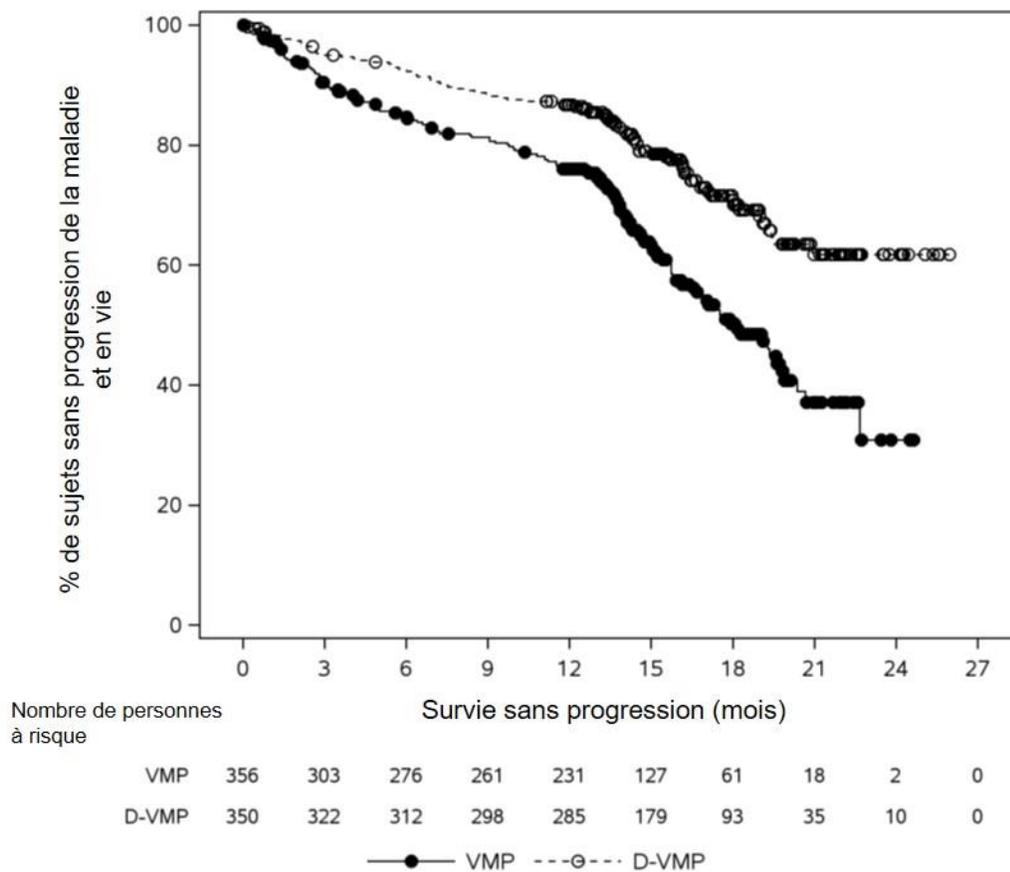


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3007 (suivi médian de 16,5 mois)

Les analyses de sous-groupes basées sur le HR de la SSP ont été semblables dans les sous-groupes prédéfinis et ont montré une amélioration de la SSP chez les sujets du groupe D-VMP par rapport aux sujets du groupe VMP.

Des résultats d'efficacité provenant de l'étude MMY3007 sont présentés au Tableau 29 ci-après.

Tableau 29 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3007 (population en IDT)

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
SSP		
Nombre d'événements (%)	88 (25,1)	143 (40,2)
<i>Hazard ratio</i> [IC à 95 %] ^a	0,50 (0,38 à 0,65)	
Valeur de <i>p</i> basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié ^b	< 0,0001	
SSP médiane, en mois [IC à 95 %]	NÉ (NÉ, NÉ)	18,14 (16,53 à 19,91)
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)	318 (90,9)	263 (73,9)
Valeur de <i>p</i> ^c	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs)	63 (18,0)	25 (7,0)
Réponse complète (RC)	86 (24,6)	62 (17,4)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	100 (28,6)	90 (25,3)
Réponse partielle (RP)	69 (19,7)	86 (24,2)
Délai avant réponse, médiane en mois (intervalle) ^d	0,79 (0,4 à 15,5)	0,82 (0,7 à 12,6)
Durée de la réponse, médiane en mois (intervalle) ^d	NÉ (NÉ, NÉ)	21,3 (18,4 à NÉ)

D-VMP = daratumumab-bortézomib-melphalan-prednisone; VMP = bortézomib-melphalan-prednisone; IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable.

^a *Hazard ratio* et IC à 95 % d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme seule variable indépendante et stratifié par stadification ISS (I, II, III), région (Europe vs autres), et âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans), étude randomisée. Un *hazard ratio* < 1 indique un avantage pour le groupe D-VMP.

^b La valeur de *p* est basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié par stadification ISS (I, II, III), région (Europe vs autres), et âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans), étude randomisée.

^c Valeur de *p* calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.

^d Les statistiques descriptives du délai avant réponse et les estimations Kaplan-Meier de la durée de réponse ont été fournies en se basant sur les sujets ayant obtenu une réponse globale correspondant au minimum à une réponse partielle.

Dans la population en IDT, 74 patients (21,1 %) du groupe D-VMP ont obtenu une RC ou mieux et un statut de MRM négative au seuil de 10^{-5} par rapport à 22 (6,2 %) dans le groupe VMP, ce qui satisfait au niveau de signification pré-déterminé de $\leq 0,0244$. Parmi les patients qui ont obtenu une RC/RCs, cela correspond à 49,7 % dans le groupe D-VMP par rapport à 25,3 % dans le groupe VMP.

Dans une analyse actualisée de la SSP faite après un suivi médian de 40 mois (intervalle 0,0 à 52,1 mois), la SSP médiane était de 36,4 mois (IC à 95 % : 32,1 à 45,9) dans le groupe D-VMP et de 19,3 mois (IC à 95 % : 18,0 à 20,4) dans le groupe VMP.

D'après l'analyse intermédiaire prédéfinie de la SG, avec un suivi médian de 40 mois, un avantage en termes de SG a été démontré dans le groupe D-VMP par rapport au groupe VMP (HR = 0,60; IC à 95 % : 0,46 à 0,80; *p* = 0,0003), ce qui représentait une réduction de 40 % du risque de décès chez les patients sous D-VMP par rapport aux patients sous VMP (Figure 7). Ni l'un ni l'autre des groupes n'a atteint la SG médiane. Au total, 267 sujets (76,3 %) étaient toujours vivants dans le groupe D-VMP et 230 sujets (64,6 %) dans le groupe VMP.

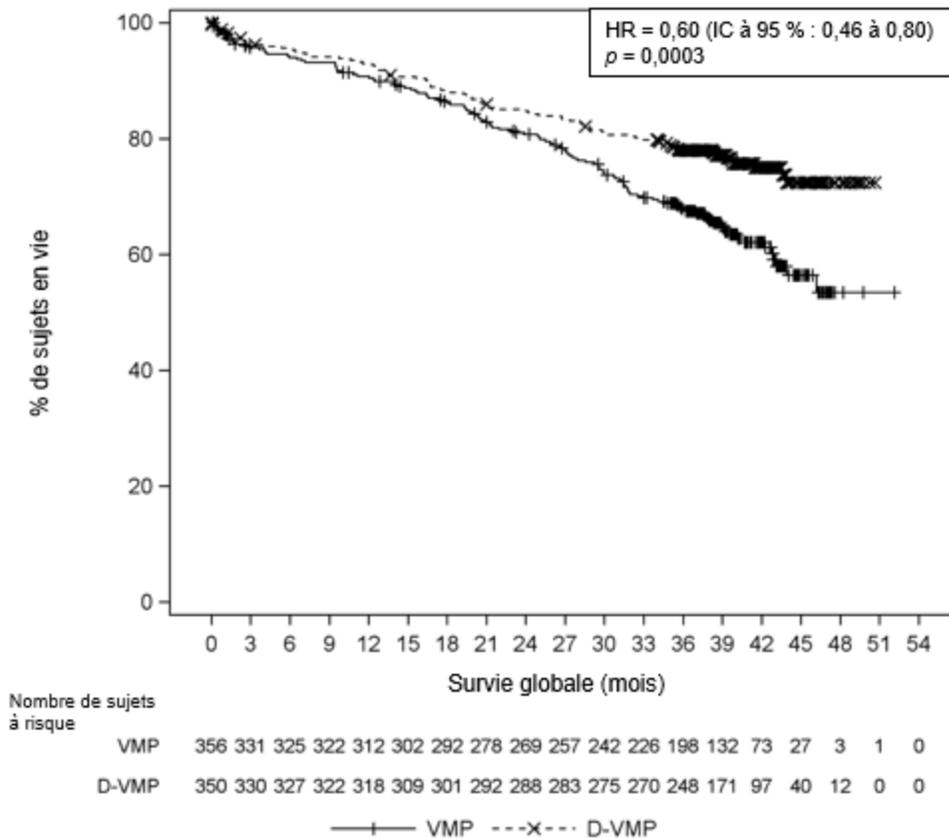


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale; série d'analyse en intention de traiter dans l'étude MMY3007

DARZALEX® (daratumumab pour injection) est indiqué en association avec le lénelidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur ont été établies au cours de deux études ouvertes à répartition aléatoire et contrôlées par témoin actif (Tableau 30).

Tableau 30 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur et traités par Darzalex à 16 mg/kg

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
<p>MMY3003 (étude POLLUX) Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif comparant le traitement associant Darzalex au lénalidomide et à la dexaméthasone à faible dose (DRd) à un traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu un traitement antérieur.</p>	<p>Darzalex à 16 mg/kg (i.v.) les Jours 1, 8, 15 et 22 des Cycles 1 et 2 (administration hebdomadaire), les Jours 1 et 15 des Cycles 3 à 6 (administration toutes les deux semaines) et le Jour 1 du Cycle 7 et des cycles ultérieurs (administration toutes les quatre semaines).</p> <p>Léналidomide (25 mg 1 fois/jour par voie orale les Jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours [4 semaines]) avec une faible dose (40 mg/semaine) de dexaméthasone administrée par voie orale ou intraveineuse (ou dose réduite à 20 mg/semaine pour les patients de plus de 75 ans ou dont l'indice de masse corporelle [IMC] était < 18,5).</p>	<p>N = 569 Groupe DRd : 286 Groupe Rd : 283</p>
<p>MMY3004 (étude CASTOR) Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif visant à comparer le traitement associant Darzalex au bortézomib et à la dexaméthasone (DVd) à un traitement par le bortézomib et la dexaméthasone (Vd).</p>	<p>Darzalex à 16 mg/kg (i.v.) les Jours 1, 8 et 15 des Cycles 1 à 3, le Jour 1 des Cycles 4 à 8 et le Jour 1 du Cycle 9 et des cycles ultérieurs (administration toutes les quatre semaines).</p> <p>Bortézomib par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse à une dose de 1,3 mg/m² de surface corporelle 2 fois/semaine pendant 2 semaines (Jours 1, 4, 8 et 11) de chaque cycle de traitement de 21 jours (3 semaines), pendant un total de 8 cycles.</p> <p>Dexaméthasone à 20 mg par voie orale les Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des 8 cycles de traitement par le bortézomib (80 mg/semaine pendant 2 des 3 semaines de chaque cycle de traitement par le bortézomib) ou à une dose réduite à 20 mg/semaine pour les patients de plus de 75 ans, qui avaient un IMC < 18,5, dont le diabète était mal maîtrisé ou qui avaient des antécédents d'intolérance à une corticothérapie.</p>	<p>N = 498 Groupe DVd : 251 Groupe Vd : 247</p>

Étude MMY3003 – Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (DRd)

Voir le Tableau 30 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les jours de perfusion de Darzalex, une dose de 20 mg de dexaméthasone était donnée avant la perfusion, et le reste était administré le lendemain de la perfusion. Dans le cas des patients traités par une dose réduite de dexaméthasone, la dose complète de 20 mg était administrée avant la perfusion de Darzalex. Des ajustements posologiques ont été effectués pour le lénalidomide et la dexaméthasone, en suivant les renseignements thérapeutiques du fabricant. Le traitement s'est poursuivi dans les deux groupes jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients ont été répartis aléatoirement suivant un rapport de 1:1 afin de recevoir soit l'association DRd, soit l'association Rd. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade ISS (I, II ou III) lors de la sélection, du nombre de traitements antérieurs (1 vs 2 ou 3 vs > 3) et des antécédents de traitement par le lénalidomide (oui vs non).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : i) les patients devaient avoir présenté au minimum une réponse partielle à au moins un traitement antérieur; ii) les patients devaient présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les patients réfractaires au lénalidomide ont été exclus de l'étude. Au total, 569 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire : 286 ont été affectés au groupe DRd, et 283, au groupe Rd. Au début de l'étude, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient généralement bien équilibrées dans le groupe Darzalex et le groupe témoin. L'âge médian des patients était de 65 ans (intervalle : 34 à 89 ans), 11 % d'entre eux avaient ≥ 75 ans, 59 % étaient de sexe masculin, 69 % étaient d'origine ethnique blanche, 18 % étaient asiatiques, et 3 % étaient afro-américains. Les patients avaient reçu une médiane de 1 traitement antérieur. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. La majorité des patients (86 %) avaient déjà reçu un IP, y compris le bortézomib (84 %) et le carfilzomib (2 %). Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients avaient déjà reçu un IMiD, y compris le lénalidomide (18 %) et la thalidomide (43 %). Quarante-quatre pour cent (44 %) des patients avaient déjà reçu un IP et un IMiD. Au début de l'étude, 27 % des patients s'étaient montrés réfractaires au dernier traitement reçu. Dix-huit pour cent (18 %) des patients étaient réfractaires à un IP seulement, et 21 % étaient réfractaires au bortézomib. Parmi les 439 sujets pour qui on disposait de données cytogénétiques au départ, 16 % présentaient des anomalies cytogénétiques de haut risque, dont t(4;14) (6 %), del17p (10 %) et t(14;16) (2 %); les proportions étaient similaires dans les deux groupes (DRd : 15 %; Rd : 17 %).

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée d'après les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) à l'aide d'un algorithme informatique. Les principaux paramètres secondaires étaient le taux de réponse objective et la survie globale.

D'après l'analyse intermédiaire prédéfinie, l'étude MMY3003 a démontré une amélioration de la SSP dans le groupe DRd par rapport au groupe Rd; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe DRd et était de 18,4 mois dans le groupe Rd (*Hazard ratio* [HR] = 0,37; IC à 99,39 % : 0,23 à 0,59; $p < 0,0001$), ce qui représentait une réduction de 63 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients sous DRd (Figure 8).

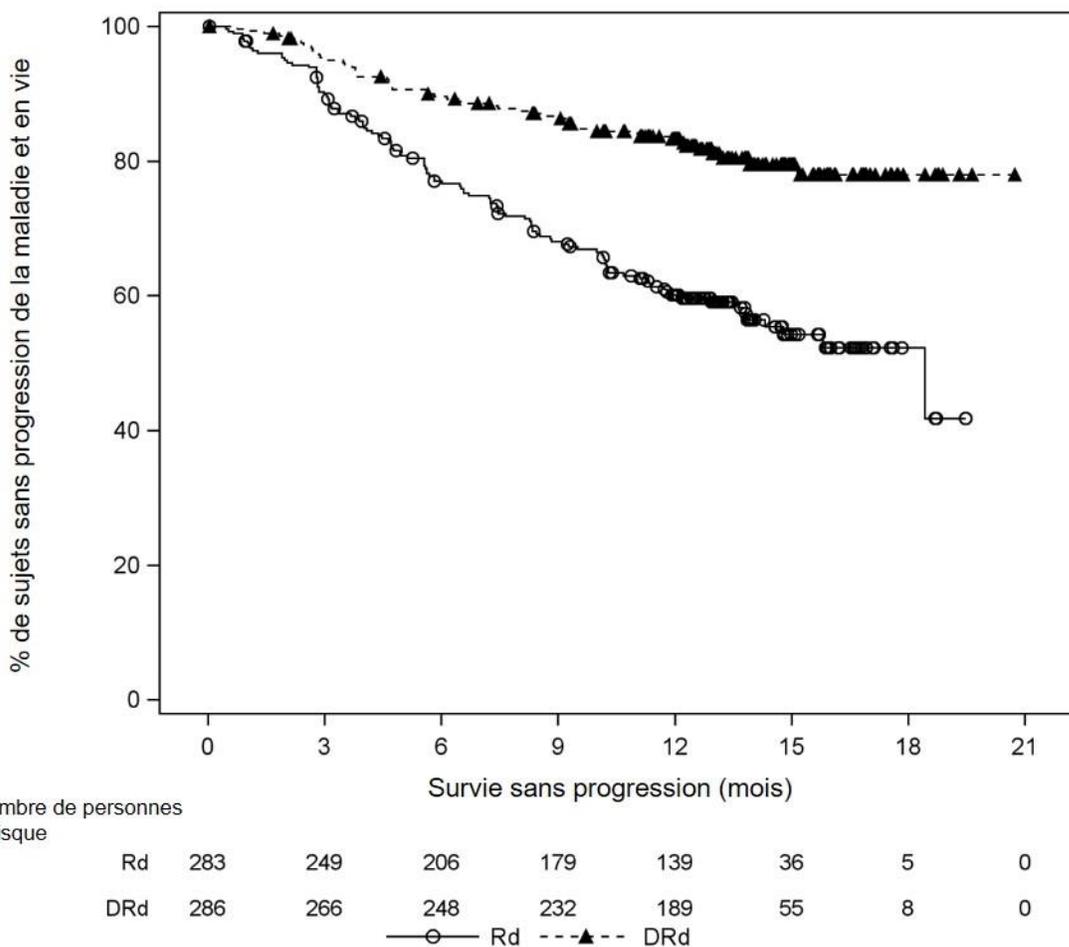


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3003 (suivi médian de 13,5 mois)

Les analyses de sous-groupes basées sur le HR de la SSP ont été semblables dans les sous-groupes prédéfinis et ont montré une amélioration de la SSP chez les sujets du groupe DRd par rapport aux sujets du groupe Rd.

Des résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude MMY3003 sont présentés au Tableau 31 ci-dessous.

Tableau 31 : Résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude MMY3003

Nombre de patients en intention de traiter	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)
SSP^a		
Nombre d'événements (%)	53 (18,5 %)	116 (41,0 %)
<i>Hazard ratio</i> [IC à 99,39 %]	0,37 (0,23 à 0,59)	
Valeur de <i>p</i> basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié ^b	< 0,0001	
SSP médiane en mois [IC à 95 %]	NÉ (NÉ à NÉ)	18,4 (13,9 à NÉ)
Réponse^a		
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)	261 (91,3)	211 (74,6)
Valeur de <i>p</i> ^c	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs)	51 (17,8)	20 (7,1)
Réponse complète (RC)	70 (24,5)	33 (11,7)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	92 (32,2)	69 (24,4)
Réponse partielle (RP)	48 (16,8)	89 (31,4)
Délai avant la réponse, médiane en mois (intervalle) ^d	1,0 (0,9 à 13,0)	1,1 (0,9 à 10,2)
Durée de la réponse, médiane en mois (intervalle) ^d	NA (1+ à 19,8+)	17,4 (1,4 à 18,5+)

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone; Rd = lénalidomide-dexaméthasone; IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable; NA = non atteinte.

^a La SSP et le taux de réponse objective de l'analyse intermédiaire sont basés respectivement sur un taux alpha ajusté de 0,00612 et 0,02442.

^b Valeur de *p* basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du stade ISS (I, II ou III), du nombre de traitements antérieurs (1 vs 2 ou 3 vs > 3) et des antécédents de traitement par le lénalidomide (non vs oui).

^c Valeur de *p* calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.

^d Le délai avant la réponse et la durée de la réponse sont basés sur les sujets ayant une réponse globale correspondant au minimum à une réponse partielle.

Vingt-neuf pour cent (29,0 %) des sujets du groupe DRd ont obtenu un statut de MRM négative selon un seuil de 10^{-4} par rapport à 7,8 % dans le groupe Rd.

Dans une analyse actualisée de la SSP faite après un suivi médian de 55 mois (intervalle 0,0 à 61,9 mois), la SSP médiane était de 45,0 mois (IC à 95 % : 34,1 à 53,9) dans le groupe DRd et de 17,5 mois (IC à 95 % : 13,9 à 20,8) dans le groupe Rd.

Dans l'analyse finale de la SG faite après un suivi médian de 80 mois, une amélioration en termes de SG a été mise en évidence dans le groupe DRd par comparaison au groupe Rd. Le *hazard ratio* était de 0,73 (IC à 95 % : 0,58 à 0,91; *p* = 0,0044) en faveur du groupe DRd; ce qui représente une réduction de 27 % du risque de décès. La SG médiane était de 67,6 mois dans le groupe DRd et de 51,8 mois dans le groupe Rd (Figure 9).

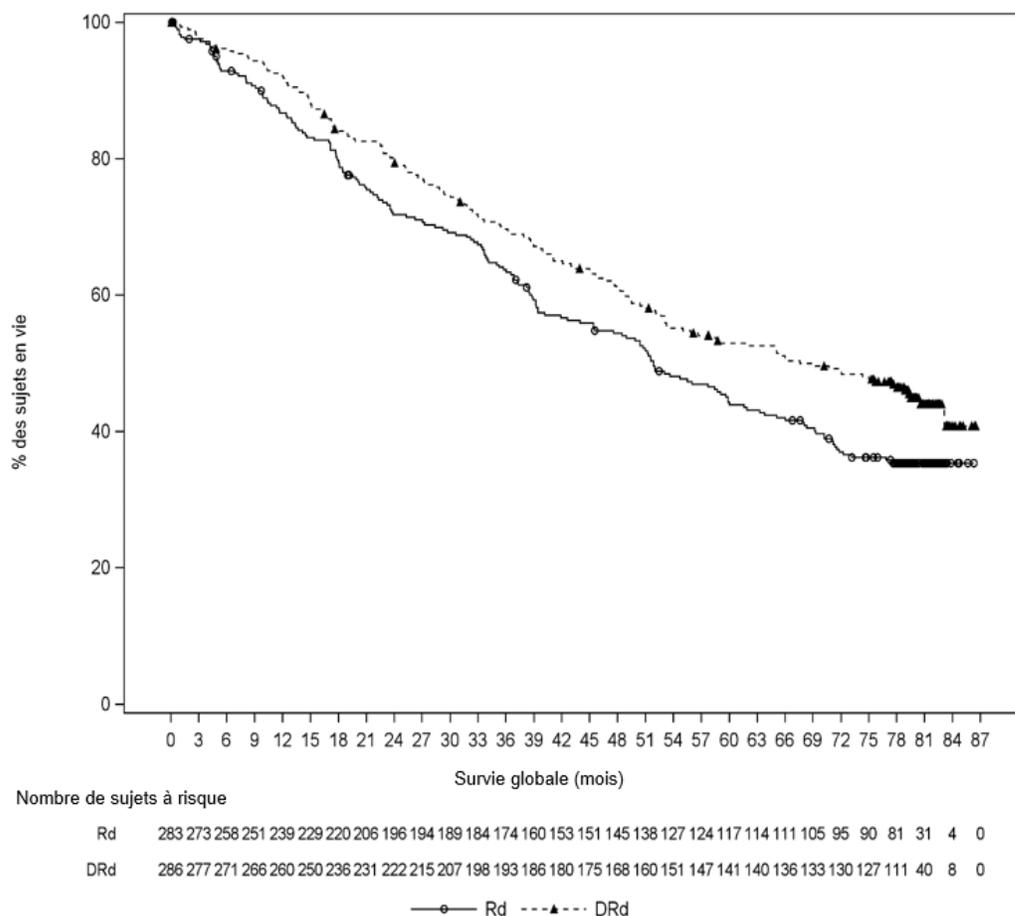


Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SG) dans l'étude MMY3003 (population en IDT)

Étude MMY3004 – Darzalex en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (DVd)

Voir le Tableau 30 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les jours de perfusion de Darzalex, une dose de 20 mg de dexaméthasone était donnée avant la perfusion. Dans le cas des patients traités par une dose réduite de dexaméthasone, la dose complète de 20 mg était administrée avant la perfusion de Darzalex. Le bortézomib et la dexaméthasone ont été administrés pendant 8 cycles de 3 semaines dans les deux groupes de traitement; Darzalex, lui, a été administré jusqu'à la progression de la maladie dans le groupe DVd. Toutefois, on a continué à donner une dose de 20 mg de dexaméthasone avant la perfusion de Darzalex dans le groupe DVd. Des ajustements posologiques ont été effectués pour le bortézomib et la dexaméthasone en suivant les renseignements thérapeutiques du fabricant. Les patients ont été répartis aléatoirement suivant un rapport de 1:1 afin de recevoir soit l'association DVd, soit l'association Vd. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade ISS (I, II ou III) lors de la sélection, du nombre de traitements antérieurs (1 vs 2 ou 3 vs > 3) et des antécédents de traitement par le bortézomib (oui vs non).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : i) les patients devaient avoir présenté au minimum une réponse partielle à au moins un traitement antérieur; ii) les patients devaient présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les principaux critères d'exclusion

comprenaient : i) patients réfractaires au bortézomib ou à un autre inhibiteur du protéasome; ii) patients intolérants au bortézomib. Au total, 498 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire : 251 ont été affectés au groupe DVd, et 247, au groupe Vd. Au début de l'étude, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient généralement équilibrées dans le groupe Darzalex et le groupe témoin. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 30 à 88 ans), 12 % d'entre eux avaient ≥ 75 ans, 57 % étaient de sexe masculin, 87 % étaient d'origine ethnique blanche, 5 % étaient asiatiques, et 4 % étaient afro-américains. Les patients avaient reçu une médiane de 2 traitements antérieurs. En outre, 61 % des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. Soixante-neuf (69 %) avaient déjà reçu un IP, y compris le bortézomib (66 %) et le carfilzomib (4 %); 76 % des patients avaient déjà reçu un IMiD, y compris le lénalidomide (42 %), la pomalidomide (3 %) et la thalidomide (49 %). Au début de l'étude, 32 % des patients s'étaient montrés réfractaires au dernier traitement reçu, et la proportion de patients réfractaires à quelque traitement antérieur que ce soit était bien équilibrée entre les groupes de traitement. Trente-trois pour cent (33 %) des patients étaient réfractaires à un IMiD seulement; 24 % des patients dans le groupe DVd et 33 % des patients dans le groupe Vd étaient réfractaires au lénalidomide. Parmi les 355 patients pour qui on disposait de données cytogénétiques au départ, 22 % présentaient des anomalies cytogénétiques de haut risque d'après des analyses par caryotypage ou par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), dont t(4;14) (8 %), del17p (14 %) et t(14;16) (3 %); les proportions étaient similaires dans les deux groupes (DVd : 23 %; Vd : 21 %).

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée d'après les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) à l'aide d'un algorithme informatique. Les principaux paramètres secondaires étaient le taux de réponse objective et la survie globale.

D'après l'analyse intermédiaire prédéfinie, l'étude MMY3004 a démontré une amélioration de la SSP dans le groupe DVd par rapport au groupe Vd; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe DVd et était de 7,2 mois dans le groupe Vd (HR : 0,39 ; IC à 98,98 % : 0,26 à 0,58; valeur de $p < 0,0001$), ce qui représente une réduction de 61 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par l'association DVd par rapport à l'association Vd (Figure 10).

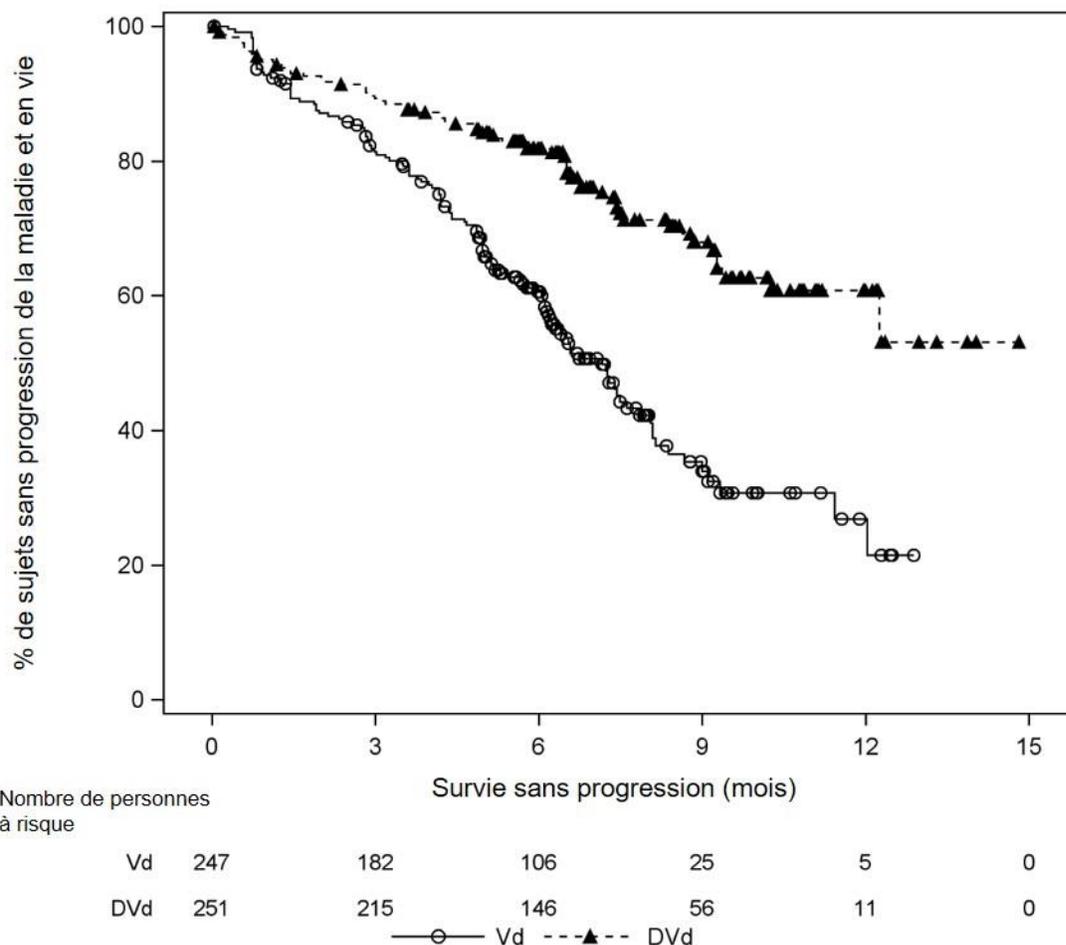


Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3004 (suivi médian de 7,4 mois)

Les analyses de sous-groupes basées sur le HR de la SSP ont été semblables dans les sous-groupes prédéfinis et montraient une amélioration de la SSP chez les sujets du groupe DVd par rapport aux sujets du groupe Vd.

Des résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude MMY3004 sont présentés dans le Tableau 32 ci-après.

Tableau 32 : Résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude MMY3004

Nombre de patients en intention de traiter	DVd (n = 251)	Vd (n = 247)
SSP^a		
Nombre d'événements (%)	67 (26,7 %)	122 (49,4 %)
<i>Hazard ratio</i> [IC à 98,98 %]	0,39 (0,26 à 0,58)	
Valeur de <i>p</i> basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié ^b	< 0,0001	
SSP médiane en mois [IC à 95 %]	NÉ (12,3 à NÉ)	7,2 (6,2 à 7,9)
Réponse^a		
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)	199 (79,3)	148 (59,9)
Valeur de <i>p</i> ^c	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs)	11 (4,4)	5 (2,0)
Réponse complète (RC)	35 (13,9)	16 (6,5)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	96 (38,2)	47 (19,0)
Réponse partielle (RP)	57 (22,7)	80 (32,4)
Délai avant la réponse, médiane en mois (intervalle) ^d	0,8 (0,7 à 4,0)	1,5 (0,7 à 5,1)
Durée de la réponse, médiane en mois (intervalle) ^d	NA (1,4+ à 14,1+)	7,9 (1,4+ à 12,0+)

DVd = daratumumab-bortézomib-dexaméthasone; Vd = bortézomib-dexaméthasone; IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable; NA = non atteinte.

^a La SSP et le taux de réponse objective de l'analyse intermédiaire sont basés respectivement sur un taux alpha ajusté de 0,0102 et 0,02442.

^b Valeur de *p* basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du stade ISS (I, II ou III), du nombre de traitements antérieurs (1 vs 2 ou 3 vs > 3) et des antécédents de traitement par le bortézomib (non vs oui).

^c Valeur de *p* calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.

^d Le délai avant la réponse et la durée de la réponse sont basés sur les sujets ayant une réponse globale correspondant au minimum à une réponse partielle.

Treize pour cent et demi (13,5 %) des sujets du groupe DVd ont obtenu un statut de MRM négative selon un seuil de 10^{-4} par rapport à 2,8 % dans le groupe Vd.

Dans une analyse actualisée de la SSP faite après un suivi médian de 50 mois (intervalle 0,0 à 58,6 mois), la SSP médiane était de 16,7 mois (IC à 95 % : 13,1 à 19,4) dans le groupe DVd et de 7,1 mois (IC à 95 % : 6,2 à 7,7) dans le groupe Vd.

Dans l'analyse finale de la SG faite après un suivi médian de 73 mois, une amélioration en termes de SG a été mise en évidence dans le groupe DVd par comparaison au groupe Vd. Le *hazard ratio* était de 0,74 (IC à 95 % : 0,59 à 0,92; *p* = 0,0075) en faveur du groupe DVd; ce qui représente une réduction de 26 % du risque de décès. La SG médiane était de 49,6 mois dans le groupe DVd et de 38,5 mois dans le groupe Vd (Figure 11).

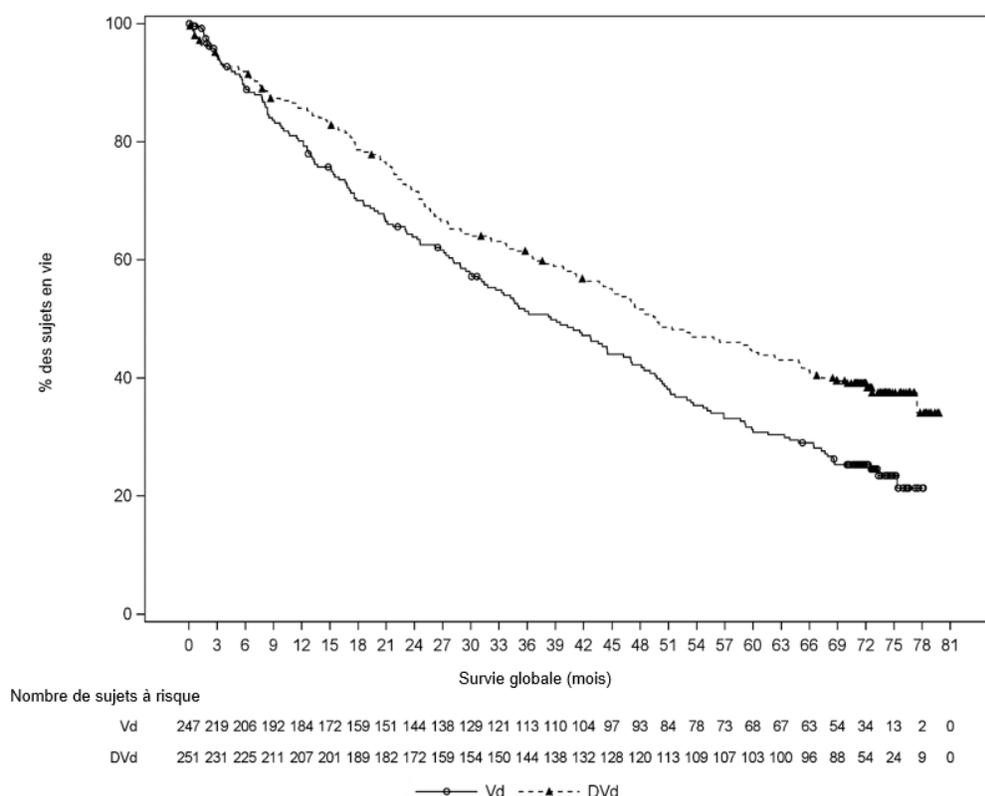


Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SG) dans l'étude MMY3004 (population en IDT)

DARZALEX® (daratumumab pour injection) est indiqué en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ayant déjà reçu 1 à 3 traitements antérieurs.

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ont été établies au cours de l'étude CANDOR (carfilzomib deux fois par semaine) (Tableau 33).

Tableau 33 : Résumé des études cliniques menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu 1 à 3 traitements antérieurs

N° de l'étude Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
Étude CANDOR Étude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte ayant comparé Darzalex associé au carfilzomib et à la dexaméthasone (DKd) à	Darzalex à 16 mg/kg (i.v.; cycles de 28 jours) : Cycle 1 : dose fractionnée (8 mg/kg) aux jours 1 et 2; puis 16 mg/kg une fois par semaine aux jours 8, 15 et 22. Cycle 2 : posologie hebdomadaire aux jours 1, 8, 15 et 22.	N = 466 Groupe DKd : 312 Groupe Kd : 154

N° de l'étude Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
l'association de carfilzomib et de dexaméthasone (Kd), chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 traitements antérieurs.	<p>Cycles 3 à 6 : toutes les deux semaines.</p> <p>Cycle 7 et cycles subséquents : toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Carfilzomib à 20/56 mg/m² (i.v.) :</p> <p>Administré à raison de 20 mg/m² aux jours 1 et 2 du cycle 1; à raison de 56 mg/m² aux jours 8, 9, 15 et 16 du cycle 1; et à raison de 56 mg/m² aux jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle suivant de 28 jours.</p> <p>La dexaméthasone à 20 mg a été administrée par voie orale ou intraveineuse aux jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, puis à 40 mg par voie orale ou intraveineuse au jour 22 de chaque cycle de 28 jours.</p>	

Étude CANDOR : Darzalex en association avec le carfilzomib (20/56 mg/m²) et la dexaméthasone (DKd)

Voir le Tableau 33 ci-dessus pour la méthodologie de l'étude et la posologie. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient été atteints d'asthme persistant modéré ou grave connu au cours des 2 années précédentes, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) connue avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 50 % de la valeur normale prédite ou d'une insuffisance cardiaque congestive évolutive. Au total, 466 patients ont été inscrits et randomisés selon un rapport 2:1 (312 dans le groupe DKd et 154 dans le groupe Kd). La randomisation a été stratifiée selon la stadification ISS (stade I ou II vs stade III) à la sélection, l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome (oui vs non), le nombre de traitements antérieurs (1 ou ≥ 2) et un traitement antérieur par un anticorps dirigé contre l'antigène CD38 (cluster de différenciation 38) (oui vs non).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient comparables entre les groupes. Dans la population de l'étude, l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 29 à 84 ans), 9 % avaient 75 ans ou plus; 58 % étaient des hommes; 79 % étaient blancs, 14 % étaient asiatiques et 2 % étaient noirs. Les patients avaient reçu une médiane de 2 traitements antérieurs, et 58 % des patients avaient déjà reçu une autogreffe de cellules souches (AGCS). La majorité des patients (92 %) avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome (IP) et, parmi eux, 34 % étaient réfractaires au schéma contenant un IP. Quarante-deux pour cent (42 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par le lénalidomide et 33 % de ces derniers étaient réfractaires au schéma contenant le lénalidomide.

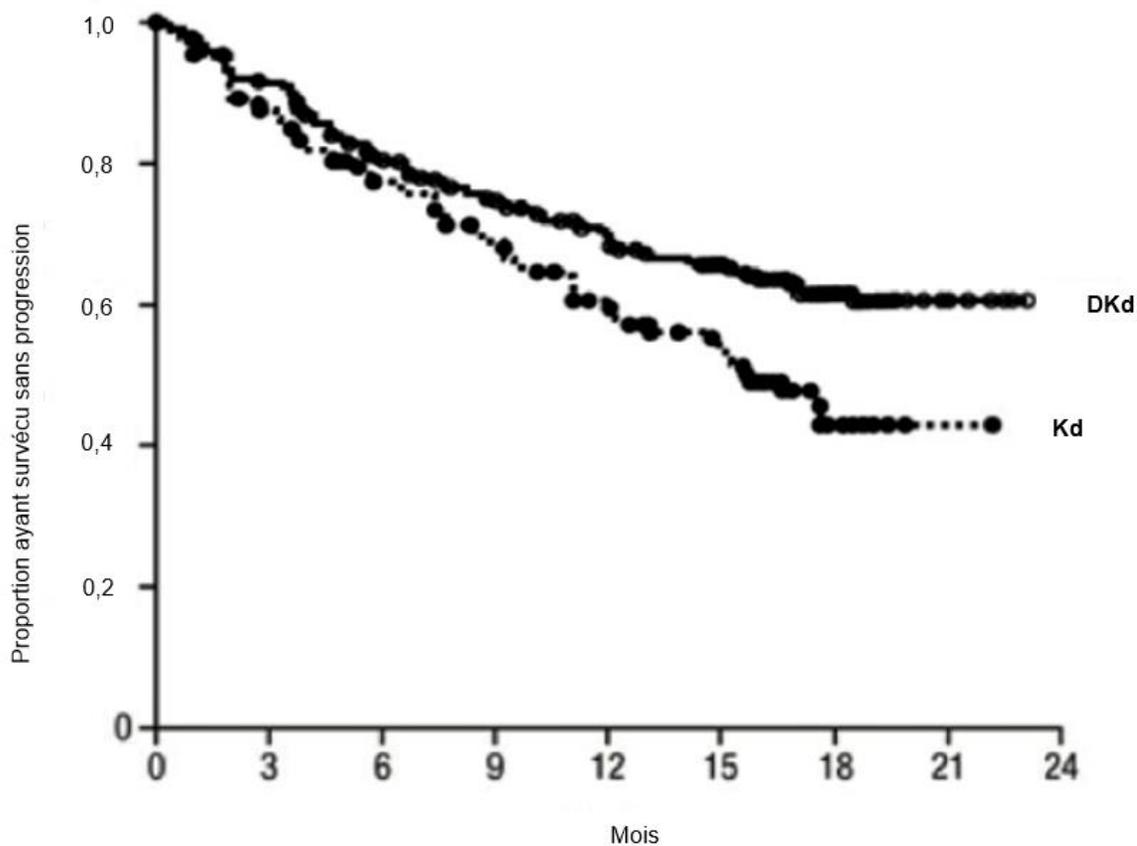
Les patients ont reçu un traitement par l'un ou l'autre des médicaments à l'étude pendant une durée médiane de 70 semaines dans le groupe DKd et de 40 semaines dans le groupe Kd. Les patients du groupe DKd ont reçu le daratumumab pendant une durée médiane de 68 semaines.

Les patients ont reçu un traitement par le carfilzomib pendant une durée médiane de 58 semaines dans le groupe DKd et de 40 semaines dans le groupe Kd.

Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de l'étude CANDOR était la SSP déterminée à l'insu par un comité d'examen indépendant d'après les critères uniformes de réponse de l'IMWG. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse globale, le taux de maladie résiduelle minimale négative et de réponse complète (MRM[-]RC) à 12 mois et le taux de survie globale.

L'étude a démontré une amélioration de la SSP dans le groupe DKd comparativement au groupe Kd; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DKd, mais a été de 15,8 mois dans le groupe Kd (*Hazard Ratio* [HR] = 0,630; IC à 95 % : 0,464 à 0,854; $p = 0,0014$), ce qui représentait une réduction de 37 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients recevant le schéma DKd (Figure 12).



Nbre à risque										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
Kd	154	122	100	85	70	55	13	2	0	
DKd	312	279	236	211	189	165	57	14	0	

Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude CANDOR

Des résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude CANDOR sont présentés au Tableau 34.

Tableau 34 : Résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude CANDOR (IDT)

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
SSP ^a		
Nombre d'événements, n (%)	110 (35,3)	68 (44,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NÉ (NÉ à NÉ)	15,8 (12,1 à NÉ)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,630 (0,46 à 0,85)	
Valeur de <i>p</i> (unilatérale)	0,0014	
Réponse globale ^b (RCs + RC + TBRP + RP)		
N ayant obtenu une réponse	263	115
TRG (%) (IC à 95 %)	84,3 (79,8 à 88,1)	74,7 (67,0 à 81,3)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	1,925 (1,18 à 3,13)	
Valeur de <i>p</i> (unilatérale)	0,0040	
RC, n (%)	89 (28,5)	16 (10,4)
TBRP, n (%)	127 (40,7)	59 (38,3)
RP, n (%)	47 (15,1)	40 (26,0)
MRM[-]RC à 12 mois (à un taux de 10 ⁻⁵) ^{b, c}		
Taux de MRM[-]RC (%) (IC à 95 %)	12,5 (9,0 à 16,7)	1,3 (0,2 à 4,6)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	11,329 (2,70 à 47,48)	
Valeur de <i>p</i> (unilatérale)	< 0,0001	

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RCs : réponse complète stricte; Kd = carfilzomib et dexaméthasone; DKd = Darzalex, carfilzomib, dexaméthasone; MRM[-]RC = maladie résiduelle minimale négative et réponse complète; NÉ = non évaluable; TRG = taux de réponse globale; RP = réponse partielle; SSP = survie sans progression; TBRP = très bonne réponse partielle

Les facteurs de stratification utilisés dans les analyses sont (tels qu'évalués au moment de la répartition aléatoire) : stade selon le Système international de stadification (ISS) (stade I ou II vs stade III) à la sélection; exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome (oui vs non); nombre de traitements antérieurs (1 ou ≥ 2).

^a Le Hazard Ratio et l'IC à 95 % ont été estimés à l'aide d'un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox stratifié; la valeur de *p* unilatérale a été calculée à l'aide du test Mantel-Haenzel stratifié selon les facteurs de stratification de la répartition aléatoire à 0,025 (unilatérale); les médianes ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les IC à 95 % des médianes ont été estimés à l'aide de la méthode de Klein et de Moeschberger (1997) avec transformation log-log.

^b Le rapport de cotes et l'IC à 95 % ont été estimés au moyen d'une analyse stratifiée selon la méthode de Mantel-Haenzel; les valeurs de *p* unilatérales ont été calculées à l'aide du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenzel des facteurs de stratification à 0,025 (unilatéraux); les IC à 95 % des proportions ont été estimés à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^c La MRM[-]RC à 12 mois est définie comme l'obtention d'une RC ou mieux selon les critères uniformes de réponse de l'IMWG-URC et d'une MRM[-] évalués par séquençage de nouvelle génération à 12 mois (intervalle de 8 à 13 mois).

Les données sur la survie globale n'étaient pas arrivées à maturité. La durée médiane de la réponse était impossible à estimer dans le groupe DKd et elle était de 16,6 mois (13,9 à NE) dans le groupe Kd. Le délai médian avant la réponse était de 1 mois (intervalle : 1 à 14) dans le groupe DKd et de 1 mois (intervalle : 1 à 10) dans le groupe Kd.

DARZALEX® (daratumumab pour injection) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD), ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD.

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ont été établies au cours de deux études ouvertes (Tableau 35).

Tableau 35 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par Darzalex à 16 mg/kg

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
MMY2002 (étude SIRIUS) Étude de phase II ouverte, à deux volets et à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD), ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD.	16 mg/kg (i.v.) les Jours 1, 8, 15 et 22 des Cycles 1 et 2 (administration hebdomadaire), les Jours 1 et 15 des Cycles 3 à 6 (administration toutes les deux semaines) et le Jour 1 du Cycle 7 et des cycles ultérieurs (administration toutes les quatre semaines).	106 sujets ayant reçu la dose de 16 mg/kg
GEN501 Étude de phase I/II ouverte, à deux volets et à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire à au moins deux traitements antérieurs.	16 mg/kg (i.v.) : administration de la première dose suivie d'une période de repos de trois semaines, puis administration hebdomadaire pendant huit semaines, puis toutes les deux semaines pendant seize semaines, puis toutes les quatre semaines.	42 sujets ayant reçu la dose de 16 mg/kg

Étude MMY2002 – Darzalex en monothérapie

L'étude MMY2002 était une étude de phase II ouverte, à deux volets et à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'un myélome multiple qui avaient reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou dont la maladie était réfractaire à un IP et à un IMiD. La dose sélectionnée du volet 1 était de 16 mg/kg. Le volet 1 de l'étude visait à établir un calendrier d'administration optimal et le volet 2, à évaluer une cohorte élargie. Un total de 106 patients ont reçu Darzalex à 16 mg/kg en monothérapie toutes les semaines pendant 8 semaines, puis toutes les deux semaines pendant 16 semaines, puis toutes les quatre semaines par la suite jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) selon les critères de l'*International Myeloma Working Group (IMWG)* (2011), déterminé par un comité d'examen indépendant (CEI). L'évaluation des tumeurs a été réalisée tous les 28 jours (\pm 3 jours) jusqu'à la progression de la maladie. La durée de la réponse était l'un des principaux paramètres d'évaluation secondaires.

L'âge médian des patients était de 63,5 ans (intervalle : 31 à 84); 49 % de ces sujets étaient des hommes et 79 % étaient d'origine ethnique blanche. Au départ, l'indice fonctionnel ECOG était de 0 chez 27 % des patients, tandis qu'il était respectivement de 1 et de 2 chez 65 % et 7,5 % des patients. D'après le Système international de stadification (ISS), les proportions de patients ayant une maladie de stade I, II et III étaient respectivement de 24,5 %, de 37,7 % et de 37,7 %.

Les patients avaient reçu une médiane de 5 (intervalle : 2 à 14) traitements antérieurs. Quarante-vingts pour cent des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches. Les traitements antérieurs comprenaient des inhibiteurs de protéasome (bortézomib [99 %] et carfilzomib [50 %]) et des immunomodulateurs (lénalidomide [99 %] et pomalidomide [63 %]). Au départ, 97 % des patients étaient réfractaires au dernier traitement, 95 % étaient réfractaires à la

fois à un IP et à un IMiD, 77 % étaient réfractaires à des agents alkylants, 63 % étaient réfractaires à la pomalidomide et 48 % des patients étaient réfractaires au carfilzomib. Les profils cytogénétiques des patients étaient les suivants : t(4;14) (9,5 %); del17p (16,8 %); del13q (31,6 %) et amp1q21 (24,2 %).

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (CEI) sont présentés au Tableau 36.

Tableau 36 : Résultats d'efficacité évalués par un CEI pour l'étude MMY2002

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Darzalex à 16 mg/kg N = 106
Taux de réponse globale ¹ (TRG : RCs + RC + TBRP + RP) (n [%]) IC à 95 % (%)	31 (29,2) (20,8 à 38,9)
Réponse complète stricte ² (RCs) (n [%])	3 (2,8)
Réponse complète (RC) (n [%])	0
Très bonne réponse partielle (TBRP) (n [%])	10 (9,4)
Réponse partielle (RP) (n [%])	18 (17,0)
Durée de réponse médiane (mois [IC à 95 %])	7,4 (5,5 à NÉ)

¹ Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité (critères de l'*International Myeloma Working Group*)

² Définie comme une immunofixation négative sur le sérum et l'urine et la disparition de tout plasmacytome des tissus mous et < 5 % des cellules plasmiques dans la moelle osseuse plus un rapport de chaînes légères libres normal et une absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par immunohistochimie ou immunofluorescence (critères de l'*International Myeloma Working Group*). La clairance des cellules plasmiques de la moelle osseuse a été démontrée chez 3 sujets présentant une RC stricte.
IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable

Le délai médian avant la réponse a été de 1 mois (intervalle : 0,9 à 5,6).

Étude GEN501 – Darzalex en monothérapie

L'étude GEN501 était une étude de phase I/II ouverte, à deux volets et à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire à au moins deux traitements antérieurs. Le volet 1 de l'étude visait à établir le calendrier d'administration optimal et le volet 2, à évaluer une cohorte élargie. Dans l'étude GEN501, 42 patients ont reçu Darzalex à 16 mg/kg jusqu'à la progression de la maladie. Après la première perfusion complète, les patients ont eu une période de repos de 3 semaines, et ont ensuite reçu des perfusions hebdomadaires pendant 7 semaines, puis bimensuelles (toutes les 2 semaines) pendant 14 semaines supplémentaires. Le traitement s'est poursuivi avec des perfusions mensuelles pendant une période allant jusqu'à 72 semaines ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité non maîtrisable. L'évaluation des tumeurs a été effectuée aux Semaines 2, 4, 6 (± 1 jour) et 9 (± 4 jours), puis toutes les 4 semaines (± 4 jours) jusqu'à la progression de la maladie. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était le TRG selon les critères de l'IMWG (2011), déterminé par un CEI. La durée de la réponse était l'un des principaux paramètres d'évaluation secondaires.

Les sujets avaient un âge médian de 64 ans (intervalle de 44 à 76 ans), 64 % d'entre eux étaient des hommes et 76 % étaient d'origine ethnique blanche. Les patients de l'étude avaient reçu un nombre médian de 4 traitements antérieurs. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches. Les traitements antérieurs comprenaient le bortézomib (100 %), le lénalidomide (95 %), la pomalidomide (36 %) et le carfilzomib (19 %). Au départ, 76 % des patients étaient réfractaires au dernier traitement, 64 % étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD, 60 % étaient réfractaires à des agents alkylants, 36 % étaient réfractaires à la pomalidomide et 17 % étaient réfractaires au carfilzomib.

Résultats de l'étude

Un traitement par Darzalex à 16 mg/kg a donné lieu à un TRG de 36 % (IC à 95 % : 21,6 à 52,0) avec 1 RC et 3 TBRP. Le délai médian avant la réponse était de 1 mois (intervalle : 0,5 à 3,2 mois). La durée de réponse médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,55 mois à non évaluable).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La toxicité non clinique a été évaluée au cours d'une étude à doses répétées de 6 semaines chez des chimpanzés et une étude à doses répétées de 2 semaines avec un anticorps anti-CD38 de substitution chez des macaques de Buffon.

Le daratumumab a ciblé principalement les systèmes hématopoïétique et lymphatique, ayant entraîné une baisse du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine, du nombre de globules blancs et de plaquettes de même qu'une déplétion des cellules lymphoïdes. Des réactions liées à la perfusion et un syndrome de libération des cytokines, mortel dans un cas, ont été signalés chez des chimpanzés qui n'avaient pas reçu de médicaments avant la perfusion. Une légère inflammation de la moelle épinière a été observée chez un singe traité par la dose de 100 mg/kg d'un anticorps de substitution ciblant la protéine CD-38 des singes.

Il n'y a pas eu d'études de carcinogénicité ou de génotoxicité avec le daratumumab. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels du daratumumab sur la reproduction ou le développement, ni pour déterminer les effets potentiels sur la fertilité des mâles ou des femelles.

Le Tableau 37 fournit un résumé des études de toxicologie.

Tableau 37 : Résumé des études de toxicologie

Type d'étude, produit évalué	Durée du traitement, calendrier d'administration	Espèce, nombre	Doses	Observations/conclusions
Toxicité générale				
Toxicité de doses répétées (Bonnes pratiques de laboratoire [BPL]) Daratumumab	6 semaines, perfusion IV 1 fois par semaine, ~ 3 mois de rétablissement	Chimpanzé 1/sexe/groupe	0 (excipient administré avant la dose), 5 ou 25 mg/kg	Réactions liées à la perfusion (RLP), dont la mort d'une femelle du groupe à 5 mg/kg; RLP plus légères dans le groupe à 25 mg/kg en raison de l'administration d'une dose de 10 mg de daratumumab la veille de la première perfusion. Thrombopénie et baisse des populations de lymphocytes (rétablissement une fois le daratumumab éliminé de la circulation).
Toxicité de doses répétées (non BPL) HuMab CD38 ^d	2 semaines, perfusion IV 1 fois par semaine, 2 mois de rétablissement	Macaque de Buffon 2/sexe/groupe	0, 20 ou 100 mg/kg	Anémie, baisse des populations de lymphocytes dans le sang périphérique et les ganglions lymphatiques, atrophie lymphoïde ou déplétion lymphocytaire du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate. Légère inflammation multifocale dans la moelle épinière d'un singe du groupe 100 mg/kg.
Autres études				
Réactivité croisée entre les tissus (BPL) Daratumumab		Être humain	0; 0,5; 1 ou 2 µg/mL	Coloration spécifique du daratumumab par l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) notée dans les cellules lymphoïdes de la rate, des amygdales, des ganglions lymphatiques et du thymus.
Réactivité croisée entre les tissus (BPL) Daratumumab		Chimpanzé	0; 0,25 ou 1,25 µg/mL	Coloration spécifique du daratumumab par le FITC notée dans les cellules lymphoïdes et les macrophages, de même que dans les cellules hématopoïétiques de la rate, des amygdales, des ganglions lymphatiques et de la lamina propria du tube digestif.

Type d'étude, produit évalué	Durée du traitement, calendrier d'administration	Espèce, nombre	Doses	Observations/conclusions
Réactivité croisée entre les tissus (BPL) HuMab CD38		Macaque de Buffon	0; 0,2; 0,5 ou 1 µg/mL	Coloration spécifique du HuMab CD38 par le FITC observée dans le cytoplasme des vaisseaux sanguins, les lymphocytes de la moelle osseuse, la substance blanche du cervelet, la substance blanche du cerveau, le col utérin, la lamina propria du côlon, les interstices des trompes de Fallope, la lamina propria de l'iléon, les cellules alvéolaires des poumons, les lymphocytes T des ganglions lymphatiques, la myéline des nerfs périphériques, la membrane vitreuse de la rétine/choroïde, la substance blanche de la moelle épinière, la zone des lymphocytes T de la rate, l'estomac, les fibres des muscles striés, les lymphocytes T du thymus dans la medulla et le cortex et la zone des lymphocytes T des amygdales.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr **DARZALEX**[®]

daratumumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **Darzalex** et chaque fois que vous recevez une perfusion. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Darzalex** sont disponibles.

Votre cancer peut être traité par Darzalex en association avec d'autres médicaments. Lisez les feuillets des autres médicaments ainsi que celui-ci. Cela vous aidera à comprendre les informations relatives à ces médicaments.

Pourquoi utilise-t-on Darzalex?

Darzalex est utilisé chez les adultes, âgés de 18 ans ou plus, pour traiter un type de cancer appelé myélome multiple. Il s'agit d'un cancer des cellules du plasma qui sont présentes dans la moelle osseuse.

Comment Darzalex agit-il?

Darzalex contient une substance active appelée daratumumab. Le daratumumab appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Le daratumumab se fixe aux cellules du myélome et agit de plusieurs façons pour tuer les cellules cancéreuses. Il est possible que vous receviez Darzalex avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple ou que vous ayez déjà pris de tels médicaments auparavant. Darzalex agit d'une manière différente par rapport à ces autres médicaments.

Quels sont les ingrédients de Darzalex?

Ingrédient médicamenteux : daratumumab.

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 20, sorbitol, eau pour préparations injectables.

Darzalex se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Darzalex est offert sous forme de concentré qui doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium avant d'être administré par perfusion intraveineuse. Il est fourni dans des fioles. Chaque fiole de 5 mL de concentré contient 100 mg de daratumumab (concentration de 20 mg/mL). Chaque fiole de 20 mL de concentré contient 400 mg de daratumumab (concentration de 20 mg/mL).

N'utilisez pas Darzalex dans le cas suivant :

- si vous êtes allergique au daratumumab ou à tout autre ingrédient de Darzalex.

En cas de doute, parlez à votre médecin ou à un membre du personnel infirmier avant de recevoir Darzalex.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Darzalex, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez de le devenir. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Darzalex, informez-en votre médecin ou personnel infirmier immédiatement. Vous et votre médecin déciderez si les bénéfices d'un traitement par Darzalex sont supérieurs aux risques pour votre bébé. Les femmes traitées par Darzalex doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins 3 mois après le traitement. Darzalex peut nuire à l'enfant à naître;
- si vous produisez du lait maternel. Vous et votre médecin déciderez si les bienfaits de l'allaitement sont supérieurs aux risques pour votre bébé. Ce médicament pourrait passer dans le lait maternel et on ne sait pas s'il peut avoir un effet sur le bébé;
- si vous avez des problèmes respiratoires comme de l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). On vous donnera des médicaments à inhaler qui vous aideront si vous avez des problèmes respiratoires après la perfusion :
 - médicaments pour aider à maintenir l'ouverture des voies respiratoires dans vos poumons (bronchodilatateurs);
 - médicaments pour réduire l'enflure et l'irritation de vos poumons (corticostéroïdes);
- si vous avez eu un zona;
- si vous avez eu une infection à virus de l'hépatite B ou pensez avoir une hépatite B en ce moment;
- si vous avez une intolérance héréditaire au fructose. Darzalex contient du sorbitol, qui est une source de fructose. Les personnes vivant avec une intolérance héréditaire au fructose ne peuvent pas dégrader le fructose, ce qui peut provoquer des effets secondaires graves. Les patients qui ont une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas recevoir Darzalex, sauf si c'est nécessaire.

Si vous avez besoin d'une transfusion sanguine, vous devrez d'abord faire un examen sanguin pour déterminer votre compatibilité avec le sang du donneur. Darzalex peut influencer sur les résultats de cet examen sanguin. Informez la personne qui effectue le test que vous recevez Darzalex.

Autres mises en garde

Réactions liées à la perfusion

Avant et après chaque perfusion de Darzalex, on vous administrera des médicaments qui aident à réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Ces réactions peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les 3 jours suivant la perfusion. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire à la première perfusion. Certaines réactions allergiques graves et autres réactions sévères liées à la perfusion ont entraîné le décès.

Informez votre médecin ou un membre du personnel infirmier immédiatement si vous avez l'un des symptômes d'une réaction liée à la perfusion. Ces symptômes comprennent :

- frissons
- mal de gorge/serrement dans la gorge
- fièvre
- toux
- sensation d'être malade
- nez qui pique, qui coule ou qui est bouché
- sensation d'essoufflement ou autres problèmes respiratoires, y compris respiration sifflante
- augmentation de la tension artérielle
- étourdissements ou sensation de tête légère
- maux de tête
- éruption cutanée ou urticaire
- nausées
- vomissements
- démangeaisons

Vous pourriez avoir une réaction allergique grave, même si ces réactions surviennent rarement. Si l'un des symptômes de réaction allergique grave ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier. Ces symptômes comprennent :

- enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge
- difficulté à avaler ou à respirer
- éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire)
- douleur dans la poitrine
- douleur oculaire (touchant l'œil)
- vision trouble

Si vous avez une réaction liée à la perfusion, vous pourriez avoir besoin d'autres médicaments, ou il pourrait être nécessaire de ralentir ou d'arrêter la perfusion. Lorsque ces réactions disparaissent ou s'atténuent, la perfusion peut être reprise. Votre médecin pourrait décider de ne pas utiliser Darzalex si vous avez une réaction grave liée à la perfusion.

Infections

Darzalex peut augmenter la fréquence des infections. Ces infections pourraient être graves, mettre la vie en danger ou être potentiellement fatales. Si vous venez à présenter de la fièvre,

une grande fatigue, une toux ou des symptômes rappelant ceux de la grippe, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Virus de l'hépatite B

Informez votre médecin si vous avez eu une infection à virus de l'hépatite B ou pensez avoir une hépatite B en ce moment puisque Darzalex peut réactiver le virus de l'hépatite B. Votre médecin surveillera l'apparition de tout signe de cette infection avant, pendant, ainsi que quelque temps après le traitement par Darzalex. Informez votre médecin immédiatement si votre fatigue s'aggrave ou si vous constatez un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux.

Changements des résultats des examens sanguins

Darzalex peut influencer sur les résultats des examens sanguins de compatibilité. Cette interférence peut persister jusqu'à 6 mois après votre dernière dose de Darzalex. Votre professionnel de la santé devra effectuer les examens sanguins de compatibilité avant de commencer votre traitement par Darzalex. Avant de recevoir des transfusions sanguines, dites à tous vos professionnels de la santé que vous suivez un traitement par Darzalex.

Diminution du nombre de cellules sanguines

Darzalex peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections) et du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler). Si vous venez à présenter de la fièvre ou avez des signes de bleus ou de saignements, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Grossesse

On pense que le lénalidomide et la thalidomide peuvent avoir un effet nocif sur un bébé à naître. Quand Darzalex est administré en association avec le lénalidomide ou la thalidomide, vous devez aussi lire les renseignements destinés au patient relatifs à ce produit (lénalidomide ou thalidomide). Si vous êtes traité par lénalidomide ou thalidomide, vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse conçu pour ce produit. Le bortézomib et le carfilzomib peuvent avoir un effet nocif sur un bébé à naître. Quand Darzalex est administré en association avec le bortézomib ou le carfilzomib, vous devez aussi lire les renseignements destinés au patient sur ces médicaments.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les interactions entre Darzalex et d'autres médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits ou médicaments alternatifs n'ont pas été établies.

Comment utiliser Darzalex?

- Darzalex vous sera administré par un médecin ou un membre du personnel infirmier ayant un accès immédiat à un équipement d'urgence et un soutien médical approprié pour prendre en charge les réactions liées à la perfusion qui pourraient survenir (voir **Autres mises en garde**).
- Il sera administré par goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant plusieurs heures.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera votre dose de Darzalex. Elle dépendra de votre poids corporel.

La dose initiale habituelle de Darzalex est de 16 mg par kilogramme de poids corporel. Darzalex peut être administré seul ou avec d'autres médicaments qui servent à traiter le myélome multiple (c'est-à-dire le bortézomib, le lénalidomide, la thalidomide, le carfilzomib, la dexaméthasone, le melphalan ou la prednisone).

Lorsqu'il est administré seul ou avec certains médicaments (bortézomib, carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone, melphalan ou prednisone), Darzalex est donné selon le calendrier suivant :

- une fois par semaine pendant les 6, 8 ou 9 premières semaines;
- puis une fois toutes les 2 ou 3 semaines pendant 15, 16 ou jusqu'à 48 semaines;
- puis une fois toutes les 4 semaines, tant que votre état ne s'aggrave pas.

Lorsqu'il est administré dans le cadre d'un traitement d'induction et de consolidation en association avec la thalidomide, Darzalex est donné selon le calendrier suivant :

- une fois par semaine pendant les 8 premières semaines;
- puis une fois toutes les 2 semaines pendant 8 semaines;
- arrêt pour la chimiothérapie et l'autogreffe de cellules souches;
- puis une fois toutes les 2 semaines pendant 8 semaines.

Selon les autres médicaments administrés en même temps que Darzalex, votre médecin pourra changer l'intervalle entre les doses, ainsi que le nombre de traitements à recevoir.

La première semaine, votre médecin pourrait décider de vous administrer la dose de Darzalex de manière fractionnée sur deux jours consécutifs.

Autres médicaments administrés pendant votre traitement par Darzalex :

Avant chaque perfusion de Darzalex, on vous administrera d'autres médicaments qui aident à réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Ces médicaments peuvent comprendre :

- médicaments pour traiter une réaction allergique (antihistaminiques);
- médicaments pour traiter une inflammation (corticostéroïdes);
- médicaments contre la fièvre (comme l'acétaminophène).

Après chaque perfusion de Darzalex, on vous administrera d'autres médicaments (comme des corticostéroïdes) pour réduire le risque de réactions après votre perfusion.

Personnes présentant des problèmes respiratoires :

Si vous avez des problèmes respiratoires, comme de l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), on vous administrera des médicaments à inhaler pour atténuer vos problèmes respiratoires :

- médicaments pour aider à maintenir l'ouverture des voies respiratoires dans vos poumons (bronchodilatateurs);
- médicaments pour réduire l'enflure et l'irritation de vos poumons (corticostéroïdes).

On pourrait vous donner des médicaments pour réduire le risque d'avoir un zona.

Surdose

Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou un membre du personnel infirmier. Dans le cas peu probable où l'on vous administrerait trop de médicament (surdose), votre médecin vous surveillera pour déceler tout effet secondaire.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Darzalex, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est très important de vous présenter à tous vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous, informez votre médecin et fixez un autre rendez-vous dès que possible.

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

Darzalex est généralement bien toléré. Toutefois, comme tous les médicaments, il peut causer des effets secondaires.

Lorsque vous recevez Darzalex, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de Darzalex (utilisé seul ou associé à d'autres médicaments) qui peuvent toucher plus de 1 personne sur 5 ($\geq 20\%$) comprennent :

- sensation de fatigue
- nausées
- diarrhée
- constipation
- toux
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- faible nombre de globules blancs (neutropénie)
- faible nombre d'un type de cellules sanguines appelées « plaquettes » (thrombopénie)
- fièvre
- enflure
- infections des voies respiratoires (comme le nez, les sinus ou la gorge)
- neuropathie périphérique sensitive (engourdissement ou picotement dans les pieds ou les mains)

- sensation de grande faiblesse
- essoufflement (y compris en raison de l'accumulation de liquide dans les poumons)

Les autres effets secondaires touchant plus de 1 personne sur 20 ($\geq 5\%$) comprennent :

- frissons
- spasmes musculaires
- maux de tête
- étourdissements
- évanouissement
- perte d'appétit
- difficulté à s'endormir
- vomissements
- maux d'estomac
- douleur dans le dos, la poitrine, les bras, les jambes, les muscles, les articulations ou les os
- douleur dans la bouche ou dans la gorge
- éruption ou démangeaison cutanée
- infection pulmonaire (comme une pneumonie ou une bronchite)
- grippe ou symptômes rappelant ceux de la grippe, congestion nasale
- sensation de picotement ou de brûlure de la peau (paresthésie)
- tremblement des mains
- altération du goût
- infection urinaire
- faible nombre de globules blancs (lymphopénie, leucopénie)
- diminution du taux de calcium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- augmentation du sucre dans le sang
- augmentation (hypertension) ou diminution (hypotension) de la tension artérielle
- anxiété ou dépression
- atteinte rénale
- perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (plus de 1 sur 10)			
Faible nombre de cellules sanguines, comme : <ul style="list-style-type: none"> • les plaquettes (thrombopénie) • les globules blancs (neutropénie) • les globules rouges (anémie) 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
(symptômes tels que fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement)			
Réactions liées à la perfusion. Les symptômes peuvent comprendre : <ul style="list-style-type: none"> • frissons • mal de gorge, toux • sensation d'être malade • nez qui pique, qui coule ou qui est bouché • sensation d'essoufflement ou autres problèmes respiratoires • augmentation de la tension artérielle 			✓
Forte fièvre		✓	
FRÉQUENT (moins de 1 sur 10, mais plus de 1 sur 100)			
Infections pulmonaires comme : <ul style="list-style-type: none"> • pneumonie • grippe • bronchite • infections des voies respiratoires inférieures (Les symptômes d'une infection pulmonaire peuvent comprendre congestion, toux, mal de gorge, courbatures, fatigue et fièvre.)		✓	
Infections comme : <ul style="list-style-type: none"> • sepsis ou choc septique (symptômes tels qu'une fièvre élevée, une accélération du rythme cardiaque ou de la respiration et une confusion) • infection urinaire (symptômes tels qu'une douleur ou brûlure en urinant, une urine sanguinolente, trouble ou malodorante) 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rythme cardiaque irrégulier ou rapide (fibrillation auriculaire)		✓	
Problèmes de saignement (symptômes tels que sang dans les selles, crachats de sang)		✓	
Diarrhée grave (symptômes tels qu'augmentation du nombre de selles, selles liquides ou sanguinolentes, douleur et/ou crampes à l'estomac)		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas dont les symptômes peuvent comprendre : douleur abdominale, fièvre, nausée, vomissements)		✓	
PEU FRÉQUENT (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1 000)			
Un type d'infection par le virus de l'herpès appelé infection par le cytomégalovirus (les symptômes peuvent comprendre : fièvre, mal de gorge, fatigue ou enflure des ganglions). Ce virus peut infecter d'autres parties du corps, comme les poumons (toux ou troubles respiratoires), les yeux (modification de la vision ou douleur oculaire) et les intestins (diarrhée ou douleur à l'estomac).		✓	
RARE (moins de 1 sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000)			
Réaction allergique grave (symptômes tels que visage, lèvres, bouche, langue ou gorge enflés, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire), douleur dans la poitrine, douleur oculaire, vision trouble)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

Darzalex sera conservé au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.

Pour en savoir plus sur Darzalex :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, veuillez communiquer avec le fabricant, Janssen Inc., à l'adresse www.janssen.com/canada.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.janssen.com/canada>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : avril 2024

Marques de commerce utilisées sous licence.