

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

PrNUBEQA®

Comprimés de darolutamide

Comprimé à 300 mg, prise orale

Antiandrogène

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

Date de l'autorisation initiale :
19 février 2020

Date de révision :
22 novembre 2023

Numéro de contrôle : 277149

© 2023, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2023

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
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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3 Enfants et adolescents.....	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	12
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1 Mode d'action	16
10.2 Pharmacodynamie.....	16

10.3 Pharmacocinétique.....	17
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	19
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	20
14.1 Études cliniques par indication.....	20
Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) (ARAMIS)	20
Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm) (ARASENS).....	26
15 MICROBIOLOGIE.....	32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NUBEQA est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)
On n'a pas étudié NUBEQA chez les patients atteints de CPRCnm chez qui le risque de développement de métastases était faible (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le profil avantages-risques chez ces patients est inconnu.
- le traitement des patients atteints de cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm), en association au docétaxel.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes provenant des études cliniques ne semblent pas indiquer qu'il y a des différences ayant une portée clinique chez les personnes âgées pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité de NUBEQA (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients traités par NUBEQA doivent aussi recevoir un analogue de la gonadolibérine (GnRH) ou avoir subi une orchectomie bilatérale.
- Les patients atteints de CPSCm doivent prendre NUBEQA en association au docétaxel. Le premier cycle de traitement par le docétaxel doit être administré dans les six semaines suivant le début du traitement par NUBEQA. Le docétaxel doit être administré toutes les trois semaines pendant au maximum six cycles. Le traitement par NUBEQA doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'effets toxiques inacceptables, même si l'administration du docétaxel est retardée, interrompue ou abandonnée avant la fin des six cycles.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de NUBEQA est de 600 mg (deux comprimés pelliculés à 300 mg) deux fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne totale de 1 200 mg. Le traitement par NUBEQA doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'effets toxiques inacceptables.

En cas de toxicité de grade 3 ou plus ou de réaction indésirable intolérable, on doit interrompre le traitement ou réduire la dose à 300 mg deux fois par jour jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent. On peut ensuite reprendre l'administration de 600 mg deux fois par jour.

On ne recommande pas d'administrer une dose de moins de 300 mg deux fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 1 200 mg (600 mg deux fois par jour).

Quand NUBEQA est utilisé en association au docétaxel, il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration qui figurent dans la monographie de produit du docétaxel.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère.

La dose de NUBEQA recommandée en présence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 300 mg deux fois par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). On n'a pas étudié l'effet de l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de NUBEQA.

Insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée.

La dose de NUBEQA recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave qui ne sont pas hémodialysés (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 15 à 29 mL/min/1,73m²) est de 300 mg deux fois par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). On a peu d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

On n'a pas étudié la pharmacocinétique de NUBEQA chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²).

4.4 Administration

À prendre par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers et pris avec des aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient saute une dose de NUBEQA, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte avant la dose suivante prévue. Il ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote spécifique de NUBEQA et les symptômes de surdosage n'ont pas été déterminés.

La plus forte dose de NUBEQA administrée au cours des études cliniques a été de 900 mg deux fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne totale de 1 800 mg. Cette dose n'a pas produit d'effets toxiques limitant la dose.

En cas de surdosage, on doit surveiller le patient de près pour détecter les signes et symptômes de réactions indésirables et amorcer un traitement symptomatique et d'appoint approprié (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentration/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé, 300 mg	croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium, hypromellose 15 cP, lactose monohydraté, macrogol 3350, povidone K 30 et stéarate de magnésium

NUBEQA (darolutamide) est un comprimé pelliculé ovale à 300 mg et de couleur blanche à blanc cassé. Il porte l'inscription « BAYER » d'un côté et le chiffre « 300 » de l'autre et est présenté dans des flacons de 120 mL contenant 120 comprimés ou dans des plaquettes alvéolées contenant 112 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Une cardiopathie ischémique, dans certains cas mortelle, est survenue chez des patients traités par NUBEQA.

Au cours d'une étude randomisée menée auprès de patients atteints de CPRCnm, une cardiopathie ischémique est survenue chez 3,2 % des patients traités par NUBEQA et 2,5 % des patients traités le placebo, et a été de grade 3 ou 4 chez respectivement 1,7 % et 0,4 % des patients.

Au cours d'une étude randomisée menée auprès de patients atteints de CPSCm, une cardiopathie ischémique est survenue chez 2,9 % des patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel et 2,0 % des patients traités par l'association placebo-docétaxel, et a été de grade 3 ou 4 chez respectivement 1,3 % et 1,1 % des patients. Il y a eu des événements ischémiques mortels seulement chez les patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel (0,3 % des patients).

Il faut être à l'affût des signes et symptômes de cardiopathie ischémique chez les patients et optimiser la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des graves cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, dont des cas satisfaisant à la règle de Hy, associées à des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et/ou d'aspartate aminotransférase (AST) de 5 et 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou plus, dont

des élévations concomitantes de la bilirubine d'au moins 2 fois la LSN, ont été signalés chez les patients traités par NUBEQA. Le délai de survenue était de 1 à 12 mois suivant le début du traitement par NUBEQA. Les anomalies des tests hépatiques disparaissaient après l'arrêt du traitement. Il faut surveiller comme d'habitude les transaminases sériques et la bilirubine. Abandonner le traitement par NUBEQA en permanence si des anomalies des tests hépatiques évoquent des lésions hépatiques idiosyncrasiques d'origine médicamenteuse.

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut surveiller comme d'habitude les paramètres biochimiques ou cliniques. Les mesures suivantes sont recommandées chez les patients traités par NUBEQA.

- Il faut être à l'affût des signes et symptômes de cardiopathie ischémique chez les patients.
- Il faut surveiller les transaminases sériques et la bilirubine en cas de nécessité clinique.

En plus du dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS), il faut effectuer un examen radiographique pour surveiller la progression de la maladie. Au cours de l'étude ARAMIS sur le CPRCnm, on a signalé une progression radiographique (métastases à distance) chez 141 patients traités par NUBEQA sur 246 dont le taux d'APS n'avait pas augmenté. Au cours de l'étude ARASENS sur le CPSCm, on a signalé une progression radiographique chez 100 patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel sur 225 dont le taux d'APS n'avait pas augmenté.

Système nerveux

Des crises d'épilepsie sont survenues chez des patients recevant NUBEQA. Les patients qui avaient des antécédents de crises d'épilepsie pouvaient être inscrits aux essais cliniques, mais toutes les crises d'épilepsie chez les patients traités par NUBEQA sont survenues en l'absence d'antécédents de telles crises. Au cours des essais cliniques, aucun des patients n'a abandonné le traitement en permanence en raison de crises d'épilepsie.

Au cours d'une étude randomisée menée auprès de patients atteints de CPRCnm, des crises d'épilepsie (grade 1 ou 2) sont survenues chez 0,2 % des patients recevant NUBEQA ou le placebo. Une crise d'épilepsie est survenue 261 et 456 jours après l'instauration du traitement par NUBEQA.

Au cours d'une étude randomisée menée auprès de patients atteints de CPSCm, des crises d'épilepsie sont survenues chez 0,6 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel, dont un événement de grade 3, et 0,2 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Une crise d'épilepsie est survenue 38 et 340 jours après l'instauration du traitement par NUBEQA.

Il faut envisager d'interrompre le traitement par NUBEQA chez les patients qui présentent une crise d'épilepsie pendant le traitement.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Risque tératogène

En raison de son mécanisme d'action, le darolutamide peut porter atteinte au fœtus en développement ou entraîner un avortement spontané. Si le patient a des rapports sexuels avec une femme enceinte, il doit utiliser un condom pendant le traitement par NUBEQA et les trois mois suivant la fin du traitement.

Si le patient a des rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, il doit utiliser une méthode de contraception très efficace (ayant un taux d'échec de moins de 1 % par année) pendant le traitement par NUBEQA et les trois mois suivant la fin du traitement.

Fertilité

Selon les études sur les animaux, NUBEQA peut altérer la fertilité des hommes en âge de procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les hommes ne doivent pas donner de sperme pendant le traitement et au moins trois mois après la prise de la dernière dose de NUBEQA.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

NUBEQA n'est pas indiqué chez les femmes. On n'a pas de données sur l'utilisation de NUBEQA chez des femmes enceintes. Il n'y a pas eu d'études de la toxicologie embryo-fœtale chez les animaux, mais, selon son mécanisme d'action, NUBEQA peut avoir des effets embryo-fœtaux néfastes ou entraîner un avortement spontané. NUBEQA ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui sont ou pourraient devenir enceintes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

NUBEQA n'est pas indiqué chez les femmes. Il n'y a pas de données sur la présence de NUBEQA ou de ses métabolites dans le lait maternel, ni sur ses effets sur les enfants nourris au sein ou sur la production de lait. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, NUBEQA ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants et adolescents

Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Les données probantes provenant des études cliniques ne semblent pas indiquer qu'il y a des différences ayant une portée clinique chez les personnes âgées pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité de NUBEQA.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a évalué l'innocuité de NUBEQA au cours de deux études cliniques multicentriques, à double insu, contrôlées par placebo et randomisées, soit l'étude ARAMIS, menée auprès de 1 509 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm), et l'étude ARASENS, menée auprès de 1 306 patients atteints de cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

La fatigue a été l'effet indésirable le plus souvent observé ($\geq 10\%$) chez les patients traités par NUBEQA.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 25 % des patients recevant NUBEQA et 20 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 1 % des patients recevant NUBEQA ont été la rétention urinaire, la pneumonie et l'hématurie.

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 3,9 % des patients recevant NUBEQA et 3,2 % des patients recevant le placebo. Chez les patients recevant NUBEQA, ces effets ont été le décès (0,4 %), l'insuffisance cardiaque (0,3 %), l'arrêt cardiaque (0,2 %), la détérioration générale de la santé physique (0,2 %) et l'embolie pulmonaire (0,2 %).

Les effets indésirables ont entraîné un abandon permanent du traitement chez 8,9 % des patients traités par NUBEQA comparativement à 8,7 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent exigé l'abandon permanent du traitement par NUBEQA ont été l'insuffisance cardiaque (0,4 %) et le décès (0,4 %).

Il y a eu des effets indésirables entraînant l'interruption du traitement chez 12,5 % des patients traités par NUBEQA et 8,8 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'interruption du traitement par NUBEQA ont été l'hypertension (0,6 %), la diarrhée (0,5 %) et la pneumonie (0,5 %).

Il y a eu des effets indésirables entraînant une réduction de la dose chez 4,8 % des patients traités par NUBEQA et 1,6 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose de NUBEQA ont été la fatigue (0,7 %), l'hypertension (0,3 %) et les nausées (0,3 %).

Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm)

Les effets indésirables les plus souvent observés (≥ 20 %) chez les patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel ont été l'alopécie (40,5 %), la fatigue (33,1 %), l'anémie (27,8 %), l'arthralgie (27,3 %), l'œdème périphérique (26,5 %), la baisse du nombre de neutrophiles (26,1 %), la diarrhée (25,6 %), la baisse du nombre de globules blancs (23,8 %) et la constipation (22,5 %); l'incidence de ces effets indésirables a été semblable dans le groupe recevant l'association placebo-docétaxel.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 44,8 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 42,3 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 2 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel ont été la neutropénie fébrile (6,1 %), la baisse du nombre de neutrophiles (2,8 %) et la pneumonie (2,5 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,1 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 4,0 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Dans le groupe recevant l'association NUBEQA-docétaxel (≥ 2 décès), 0,8 % des patients sont morts de la COVID-19/pneumonie à COVID-19, 0,3 % des patients sont morts d'un infarctus du myocarde et 0,3 % des patients sont morts subitement.

Les effets indésirables ont entraîné l'abandon permanent du traitement à l'étude chez 13,5 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 10,6 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Les effets indésirables ayant le plus souvent exigé l'abandon permanent du traitement par l'association NUBEQA-docétaxel ont été le rash (1,1 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) (0,9 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) (0,8 %).

Il y a eu des effets indésirables entraînant l'interruption du traitement à l'étude chez 22,9 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 15,7 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'interruption du traitement par l'association NUBEQA-docétaxel ont été l'augmentation de l'ALT (3,2 %), l'augmentation de l'AST (3,1 %) et la neutropénie fébrile (2,1 %).

Il y a eu des effets indésirables entraînant une réduction de la dose du médicament à l'étude chez 8,7 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 4,3 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné

une réduction de la dose de l'association NUBEQA-docétaxel ont été l'augmentation de l'ALT (2,8 %) et l'augmentation de l'AST (2,5 %).

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.

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) (ARAMIS)

L'étude clinique ARAMIS, étude multicentrique de phase III randomisée (2:1), à double insu et contrôlée par placebo, a été menée auprès de patients atteints de CPRCnm. Au cours de cette étude, les patients ont reçu NUBEQA à raison de 600 mg deux fois par jour ou un placebo. Tous les sujets de l'étude ARAMIS recevaient un analogue de la gonadolibérine (GnRH) ou avaient subi une orchectomie bilatérale. Les patients présentant une hypertension non maîtrisée, ayant récemment (au cours des six derniers mois) présenté un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, une angine de poitrine grave/instable ou une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) ou subi un pontage artériel coronarien/périphérique ne pouvaient participer à l'étude. Au moment de l'analyse primaire, le traitement se poursuivait chez 64,4 % des patients traités par NUBEQA et 36,1 % des patients du groupe placebo. La durée médiane d'exposition au moment de l'analyse primaire était de 14,8 mois (fourchette de 0,0 à 44,3 mois) chez les patients traités par NUBEQA et 11,0 mois (fourchette de 0,1 à 40,5 mois) chez les patients du groupe placebo.

Le [Tableau 2](#) donne l'incidence des effets indésirables du médicament signalés chez les sujets de l'étude ARAMIS traités par NUBEQA dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée avec le placebo.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables du médicament signalés chez les sujets de l'étude ARAMIS traités par NUBEQA dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée avec le placebo

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié Version 21.0 de MedDRA	NUBEQA (n = 954)		Placebo (n = 554)	
	Grade		Grade	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles généraux et du point d'administration				
Fatigue ^a	151 (16 %)	6 (0,6 %)	63 (11 %)	6 (1 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur des membres	55 (6 %)	0	18 (3 %)	1 (0,2 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash ^b	28 (3 %)	1 (0,1 %)	5 (0,9 %)	0

a Comprend l'asthénie, la fatigue, les malaises et la léthargie

b Comprend le rash, le rash maculaire, le rash maculo-papulaire, le rash papulaire, le rash pustulaire, l'érythème et la dermatite

Au moment de l'analyse finale, la durée médiane du traitement était de 25,8 mois (fourchette de 0,0 à 58,9 mois) chez les patients traités par NUBEQA et 11,6 mois (fourchette de 0,1 à 45,1 mois) chez les patients du groupe placebo. Le profil d'innocuité de NUBEQA est demeuré conforme à celui présenté dans l'analyse primaire.

Appareil cardiovasculaire

Il y a eu une insuffisance cardiaque chez 1,9 % des patients traités par NUBEQA et 0,9 % des patients recevant le placebo. L'insuffisance cardiaque n'a été de grade 3 ou 4 que dans le groupe traité par NUBEQA, chez 0,5 % des patients.

Fractures

L'analyse finale des données de l'étude ARAMIS a révélé que pendant la période de traitement à double insu, il y avait eu des fractures chez 5,5 % des patients traités par NUBEQA et 3,6 % des patients du groupe placebo. Des réactions de grade 3 ou 4 sont survenues chez 1,0 % des patients traités par NUBEQA et 0,9 % des patients du groupe placebo. Pendant la période combinée de traitement à double insu et de traitement ouvert par NUBEQA, il y a eu des fractures chez 8,3 % des patients et des réactions de grade 3 ou 4 chez 1,4 % des patients. Il n'y a pas eu de réactions de grade 4 à type de fracture osseuse chez les patients traités par NUBEQA.

Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm) (ARASENS)

L'étude clinique ARASENS, étude multicentrique de phase III randomisée (1:1), à double insu et contrôlée par placebo, a été menée auprès de patients atteints de CPSCm. Au cours de cette étude, les patients ont reçu NUBEQA à raison de 600 mg ou un placebo deux fois par jour en association à 75 mg/m² de docétaxel tous les 21 jours pendant six cycles. Tous les patients recevaient un analogue de la gonadolibérine (GnRH) ou avaient subi une orchectomie bilatérale. La durée médiane d'exposition a été de 41,0 mois (fourchette de 0,13 à 56,5 mois) chez les patients traités par NUBEQA et 16,7 mois (fourchette de 0,26 à 55,8 mois) chez les patients du groupe placebo.

Le [Tableau 3](#) donne l'incidence des effets indésirables du médicament signalés chez au moins 10 % des sujets de l'étude ARASENS recevant l'association NUBEQA-docétaxel et dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée chez les sujets recevant l'association placebo-docétaxel.

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables du médicament signalés chez au moins 10 % des sujets de l'étude ARASENS recevant l'association NUBEQA-docétaxel et dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée avec l'association placebo-docétaxel^a

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié Version 24.1 de MedDRA	NUBEQA-docétaxel (n = 652)		Placebo-docétaxel (n = 650)	
	Grade		Grade	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation ^b	147 (23 %)	2 (0,3 %)	130 (20 %)	2 (0,3 %)
Investigations				
Prise de poids	116 (18 %)	14 (2 %)	102 (16 %)	8 (1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Réduction de l'appétit ^b	121 (19 %)	1 (0,2 %)	85 (13 %)	4 (0,6 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur des membres ^b	98 (15 %)	2 (0,3 %)	78 (12 %)	2 (0,3 %)
Troubles vasculaires				
Hémorragie ^c	115 (18 %)	9 (1 %)	85 (13 %)	9 (1 %)
Hypertension ^d	90 (14 %)	43 (7 %)	61 (9 %)	24 (4 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash ^{b,e}	125 (19 %)	12 (2 %)	98 (15 %)	1 (0,2 %)

a Les effets indésirables du médicament présentés ici pourraient ne pas être attribuables à NUBEQA seulement, d'autres produits médicinaux associés à NUBEQA pouvant y avoir contribué,

b L'incidence a été maximale au cours des six premiers mois de traitement.

c Comprend l'hématurie, l'épistaxis, l'hémorragie anale, l'hémorragie hémorroïdaire, l'hémorragie rectale, l'hémorragie digestive haute, l'hémoptyisie, l'hémorragie des voies urinaires, l'AVC hémorragique, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, l'hémorragie digestive basse, la cystite hémorragique, l'hémorragie digestive, l'hémorragie sous-cutanée, l'hémorragie intra-abdominale, l'hémorragie du lit unguéal et l'hémorragie sous-durale.

d Comprend l'hypertension, l'augmentation de la tension artérielle, la crise hypertensive et l'urgence hypertensive.

e Comprend le rash, le rash maculopapulaire, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, l'eczéma, la dermatite, l'exfoliation cutanée, la dermatite acnéiforme, l'éruption médicamenteuse, le rash prurigineux, le rash érythémateux, l'érythème polymorphe, le rash maculaire, la dermatite exfoliative généralisée, le rash pénien, l'eczéma dyshidrotique, le rash papulaire, la dermatite bulleuse, le rash folliculaire, le rash pustulaire, le rash vésiculaire et l'éruption cutanée toxique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables ci-dessous font partie des effets cliniquement significatifs peu fréquents signalés par les patients recevant NUBEQA, mais qui étaient plus fréquents que ceux signalés par les patients recevant le placebo au cours de l'étude ARASENS.

Troubles cardiaques : cardiopathie ischémique (3,2 %)

Troubles hépatobiliaires : lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (0,3 %)

Troubles du système nerveux : crises d'épilepsie (0,6 %)

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

Le [Tableau 4](#) présente les anomalies des analyses de laboratoire liées au traitement par NUBEQA et signalées plus souvent chez les patients traités par NUBEQA que chez ceux du groupe placebo au cours de l'étude ARAMIS.

Tableau 4 : Anomalies des analyses de laboratoire chez les patients traités par NUBEQA dont l'incidence a été plus élevée que dans le groupe placebo (différence entre les groupes > 5 %) au cours de l'étude ARAMIS (CPRCnm)

Paramètre de laboratoire	NUBEQA (N = 954) ^a		Placebo (N = 554) ^a	
	Tous les grades ^b (%)	Grade 3 ou 4 ^b (%)	Tous les grades ^b (%)	Grade 3 ou 4 ^b (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Baisse du nombre de neutrophiles	20	4	9	0,5
Troubles hépatobiliaires				
Augmentation de la bilirubine	16	0,1	7	0
Augmentation de l'AST	23	0,5	14	0,2

- a Le dénominateur utilisé pour le calcul du taux a varié en fonction du nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le début du traitement.
- b Échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4.03. Le grade a été déterminé uniquement à partir des résultats des analyses de laboratoire (pas d'évaluations cliniques). La seule anomalie de grade 4 a été la baisse du nombre de neutrophiles.

Le [Tableau 5](#) présente les anomalies des analyses de laboratoire liées au traitement par l'association NUBEQA-docétaxel et signalées plus souvent chez les patients traités par cette association que chez ceux traités par l'association placebo-docétaxel au cours de l'étude ARASENS.

Tableau 5 : Anomalies des analyses de laboratoire survenues chez au moins 30 % des patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel et plus souvent chez eux que dans le groupe traité par l'association placebo-docétaxel au cours de l'étude ARASENS^a (CPSCm)

Paramètre de laboratoire	NUBEQA- docétaxel (N = 652) ^b		Placebo-docétaxel (N = 650) ^b	
	Tous les grades ^c (%)	Grade 3 ou 4 ^c (%)	Tous les grades ^c (%)	Grade 3 ou 4 ^c (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie	96	6	94	7
Investigations				
Baisse du nombre de globules blancs	56	27	52	26
Baisse du nombre de neutrophiles	51	34	46	31
Augmentation de l'ALT	42	4	38	3
Augmentation de l'AST	44	4	39	2

Paramètre de laboratoire	NUBEQA-docétaxel (N = 652) ^b		Placebo-docétaxel (N = 650) ^b	
	Tous les grades ^c (%)	Grade 3 ou 4 ^c (%)	Tous les grades ^c (%)	Grade 3 ou 4 ^c (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	75	9	71	12
Hypocalcémie	35	3	31	2

a Les anomalies des analyses de laboratoire présentées ici pourraient ne pas être attribuables à NUBEQA seulement, d'autres produits médicinaux associés à NUBEQA pouvant y avoir contribué.

b Toutes les analyses de laboratoire n'ont pas nécessairement été effectuées chez le même nombre de patients. L'incidence de chaque anomalie des analyses de laboratoire a été calculée en conséquence.

c Échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03. Le grade a été déterminé uniquement à partir des résultats des analyses de laboratoire (pas d'évaluations cliniques).

L'augmentation de la bilirubinémie a été une des anomalies des résultats des examens de laboratoire ayant une portée clinique observées chez moins de 30 % des patients, soit chez 20 % (tous les grades) et 0,5 % (grade 3 ou 4) des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 10 % (tous les grades) et 0,3 % (grade 3 ou 4) des patients recevant l'association placebo-docétaxel.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le darolutamide est surtout métabolisé par le CYP3A4, lequel peut être induit ou inhibé par les médicaments concomitants. Le darolutamide est en outre un substrat de la glycoprotéine P (gp-P) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). L'utilisation concomitante du darolutamide avec un médicament qui est à la fois un inducteur de la gp-P et un puissant inducteur du CYP3A4 peut réduire l'exposition au darolutamide. L'utilisation concomitante du darolutamide avec un médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et de la BCRP et un puissant inhibiteur du CYP3A4 peut accroître l'exposition au darolutamide.

Le darolutamide est aussi un inhibiteur de la BCRP, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, ainsi que de la gp-P in vitro. L'administration concomitante du darolutamide avec un substrat de la BCRP peut entraîner une augmentation significative de l'exposition au substrat de la BCRP. L'administration concomitante du darolutamide avec des substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 pourrait accroître l'exposition aux substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. L'administration concomitante de darolutamide avec un substrat de la gp-P (p. ex. l'évétaxilate de dabigatran) ne produit pas d'interaction médicament-médicament ayant une portée clinique. Cela indique que NUBEQA peut être administré avec un substrat de la gp-P.

Le darolutamide est un faible inducteur du CYP3A4. L'administration concomitante de darolutamide avec un substrat du CYP3A4 ne produit pas d'interaction médicament-médicament ayant une portée clinique.

Selon les données obtenues in vitro, l'administration de darolutamide pourrait inhiber les protéines OAT3, MATE1, MATE2K et la protéine intestinale MRP2. Le darolutamide n'inhibe pas les transporteurs BSEP, OAT1, OCTs, OATP2B1 et NTCP aux concentrations utilisées en clinique.

L'association du darolutamide au docétaxel n'a pas produit de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique du docétaxel ou du darolutamide chez les patients atteints de CPSCm.

9.4 Interactions médicament-médicament

On a dressé la liste ci-dessous à partir des études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet des inducteurs du CYP3A4 et de la gp-P sur le darolutamide			
Rifampicine (600 mg)	EC	Réduction de 72 % de l'ASC Réduction de 52 % de la C _{max}	Éviter l'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 et de la gp-P pendant le traitement par NUBEQA, sauf s'il n'y a pas d'autre traitement possible.
Effet des inhibiteurs du CYP3A4, de la gp-P et de la PRCS sur le darolutamide			
Itraconazole (200 mg 2 fois par jour le 1 ^{er} jour et 1 fois par jour pendant les 7 jours suivants)	EC	Augmentation de 70 % de l'ASC Augmentation de 40 % de la C _{max}	Envisager l'utilisation d'autres médicaments qui ne sont pas de puissants inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 et/ou de la gp-P. Quand il n'y a pas de médicament de rechange satisfaisant, il faut surveiller le patient de près pour détecter les effets indésirables liés au darolutamide.
Effet du darolutamide sur les substrats de la PRCS, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3			
Rosuvastatine (5 mg)	EC	Augmentation de 500 % de l'ASC Augmentation de 500 % de la C _{max}	Substrats de la BCRP : Éviter l'administration concomitante s'il est cliniquement possible de le faire. Si l'administration concomitante de NUBEQA est nécessaire, suivre les recommandations et conseils en matière de surveillance qui figurent dans la monographie de produit du substrat de la BCRP. Substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 : L'utilisation concomitante de NUBEQA peut accroître l'exposition plasmatique; il faut donc suivre les recommandations et conseils en matière de surveillance qui figurent dans la monographie de produit des substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.
Effet du darolutamide sur les substrats du CYP3A4			
Midazolam (1 mg)	EC	Réduction de 29 % de l'ASC Réduction de 32 % de la C _{max}	NUBEQA peut être administré avec un substrat du CYP3A4.

Légende : EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de deux comprimés de darolutamide à 300 mg avec un repas riche en graisses et en calories a augmenté l'ASC_t de 250 % et la C_{max} de 200 % par rapport à l'administration de deux comprimés de darolutamide à 300 mg à jeun.

L'administration de deux comprimés de darolutamide à 300 mg avec un repas pauvre en graisses et en calories a augmenté l'ASC_t de 250 % et la C_{max} de 280 % par rapport à l'administration de deux comprimés de darolutamide à 300 mg à jeun.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On ne doit pas utiliser le millepertuis commun pendant le traitement par NUBEQA, sauf s'il n'y a pas d'autre traitement possible.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas déterminé si NUBEQA avait des effets sur les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le darolutamide est un inhibiteur non stéroïdien des récepteurs aux androgènes (RA) à prendre par voie orale dont la structure pyrazole à substitution polaire flexible se lie avec une grande affinité directement au domaine de liaison du ligand du récepteur pour conserver une forte activité inhibitrice sur les RA.

Le darolutamide inhibe de façon compétitive la liaison aux androgènes, la translocation nucléaire des RA et la transcription médiée par les RA.

Le darolutamide a inhibé la prolifération des cellules du cancer de la prostate, et donc la croissance de la tumeur, dans des modèles animaux de xénogreffe de cancer de la prostate.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours de l'étude ARAMIS, pendant la période de traitement à double insu, le taux confirmé de réponse de l'antigène prostatique spécifique (APS) (définie comme une réduction d'au moins 50 % par rapport au départ) a été de 84,0 %. La réduction médiane du taux d'APS après 16 semaines par rapport au départ a été de 87,4 % dans le groupe traité par le darolutamide.

Au cours de l'étude ARASENS, le taux de réponse de l'APS (définie comme une réduction d'au moins 50 % par rapport au départ) chez les patients recevant l'association darolutamide-docétaxel a été de 89,6 % 12 mois après la randomisation.

Électrophysiologie cardiaque

On a évalué l'effet du darolutamide (600 mg deux fois par jour) sur l'intervalle QTc dans un sous-groupe de 500 patients de l'étude ARAMIS. On n'a pas observé d'allongement moyen important (soit de plus de 20 ms.) de l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 : Moyenne géométrique (CV [%]) des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre au cours de l'étude 17712 selon le modèle choisi de pharmacocinétique populationnelle, phase III (étude 18651)

	Darolutamide (n = 388)	Kéto-darolutamide (n = 388)
C_{max} , µg/mL	4 786 (30,9)	8 475 (35,4)
t_{max} , h	3,64 (4,4)	2,06 (3,3)
$ASC_{(0-12)}$, µg·h/mL	52 817 (33,9)	87 640 (42,1)
$t_{1/2}$ effective, h	19,6 (29,7)	20,0 (37,9)

Abréviations : $ASC_{(0-12)}$ = aire sous la courbe de la concentration plasmatique, du temps 0 à 12 heures; C_{max} = concentration plasmatique maximale; CV = coefficient de variation; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; t_{max} = temps d'atteinte de la concentration maximale

Absorption

Une concentration plasmatique maximale de darolutamide de 4,79 mg/L (coefficient de variation de 30,9 %) est en général atteinte environ quatre heures après l'administration par voie orale de 600 mg (deux comprimés à 300 mg). L'état d'équilibre est atteint après deux à cinq jours de prise biquotidienne par voie orale avec des aliments, le taux d'accumulation étant de 2,9.

La biodisponibilité absolue après l'administration par voie orale à jeun d'un comprimé NUBEQA à 300 mg de darolutamide est d'environ 30 %. La biodisponibilité du darolutamide est de 2,0 à 2,5 fois plus grande quand le comprimé est administré avec des aliments. On a observé une augmentation semblable de l'exposition au kéto-darolutamide, principal métabolite.

Distribution

Le volume de distribution apparent du darolutamide administré par voie intraveineuse est de 119. La liaison aux protéines plasmatiques est de 92 % pour le darolutamide et 99,8 % pour le kéto-darolutamide. L'albumine sérique est la principale protéine de liaison pour le darolutamide et le kéto-darolutamide.

Il n'y a pas eu d'étude clinique sur le passage du darolutamide à travers la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, l'exposition cérébrale au darolutamide selon l' $ASC_{(0-24)}$ est très faible, étant de 4,5 % de l'exposition plasmatique après une dose unique chez le rat et d'entre 1,9 et 3,9 % de l'exposition plasmatique après l'administration répétée chez la souris. Le darolutamide traverse donc très peu la barrière hémato-encéphalique intacte chez le rat et la souris et il est très peu susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique intacte dans une mesure cliniquement pertinente chez l'humain.

Métabolisme

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg de darolutamide marqué au carbone 14 sous forme de solution buvable, le kéto-darolutamide est le seul principal métabolite, l'exposition plasmatique totale à ce métabolite étant environ deux fois plus élevée que celle au darolutamide. Ensemble, le darolutamide et le kéto-darolutamide ont représenté 87,4 % de la radioactivité du carbone 14 dans le plasma, ce qui indique que tous les autres métabolites sont de faible importance. Le darolutamide est surtout métabolisé par le métabolisme oxydatif médié principalement par le CYP3A4, ainsi que par la glucuronidation directe médiée de préférence par l'UGT1A9 et l'UGT1A1.

Élimination

La demi-vie effective du darolutamide et du kéto-darolutamide dans le plasma de patients est d'environ 20 heures. La clairance du darolutamide après l'administration par voie intraveineuse a été de 116 mL/min (39,7 %). Après l'administration d'une solution buvable radiomarquée contenant 300 mg de darolutamide, un total de 63,4 % des substances apparentées au médicament sont éliminées dans l'urine (6,7 % sous forme inchangée) et 32,4 % sont éliminées dans les fèces (environ 30 % sous forme inchangée).

Linéarité/non-linéarité

Dans la gamme de doses de 100 à 700 mg (après une dose unique et à l'état d'équilibre), l'exposition (selon la C_{max} et l' ASC_{0-12}) au darolutamide et au principal métabolite, le kéto-darolutamide, augmente de façon linéaire de façon presque proportionnelle à la dose. On n'a pas observé d'augmentation notable de l'exposition au darolutamide après l'administration de plus de 700 mg deux fois par jour.

Populations et pathologies particulières

Enfants et adolescents

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de NUBEQA chez les personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Une analyse pharmacocinétique populationnelle indique que l'exposition au darolutamide augmente avec l'âge. L' ASC_{0-12} du darolutamide est 1,6 fois plus élevée chez les patients de plus de 85 ans que chez les patients de moins de 65 ans. L'augmentation de l'exposition n'a pas été associée à une toxicité accrue.

Origine ethnique

Une analyse pharmacocinétique populationnelle indique que l' ASC_{0-12} du darolutamide est 1,4 fois plus élevée chez les Japonais. L'augmentation de l'exposition n'a pas été associée à une toxicité accrue.

Insuffisance hépatique

Au cours d'une étude de pharmacocinétique clinique, la C_{max} et l' ASC_{0-48} du darolutamide ont respectivement été 1,5 et 1,9 fois plus élevées chez les patients non cancéreux atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) que chez les volontaires en bonne santé. Il n'y a pas de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Au cours d'une étude de pharmacocinétique clinique, la C_{max} et l' ASC_{0-48} du darolutamide ont respectivement été 1,6 et 2,5 fois plus élevées chez les patients non cancéreux atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) que chez les volontaires en bonne santé.

Une analyse pharmacocinétique populationnelle indique que l'exposition (ASC) au darolutamide est 1,1, 1,3 et environ 1,5 fois plus élevée en présence d'insuffisance rénale légère, modérée et grave (TFGe de 15 à 89 mL/min/1,73 m²), respectivement, que chez les patients dont la fonction rénale est normale.

On n'a pas étudié la pharmacocinétique du darolutamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale dialysés (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le médicament à température ambiante (15 à 30 °C). Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Toujours bien refermer le flacon après l'avoir entamé. Une fois le flacon entamé, on a montré que le produit médicamenteux était stable pendant trois mois.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives de manipulation particulières pour NUBEQA.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : darolutamide

Nom chimique :

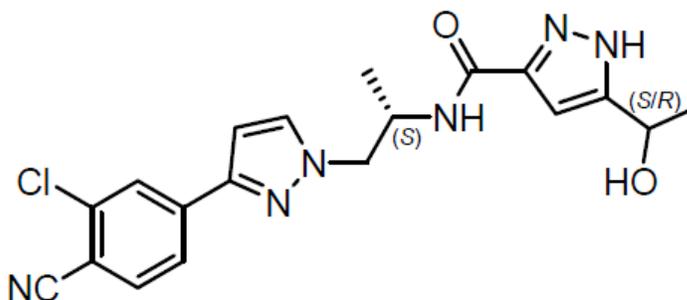
N-((2S)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

Formule et masse moléculaires :

C₁₉H₁₉Cl N₆O₂

398,85 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le darolutamide est une poudre de couleur blanche à blanc grisâtre ou blanc jaunâtre. Le darolutamide broyé est pratiquement insoluble dans l'eau. Selon la méthode décrite dans la Ph. Eur., une solution aqueuse saturée a un pH de 6,4. On a constaté que la valeur du pKa était de $11,75 \pm 0,06$. La solubilité aqueuse du darolutamide broyé est pratiquement indépendante du pH. En théorie, la valeur du pKa du darolutamide broyé est différente à un pH de moins de 2, mais les résultats des expériences de solubilité montrent qu'un pH de 1,0 à 6,8 n'a qu'un effet léger.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) (ARAMIS)

On a mené une étude de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (ARAMIS) pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de NUBEQA chez des patients atteints de CPRCnm dont le temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique (TDAPS) était de dix mois au moins (considérés comme étant à risque élevé de maladie métastatique). Au total, 1 509 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir NUBEQA par voie orale à raison de 600 mg deux fois par jour (n = 955) ou un placebo apparié (n = 554). La

randomisation a été stratifiée en fonction du TDAPS (≤ 6 mois ou > 6 mois) et de l'utilisation d'une thérapie ciblant les ostéoclastes au début de l'étude (oui ou non).

Tous les patients recevaient un traitement concomitant par un analogue de la gonadolibérine (GnRH) ou avaient subi une orchietomie bilatérale. Les patients porteurs de ganglions lymphatiques pelviens de moins de 2 cm dans l'axe court au-dessous de la bifurcation aortique pouvaient être inscrits à l'étude. Un examen radiologique central indépendant a été effectué pour déterminer si des métastases étaient présentes. Lors de ces analyses, on a déterminé rétrospectivement que 89 patients présentaient des métastases au départ.

Les groupes traités étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et caractéristiques de la maladie qui suivent (voir [Tableau 8](#)). L'âge médian des patients était de 74 ans (fourchette de 48 à 95 ans) et 9 % des patients avaient 85 ans et plus. Soixante-dix-neuf pour cent (79 %) des patients étaient blancs, 13 % étaient asiatiques et 3 % étaient noirs. Chez la majorité des patients (73 %), le score de Gleason était de sept ou plus au moment du diagnostic. Le TDAPS médian était de 4,5 mois. Neuf pour cent (9 %) des patients avaient déjà subi une orchietomie, 25 % des patients avaient déjà subi une prostatectomie et 50 % des patients avaient déjà reçu au moins une radiothérapie. Soixante-treize pour cent (73 %) des patients avaient déjà reçu un traitement antiandrogénique (bicalutamide ou flutamide). Tous les patients avaient un indice de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 (respectivement 69 et 31 % des patients) au départ.

Le traitement par NUBEQA se poursuivait jusqu'à la progression radiographique de la maladie selon une évaluation centrale à l'insu des résultats d'un examen d'imagerie classique (TDM, IRM, scintigraphie osseuse au Tc99m) ou jusqu'à ce que la toxicité soit inacceptable ou que le patient soit retiré de l'étude.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la survie sans métastase (SSM), définie comme la période entre la randomisation et la présence confirmée de métastases à distance ou le décès toutes causes confondues, selon la première des deux éventualités, dans les 33 semaines suivant la dernière scintigraphie évaluable. On parlait de développement de métastases à distance en présence de nouvelles lésions de l'os ou du tissu mou ou de ganglions lymphatiques hypertrophiés au-dessus de la bifurcation aortique. Les critères d'évaluation secondaires, évalués en ordre hiérarchique, étaient la survie globale (SG), le délai de progression de la douleur et le délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique du cancer de la prostate.

Tableau 8 : Données démographiques et caractéristiques du cancer au départ (ARAMIS)

	NUBEQA N = 955	Placebo N = 554
Âge médian (fourchette)	74,0 ans (48 à 95 ans)	74,0 ans (50 à 92 ans)
Groupe d'âge, n (%)		
< 65 ans	113 (11,8 %)	84 (15,2 %)
65 à 74 ans	373 (39,1 %)	216 (39,0 %)
75 à 84 ans	384 (40,2 %)	209 (37,7 %)
≥ 85 ans	85 (8,9 %)	45 (8,1 %)
Race, n (%)		
Blancs	760 (79,6 %)	434 (78,3 %)
Asiatiques	122 (12,8 %)	71 (12,8 %)
Noirs ou Afro-Américains	28 (2,9 %)	24 (4,3 %)

	NUBEQA N = 955	Placebo N = 554
Non précisée	36 (3,8 %)	19 (3,4 %)
Autre	9 (0,9 %)	6 (1,1 %)
Région géographique, n (%)		
Amérique du Nord	108 (11,3 %)	76 (13,7 %)
Asie-Pacifique	119 (12,5 %)	67 (12,1 %)
Reste du monde	728 (76,2 %)	411 (74,2 %)
Taux d'APS médian selon le laboratoire central : ng/mL (fourchette)	9,030 (0,31 à 858,30)	9,670 (1,46 à 885,21)
Catégories, n (%)		
≤ 10 ng/mL	508 (53,2 %)	285 (51,4 %)
> 10 à ≤ 20 ng/mL	215 (22,5 %)	122 (22,0 %)
> 20 ng/mL	232 (24,3 %)	147 (26,5 %)
TDAPS initial, n (%)		
≤ 6 mois	669 (70,1 %)	371 (67,0 %)
> 6 mois	286 (29,9 %)	183 (33,0 %)
TDAPS médian : mois (fourchette)	4,389 (0,744-10,991)	4,650 (0,662-13,194)
IP ECOG, n (%)		
0	650 (68,1 %)	391 (70,6 %)
1	305 (31,9 %)	163 (29,4 %)
Score de Gleason au moment du diagnostic (facteur 1 + facteur 2), n (%)		
Non précisé	27 (2,8 %)	17 (3,1 %)
< 7	217 (22,7 %)	142 (25,6 %)
≥ 7	711 (74,5 %)	395 (71,3 %)
Présence au départ de ganglions lymphatiques régionaux pathologiques selon une évaluation centralisée des examens d'imagerie, n (%)^{a,b}		
Non	855 (89,5 %)	488 (88,1 %)
Oui	100 (10,5 %)	66 (11,9 %)
N^{bre} médian de mois entre le diagnostic initial et le début du traitement à l'étude (fourchette)	86,15 (2,6 à 337,5)	84,23 (0,5 à 344,7)
N^{bre} de patients qui recevaient une thérapie ciblant les ostéoclastes au départ, Oui, n (%)	36 (3,8 %)	28 (5,1 %)

Abréviations : APS = antigène prostatique spécifique; TDAPS = temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique; IP ECOG = indice de performance du *Eastern Cooperative Oncology Group*

a Les ganglions lymphatiques pathologiques ont été définis selon les critères RECIST comme ayant un axe court de 15 mm ou plus selon la TDM. Le protocole permettait la présence au départ de ganglions lymphatiques ayant un axe court de moins de 2 cm au-dessous de la bifurcation aortique.

b Les valeurs initiales ont été obtenues à la visite de sélection.

La durée médiane du traitement au moment de l'analyse primaire était 14,8 mois chez les patients traités par NUBEQA, par rapport à 11,0 mois chez les patients du groupe placebo. La durée médiane du traitement au moment de l'analyse finale était de 25,8 mois (période

combinée de traitement à double insu et de traitement ouvert) chez les patients traités par NUBEQA, par rapport à 11,6 mois chez les patients du groupe placebo.

Au moment de l'analyse primaire, NUBEQA avait significativement amélioré la SSM par rapport au placebo (SSM médiane de 40,4 et 18,4 mois, respectivement; $p < 0,000001$ et rapports des risques de 0,413) (voir [Tableau 9](#) et [Figure 1](#)).

Tableau 9 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ARAMIS

Paramètre d'efficacité ^a	N ^{bre} de patients (%) ayant présenté un événement		Médiane (IC de 95 %)		Rapport des risques ^{c,d} (IC de 95 %) valeur p (bilatérale)
	NUBEQA (N = 955)	Placebo (N = 554)	NUBEQA (N = 955)	Placebo (N = 554)	
Survie sans métastase ^e	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 mois (34,3, NA)	18,4 mois (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) < 0,000001
Survie globale	148 (15,5 %)	106 ^b (19,1 %)	NA (56,1, NA)	NA ^b (46,9, NA)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Délai de progression de la douleur ^{e,f}	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 mois (33,2, 41,2)	25,4 mois (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique ^e	127 (13,3 %)	98 ^b (17,7 %)	NA (NA, NA)	NA ^b (NA, NA)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044

a Les analyses ont porté sur l'ensemble d'analyse intégral.

b Comprend 170 patients qui sont passés au traitement ouvert par NUBEQA.

c Un rapport des risques inférieur à 1 favorise NUBEQA.

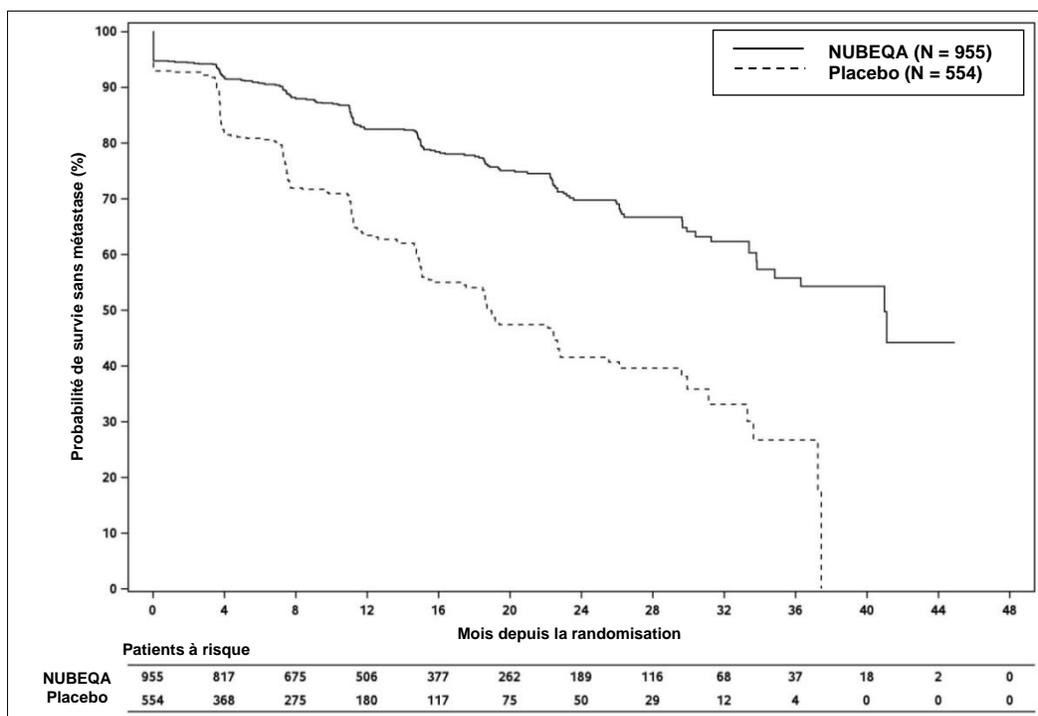
d La valeur p est fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du TDAPS (≤ 6 mois ou > 6 mois) et de l'utilisation d'une thérapie ciblant les ostéoclastes (oui ou non).

e La SSM et le délai de progression de la douleur ont été évalués au moment de l'analyse primaire et le délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique a été évalué au moment de l'analyse finale de la SG.

f Résultat selon les patients d'après l'évaluation effectuée au moyen du questionnaire PBI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*).

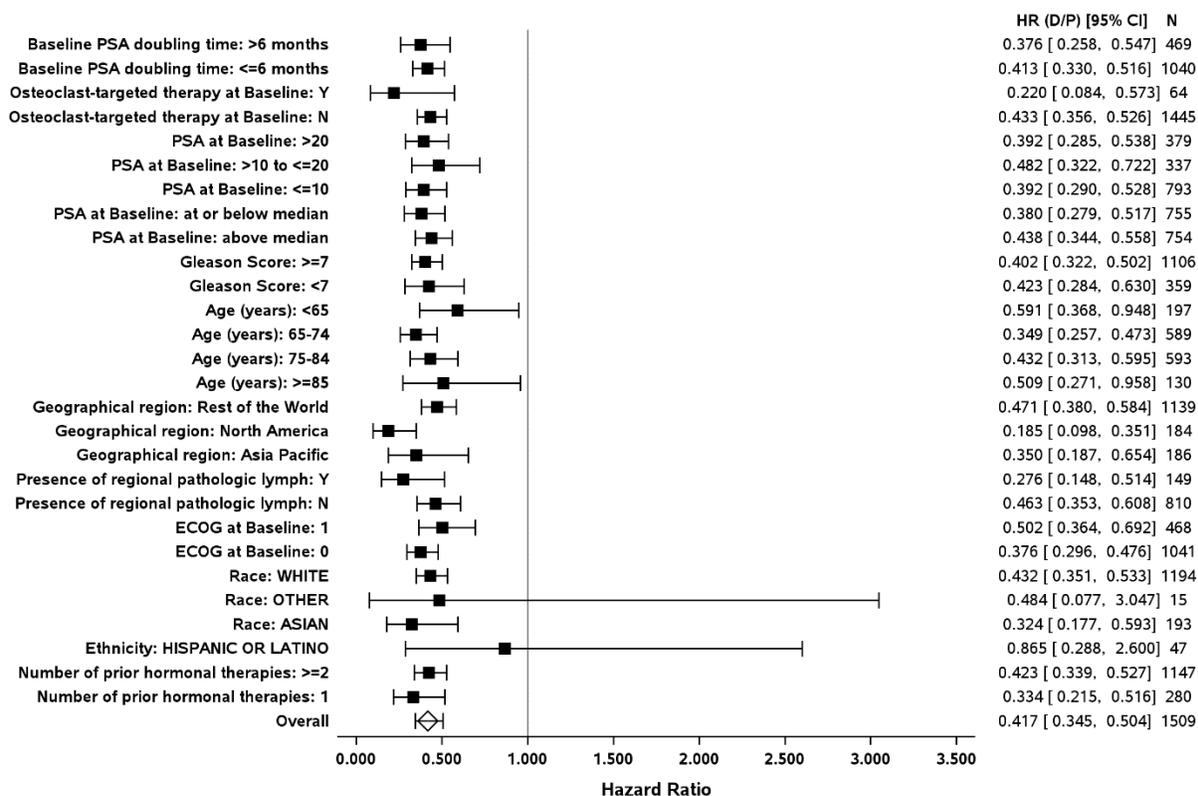
NA = non atteint

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans métastase (ARAMIS)



L'effet sur la SSM a été le même dans tous les sous-groupes de patients (voir [Figure 2](#)), indépendamment du TDAPS, de l'utilisation antérieure de médicaments ciblant l'os ou de la présence d'une maladie locorégionale. Les autres sous-groupes dans lesquels l'effet sur la SSM a été le même étaient ceux formés en fonction du taux d'APS au départ, du score de Gleason au moment du diagnostic, de l'âge, de la région géographique, de l'IP ECOG au départ, de la race et du nombre d'hormonothérapies antérieures.

Figure 2 : Graphique en forêt de l'analyse de sous-groupes : survie sans métastase (ARAMIS)



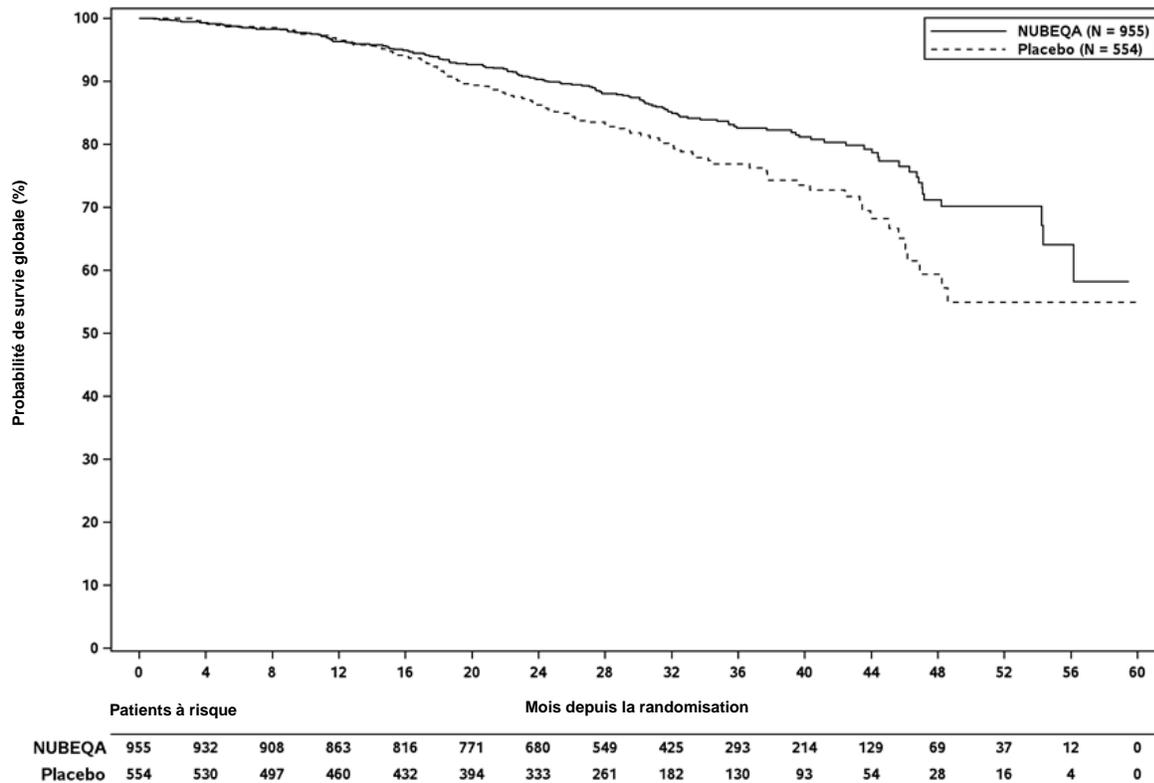
A Hazard ratio < 1 indicates superiority of Darolutamide over Placebo.
Hazard ratio and CI were obtained from univariate analysis using Cox regression (unstratified).
Subgroups which can not be displayed due to their results are missing.

L'analyse finale de la SG, axée sur les événements, a été effectuée après la survenue de 254 événements liés à la SG, 14 mois après l'analyse primaire de la SSM. Après l'analyse primaire de la SSM, on a offert à tous les patients qui recevaient le placebo à la date butoir de collecte des données de passer au traitement ouvert par NUBEQA (option de permutation) après la levée de l'insu de l'étude. Parmi les 554 patients répartis au hasard pour recevoir le placebo, 170 (31 %) sont passés au traitement par NUBEQA. L'analyse de la SG n'a pas été ajustée en fonction des effets confusionnels de la permutation.

Chez les patients qui sont passés du placebo à NUBEQA après la levée de l'insu, la durée médiane du traitement a été de 11,0 mois.

Au moment de l'analyse finale de la SG prévue par le protocole, le traitement par NUBEQA avait produit une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au placebo (RR = 0,685, p = 0,003048, médiane non atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes, voir [Tableau 9](#) et [Figure 3](#)). L'effet du traitement sur la survie globale était favorable à NUBEQA au sein de tous les sous-groupes préétablis, y compris les patients ayant un délai de dédoublement de l'APS de 6 mois et moins et de plus de 6 mois, ceux présentant ou non une atteinte ganglionnaire au départ et ceux dont l'indice de performance selon l'ECOG était de 0 ou de 1.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (ARAMIS)



Le traitement par NUBEQA a, par rapport au placebo, allongé de façon statistiquement significative le délai de progression de la douleur (délai médian de 40,3 vs 25,4 mois, RR = 0,647, p = 0,000008) et le délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique (RR = 0,579, p = 0,000044) (voir [Tableau 9](#)).

Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm) (ARASENS)

ARASENS est une étude de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 1 306 patients atteints de CPSCm. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir 600 mg de darolutamide par voie orale deux fois par jour (n = 651) ou un placebo apparié (n = 655) en association avec 75 mg/m² de docétaxel une fois toutes les trois semaines pendant six cycles. Le traitement par NUBEQA ou le placebo se poursuivait jusqu'à la progression symptomatique de la maladie, la modification du traitement antinéoplasique ou la survenue d'effets toxiques inacceptables.

Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par un analogue de la gonadolibérine (GnRH) ou avaient subi une orchectomie bilatérale. Dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel et le groupe traité par l'association placebo-docétaxel, respectivement 87,6 % et 85,5 % des patients ont reçu les six cycles de docétaxel et 1,5 % et 2,0 % des patients n'ont pas reçu de docétaxel.

La présence de métastases a été établie par un examen radiologique central indépendant. Les patients dont seuls les ganglions lymphatiques régionaux étaient atteints (M0) étaient exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'étendue de la maladie (métastases des ganglions lymphatiques non régionaux seulement [M1a], métastases osseuses avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques [M1b] ou métastases viscérales avec ou sans

métastases des ganglions lymphatiques ou avec ou sans métastases osseuses [M1c]) et du taux de phosphatase alcaline (< ou ≥ limite supérieure de la normale [LSN]) au début de l'étude.

Les groupes traités étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques de la maladie ci-dessous (voir [Tableau 10](#)). L'âge médian des patients était de 67 ans (fourchette de 41 à 89 ans) et 17 % des patients avaient 75 ans et plus. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients étaient blancs, 36 % étaient asiatiques et 4 % étaient noirs. Chez la majorité des patients (78 %), le score de Gleason était de huit ou plus au moment du diagnostic. L'IP ECOG était de 0 chez 71 % des patients et 1 chez 29 % des patients. Le CPSCm était *de novo* (soit présence de métastases au moment du diagnostic initial) chez 86 % des patients et récidivant (diagnostic initial de maladie localisée, puis récurrence métastatique) chez 13 % des patients. Au début de l'étude, la maladie était classée M1a chez 3 % des patients, M1b chez 79,5 % des patients et M1c chez 17,5 % des patients, le taux de phosphatase alcaline était < LNS chez 45 % des patients et ≥ LNS chez 55 % des patients et le taux d'APS médian était de 30,3 µg/L chez les patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel et 24,2 µg/L chez les patients traités par l'association placebo-docétaxel. Les patients qui avaient des antécédents médicaux de crises d'épilepsie pouvaient être inscrits à l'étude (quatre patients [0,6 %] dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel et deux patients [0,3 %] dans le groupe traité par l'association placebo-docétaxel).

Tableau 10 : Données démographiques et caractéristiques initiales (EAS) (ARASENS)

	NUBEQA-docétaxel N = 651	Placebo-docétaxel N = 654 ^a
Âge (années)		
Moyenne (ET)	66,7 (7,9)	67,0 (7,8)
Médiane (min., max.)	67,0 (41, 89)	67,0 (42, 86)
Groupe d'âge, n (%)		
< 65 ans	243 (37,3 %)	234 (35,8 %)
65 à 74 ans	303 (46,5 %)	306 (46,8 %)
75 à 84 ans	102 (15,7 %)	110 (16,8 %)
≥ 85 ans	3 (0,5 %)	4 (0,6 %)
Race, n (%)		
Blancs	345 (53,0 %)	333 (50,9 %)
Noirs ou Afro-Américains	26 (4,0 %)	28 (4,3 %)
Asiatiques	230 (35,3 %)	245 (37,5 %)
Autres ^b	7 (1,1 %)	2 (0,3 %)
Non précisée	43 (6,6 %)	46 (7,0 %)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latino-américaine	40 (6,1 %)	49 (7,5 %)
Autre qu'hispanique ou latino-américaine	561 (86,2 %)	557 (85,2 %)
Non précisée	50 (7,7 %)	48 (7,3 %)
Région géographique, n (%)		
Amérique du Nord	125 (19,2 %)	119 (18,2 %)
Asie-Pacifique	229 (35,2 %)	244 (37,3 %)
Reste du monde	297 (45,6 %)	291 (44,5 %)
Indice de masse corporelle (kg/m²), n (%)		
< 20	45 (6,9 %)	34 (5,2 %)
20 à < 25	254 (39,0 %)	248 (37,9 %)
25 à < 30	240 (36,9 %)	254 (38,8 %)
≥ 30	108 (16,6 %)	116 (17,7 %)
Donnée manquante	4 (0,6 %)	2 (0,3 %)

	NUBEQA-docétaxel N = 651	Placebo-docétaxel N = 654 ^a
Fonction rénale - TFGe au départ (mL/min)^c		
Normale	375 (57,6 %)	365 (55,8 %)
Insuffisance rénale légère	236 (36,3 %)	235 (35,9 %)
Insuffisance rénale modérée	39 (6,0 %)	53 (8,1 %)
Insuffisance rénale grave ^d	1 (0,2 %)	0
Donnée manquante	0	1 (0,2 %)
Fonction hépatique au départ^e		
Normale	597 (91,7 %)	593 (90,7 %)
Insuffisance hépatique légère	49 (7,5 %)	52 (8,0 %)
Insuffisance hépatique modérée	2 (0,3 %)	0
Donnée manquante	3 (0,5 %)	9 (1,4 %)
Étendue de la maladie métastatique au départ (FECe), n (%)		
M1a : métastases des ganglions lymphatiques non régionaux seulement	23 (3,5 %)	16 (2,4 %)
M1b : métastases osseuses avec ou sans métastases des ganglions	517 (79,4 %)	520 (79,5 %)
M1c : métastases viscérales avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques ou osseuses	111 (17,1 %)	118 (18,0 %)
Taux d'ALP au départ (laboratoire central^f; FECe) (U/L), n (%)		
ALP < LSN	290 (44,5 %)	291 (44,5 %)
ALP ≥ LSN	361 (55,5 %)	363 (55,5 %)
Stade du CP au moment du diagnostic initial selon la classification TNM^g, n (%)		
Stade I	12 (1,8 %)	10 (1,5 %)
Stade IIA	18 (2,8 %)	10 (1,5 %)
Stade IIB	15 (2,3 %)	10 (1,5 %)
Stade III	36 (5,5 %)	38 (5,8 %)
Stade IV	563 (86,5 %)	580 (88,7 %)
Stade IV, M0	5 (0,8 %)	14 (2,1 %)
Stade IV, M1	558 (85,7 %)	566 (86,5 %)
Donnée manquante	7 (1,1 %)	6 (0,9 %)
Score de Gleason au moment du diagnostic initial de CP, n (%)		
< 8	122 (18,7 %)	118 (18,0 %)
≥ 8	505 (77,6 %)	516 (78,9 %)
Donnée manquante	24 (3,7 %)	20 (3,1 %)
Taux d'APS au départ (laboratoire central) (ng/mL)		
n	651	653
Moyenne (ET)	248,47 (714,08)	204,71 (742,54)
Médiane (min., max.)	30,30 (0,0, 9219,0)	24,20 (0,0, 11 947,0)
Donnée manquante	0	1
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	466 (71,6 %)	462 (70,6 %)
1	185 (28,4 %)	190 (29,1 %)
Donnée manquante	0	2 (0,3 %)
Taux de testostérone au départ (laboratoire central) (ng/mL)		
< 0,5	339 (52,1 %)	353 (54,0 %)
≥ 0,5	309 (47,5 %)	296 (45,3 %)

	NUBEQA-docétaxel N = 651	Placebo-docétaxel N = 654 ^a
Donnée manquante	3 (0,5 %)	5 (0,8 %)

Abréviations : AJCC = American Joint Committee on Cancer; ALP = phosphatase alcaline; APS = antigène prostatique spécifique; AST = aspartate aminotransférase; CP = cancer de la prostate; EAI = ensemble d'analyse intégral; ET = écart type; FECE = formulaire d'exposé de cas électronique; LSN = limite supérieure de la normale; max. = maximum; min. = minimum; N = nombre total de patients (100 %); n = nombre de patients ayant présenté un événement; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; TNM = tumeur, nodosité, métastase; U/L = unités par litre

- Un patient du groupe placebo a été exclu de toutes les analyses.
- Dont « Amérindiens », « Autochtones de l'Alaska », « Autochtones hawaïens » ou « autres Insulaires du Pacifique » et « races multiples »
- Fonction rénale : normale = TFGe \geq 90 mL/min; insuffisance rénale légère = $60 \leq$ TFGe < 90 mL/min; insuffisance rénale modérée = $30 \leq$ TFGe < 60 mL/min; insuffisance rénale grave = $15 \leq$ TFGe < 30 mL/min
- Un patient présentant une insuffisance rénale grave au départ était admissible en raison d'une clairance de la créatinine \leq 2,0 fois la LSN.
- Fonction hépatique : normale = taux de bilirubine totale et d'AST \leq LSN; insuffisance hépatique légère = taux de bilirubine totale et d'AST de $>$ LSN à 1,5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST $>$ LSN; insuffisance hépatique modérée = taux de bilirubine totale de $>$ 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'AST
- Chez 2 patients (un du groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel et un du groupe traité par l'association placebo-docétaxel), les taux d'ALP selon le laboratoire central n'étaient pas disponibles au départ et on a plutôt choisi comme valeurs initiales les taux d'ALP selon le laboratoire local.
- Selon la 7^e édition du système de stadification de l'AJCC, le stade IV pouvait désigner un CP M1 ou M0. Aux fins de la présente analyse, le groupe atteint de CP de stade IV M0 était composé des patients chez qui plus de 3 mois s'étaient écoulés entre le diagnostic initial et le diagnostic initial de métastases.

Remarque : dans certains pays (p. ex. la France), les règlements locaux interdisaient la collecte de données sur la race et l'origine ethnique.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires, évalués en ordre hiérarchique, étaient le délai de survenue d'un cancer de la prostate résistant à la castration, le délai de progression de la douleur, la survie sans événement osseux symptomatique (EOS), le délai de survenue du premier EOS et le délai d'instauration du traitement antinéoplasique suivant.

Dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel, il y a eu une augmentation statistiquement significative de la SG, la réduction du risque de décès ayant été de 32,5 % par rapport au groupe traité par l'association placebo-docétaxel (voir [Tableau 11](#) et [Figure 4](#)). Les résultats relatifs à la SG ont été uniformes dans tous les sous-groupes de patients, dont les sous-groupes stratifiés (étendue de la maladie et taux de phosphatase alcaline) (voir [Figure 5](#)). Parmi les patients qui ont fait l'objet d'un suivi actif ou à long terme pour la survie, 56,8 % de ceux traités par l'association darolutamide-docétaxel et 75,6 % de ceux traités par l'association placebo-docétaxel ont reçu un traitement de prolongation de la vie après l'arrêt du traitement à l'étude.

Pour les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité suivants, l'association NUBEQA-docétaxel a produit un avantage statistiquement significatif : délai de survenue d'un CPRC, délai de progression de la douleur, délai de survenue du premier EOS, délai d'instauration de la chimiothérapie antinéoplasique suivante et survie sans EOS (voir [Tableau 11](#)). Pour le critère d'évaluation relatif au délai de survenue d'un CPRC, bien que l'augmentation du taux d'APS ait représenté la majorité des événements dans les deux groupes traités, la proportion d'événements à type de progression radiologique en l'absence d'augmentation du taux d'APS était plus élevée dans le groupe traité par l'association darolutamide-docétaxel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La progression de la douleur selon les patients a été évaluée au moyen du questionnaire BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*). Le délai de progression de la douleur a été

significativement plus long chez les patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel que chez ceux traités par l'association placebo-docétaxel.

Tableau 11 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ARASENS

Paramètre d'efficacité	N ^{bre} de patients (%) ayant présenté un événement		Médiane, en mois (IC de 95 %)		Rapport des risques ^b (IC de 95%) valeur p (unilatérale) ^c
	NUBEQA-docétaxel (N = 651)	Placebo-docétaxel (N = 654) ^a	NUBEQA-docétaxel (N = 651)	Placebo-docétaxel (N = 654) ^a	
Critère d'évaluation primaire					
Survie globale	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NA (NA, NA)	48,9 (44,4, NA)	0,675 (0,568, 0,801) < 0,0001
Principaux critères d'évaluation secondaires					
Délai de survenue d'un CPRC ^d	225 (34,6 %)	391 (59,8 %)	NA (NA, NA)	19,1 (16,5, 21,8)	0,357 (0,302, 0,421) < 0,0001
Délai de progression de la douleur ^e	222 (34,1 %)	248 (37,9 %)	NA (30,5, NA)	27,5 (22,0, 36,1)	0,792 (0,660, 0,950) 0,0058
Survie sans EOS ^f	257 (39,5 %)	329 (50,3 %)	51,2 (47,2, NA)	39,7 (36,0, 42,3)	0,609 (0,516, 0,718) < 0,0001
Délai de survenue du premier EOS ^g	95 (14,6 %)	108 (16,5 %)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	0,712 (0,539, 0,940) 0,0081
Délai d'instauration du traitement antinéoplasique suivant	219 (33,6 %)	395 (60,4 %)	NA (NA, NA)	25,3 (23,1, 28,8)	0,388 (0,328, 0,458) < 0,0001

a Un patient du groupe placebo a été exclu de toutes les analyses.

b Un rapport des risques inférieur à 1 favorise NUBEQA.

c Selon un test de Mantel-Haenszel stratifié

d Le délai de survenue d'un CPRC correspond à l'intervalle entre la randomisation et l'augmentation du taux d'APS (de 25 % ou plus et augmentation absolue de 2 ng/mL ou plus par rapport au nadir), la progression radiologique selon les lésions des tissus mous et des viscères d'après la version 1.1 des critères RECIST ou la progression radiologique selon les lésions osseuses.

e Évalué au moyen du questionnaire BPI-SF et de l'instauration d'un traitement d'au moins sept jours consécutifs par un opiacé à courte ou à longue durée d'action pour le soulagement de la douleur. L'analyse a tenu compte des patients qui ont reçu des traitements anticancéreux par la suite.

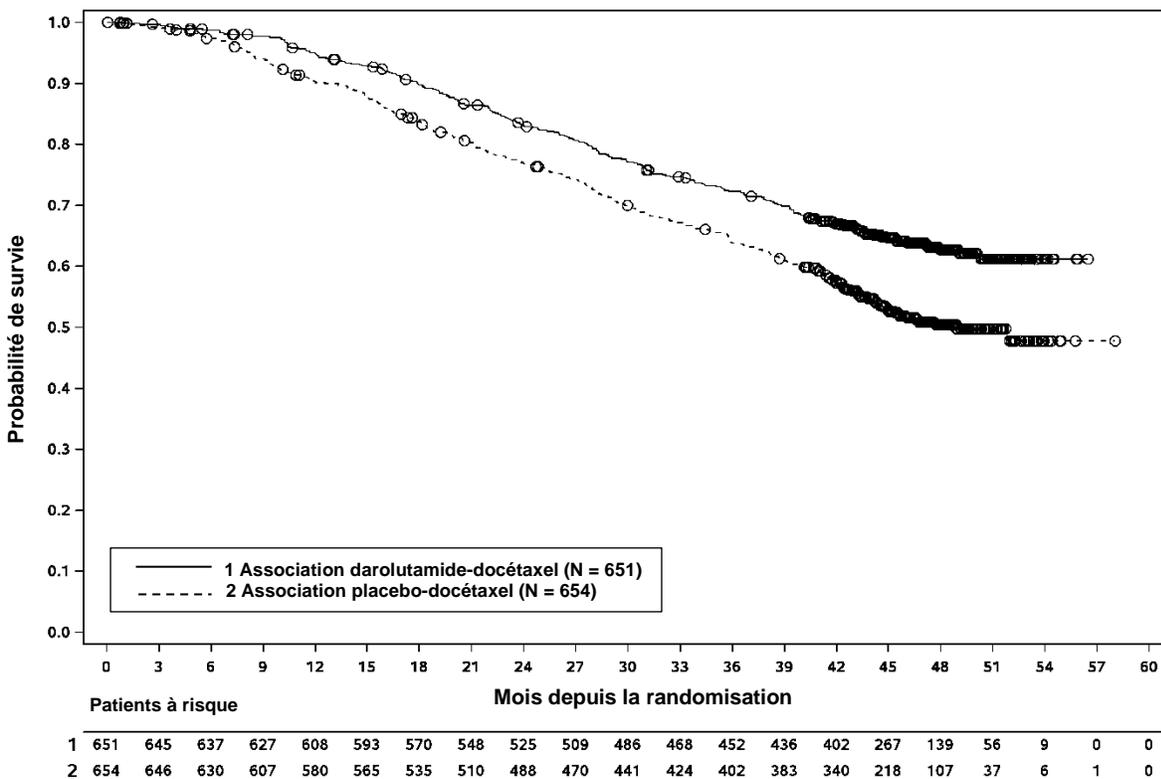
f La survie sans EOS correspond à l'intervalle entre la randomisation et la survenue d'un EOS ou le décès toutes causes confondues. L'EOS est défini comme suit : radiothérapie externe pour le soulagement de symptômes osseux, nouvelle fracture pathologique symptomatique, compression de la moelle épinière ou chirurgie orthopédique tumorale. Selon cette analyse, il y a eu 162 décès dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel et 221 dans le groupe traité par l'association docétaxel-placebo. L'analyse a tenu compte des patients qui ont reçu des traitements anticancéreux par la suite.

g Le délai de survenue du premier EOS correspond à l'intervalle entre la randomisation et le délai de survenue du premier EOS. L'analyse a tenu compte des patients qui ont reçu des traitements anticancéreux par la suite.

Abréviations : CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration; EOS = événement osseux symptomatique;

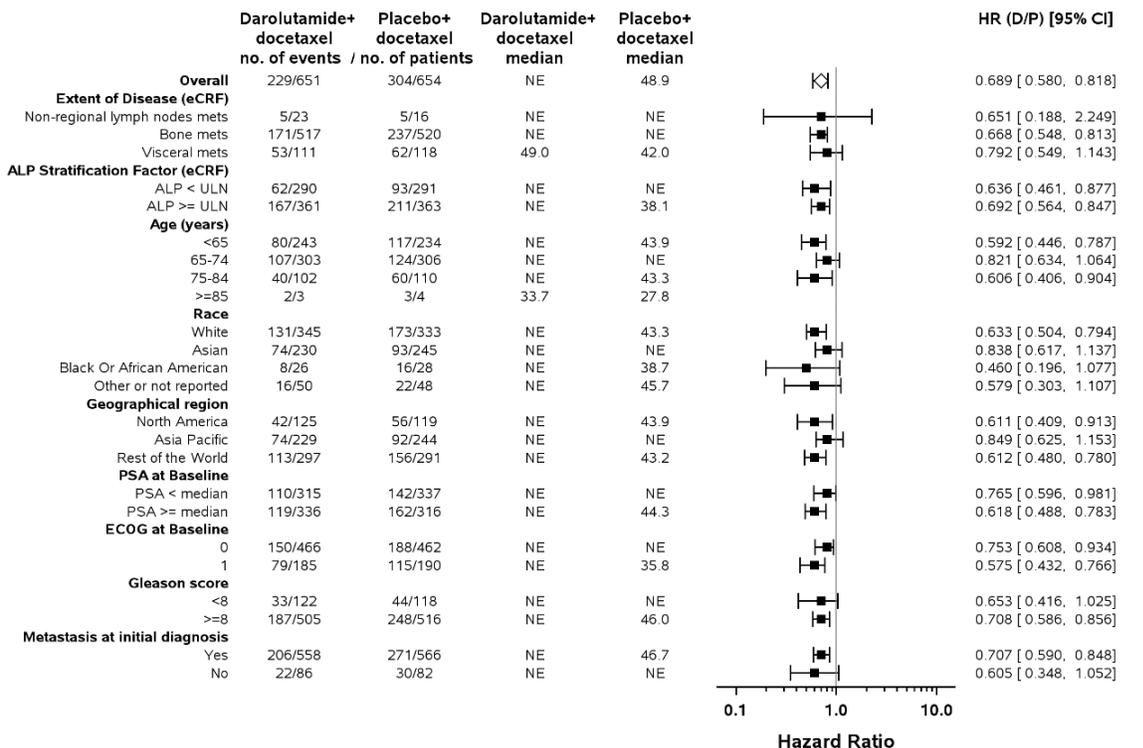
NA = non atteint

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale : patients atteints de CPSCm (ARASENS)¹



¹ Le taux de SG après 36 mois était de 72,3 % (IC de 95 % de 68,8 à 75,8) dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel par rapport à 63,8 % (IC de 95 % de 60,1 à 67,6) dans le groupe traité par l'association placebo-docétaxel. Le taux de SG après 48 mois était de 62,7 % (IC de 95 % de 58,7 à 66,7) dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel par rapport à 50,4 % (IC de 95 % de 46,3 à 54,6) dans le groupe traité par l'association placebo-docétaxel.

Figure 5 : Graphique en forêt des résultats de l'analyse de sous-groupes sur la survie globale (ARASENS)



Un rapport des risques inférieur à 1 indique que l'association darolutamide-docétaxel est supérieure à l'association placebo-docétaxel.

Les rapports des risques et intervalles de confiance viennent d'une analyse univariée effectuée au moyen d'une régression de Cox (non stratifiée). Les valeurs médianes ont été déterminées à partir des estimations de Kaplan-Meier.

Le rapport des risques n'était pas calculé s'il y avait au total moins de 10 événements dans les sous-groupes de tous les groupes traités.

Classification de l'étendue de la maladie : métastases des ganglions lymphatiques non régionaux = M1a; métastases osseuses = M1b; métastases viscérales = M1c

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Au cours des études de toxicité chronique sur le rat et le chien, on a surtout observé des altérations des organes reproducteurs mâles (diminution du poids des organes accompagnée d'une atrophie de la prostate et des épидидymes). Les autres altérations des tissus reproducteurs comprenaient une augmentation minimale de la vacuolisation de l'hypophyse et une atrophie des vésicules séminales et des glandes mammaires chez le rat, ainsi qu'une hypospermie testiculaire et une dilatation et une dégénérescence des tubes séminifères chez le chien. Ces effets sont survenus à des taux d'exposition systémique dans la gamme de ceux prévus chez l'humain ou inférieurs (selon la comparaison des ASC). Les altérations des

organes reproducteurs mâles dans les deux espèces étaient conformes à l'activité pharmacologique du darolutamide et disparaissaient totalement ou partiellement après des périodes de récupération de quatre à huit semaines. De plus, on a observé une légère réduction du gain de poids vif chez les rats mâles recevant la plus forte dose (deux doses de 500 mg/kg/jour) après 26 semaines et chez les chiens mâles recevant la plus forte dose (deux doses de 200 mg/kg/jour) après 39 semaines. Chez les chiens des deux sexes, il y a eu de légères réductions des valeurs moyennes pour les globules rouges (globules rouges, hémoglobine, hématocrite) qui, à la plus forte dose, étaient dans la gamme des valeurs témoins d'arrière-plan ou s'en rapprochaient pendant 39 semaines de traitement.

Cancérogénicité

On n'a pas mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène du darolutamide.

Génotoxicité

Le darolutamide n'a pas produit de mutations au cours du test de mutation bactérienne inverse (test de Ames). De plus, chez le rat, la combinaison du test du micronoyau de moelle osseuse et du test des comètes dans le foie et le duodénum *in vivo* n'a pas montré que le darolutamide était génotoxique. Il a toutefois été clastogène au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains.

Toxicologie – reproduction et développement

On n'a pas mené d'études sur la toxicité pour la reproduction. Toutefois, les études de toxicité chronique sur le rat et le chien ont mis en évidence une atrophie et une hypospermie dans le système reproducteur mâle, lesquels sont conformes à l'activité pharmacologique du darolutamide. Ces effets sont survenus à des taux d'exposition systémique dans la gamme de ceux prévus chez l'humain ou inférieurs (selon la comparaison des ASC).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

P^rNUBEQA[®]

comprimés de darolutamide

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

Vous pourriez recevoir NUBEQA en association avec un autre médicament, le docétaxel, pour traiter votre cancer. Si c'est le cas, lisez les Renseignements destinés aux patient·e·s du docétaxel en plus de ceux-ci.

Pourquoi utilise-t-on NUBEQA?

NUBEQA est utilisé pour traiter les adultes atteints de cancer de la prostate...

- qui ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et ne répond plus à un médicament ou à une chirurgie qui réduit les taux de testostérone, ou
- qui s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique) et répond encore à un médicament ou à une chirurgie qui réduit les taux de testostérone. Chez ces patients, NUBEQA est utilisé avec un médicament appelé docétaxel.

On n'a pas étudié NUBEQA chez les patients chez qui le risque de propagation du cancer vers d'autres parties du corps était faible. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Comment NUBEQA agit-il?

NUBEQA contient du darolutamide. Le darolutamide bloque l'activité des androgènes (tels que la testostérone), ce qui ralentit la propagation du cancer de la prostate et retarde l'apparition des symptômes de la maladie.

Quels sont les ingrédients de NUBEQA?

Ingrédient médicamenteux : darolutamide

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium, hypromellose 15 cP, lactose monohydraté, macrogol 3350, povidone K 30 et stéarate de magnésium

NUBEQA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé (pelliculé) à 300 mg

N'utilisez pas NUBEQA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au darolutamide ou à tout autre ingrédient du médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser NUBEQA, 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 :

- Vous souffrez d'hypertension, de diabète ou de dyslipidémie (taux élevé de graisses dans le sang).
- Vous avez des antécédents de crises d'épilepsie.
- Vous souffrez d'une intolérance au lactose, car NUBEQA contient du lactose.
- Vous présentez ou avez déjà présenté des troubles hépatiques ou rénaux.
- Votre conjointe est enceinte ou pourrait concevoir. NUBEQA pourrait nuire à l'enfant à naître ou entraîner un avortement spontané. Si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, vous devez utiliser un condom pendant le traitement et les 3 mois suivant la prise de la dernière dose. Si votre partenaire sexuelle pourrait concevoir, une méthode de contraception très efficace doit être utilisée pendant le traitement et les 3 mois suivant la fin du traitement. Pour toute question sur la contraception, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Si votre partenaire sexuelle tombe enceinte pendant que vous prenez NUBEQA, informez-en votre professionnel de la santé sur-le-champ.

Autres mises en garde

Troubles du foie : NUBEQA pourrait affecter votre foie. Consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez les effets suivants :

- gêne abdominale ou perte d'appétit
- nausée (mal de cœur) ou vomissements
- jaunissement de la peau ou des yeux
- urine foncée.

Fertilité

- NUBEQA pourrait réduire votre fertilité. Si cela vous préoccupe, adressez-vous à votre médecin.
- NE FAITES PAS de don de sperme pendant le traitement par NUBEQA ni les 3 mois suivant la fin de ce traitement.

Femmes, grossesse et allaitement

- NUBEQA N'EST PAS destiné aux femmes.
- NUBEQA NE DOIT PAS être utilisé par les femmes qui sont ou pourraient tomber enceintes, car il peut nuire à l'enfant à naître ou entraîner un avortement spontané.
- NUBEQA NE DOIT PAS être utilisé par les femmes qui allaitent, car il pourrait passer dans le lait maternel et nuire au nourrisson.

Enfants et adolescents

- NUBEQA N'EST PAS DESTINÉ aux personnes de moins de 18 ans.

Examens de santé et analyses

Pendant votre traitement par NUBEQA, vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pour qu'il surveille votre état. Il pourrait :

- surveiller les signes et symptômes de troubles cardiaques
- analyser votre sang pour vérifier l'état de votre foie

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

Les produits suivants pourraient interagir avec NUBEQA :

- rifampicine – pour le traitement des infections bactériennes
- carbamazépine et phénobarbital – pour le traitement de l'épilepsie
- millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) – produit à base d'herbes médicinales surtout utilisé pour traiter la dépression
- rosuvastatine, fluvastatine et atorvastatine – pour le traitement de l'hypercholestérolémie
- méthotrexate – pour le traitement de l'inflammation articulaire grave, des cas graves de psoriasis (une maladie de la peau) et des cancers
- sulfasalazine – pour le traitement de la maladie intestinale inflammatoire
- itraconazole – pour le traitement des infections fongiques

Comment utiliser NUBEQA ?

- Prenez toujours le médicament conformément aux directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.
- Prenez la dose prescrite deux fois par jour avec des aliments (collation ou repas) et à peu près à la même heure chaque jour.
- NE CESSEZ PAS de prendre NUBEQA sans d'abord en parler à votre médecin.
- Prenez les comprimés sans les croquer.
- Votre médecin pourrait aussi vous prescrire un analogue de la gonadolibérine (GnRH) pendant que vous prenez NUBEQA, sauf si vous avez subi une castration chirurgicale, soit une ablation des testicules qui réduit les taux de testostérone dans l'organisme.
- Vous pourriez aussi recevoir du docétaxel. Votre médecin vous expliquera quand et comment vous le recevrez.

Dose habituelle

Dose quotidienne habituelle chez les adultes

1 200 mg (600 mg deux fois par jour) : Prenez deux comprimés à 300 mg (600 mg) par voie orale deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 1 200 mg.

Votre médecin pourrait au besoin réduire la dose de NUBEQA.

Dose quotidienne réduite chez les adultes

600 mg (300 mg deux fois par jour) : Prenez un comprimé à 300 mg par voie orale deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg.

Surdose

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

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre NUBEQA, prenez-le dès que vous vous en souvenez, avant la prochaine dose prévue. Ne compensez pas en doublant la dose.

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

Lorsque vous prenez ou recevez NUBEQA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Certains pourraient être provoqués par la prise de NUBEQA ou de l'association NUBEQA et docétaxel. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- fatigue
- éruptions cutanées
- douleurs des bras et des jambes ou dans les articulations
- fracture
- constipation
- prise de poids
- réduction de l'appétit
- hypertension

NUBEQA peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines, entre autres des anomalies de la numération globulaire, des taux de sucre dans le sang, du calcium et des enzymes hépatiques. Votre professionnel de la santé décidera du moment des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hémorragie (saignement) : saignement du nez, sang dans les urines, selles noires ou poisseuses ou sang rouge vif dans les selles		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Troubles cardiaques (dont crise cardiaque, maladie du cœur et insuffisance cardiaque) : pression ou douleur dans la poitrine ou les bras qui peut irradier dans la mâchoire, le cou ou le dos, douleur ou gêne thoracique ou essoufflement au repos ou pendant l'activité physique, changements de la fréquence cardiaque, étourdissement ou sensation de tête légère ou nausées			✓
RARE			
Crises d'épilepsie (convulsions) : tremblements irrésistibles avec ou sans perte de conscience		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Conservez le médicament à température ambiante (15 à 30 °C).
- N'UTILISEZ PAS le médicament après la date de péremption qui figure sur les étiquettes.
- Refermez toujours bien le flacon.
- NE jetez PAS les médicaments dans la poubelle, l'évier ou la toilette. Demandez à un pharmacien comment jeter les comprimés NUBEQA périmés ou restants. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.
- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

Pour en savoir plus sur NUBEQA

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit 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.bayer.ca>) ou peut être obtenu en communiquant avec le Service de l'information médicale de Bayer (1-800-265-7382 ou canada.medinfo@bayer.com).

Le présent feuillet a été rédigé par :



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

Dernière révision : 22 novembre 2023

© 2023, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc