MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrDARZALEX® SC

injection de daratumumab

1 800 mg/15 mL (120 mg/mL), solution pour injection sous-cutanée

Anticorps monoclonal antinéoplasique

Code ATC : L01FC01

Janssen Inc.*
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
innovativemedicine.jnj.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
29 juillet 2020

Date de révision :
18 novembre 2025

Numéro de contrôle : 293030

Marques de commerce utilisées sous licence

* une compagnie Johnson & Johnson

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	2025-11
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-11
7 Mises en garde et précautions	2025-11
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	2024-11
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2024-11

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 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Pédiatrie 6

1.2 Gériatrie 6

1.3 Affection cardiaque 6

2 CONTRE-INDICATIONS 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Reconstitution 11

4.4 Administration 11

4.5 Dose oubliée 14

5 SURDOSAGE 14

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 14

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 14

7.1 Populations particulières 18

7.1.1 Femmes enceintes 18

7.1.2 Femmes qui allaitent 18

7.1.3 Enfants et adolescents 19

7.1.4 Personnes âgées 19

7.1.5 Insuffisance hépatique 20

7.1.6 Insuffisance rénale 20
7.1.7 Affection cardiaque 20
8 EFFETS INDÉSIRABLES 20
8.1 Aperçu des effets indésirables 20
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 67
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 79
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 86
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 86
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 86
9.3 Interactions médicament-comportement 87
9.4 Interactions médicament-médicament 87
9.5 Interactions médicament-aliment 87
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 87
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 87
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 88
10.1 Mode d'action 88
10.2 Pharmacodynamie 89
10.3 Pharmacocinétique 89
10.4 Immunogénicité 91
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 94
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 94
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 95
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 95
14 ÉTUDES CLINIQUES 95
14.1 Études cliniques par indication 95
Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, suivi d'un traitement d'entretien en association avec le lénalidomide, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches. 95
Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches. 100

Darzalex SC (injection de daratumumab) 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. 104

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. 111

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, dont le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome. 121

Darzalex SC (injection de daratumumab) 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. 125

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints de 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. 128

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'une amylose amyloïde à chaîne légère (AL) nouvellement diagnostiquée. 133

15 MICROBIOLOGIE 135

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 136

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 139

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

La monographie de DARZALEX® SC (injection de daratumumab) inclut des renseignements sur DARZALEX® (daratumumab pour injection) qui est la préparation administrée par voie intraveineuse.

1 INDICATIONS

DARZALEX SC (injection de daratumumab) est indiqué :

- en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, suivi d'un traitement d'entretien en association avec le lénalidomide, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches.

- en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats 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 la pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, dont le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome.

- 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).

- en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'une amylose amyloïde à chaîne légère (AL) nouvellement diagnostiquée.

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.

1.3 Affection cardiaque

L'innocuité et l'efficacité de Darzalex SC n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une amylose AL avec cardiopathie avancée (stade Mayo IIIb ou classe IIIb ou IV de la NYHA).

2 CONTRE-INDICATIONS

Darzalex SC 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il est important de vérifier les étiquettes du médicament pour s'assurer que la préparation appropriée (s.-c. ou i.v.) est administrée au patient comme décrit.

- Darzalex SC doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

- Ne pas administrer par voie intraveineuse. Darzalex SC est indiqué pour une utilisation sous-cutanée uniquement.
  La posologie et les directives d'administration de Darzalex SC sont différentes de celles de Darzalex administré par voie intraveineuse. Ne pas diluer (voir 4.4 Administration).

- Des médicaments pré et post-injection doivent être administrés pour diminuer le risque de réactions liées à l'administration (voir 4.4 Administration).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée dans le myélome multiple
La dose recommandée de Darzalex SC est de 1 800 mg, administrée par voie sous-cutanée pendant environ 3 à 5 minutes. Voir les Tableau 1, Tableau 2, Tableau 3, Tableau 4, Tableau 5 et Tableau 6 pour les calendriers d'administration recommandés lorsque Darzalex SC est administré en monothérapie ou en association.

Calendrier d'administration

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

Le Tableau 1 présente le calendrier d'administration lors d'un traitement d'association avec le bortézomib, le lénalidomide 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.

Tableau 1 : Calendrier d'administration de Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone ([VRd]; dans le cadre de cycles de 4 semaines)

Période de 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)
Arrêter pour commencer une chimiothérapie intensive et pratiquer une autogreffe de cellules souches		
Consolidation	Semaines 17 à 24[b]	Toutes les deux semaines (total de 4 doses)
Entretien	À partir de la Semaine 25, jusqu'à la progression de la maladie[c]	Toutes les quatre semaines

[a] La première dose du calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée à la Semaine 9.
[b] La Semaine 17 coïncide avec la reprise du traitement faisant suite à la période de convalescence après l'autogreffe de cellules souches.
[c] Arrêter Darzalex SC chez les patients ayant obtenu un statut de maladie résiduelle minimale (MRM) négative qui s'est maintenu pendant 12 mois et qui ont reçu le traitement d'entretien pendant au moins 24 mois.

Pour les renseignements posologiques des médicaments administrés dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex SC, voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et consulter la monographie des produits correspondants.

Traitement d'association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 3 semaines)

Le Tableau 2 présente le calendrier d'administration lors d'un traitement d'association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 3 semaines) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches.

Tableau 2 : Calendrier d'administration de Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone ([VRd]; dans le cadre de cycles de 3 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 6	Toutes les semaines (total de 6 doses)
Semaines 7 à 24[a]	Toutes les trois semaines (total de 6 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 7.
[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 dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex SC, voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et consulter la monographie des produits correspondants.

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

Le Tableau 3 présente le calendrier d'administration lors d'un traitement d'association dans le cadre de cycles de 4 semaines (p. ex. avec le lénalidomide ou avec la pomalidomide) et lors d'une 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;
- traitement d'association avec la pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients atteints d'un myélome multiple qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur, dont le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome;
- 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.

Tableau 3 : Calendrier d'administration de Darzalex SC en monothérapie et en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec la pomalidomide 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 dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex SC, 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 4 présente le calendrier d'administration de Darzalex SC lors d'un traitement d'association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines) chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont déjà reçu un à trois traitements antérieurs.

Tableau 4 : Calendrier d'administration de Darzalex SC en association avec le carfilzomib 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.

Dans l'étude CANDOR portant sur Darzalex en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, le carfilzomib a été administré deux fois par semaine (20/56 mg/m^2). Pour obtenir de plus amples renseignements, y compris les renseignements posologiques des médicaments administrés dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex SC, 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 5 présente le calendrier d'administration lors d'un traitement d'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.

Tableau 5 : Calendrier d'administration de Darzalex SC 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	Toutes les semaines (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. Le melphalan (9 mg/m^2) et la prednisone (60 mg/m^2) 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 SC, voir 14 ÉTUDES CLINIQUES.

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

Le Tableau 6 présente le calendrier d'administration lors d'un traitement d'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.

Tableau 6 : Calendrier d'administration de Darzalex SC 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 dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex SC, voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et consulter la monographie des produits correspondants.

Dose recommandée pour l'amylose AL

Le Tableau 7 présente le calendrier d'administration de Darzalex SC en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (dans le cadre de cycles de 4 semaines) chez les patients atteints d'amylose AL.

La dose recommandée de Darzalex SC est de 1 800 mg, administrée par voie sous-cutanée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant :

Tableau 7 : Calendrier d'administration de Darzalex SC en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone ([VCd]; dans le cadre de cycles de 4 semaines) pour le traitement de l'amylose AL

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	Une fois par semaine (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 ou jusqu'à une durée maximale de 2 ans[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 dans le cadre d'un traitement d'association avec Darzalex SC, voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et consulter la monographie des produits correspondants.

Ajustements posologiques

Aucune réduction de dose de Darzalex SC 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 médicinaux administrés avec Darzalex SC, consulter la monographie des produits correspondants.

Tableau 8 : Ajustements posologiques recommandés en cas de toxicités hématologiques associées à Darzalex SC

Effet indésirable	Sévérité[a]	Ajustement de l'administration
Neutropénie	Grade 4	• L'administration de daratumumab doit être suspendue jusqu'à ce que le taux de neutrophiles soit égal à au moins 1,0 x 10^9/L. • L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies (p. ex. G-CSF) doit être envisagée selon les directives locales (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Thrombopénie	Grade 3/4	• L'administration de daratumumab doit être suspendue jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit égal à au moins 50,0 x 10^9/L (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

[a] Critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Version 4.03. ALT

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Médicaments concomitants recommandés

Médicaments administrés pré-injection

Afin de réduire le risque de réactions liées à l'administration chez tous les patients, les médicaments suivants doivent être administrés en prémédication environ 1 à 3 heures avant chaque dose de Darzalex SC.

Traitement d'association

- Administrer 20 mg de dexaméthasone (ou l'équivalent) avant chaque dose de Darzalex SC. Lorsque la dexaméthasone est le corticostéroïde spécifique au traitement de fond, cette dose de dexaméthasone sert de prémédication les jours d'injection de Darzalex SC (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).
- La dexaméthasone est donnée par voie orale ou intraveineuse avant les injections de Darzalex SC.
- D'autres corticostéroïdes spécifiques au traitement de fond (p. ex. la prednisone) ne doivent pas être administrés les jours d'injection de Darzalex SC 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 diphénhydramine ou l'équivalent par voie orale ou intraveineuse).

Monothérapie

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

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

Médicaments administrés post-injection

Pour réduire le risque de réactions retardées liées à l'administration, administrer des médicaments après l'injection, comme suit :

Traitement d'association

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

Si le patient ne présente aucune réaction systémique majeure liée à l'administration après les trois premières injections, les corticostéroïdes administrés après l'injection (à l'exception des corticostéroïdes administrés en traitement de fond) pourraient être arrêtés.

De plus, pour les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique, envisager l'administration de médicaments post-injection, notamment des bronchodilatateurs (à courte et à longue durée d'action) et des corticostéroïdes inhalés. Après les quatre premières injections, si le patient ne présente aucune réaction systémique majeure liée à l'administration, la prise de ces médicaments inhalés post-injection 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 d’utilisation, de manipulation et de mise au rebut

Pour prévenir les erreurs de médicament, il est important de vérifier les étiquettes des fioles afin de s'assurer que le médicament en cours de préparation que l’on s’apprête à administrer est Darzalex SC et non Darzalex par voie intraveineuse. Darzalex SC n'est pas destiné à une administration intraveineuse et doit être administré par injection sous-cutanée uniquement.

Darzalex SC est à usage unique et est prêt à être utilisé sans dilution.

- Darzalex SC est compatible avec les seringues en polypropylène ou en polyéthylène, les ensembles de perfusion sous-cutanée en polypropylène, polyéthylène ou chlorure de polyvinyle (PVC) et les aiguilles de transfert et d'injection en acier inoxydable.
- Darzalex SC doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules ou un changement de couleur avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser si des particules opaques, un changement de couleur ou d'autres particules étrangères sont observés.
- Retirer la fiole de Darzalex SC de l’endroit où elle est réfrigérée (entre 2 et 8 °C) et la laisser atteindre la température ambiante (entre 15 et 30 °C). La fiole non perforée peut être conservée à la température ambiante et à la lumière ambiante pendant un maximum de 24 heures. Garder hors de la lumière directe du soleil. Ne pas secouer.
- Préparer la seringue doseuse dans des conditions aseptiques.
- Pour éviter que l'aiguille ne s’obstrue, fixer l'aiguille d’injection hypodermique ou l’ensemble de perfusion sous-cutanée à la seringue immédiatement avant l'injection.

Conservation de la seringue préparée

- Si la seringue contenant Darzalex SC n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution Darzalex SC pendant un maximum de 24 heures au réfrigérateur, puis pendant un maximum de 12 heures entre 15 et 25 °C à lumière ambiante.
- La solution Darzalex SC doit être jetée si elle a été conservée au réfrigérateur pendant plus de 24 heures, ou pendant plus de 12 heures entre 15 et 25 °C.
- Si la solution Darzalex SC a été conservée au réfrigérateur, laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l’administrer.

Administration

- Injecter 15 mL (équivalant à 1 800 mg) de Darzalex SC dans le tissu sous-cutané de l'abdomen, environ 7,5 cm à droite ou à gauche du nombril pendant environ 3 à 5 minutes. Ne pas injecter Darzalex SC à d'autres endroits du corps, car aucune donnée n'est disponible à cet effet.
- Pour l’injection subséquente, choisir le côté opposé de l’abdomen et alterner à chaque injection.
- Darzalex SC ne doit jamais être injecté dans des zones où la peau est rouge, meurtrie, sensible au toucher, indurée ou dans des zones où il y a des cicatrices.
- Marquer un temps d’arrêt ou ralentir le débit d’injection si le patient éprouve de la douleur. Si ralentir le débit d’injection n’atténue pas la douleur, un deuxième site d'injection peut être choisi du côté opposé de l'abdomen pour injecter le reste de la dose.
- Pendant le traitement par Darzalex SC, ne pas administrer d'autres médicaments sous-cutanés au même site que celui utilisé pour l’injection de Darzalex SC.
- Jeter tout déchet conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue de Darzalex SC 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 SC.

Il n'existe aucun antidote connu pour le surdosage au daratumumab. 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, les professionnels de la santé doivent 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 9 : Forme pharmaceutique, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.-c.)	Solution pour injection sous-cutanée 1 800 mg/15 mL (120 mg/mL)	Hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20)*, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 20, sorbitol, eau pour préparations injectables.

* Hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20) : enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption du daratumumab co-administré.

Darzalex SC pour administration sous-cutanée est offert sous la forme d'une solution incolore à jaune, limpide à opalescente ne contenant pas d'agents de conservation. Chaque fiole à dose unique contient 1 800 mg de daratumumab dans 15 mL (120 mg/mL).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Darzalex SC 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 SC, 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 SC avant de commencer le traitement. Voir 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Femmes qui allaitent.

Appareil cardiovasculaire

Toxicité cardiaque chez les patients atteints d'une amylose AL

Des effets indésirables cardiaques graves ou mortels sont survenus chez des patients atteints d'une amylose AL qui recevaient Darzalex SC en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des troubles cardiaques graves sont survenus chez 16 % des patients et des troubles cardiaques mortels chez 10 % des patients. Les patients atteints d'une maladie de classe IIIa de la NYHA ou d'une maladie de stade Mayo IIIa peuvent présenter un risque plus élevé. Les patients atteints d'une maladie de classe IIIb ou de classe IV de la NYHA n'ont pas été étudiés.

Il faut surveiller plus fréquemment les patients atteints d'une amylose AL avec atteinte cardiaque pour détecter les effets indésirables cardiaques et administrer des soins de soutien, le cas échéant.

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie/thrombopénie

Darzalex SC seul ou en association avec d'autres médicaments augmente les cas de neutropénie. Chez les patients de poids corporel plus faible traités par Darzalex SC, on a observé un plus grand nombre de cas de neutropénie et de thrombopénie, y compris plus de cas d'événements de grade 3 et 4. Lorsqu'il est ajouté à un traitement de fond, Darzalex SC augmente les cas de neutropénie et de thrombopénie induites par le traitement de fond (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 SC pour que les numérations des cellules sanguines reviennent à la normale (neutrophiles ou plaquettes). La réduction de la dose 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 l'administration

Darzalex SC peut causer des réactions liées à l'administration (RLA) graves et/ou sévères, y compris des réactions anaphylactiques.

Dans les essais cliniques portant sur Darzalex SC chez des patients atteints de myélome multiple (n = 1 253) ou d'une amylose AL (n = 193), des RLA (définies comme étant des réactions systémiques liées à l'administration) ont été signalées chez environ 7 % des patients. La plupart des RLA ont eu lieu après la première injection et étaient de grade 1 ou 2. Les injections subséquentes ont entraîné des RLA chez 1 % des patients. Des RLA sévères ont été observées chez 1 % des patients traités par Darzalex SC.

Le délai médian d'apparition des RLA après l'administration de Darzalex SC était d'environ 3 heures (intervalle de 0,08 à 83 heures). La majorité des RLA ont eu lieu le jour du traitement. Des RLA retardées ont été observées chez 1 % des patients.

Les signes et symptômes de RLA peuvent inclure des symptômes respiratoires tels que congestion nasale, toux, irritation de la gorge, rhinite allergique, sibilances ainsi que pyrexie, douleur thoracique, prurit, frissons, vomissements, nausées, hypotension et vision trouble. Des réactions sévères sont survenues y compris bronchospasme, hypoxie, dyspnée, hypertension, tachycardie et des réactions indésirables oculaires (comprenant épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Donner aux patients une prémédication par des antihistaminiques, des antipyrétiques et des corticostéroïdes pour réduire le risque de RLA avant le début d'un traitement par Darzalex SC. Les patients doivent être surveillés et conseillés en ce qui concerne les RLA, en particulier pendant et après la première et la deuxième injection. En cas de réaction anaphylactique ou de RLA menaçant le pronostic vital (Grade 4), instaurer les soins d'urgence appropriés et cesser définitivement le traitement par Darzalex SC.

Pour réduire le risque de RLA retardées, administrer des corticostéroïdes oraux à tous les patients après chaque injection de Darzalex SC. De plus, il faut envisager l'utilisation de médicaments post-injection (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 l'injection peuvent varier lorsque Darzalex SC est associé à un autre agent. Si des symptômes oculaires surviennent, il faut arrêter l'injection de Darzalex SC et demander immédiatement un examen ophtalmologique avant de reprendre l'administration de Darzalex SC (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients traités par Darzalex SC. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement par Darzalex SC. 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 daratumumab en association avec un traitement de fond par les combinaisons suivantes : bortézomib/lénalidomide/dexaméthasone ou lénalidomide/dexaméthasone ou pomalidomide/dexaméthasone ou bortézomib/dexaméthasone

ou carfilzomib/dexaméthasone ou cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone ont présenté une incidence plus élevée d'infections qui pouvaient être sévères, mettre la vie en danger ou se révéler fatales comparativement aux patients traités par un traitement de fond uniquement (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 daratumumab; certains cas ont été fatals. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Darzalex SC.

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 SC. 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 SC, interrompre le traitement par Darzalex SC ainsi que tout autre traitement concomitant par stéroïdes et chimiothérapie et instaurer un traitement adéquat. La reprise du traitement par Darzalex SC 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 dose de daratumumab. 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 SC. 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 SC 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, le daratumumab 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 SC 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 au daratumumab *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 SC.

En traitement d'association, le daratumumab est administré avec les combinaisons suivantes : bortézomib/lénalidomide/dexaméthasone, lénalidomide/dexaméthasone, pomalidomide/dexaméthasone, bortézomib/dexaméthasone, bortézomib/melphalan/prednisone, carfilzomib/dexaméthasone ou cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone. Le lénalidomide et la pomalidomide 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 pomalidomide 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. Le cyclophosphamide a un effet génotoxique et peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Si le cyclophosphamide est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament ou après le traitement, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus. Consulter la monographie du lénalidomide, de la pomalidomide, du bortézomib, du carfilzomib, du cyclophosphamide 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 au daratumumab pour le nourrisson allaité sont inconnus, on doit décider s'il faut arrêter

l'allaitement ou interrompre le traitement par Darzalex SC, en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Darzalex SC pour la mère.

Étant donné que le traitement par daratumumab administré en association avec du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone, avec du lénalidomide et de la dexaméthasone, ou avec de la pomalidomide et de la 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 du daratumumab avec du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone, avec du bortézomib et de la dexaméthasone, ou avec du carfilzomib et de la dexaméthasone, on ignore si le bortézomib et le carfilzomib sont excrétés dans le lait maternel. Lorsque le daratumumab est administré en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone, on sait que le cyclophosphamide passe dans le lait maternel. Des cas de neutropénie, de thrombopénie, de taux faible d'hémoglobine et de diarrhée ont été signalés chez des enfants allaités par des femmes traitées par le cyclophosphamide. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par le cyclophosphamide. Consulter les monographies du lénalidomide, de la pomalidomide, du bortézomib, du carfilzomib, du cyclophosphamide et de la dexaméthasone pour obtenir de plus amples renseignements.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication 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 avec le daratumumab en association avec le carfilzomib (deux fois par semaine) et la dexaméthasone (DKd). Parmi ces patients, 146 patients (47 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 28 patients (9 %) étaient âgés de 75 ans et plus. L'incidence d'événements indésirables graves était de 52 % chez les patients 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 SC 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). Le daratumumab 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 SC 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).

7.1.7 Affection cardiaque

Les patients atteints d'une amylose AL avec cardiopathie avancée (stade Mayo IIIb ou classe IIIb ou IV de la NYHA) n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques menés avec Darzalex SC. En raison du risque potentiellement accru de toxicité cardiaque, Darzalex SC n'est pas recommandé chez les patients atteints d'amylose AL avec cardiopathie avancée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Darzalex SC)

Monothérapie – Myélome multiple en rechute ou réfractaire

L'innocuité de Darzalex SC (1 800 mg par voie s.-c.) et de Darzalex (16 mg/kg par voie i.v.) en monothérapie a été évaluée dans le cadre de l'étude MMY3012, une étude de phase III, randomisée, ouverte et contrôlée par traitement actif, qui portait sur 260 (groupe Darzalex SC) et 258 (groupe Darzalex) patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un IP et un IMiD, ou dont la maladie était réfractaire à la fois à un IP et à un IMiD. Les seuls événements indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 20 % dans le groupe Darzalex SC et dans le groupe Darzalex ont été l'anémie et l'infection des voies respiratoires supérieures. Après un suivi médian de 7,46 mois, l'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 26,2 % dans le groupe par voie sous-cutanée et de 29,5 % dans le groupe par voie intraveineuse. Le seul événement indésirable grave apparu en cours de traitement et ayant une fréquence ≥ 2 % était la pneumonie (voie s.-c. : 5,0 %; voie i.v. : 6,0 %). L'arrêt du traitement à l'étude dû à un événement indésirable apparu en cours de traitement s'est produit chez 6,9 % des sujets du groupe par voie sous-cutanée et 8,1 % du groupe par voie intraveineuse. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 12,7 % des patients recevant Darzalex SC et chez 34,5 % des patients recevant Darzalex. La neutropénie était le seul événement indésirable apparu en cours de traitement rapporté à une fréquence plus élevée de 5 % ou plus pour Darzalex SC comparativement à Darzalex (grade 3 ou 4 : 13,1 % contre 7,8 %, respectivement).

Traitements d’association dans le myélome multiple

L'innocuité de Darzalex SC a été évaluée dans un traitement d’association dans le cadre de l'étude ouverte de phase II MMY2040 menée auprès de patients recevant soit du bortézomib, du melphalan et de la prednisone (D-VMP, chez des patients atteints d’un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe, n = 67), soit du lénalidomide et de la dexaméthasone (D-Rd, chez des patients atteints d’un myélome multiple récidivant ou réfractaire, n = 65), ou du carfilzomib et de la dexaméthasone (DKd chez les patients atteints d’un myélome multiple récidivant ou réfractaire, n = 66). Après un suivi médian respectif de 6,5 et de 7 mois des groupes D-VMP et D-Rd, les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) chez les sujets du groupe D-VMP étaient les suivants : thrombopénie, neutropénie, anémie, nausée, constipation, neuropathie périphérique sensitive, pyrexie, diarrhée, fatigue, vomissements, lymphopénie et infection des voies respiratoires supérieures. Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) chez les sujets du groupe D-Rd étaient : neutropénie, diarrhée, thrombopénie, spasmes musculaires, dyspnée, anémie, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, constipation et pyrexie. D’après une analyse exploratoire du profil d’innocuité faisant suite à un suivi médian de 14 mois, l’insomnie et la dorsalgie ont été rapportées comme étant des événements indésirables fréquents additionnels apparus en cours de traitement (≥ 20 %) dans le groupe D-VMP. L'incidence des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 37,3 % dans le groupe D-VMP, de 40,0 % dans le groupe D-Rd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement les plus fréquents (≥ 5 %, tous groupes confondus) étaient la pyrexie (D-VMP : 7,5 %; D-Rd : 3,1 %), la pneumonie (D-VMP : 4,5 %; D-Rd : 6,2 %) et la grippe (D-VMP : 1,5 %; D-Rd : 4,6 %). D’après une analyse exploratoire du profil d’innocuité faisant suite à un suivi médian de 14 mois, la diarrhée (D-Rd : 6,2 %) a été rapportée comme étant un événement indésirable fréquent additionnel apparu en cours de traitement (≥ 5 %) dans le groupe D-Rd. L'arrêt du traitement à l'étude dû à un événement indésirable apparu en cours de traitement s'est produit chez 3,0 % des sujets du groupe D-VMP et chez 4,6 % des sujets du groupe D-Rd. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 9,0 % des patients du groupe D-VMP et chez 9 % des patients du groupe D-Rd. Dans la cohorte DKd, la durée médiane du traitement était de 8,3 mois (intervalle : 0 à 17 mois). Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) chez les patients de la cohorte DKd étaient : thrombopénie, anémie, insomnie, hypertension, diarrhée, rhinopharyngite, céphalée, neutropénie, asthénie, nausée et pyrexie. L’incidence des événements indésirables graves survenus en cours de traitement était de 27,3 %. Aucun événement indésirable grave apparu en cours de traitement ne s’est produit chez au moins 5 % des patients. Au total, 6,1 % des patients ont abandonné le traitement à l’étude en raison d’un événement indésirable apparu en cours de traitement. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 4,5 % des patients.

<u>Patients ayant reçu Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone</u>

L’innocuité de Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (schéma D-VRd), suivi d’un traitement d’entretien par Darzalex SC et le lénalidomide, 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 nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches (n = 709). Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (≥ 20 %) dans le groupe D-VRd ont été les suivants : COVID-19, infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, diarrhée, constipation, nausée, pyrexie, asthénie, fatigue, œdème

périphérique, neuropathie périphérique sensitive, dorsalgie, éruption cutanée, toux et insomnie. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 57,0 % dans le groupe D-VRd et de 49,3 % dans le groupe VRd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement à une incidence plus élevée de 2 % dans le groupe D-VRd par comparaison au groupe VRd comprenaient la pneumonie (D-VRd 20,3 % *vs* VRd 10 %), la COVID-19 (D-VRd 8,2 % *vs* VRd 3,7 %) et la fibrillation auriculaire (D-VRd 3,2 % *vs* VRd 0,7 %). La survenue d'un événement indésirable a provoqué l'abandon du traitement à l'étude chez 8,8 % des sujets du groupe D-VRd et chez 21,3 % du groupe VRd.

L'innocuité de Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (schéma D-VRd) a aussi été évaluée dans le cadre d'une étude clinique ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui n'étaient pas candidats à une autogreffe de cellules souches (n = 197). Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (≥ 20 %) dans le groupe D-VRd ont été les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, neuropathie périphérique sensitive, diarrhée, neutropénie, fatigue, douleur musculosquelettique, œdème périphérique, thrombocytopénie, COVID-19, constipation, anémie, insomnie, toux, hypokaliémie, pneumonie, cataracte, éruption cutanée, nausée, pyrexie, douleur abdominale, arthralgie, diminution de l'appétit, infection urinaire, dyspnée et étourdissements. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 72,1 % dans le groupe D-VRd et de 67,2 % dans le groupe VRd. Les effets indésirables graves apparus en cours de traitement à une incidence 2 % plus élevée dans le groupe D-VRd que dans le groupe VRd comprenaient la COVID-19 (D-VRd 15 % *vs* VRd 10 %), le sepsis (D-VRd 7 % *vs* VRd 4 %), la diarrhée (D-VRd 5 % *vs* VRd 3 %), l'infection urinaire (D-VRd 4 % *vs* VRd 2 %), la fatigue (D-VRd 3 % *vs* VRd 1 %) et l'hyperglycémie (D-VRd 2 % *vs* VRd 0 %). La survenue d'un événement indésirable a provoqué l'abandon du traitement à l'étude chez 7,6 % des sujets du groupe D-VRd et chez 15,9 % du groupe VRd.

Patients ayant reçu Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone

L'innocuité de Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (schéma DPd) 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 = 299) ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, dont le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome. Les événements indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (≥ 20 %) dans le groupe DPd ont été les suivants : neutropénie, anémie, thrombopénie, leucopénie, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, infection des voies respiratoires inférieures, fatigue, asthénie, pyrexie et diarrhée. L'incidence globale des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 50,3 % dans le groupe DPd et de 39,3 % dans le groupe Pd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement à une incidence plus élevée de 2 % dans le groupe DPd par comparaison au groupe Pd comprenaient la pneumonie (DPd 26,2 % *vs* Pd 17,3 %), la neutropénie (DPd 4,7 % *vs* Pd 2,7 %), la thrombopénie (DPd 2,7 % *vs* Pd 0,7 %) et la syncope (DPd 2,0 % *vs* Pd 0 %). La survenue d'un événement indésirable a provoqué l'abandon du traitement à l'étude chez 2,0 % des sujets du groupe DPd et chez 2,7 % du groupe Pd.

Traitements d'association pour l'amylose AL

L'innocuité de Darzalex SC (préparation sous-cutanée à 1 800 mg) avec l'association bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (D-VCd; n = 193) comparativement à un traitement associant bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCd; n = 188) chez

des patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte randomisée de phase III, AMY3001. Le suivi médian était de 11,4 mois.

Les événements indésirables apparus en cours de traitement les plus fréquents survenant à une fréquence supérieure ou égale à 20 % dans le groupe D-VCd étaient les suivants : œdème périphérique, fatigue, diarrhée, constipation, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, neuropathie périphérique sensitive, dyspnée, toux, insomnie, et anémie. L'incidence des événements indésirables graves apparus en cours de traitement était de 43,0 % dans le groupe D-VCd et de 36,2 % dans le groupe VCd. Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement les plus fréquents (≥ 5 % dans toutes les cohortes) étaient la pneumonie (D-VCd 7,3 %; VCd 4,8 %) et l'insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive (D-VCd 6,7 %; VCd 5,3 %). Les effets indésirables graves survenus chez au moins 2 % de patients de plus dans le groupe D-VCd par comparaison au groupe VCd comprenaient la pneumonie, le sepsis et l'arrêt cardiaque. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 11 % des patients du groupe D-VCd. Les effets indésirables mortels survenus chez plus d'un patient comprenaient l'arrêt cardiaque (3 %), la mort subite (3 %), l'insuffisance cardiaque (3 %) et le sepsis (1 %). L'abandon du traitement à l'étude en raison d'un événement indésirable apparu en cours de traitement a eu lieu chez 4,1 % des patients du groupe D-VCd et chez 4,3 % des patients du groupe VCd.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Darzalex)

Les sections suivantes présentent les renseignements d'innocuité d'une autre monographie d'après des études faites sur la préparation intraveineuse Darzalex :

- **Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches**
- **Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur**
- **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**

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 la préparation intraveineuse 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 D-Rd, 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 la préparation intraveineuse Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (schéma D-Rd) 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 (≥ 20 %) dans le groupe D-Rd 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 D-Rd 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 D-Rd par comparaison au groupe Rd comprenaient la pneumonie (D-Rd 15,4 % *vs* Rd 7,7 %) et la bronchite (D-Rd 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 D-Rd 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 la préparation intraveineuse 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, nausée et neuropathie périphérique sensitive. La fréquence 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 fréquence 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 la préparation intraveineuse 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 D-Rd, 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 la préparation intraveineuse 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 D-Rd 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 D-Rd et de 44,8 % chez ceux du groupe Rd. Les événements indésirables

graves apparus en cours de traitement (≥ 2 %) à une fréquence d'au moins 2 % plus grande dans le groupe D-Rd que dans le groupe Rd comprenaient les infections (33,6 % sous D-Rd *vs* 23,8 % sous Rd) comme la grippe (3,9 % sous D-Rd *vs* 1,4 % sous Rd) et la neutropénie fébrile (4,2 % sous D-Rd *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 D-Rd 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 D-Rd 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 la préparation intraveineuse 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 (≥ 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 fréquence 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 chez des patients atteints d'un myélome multiple (n = 461) qui avaient déjà reçu 1 à 3 traitements antérieurs (étude CANDOR). La durée médiane du traitement dans le groupe DKd était de 68,14 semaines (intervalle : 0,1 à 100,3 semaines). Dans cette étude qui comptait 153 patients dans le groupe Kd deux fois par semaine et 308 patients dans le groupe DKd, 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 chez 46 % des patients du groupe Kd. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus à une incidence de 2 % et plus 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 et plus 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 l'un ou l'autre

des traitements 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 sont survenus chez 30/308 (10 %) patients du groupe DKd par comparaison à 8/153 (5 %) patients 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 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 la préparation intraveineuse 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 événements indésirables graves les plus fréquents 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.

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Darzalex SC)

Monothérapie

Étude MMY3012

Les événements indésirables apparus en cours de traitement présentés au Tableau 10 reflètent l'exposition à Darzalex SC (1 800 mg, injection sous-cutanée) pour une durée médiane de traitement de 4,7 mois (intervalle : 0,03 à 12,91 mois) ou à Darzalex (16 mg/kg, perfusion intraveineuse) pour une durée médiane de traitement de 5,4 mois (intervalle : 0,03 à 12,16 mois).

Tableau 10: Nombre de sujets ayant présenté au moins un événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %, peu importe le groupe de traitement); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA), terme privilégié et grade de toxicité; ensemble d'analyse de tous les patients traités (étude 54767414MMY3012)

	Darzalex (n = 258)		Darzalex SC (n = 260)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	60 (23,3 %)	36 (14,0 %)	68 (26,2 %)	34 (13,1 %)
Neutropénie	35 (13,6 %)	20 (7,8 %)	50 (19,2 %)	34 (13,1 %)
Thrombopénie	48 (18,6 %)	35 (13,6 %)	48 (18,5 %)	36 (13,8 %)
Lymphopénie	17 (6,6 %)	16 (6,2 %)	19 (7,3 %)	13 (5,0 %)
Leucopénie	10 (3,9 %)	2 (0,8 %)	18 (6,9 %)	10 (3,8 %)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	28 (10,9 %)	1 (0,4 %)	39 (15,0 %)	2 (0,8 %)
Nausée	28 (10,9 %)	1 (0,4 %)	21 (8,1 %)	1 (0,4 %)
Constipation	20 (7,8 %)	0	14 (5,4 %)	0
Vomissements	20 (7,8 %)	2 (0,8 %)	14 (5,4 %)	1 (0,4 %)
Douleur abdominale[a]	15 (5,8 %)	0	8 (3,1 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue[a]	40 (15,5 %)	4 (1,6 %)	38 (14,6 %)	3 (1,2 %)
Pyrexie	33 (12,8 %)	2 (0,8 %)	34 (13,1 %)	0
Réaction liée à la perfusion[b]	89 (34,5 %)	14 (5,4 %)	33 (12,7 %)	4 (1,5 %)
Réaction au site d'injection[b]	0	0	18 (6,9 %)	0
Frissons	32 (12,4 %)	2 (0,8 %)	15 (5,8 %)	1 (0,4 %)
Œdème périphérique[a]	16 (6,2 %)	0	11 (4,2 %)	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures[a]	56 (21,7 %)	3 (1,2 %)	63 (24,2 %)	2 (0,8 %)

	Darzalex (n = 258)		Darzalex SC (n = 260)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Pneumonie[a]	27 (10,5 %)	16 (6,2 %)	21 (8,1 %)	14 (5,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercalcémie	11 (4,3 %)	6 (2,3 %)	13 (5,0 %)	4 (1,5 %)
Hypokaliémie	15 (5,8 %)	4 (1,6 %)	11 (4,2 %)	1 (0,4 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	32 (12,4 %)	7 (2,7 %)	27 (10,4 %)	4 (1,5 %)
Arthralgie	15 (5,8 %)	0	19 (7,3 %)	1 (0,4 %)
Douleur osseuse	9 (3,5 %)	2 (0,8 %)	18 (6,9 %)	5 (1,9 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	14 (5,4 %)	1 (0,4 %)	16 (6,2 %)	3 (1,2 %)
Extrémités douloureuses	11 (4,3 %)	0	16 (6,2 %)	3 (1,2 %)
Affections du système nerveux				
Céphalée	22 (8,5 %)	1 (0,4 %)	13 (5,0 %)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	13 (5,0 %)	0	14 (5,4 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux[a]	37 (14,3 %)	0	23 (8,8 %)	2 (0,8 %)
Dyspnée[a]	28 (10,9 %)	2 (0,8 %)	15 (5,8 %)	2 (0,8 %)
Congestion nasale	13 (5,0 %)	1 (0,4 %)	10 (3,8 %)	0
Affections vasculaires				
Hypertension[a]	23 (8,9 %)	16 (6,2 %)	13 (5,0 %)	8 (3,1 %)

[a] Comprend un groupe de termes privilégiés.

[b] Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction systémique liée à la perfusion; les réactions au site d'injection comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction localisée au site d'injection.

Note : Les pourcentages dans la colonne « Tous grades » ont été calculés avec le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

La douleur abdominale comprend : douleur abdominale haute et douleur abdominale. La toux comprend : toux productive et toux. La dyspnée comprend : dyspnée d'effort et dyspnée. La fatigue comprend : asthénie et fatigue. L'hypertension comprend : augmentation de la tension artérielle et hypertension. L'œdème périphérique comprend : œdème, gonflement périphérique et œdème périphérique. La pneumonie comprend : infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et pneumonie. Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent : sinusite aiguë, rhinopharyngite, pharyngite, infection par le virus respiratoire syncytial, infection des voies respiratoires, rhinite, infection à rhinovirus, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.

Traitement d'association dans le myélome multiple

Étude MMY2040

Les événements indésirables apparus en cours de traitement présentés au Tableau 11 reflètent l'exposition à Darzalex SC (injection s.-c. de 1 800 mg) en association avec du bortézomib, du melphalan et de la prednisone (D-VMP) chez des patients présentant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe, ou en association avec du lénalidomide et de la dexaméthasone (D-Rd) chez des sujets présentant un myélome multiple récidivant ou réfractaire (Tableau 12). La durée médiane du traitement était de 6,5 mois (0,36 à 9,26 mois) pour le groupe D-VMP et de 7 mois (0,49 à 8,97 mois) pour le groupe D-Rd. Les événements indésirables apparus en cours de traitement présentés au Tableau 13 reflètent l'exposition à Darzalex SC (injection s.-c. de 1 800 mg) en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (DKd) chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu un à trois traitements antérieurs. La durée médiane du traitement était de 8,3 mois (0 à 17,0 mois).

Tableau 11 : Nombre de sujets ayant présenté au moins un événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %, peu importe le groupe de traitement); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA); terme privilégié et grade de toxicité; ensemble d'analyse de tous les patients traités par le schéma D-VMP (étude 54767414MMY2040)

	D-VMP (n = 67)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie	36 (53,7 %)	23 (34,3 %)
Neutropénie	25 (37,3 %)	21 (31,3 %)
Anémie	24 (35,8 %)	8 (11,9 %)
Lymphopénie	14 (20,9 %)	14 (20,9 %)
Leucopénie	8 (11,9 %)	4 (6,0 %)
Affections gastro-intestinales		
Nausée	24 (35,8 %)	0
Constipation	23 (34,3 %)	0
Diarrhée	20 (29,9 %)	2 (3,0 %)
Vomissements	14 (20,9 %)	0
Douleur abdominale[a]	6 (9,0 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue[a]	23 (34,3 %)	1 (1,5 %)
Pyrexie	22 (32,8 %)	0
Œdème périphérique[a]	9 (13,4 %)	1 (1,5 %)
Réaction liée à la perfusion[b]	6 (9,0 %)	0
Érythème au site d'injection	5 (7,5 %)	0
Réaction au site d'injection[b]	4 (6,0 %)	0
Malaise	4 (6,0 %)	0
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures[a]	21 (31,3 %)	0
Bronchite	8 (11,9 %)	0
Pneumonie[a]	6 (9,0 %)	3 (4,5 %)
Zona	5 (7,5 %)	0
Infection urinaire	5 (7,5 %)	1 (1,5 %)
Investigations		
Perte pondérale	5 (7,5 %)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	4 (6,0 %)	0

	D-VMP (n = 67)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	4 (6,0 %)	2 (3,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	10 (14,9 %)	1 (1,5 %)
Hypokaliémie	5 (7,5 %)	2 (3,0 %)
Hypocalcémie	4 (6,0 %)	0
Hyponatrémie	4 (6,0 %)	3 (4,5 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	13 (19,4 %)	2 (3,0 %)
Arthralgie	6 (9,0 %)	0
Douleur musculosquelettique du thorax	6 (9,0 %)	0
Douleur osseuse	4 (6,0 %)	0
Affections du système nerveux		
Neuropathie périphérique sensitive	23 (34,3 %)	1 (1,5 %)
Étourdissements	6 (9,0 %)	0
Paresthésie	6 (9,0 %)	0
Céphalée	4 (6,0 %)	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	13 (19,4 %)	0
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale aiguë	4 (6,0 %)	2 (3,0 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux[a]	13 (19,4 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	8 (11,9 %)	0
Prurit	7 (10,4 %)	0
Érythème	5 (7,5 %)	0
Affections vasculaires		
Hypertension	9 (13,4 %)	4 (6,0 %)
Hypotension	6 (9,0 %)	2 (3,0 %)

Légende : D-VMP = Darzalex SC, bortézomib, melphalan et prednisone

[a] Comprend un groupe de termes privilégiés

[b] Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction systémique liée à la perfusion; les réactions au site d'injection comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction localisée au site d'injection liée à l'administration de daratumumab.

Note : Les pourcentages dans la colonne « Tous grades » ont été calculés avec le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

La douleur abdominale comprend : douleur abdominale haute et douleur abdominale. La toux comprend : toux productive et toux. La fatigue comprend : asthénie et fatigue. L'œdème périphérique comprend : œdème, gonflement périphérique et œdème périphérique. La pneumonie comprend : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie bactérienne et pneumonie. Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent : rhinopharyngite, infection par le virus respiratoire syncytial, infection des voies respiratoires, rhinite, amygdalite, pharyngite virale et infection des voies respiratoires supérieures.

Tableau 12 : Nombre de sujets ayant présenté au moins un événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %, peu importe le groupe de traitement); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA); terme privilégié et grade de toxicité; ensemble d'analyse de tous les patients traités par le schéma D-Rd (étude 54767414MMY2040)

	D-Rd (n = 65)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie	38 (58,5 %)	31 (47,7 %)
Thrombopénie	21 (32,3 %)	4 (6,2 %)
Anémie	17 (26,2 %)	3 (4,6 %)
Leucopénie	10 (15,4 %)	6 (9,2 %)
Lymphopénie	10 (15,4 %)	8 (12,3 %)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	23 (35,4 %)	2 (3,1 %)
Constipation	15 (23,1 %)	1 (1,5 %)
Nausée	7 (10,8 %)	0
Vomissements	5 (7,7 %)	0
Douleur abdominale[a]	4 (6,2 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue[a]	32 (49,2 %)	2 (3,1 %)
Pyrexie	14 (21,5 %)	1 (1,5 %)
Œdème périphérique	5 (7,7 %)	0
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures[a]	23 (35,4 %)	2 (3,1 %)
Bronchite[a]	9 (13,8 %)	1 (1,5 %)
Pneumonie[a]	8 (12,3 %)	6 (9,2 %)
Infection urinaire	4 (6,2 %)	0
Investigations		
Augmentation de la créatininémie	7 (10,8 %)	0
Perte pondérale	6 (9,2 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	7 (10,8 %)	4 (6,2 %)
Hypocalcémie	6 (9,2 %)	0
Hypokaliémie	5 (7,7 %)	2 (3,1 %)
Diminution de l'appétit	4 (6,2 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	18 (27,7 %)	1 (1,5 %)
Dorsalgie	8 (12,3 %)	0
Arthralgie	4 (6,2 %)	1 (1,5 %)
Myalgie	4 (6,2 %)	0
Affections du système nerveux		
Neuropathie périphérique sensitive	9 (13,8 %)	1 (1,5 %)
Étourdissements	5 (7,7 %)	0
Dysgueusie	4 (6,2 %)	0
Céphalée	4 (6,2 %)	0
Tremblement	4 (6,2 %)	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	10 (15,4 %)	3 (4,6 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale aiguë	5 (7,7 %)	2 (3,1 %)

	D-Rd (n = 65)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée[a]	13 (20,0 %)	2 (3,1 %)
Toux[a]	7 (10,8 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	5 (7,7 %)	0
Éruption maculopapuleuse	4 (6,2 %)	2 (3,1 %)
Affections vasculaires		
Hypotension	4 (6,2 %)	0

Légende : D-Rd = Darzalex SC, lénalidomide et dexaméthasone

[a] Comprend un groupe de termes privilégiés

[b] Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction systémique liée à la perfusion; les réactions au site d'injection comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction localisée au site d'injection liée à l'administration de daratumumab.

Note : Les pourcentages dans la colonne « Tous grades » ont été calculés avec le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

La douleur abdominale comprend : douleur abdominale haute et douleur abdominale. La bronchite comprend : bronchite virale et bronchite. La toux comprend : toux productive et toux. La dyspnée comprend : dyspnée d'effort et dyspnée. La fatigue comprend : asthénie et fatigue. La pneumonie comprend : infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire et pneumonie. Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent : rhinopharyngite, pharyngite, infection respiratoire virale, rhinite, sinusite, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires supérieures.

Tableau 13 : Nombre de sujets ayant présenté au moins un événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %); événements présentés par classes de système-organe (MedDRA); terme privilégié et grade de toxicité; ensemble d'analyse de tous les patients traités par le schéma DKd (étude 54767414MMY2040)

	DKd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4
Ensemble d'analyse : tous les patients traités	66	
Classes de système-organe (MedDRA); terme privilégié		
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie	34 (51,5 %)	13 (19,7 %)
Anémie	24 (36,4 %)	7 (10,6 %)
Neutropénie	15 (22,7 %)	7 (10,6 %)
Lymphopénie	12 (18,2 %)	8 (12,1 %)
Leucopénie	6 (9,1 %)	2 (3,0 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	6 (9,1 %)	0
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	19 (28,8 %)	0
Nausée	14 (21,2 %)	0
Vomissements	10 (15,2 %)	0
Douleur abdominale*	6 (9,1 %)	0
Constipation	6 (9,1 %)	0
Odynophagie	4 (6,1 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue*	26 (39,4 %)	1 (1,5 %)

	DKd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4
Pyrexie	14 (21,2 %)	1 (1,5 %)
Œdème périphérique*	13 (19,7 %)	0
Réaction au site d'injection*	5 (7,6 %)	0
Érythème au site d'injection	4 (6,1 %)	0
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures*	34 (51,5 %)	0
Bronchite*	8 (12,1 %)	1 (1,5 %)
Pneumonie*	6 (9,1 %)	2 (3,0 %)
Grippe	4 (6,1 %)	1 (1,5 %)
Investigations		
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	8 (12,1 %)	2 (3,0 %)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	7 (10,6 %)	1 (1,5 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	5 (7,6 %)	1 (1,5 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	6 (9,1 %)	1 (1,5 %)
Diminution de l'appétit	4 (6,1 %)	0
Hypocalcémie	4 (6,1 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	11 (16,7 %)	1 (1,5 %)
Douleur osseuse	7 (10,6 %)	2 (3,0 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	7 (10,6 %)	0
Douleur musculosquelettique	7 (10,6 %)	0
Spasmes musculaires	6 (9,1 %)	0
Arthralgie	5 (7,6 %)	0
Extrémités douloureuses	4 (6,1 %)	0
Douleur rachidienne	4 (6,1 %)	2 (3,0 %)
Affections du système nerveux		
Céphalée	15 (22,7 %)	0
Neuropathie périphérique sensitive	7 (10,6 %)	0
Paresthésie	6 (9,1 %)	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	22 (33,3 %)	4 (6,1 %)
Anxiété	5 (7,6 %)	1 (1,5 %)
Irritabilité	4 (6,1 %)	1 (1,5 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux*	16 (24,2 %)	0
Dyspnée*	15 (22,7 %)	1 (1,5 %)
Rhinorrhée	4 (6,1 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	5 (7,6 %)	0
Érythème	4 (6,1 %)	0
Prurit	4 (6,1 %)	0
Affections vasculaires		
Hypertension*	21 (31,8 %)	14 (21,2 %)

	DKd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4

Légende : Dara-SC = injection sous-cutanée de daratumumab et d'hyaluronidase humaine recombinante : préparation mixte; DKd = daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone.
* Comprend un groupe de termes privilégiés.
Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes désignant une réaction généralisée liée à la perfusion, de l'avis de l'investigateur; les réactions au site d'injection comprennent les termes désignant des réactions localisées au site d'injection liées à l'administration de daratumumab, de l'avis de l'investigateur.
« Douleur abdominale » comprend : douleur abdominale haute et douleur abdominale.
« Bronchite » comprend : bronchite virale et bronchite.
« Toux » comprend : toux productive et toux.
« Dyspnée » comprend : dyspnée d'effort et dyspnée.
« Fatigue » comprend : asthénie et fatigue.
« Hypertension » comprend : hausse de la tension artérielle et hypertension.
« Œdème périphérique » comprend : œdème généralisé, gonflement périphérique et œdème périphérique.
Les pourcentages dans la colonne des totaux ont été calculés avec comme dénominateur le nombre de sujets dans chaque groupe.

Étude MMY3014 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches)

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 14 reflètent l'exposition à Darzalex SC administré en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd), suivi d'un traitement d'entretien par Darzalex SC et le lénalidomide, pour une période de traitement médiane de 45,7 mois (intervalle : 0,49 à 54,3 mois), et l'exposition au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (VRd), suivie d'un traitement d'entretien par le lénalidomide, pour une période de traitement médiane de 42,2 mois (intervalle : 0,07 à 53,9 mois).

Tableau 14 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3014)

	VRd		D-VRd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Ensemble d'analyse : innocuité	347		351	
Nombre total de sujets ayant présenté un événement indésirable apparu en cours de traitement	344 (99,1 %)	297 (85,6 %)	349 (99,4 %)	321 (91,5 %)
Classe de système-organe MedDRA / terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie*	217 (62,5 %)	191 (55,0 %)	256 (72,9 %)	234 (66,7 %)
Thrombocytopénie	119 (34,3 %)	60 (17,3 %)	170 (48,4 %)	102 (29,1 %)
Anémie	72 (20,7 %)	22 (6,3 %)	78 (22,2 %)	21 (6,0 %)
Leucopénie	14 (4,0 %)	6 (1,7 %)	31 (8,8 %)	13 (3,7 %)
Lymphopénie	9 (2,6 %)	4 (1,2 %)	20 (5,7 %)	14 (4,0 %)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	8 (2,3 %)	2 (0,6 %)	18 (5,1 %)	9 (2,6 %)
Affections oculaires				
Vision trouble	16 (4,6 %)	0	18 (5,1 %)	1 (0,3 %)
Affections gastro-intestinales				

Tableau 14 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3014)

	VRd		D-VRd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Diarrhée	188 (54,2 %)	27 (7,8 %)	214 (61,0 %)	37 (10,5 %)
Constipation	118 (34,0 %)	6 (1,7 %)	119 (33,9 %)	8 (2,3 %)
Nausées	58 (16,7 %)	2 (0,6 %)	71 (20,2 %)	2 (0,6 %)
Douleur abdominale*	52 (15,0 %)	1 (0,3 %)	57 (16,2 %)	2 (0,6 %)
Vomissements	28 (8,1 %)	3 (0,9 %)	38 (10,8 %)	4 (1,1 %)
Dyspepsie	24 (6,9 %)	1 (0,3 %)	30 (8,5 %)	0
Stomatite	30 (8,6 %)	20 (5,8 %)	30 (8,5 %)	21 (6,0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue*	169 (48,7 %)	27 (7,8 %)	169 (48,1 %)	22 (6,3 %)
Pyrexie	109 (31,4 %)	9 (2,6 %)	111 (31,6 %)	8 (2,3 %)
Œdème périphérique*	81 (23,3 %)	1 (0,3 %)	83 (23,6 %)	4 (1,1 %)
Syndrome pseudo-grippal	33 (9,5 %)	2 (0,6 %)	39 (11,1 %)	3 (0,9 %)
Réaction liée à la perfusion@	0	0	21 (6,0 %)	3 (0,9 %)
Réaction au site d'injection@	0	0	19 (5,4 %)	0
Affections du système immunitaire				
Hypogammaglobulinémie	7 (2,0 %)	1 (0,3 %)	28 (8,0 %)	4 (1,1 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures*	139 (40,1 %)	13 (3,7 %)	184 (52,4 %)	8 (2,3 %)
COVID-19*	87 (25,1 %)	9 (2,6 %)	133 (37,9 %)	22 (6,3 %)
Pneumonie*	58 (16,7 %)	31 (8,9 %)	95 (27,1 %)	54 (15,4 %)
Bronchite*	40 (11,5 %)	1 (0,3 %)	70 (19,9 %)	3 (0,9 %)
Infection urinaire	27 (7,8 %)	1 (0,3 %)	34 (9,7 %)	4 (1,1 %)
Sepsis*	16 (4,6 %)	13 (3,7 %)	24 (6,8 %)	23 (6,6 %)
Gastroentérite	13 (3,7 %)	1 (0,3 %)	22 (6,3 %)	2 (0,6 %)
Grippe	23 (6,6 %)	0	21 (6,0 %)	2 (0,6 %)
Zona	23 (6,6 %)	1 (0,3 %)	18 (5,1 %)	2 (0,6 %)
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	51 (14,7 %)	18 (5,2 %)	57 (16,2 %)	18 (5,1 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	29 (8,4 %)	7 (2,0 %)	28 (8,0 %)	3 (0,9 %)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	27 (7,8 %)	13 (3,7 %)	19 (5,4 %)	7 (2,0 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	26 (7,5 %)	1 (0,3 %)	18 (5,1 %)	1 (0,3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	44 (12,7 %)	12 (3,5 %)	51 (14,5 %)	7 (2,0 %)
Diminution de l'appétit	22 (6,3 %)	5 (1,4 %)	30 (8,5 %)	1 (0,3 %)
Hypocalcémie	27 (7,8 %)	4 (1,2 %)	24 (6,8 %)	2 (0,6 %)
Hyperglycémie	16 (4,6 %)	5 (1,4 %)	18 (5,1 %)	5 (1,4 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	66 (19,0 %)	1 (0,3 %)	80 (22,8 %)	2 (0,6 %)
Spasmes musculaires	56 (16,1 %)	1 (0,3 %)	67 (19,1 %)	2 (0,6 %)
Arthralgie	69 (19,9 %)	0	62 (17,7 %)	1 (0,3 %)
Extrémités douloureuses	38 (11,0 %)	0	40 (11,4 %)	0
Douleur osseuse	29 (8,4 %)	2 (0,6 %)	29 (8,3 %)	0
Myalgie	20 (5,8 %)	1 (0,3 %)	29 (8,3 %)	1 (0,3 %)
Douleur musculosquelettique du thorax	16 (4,6 %)	0	22 (6,3 %)	0
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	179 (51,6 %)	14 (4,0 %)	188 (53,6 %)	15 (4,3 %)
Paresthésie	42 (12,1 %)	1 (0,3 %)	46 (13,1 %)	2 (0,6 %)
Névralgie	30 (8,6 %)	1 (0,3 %)	35 (10,0 %)	2 (0,6 %)
Céphalée	37 (10,7 %)	0	31 (8,8 %)	0
Étourdissements	34 (9,8 %)	0	27 (7,7 %)	0
Tremblement	18 (5,2 %)	1 (0,3 %)	27 (7,7 %)	4 (1,1 %)

Tableau 14 : **Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3014)**

	VRd		D-VRd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Dysgueusie	16 (4,6 %)	0	24 (6,8 %)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	61 (17,6 %)	6 (1,7 %)	95 (27,1 %)	8 (2,3 %)
Anxiété	18 (5,2 %)	2 (0,6 %)	18 (5,1 %)	2 (0,6 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux*	58 (16,7 %)	0	91 (25,9 %)	1 (0,3 %)
Dyspnée*	30 (8,6 %)	3 (0,9 %)	43 (12,3 %)	1 (0,3 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	94 (27,1 %)	17 (4,9 %)	82 (23,4 %)	9 (2,6 %)
Érythème	18 (5,2 %)	1 (0,3 %)	27 (7,7 %)	1 (0,3 %)
Prurit	16 (4,6 %)	0	26 (7,4 %)	1 (0,3 %)
Éruption maculopapuleuse	27 (7,8 %)	3 (0,9 %)	26 (7,4 %)	5 (1,4 %)
Sécheresse cutanée	13 (3,7 %)	0	21 (6,0 %)	0
Affections vasculaires				
Hypertension	21 (6,1 %)	6 (1,7 %)	30 (8,5 %)	10 (2,8 %)
Hypotension	16 (4,6 %)	2 (0,6 %)	23 (6,6 %)	3 (0,9 %)

Légende : VRd = bortézomib (VELCADE) + lénalidomide + dexaméthasone; D-VRd = daratumumab + bortézomib (VELCADE) + lénalidomide + dexaméthasone.
@ Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction systémique liée à la perfusion; les réactions au site d'injection comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction localisée au site d'injection liée à l'administration de daratumumab.
* Comprend un groupe de termes privilégiés :
« Douleur abdominale » comprend : douleur abdominale haute et douleur abdominale.
« Bronchite » comprend : bronchiolite, bronchite bactérienne, bronchite virale, bronchite due au virus respiratoire syncytial et bronchite.
« COVID-19 » comprend : pneumonie due à la COVID-19, syndrome post-COVID-19 et COVID-19.
« Toux » comprend : toux productive et toux.
« Dyspnée » comprend : dyspnée d'effort et dyspnée.
« Fatigue » comprend : asthénie et fatigue.
« Neutropénie » comprend : neutropénie fébrile et neutropénie.
« Œdème périphérique » comprend : œdème généralisé, œdème, gonflement périphérique et œdème périphérique.
« Pneumonie » comprend : aspergillose bronchopulmonaire, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à *Influenzae*, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie par le virus parainfluenza, pneumonie à pneumocoque, pneumonie due au virus respiratoire syncytial, pneumonie streptococcique, pneumonie virale et pneumonie.
« Sepsis » comprend : sepsis à *Campylobacter*, sepsis à *Escherichia*, sepsis à *Klebsiella*, sepsis à *Listeria*, sepsis neutropénique, sepsis postintervention, sepsis à *Pseudomonas*, choc septique, sepsis à staphylocoque, sepsis à streptocoque, sepsis urinaire et sepsis.
« Infection des voies respiratoires supérieures » comprend : sinusite aiguë, rhinite bactérienne, laryngite, laryngite virale, infection à métapneumovirus, rhinopharyngite, candidose oropharyngée, pharyngite, candidose respiratoire, infection par virus respiratoire syncytial, infection de l'appareil respiratoire, infection respiratoire virale, rhinite, infection à Rhinovirus, sinusite, amygdalite, trachéite, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, pharyngite virale, rhinite virale, infection virale des voies respiratoires supérieures et infection des voies respiratoires supérieures.
Remarque : Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois pour un même événement, peu importe le nombre de fois qu'ils l'ont présenté. Le dénominateur utilisé pour calculer les pourcentages dans chaque groupe correspond au nombre de sujets.
Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 26.0 du MedDRA.

Étude MMY3019 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches)

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 15 reflètent l'exposition à Darzalex SC administré en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd) pour une période de traitement médiane de 56,3 mois (intervalle : 0,1 à 64,6 mois), et l'exposition au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (VRd) pour une période de traitement médiane de 34,3 mois (intervalle : 0,5 à 63,8 mois).

Tableau 15 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3019)

	VRd		D-VRd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Ensemble d'analyse : innocuité	195		197	
Nombre total de sujets ayant présenté un événement indésirable apparu en cours de traitement	195 (100,0 %)	167 (85,6 %)	197 (100,0 %)	182 (92,4 %)
Classe de système-organe MedDRA / terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie*	76 (39,0 %)	58 (29,7 %)	112 (56,9 %)	89 (45,2 %)
Thrombopénie	66 (33,8 %)	39 (20,0 %)	92 (46,7 %)	56 (28,4 %)
Anémie	62 (31,8 %)	23 (11,8 %)	73 (37,1 %)	26 (13,2 %)
Lymphopénie	34 (17,4 %)	20 (10,3 %)	36 (18,3 %)	24 (12,2 %)
Leucopénie	19 (9,7 %)	7 (3,6 %)	28 (14,2 %)	15 (7,6 %)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	20 (10,3 %)	7 (3,6 %)	17 (8,6 %)	6 (3,0 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	13 (6,7 %)	0	16 (8,1 %)	1 (0,5 %)
Acouphènes	4 (2,1 %)	0	12 (6,1 %)	0
Affections oculaires				
Cataracte	51 (26,2 %)	17 (8,7 %)	55 (27,9 %)	17 (8,6 %)
Vision trouble	19 (9,7 %)	0	24 (12,2 %)	1 (0,5 %)
Sécheresse oculaire	17 (8,7 %)	0	9 (4,6 %)	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	115 (59,0 %)	18 (9,2 %)	112 (56,9 %)	24 (12,2 %)
Constipation	82 (42,1 %)	5 (2,6 %)	75 (38,1 %)	4 (2,0 %)
Nausée	48 (24,6 %)	4 (2,1 %)	49 (24,9 %)	0
Douleur abdominale*	32 (16,4 %)	4 (2,1 %)	45 (22,8 %)	2 (1,0 %)
Dyspepsie	17 (8,7 %)	0	26 (13,2 %)	2 (1,0 %)
Vomissements	23 (11,8 %)	1 (0,5 %)	23 (11,7 %)	0
Stomatite	10 (5,1 %)	0	14 (7,1 %)	1 (0,5 %)
Hémorroïdes	6 (3,1 %)	0	12 (6,1 %)	0
Douleur dentaire	10 (5,1 %)	0	11 (5,6 %)	1 (0,5 %)
Distension abdominale	15 (7,7 %)	1 (0,5 %)	8 (4,1 %)	0
Bouche sèche	13 (6,7 %)	0	6 (3,0 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				

Tableau 15 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3019)

	VRd		D-VRd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Fatigue*	90 (46,2 %)	20 (10,3 %)	105 (53,3 %)	25 (12,7 %)
Œdème périphérique*	87 (44,6 %)	3 (1,5 %)	98 (49,7 %)	5 (2,5 %)
Pyrexie	30 (15,4 %)	1 (0,5 %)	46 (23,4 %)	2 (1,0 %)
Érythème au site d'injection	10 (5,1 %)	0	25 (12,7 %)	0
Réaction au site d'injection@	0	0	24 (12,2 %)	0
Frissons	2 (1,0 %)	0	14 (7,1 %)	0
Malaise	20 (10,3 %)	2 (1,0 %)	10 (5,1 %)	2 (1,0 %)
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	10 (5,1 %)	2 (1,0 %)	5 (2,5 %)	1 (0,5 %)
Affections du système immunitaire				
Hypogammaglobulinémie	3 (1,5 %)	0	16 (8,1 %)	3 (1,5 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures*	120 (61,5 %)	5 (2,6 %)	143 (72,6 %)	6 (3,0 %)
COVID-19*	51 (26,2 %)	13 (6,7 %)	81 (41,1 %)	30 (15,2 %)
Pneumonie*	48 (24,6 %)	31 (15,9 %)	57 (28,9 %)	34 (17,3 %)
Infection urinaire	29 (14,9 %)	5 (2,6 %)	41 (20,8 %)	7 (3,6 %)
Bronchite*	19 (9,7 %)	1 (0,5 %)	32 (16,2 %)	1 (0,5 %)
Sepsis*	8 (4,1 %)	7 (3,6 %)	17 (8,6 %)	14 (7,1 %)
Conjonctivite	3 (1,5 %)	0	16 (8,1 %)	0
Infection dentaire	7 (3,6 %)	1 (0,5 %)	11 (5,6 %)	1 (0,5 %)
Zona	10 (5,1 %)	2 (1,0 %)	10 (5,1 %)	0
Orgelet	4 (2,1 %)	0	10 (5,1 %)	0
Gastroentérite	12 (6,2 %)	2 (1,0 %)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Contusion	20 (10,3 %)	0	24 (12,2 %)	0
Chute	12 (6,2 %)	1 (0,5 %)	17 (8,6 %)	0
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	27 (13,8 %)	4 (2,1 %)	26 (13,2 %)	10 (5,1 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	17 (8,7 %)	4 (2,1 %)	16 (8,1 %)	4 (2,0 %)
Perte pondérale	22 (11,3 %)	3 (1,5 %)	15 (7,6 %)	1 (0,5 %)
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	9 (4,6 %)	0	13 (6,6 %)	0
Augmentation de la créatininémie	18 (9,2 %)	0	13 (6,6 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	25 (12,8 %)	12 (6,2 %)	58 (29,4 %)	24 (12,2 %)
Diminution de l'appétit	39 (20,0 %)	5 (2,6 %)	42 (21,3 %)	2 (1,0 %)
Hypocalcémie	18 (9,2 %)	6 (3,1 %)	28 (14,2 %)	7 (3,6 %)
Hyperglycémie	19 (9,7 %)	1 (0,5 %)	24 (12,2 %)	6 (3,0 %)
Hypomagnésémie	12 (6,2 %)	3 (1,5 %)	16 (8,1 %)	2 (1,0 %)
Hyponatrémie	20 (10,3 %)	8 (4,1 %)	15 (7,6 %)	6 (3,0 %)
Hypophosphatémie	3 (1,5 %)	2 (1,0 %)	11 (5,6 %)	2 (1,0 %)
Déshydratation	14 (7,2 %)	5 (2,6 %)	5 (2,5 %)	1 (0,5 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	94 (48,2 %)	8 (4,1 %)	100 (50,8 %)	11 (5,6 %)
Arthralgie	39 (20,0 %)	0	45 (22,8 %)	3 (1,5 %)

Tableau 15 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3019)

	VRd		D-VRd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Faiblesse musculaire	29 (14,9 %)	9 (4,6 %)	38 (19,3 %)	17 (8,6 %)
Spasmes musculaires	31 (15,9 %)	0	36 (18,3 %)	1 (0,5 %)
Douleur osseuse	15 (7,7 %)	3 (1,5 %)	19 (9,6 %)	4 (2,0 %)
Douleur rachidienne	14 (7,2 %)	1 (0,5 %)	14 (7,1 %)	2 (1,0 %)
Ostéoarthrose	10 (5,1 %)	2 (1,0 %)	8 (4,1 %)	2 (1,0 %)
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique*	129 (66,2 %)	21 (10,8 %)	122 (61,9 %)	22 (11,2 %)
Étourdissements	41 (21,0 %)	2 (1,0 %)	41 (20,8 %)	1 (0,5 %)
Céphalée	16 (8,2 %)	1 (0,5 %)	30 (15,2 %)	0
Névralgie	30 (15,4 %)	1 (0,5 %)	28 (14,2 %)	4 (2,0 %)
Paresthésie	18 (9,2 %)	0	25 (12,7 %)	0
Dysgueusie	22 (11,3 %)	0	19 (9,6 %)	0
Tremblement	15 (7,7 %)	0	19 (9,6 %)	2 (1,0 %)
Hypoesthésie	8 (4,1 %)	1 (0,5 %)	13 (6,6 %)	0
Syncope	14 (7,2 %)	10 (5,1 %)	10 (5,1 %)	8 (4,1 %)
Affections psychiatriques				
Insomnie	63 (32,3 %)	2 (1,0 %)	63 (32,0 %)	4 (2,0 %)
Dépression	14 (7,2 %)	1 (0,5 %)	18 (9,1 %)	1 (0,5 %)
Anxiété	12 (6,2 %)	0	15 (7,6 %)	0
État confusionnel	12 (6,2 %)	3 (1,5 %)	10 (5,1 %)	1 (0,5 %)
Troubles rénaux et urinaires				
Dysurie	4 (2,1 %)	0	17 (8,6 %)	0
Atteinte de la fonction rénale	20 (10,3 %)	1 (0,5 %)	14 (7,1 %)	3 (1,5 %)
Insuffisance rénale	8 (4,1 %)	2 (1,0 %)	11 (5,6 %)	5 (2,5 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux*	41 (21,0 %)	2 (1,0 %)	60 (30,5 %)	1 (0,5 %)
Dyspnée*	34 (17,4 %)	1 (0,5 %)	42 (21,3 %)	4 (2,0 %)
Douleur oropharyngée	8 (4,1 %)	1 (0,5 %)	19 (9,6 %)	0
Rhinorrhée	7 (3,6 %)	0	15 (7,6 %)	0
Embolie pulmonaire	6 (3,1 %)	5 (2,6 %)	13 (6,6 %)	10 (5,1 %)
Dysphonie	9 (4,6 %)	0	10 (5,1 %)	0
Congestion nasale	10 (5,1 %)	0	7 (3,6 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	48 (24,6 %)	3 (1,5 %)	50 (25,4 %)	5 (2,5 %)
Prurit	22 (11,3 %)	1 (0,5 %)	21 (10,7 %)	1 (0,5 %)
Sécheresse cutanée	14 (7,2 %)	0	17 (8,6 %)	0
Éruption maculopapuleuse	18 (9,2 %)	2 (1,0 %)	14 (7,1 %)	5 (2,5 %)
Érythème	12 (6,2 %)	0	12 (6,1 %)	0
Lésion cutanée	9 (4,6 %)	0	10 (5,1 %)	0
Affections vasculaires				
Hypertension	14 (7,2 %)	4 (2,1 %)	35 (17,8 %)	15 (7,6 %)
Hypotension	23 (11,8 %)	8 (4,1 %)	31 (15,7 %)	8 (4,1 %)
Thrombose veineuse profonde	17 (8,7 %)	2 (1,0 %)	16 (8,1 %)	4 (2,0 %)
Hématome	1 (0,5 %)	0	12 (6,1 %)	0

Tableau 15 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par D-VRd); 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 54767414MMY3019)

	VRd		D-VRd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)

Légende : VRd = bortézomib (VELCADE) + lénalidomide + dexaméthasone; D-VRd = daratumumab + bortézomib (VELCADE) + lénalidomide + dexaméthasone.
@ Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction systémique liée à la perfusion; les réactions au site d'injection comprennent les termes indiqués par l'investigateur pour décrire une réaction localisée au site d'injection liée à l'administration de daratumumab.
* Comprend un groupe de termes privilégiés :
« Douleur abdominale » comprend : gêne abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible et douleur abdominale.
« Bronchite » comprend : bronchiolite, trachéobronchite et bronchite.
« COVID-19 » comprend : COVID-19 asymptomatique, pneumonie due à la COVID-19 et COVID-19.
« Toux » comprend : toux productive et toux.
« Dyspnée » comprend : dyspnée d'effort et dyspnée.
« Fatigue » comprend : asthénie et fatigue.
« Douleur musculosquelettique » comprend : dorsalgie, douleur au flanc, douleur inguinale, douleur musculosquelettique du thorax, raideurs musculosquelettiques, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque, extrémités douloureuses et douleur musculosquelettique.
« Neutropénie » comprend : neutropénie fébrile et neutropénie.
« Œdème périphérique » comprend : œdème généralisé, œdème localisé, œdème, gonflement périphérique et œdème périphérique.
« Neuropathie périphérique » comprend : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivomotrice et neuropathie périphérique sensitive.
« Pneumonie » comprend : aspergillose bronchopulmonaire, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumopathie d'inhalation, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Influenzae*, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à pneumocoque, pneumonie due au virus respiratoire syncytial, pneumonie virale et pneumonie.
Remarque : Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois pour un même événement, peu importe le nombre de fois qu'ils l'ont présenté. Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe. Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 23.0 du MedDRA.

Étude MMY3013 : Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement décrits dans le Tableau 16 reflètent l'exposition à Darzalex SC administré en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (DPd) au cours d'une période de traitement médiane de 11,5 mois (intervalle : 0 à 36,0 mois) et l'exposition à la pomalidomide et à la dexaméthasone (Pd) au cours d'une période de traitement médiane de 6,6 mois (intervalle : 0 à 27,0 mois). Parmi les patients sous DPd, 71 % ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 50% pendant une période supérieure à un an.

Tableau 16 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par le schéma DPd); 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 54767414MMY3013)

	Pd		DPd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Ensemble d'analyse : innocuité	150		149	
Classe de système-organe MedDRA / terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie[a]	80 (53,3 %)	76 (50,7 %)	109 (73,2 %)	105 (70,5 %)
Anémie[b]	67 (44,7 %)	32 (21,3 %)	55 (36,9 %)	25 (16,8 %)
Thrombopénie	50 (33,3 %)	27 (18,0 %)	48 (32,2 %)	26 (17,4 %)
Leucopénie	18 (12,0 %)	7 (4,7 %)	39 (26,2 %)	25 (16,8 %)
Lymphopénie	12 (8,0 %)	5 (3,3 %)	22 (14,8 %)	18 (12,1 %)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	21 (14,0 %)	1 (0,7 %)	33 (22,1 %)	8 (5,4 %)
Constipation	22 (14,7 %)	1 (0,7 %)	21 (14,1 %)	1 (0,7 %)
Nausée	10 (6,7 %)	0	11 (7,4 %)	0
Vomissements	3 (2,0 %)	0	8 (5,4 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	38 (25,3 %)	7 (4,7 %)	38 (25,5 %)	12 (8,1 %)
Asthénie	24 (16,0 %)	1 (0,7 %)	33 (22,1 %)	8 (5,4 %)
Pyrexie	21 (14,0 %)	0	29 (19,5 %)	0
Œdème périphérique[c]	14 (9,3 %)	0	22 (14,8 %)	0
Infections et infestations				
Pneumonie[d]	41 (27,3 %)	23 (15,3 %)	56 (37,6 %)	34 (22,8 %)
Infection des voies respiratoires supérieures[e]	33 (22,0 %)	3 (2,0 %)	54 (36,2 %)	1 (0,7 %)
Bronchite	18 (12,0 %)	3 (2,0 %)	20 (13,4 %)	0
Infection fongique[f]	1 (0,7 %)	0	8 (5,4 %)	0
Infection urinaire	6 (4,0 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)	2 (1,3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	19 (12,7 %)	7 (4,7 %)	15 (10,1 %)	8 (5,4 %)
Hypocalcémie	9 (6,0 %)	3 (2,0 %)	13 (8,7 %)	2 (1,3 %)
Hypokaliémie	7 (4,7 %)	1 (0,7 %)	12 (8,1 %)	7 (4,7 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	14 (9,3 %)	1 (0,7 %)	15 (10,1 %)	0
Douleur osseuse	19 (12,7 %)	2 (1,3 %)	14 (9,4 %)	1 (0,7 %)
Spasmes musculaires	7 (4,7 %)	0	12 (8,1 %)	0
Faiblesse musculaire	5 (3,3 %)	0	10 (6,7 %)	1 (0,7 %)
Extrémités douloureuses	10 (6,7 %)	0	9 (6,0 %)	0
Douleur musculosquelettique du thorax	4 (2,7 %)	0	8 (5,4 %)	0
Affections du système nerveux				
Tremblement	13 (8,7 %)	2 (1,3 %)	15 (10,1 %)	2 (1,3 %)
Neuropathie périphérique sensitive	11 (7,3 %)	0	14 (9,4 %)	2 (1,3 %)
Syncope	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	10 (6,7 %)	6 (4,0 %)

	Pd		DPd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections psychiatriques				
Insomnie	18 (12,0 %)	5 (3,3 %)	12 (8,1 %)	7 (4,7 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux[g]	12 (8,0 %)	0	19 (12,8 %)	0
Dyspnée[h]	12 (8,0 %)	1 (0,7 %)	17 (11,4 %)	4 (2,7 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	8 (5,3 %)	1 (0,7 %)	10 (6,7 %)	0
Affections vasculaires				
Hypotension	5 (3,3 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)	2 (1,3 %)

Légende : Pd = association pomalidomide-dexaméthasone; DPd = association daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone; SC = sous-cutané
[a] « Neutropénie » comprend : neutropénie fébrile, neutropénie.
[b] « Anémie » comprend : anémie, anémie macrocytaire, anémie due à une carence en fer.
[c] « Œdème périphérique » comprend : œdème, œdème périphérique, gonflement périphérique.
[d] « Pneumonie » comprend : pneumonie atypique, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie, pneumopathie d'inhalation, pneumonie bactérienne, pneumonie à virus respiratoire syncytial.
[e] « Infection des voies respiratoires supérieures » comprend : rhinopharyngite, pharyngite, infection par virus respiratoire syncytial, infection de l'appareil respiratoire, infection respiratoire virale, rhinite, sinusite, amygdalite, infections des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures.
[f] « Infection fongique » comprend : infection à Candida, porteur de maladie fongique, infection fongique, candidose orale.
[g] « Toux » comprend : toux, toux productive.
[h] « Dyspnée » comprend : dyspnée, dyspnée d'effort.
Remarque : Les termes décrivant les événements indésirables sont tirés de la version 23,0 du MedDRA.
Remarque : Pour le calcul des pourcentages, le dénominateur correspond au nombre de sujets dans chaque groupe.

Traitement d'association dans l'amylose AL

Étude AMY3001 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone

Les événements indésirables apparus en cours de traitement présentés au Tableau 17 reflètent l'exposition à Darzalex SC (1 800 mg) en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (D-VCd) ou l'exposition à l'association bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCd) au cours des cycles de traitement 1 à 6.

Tableau 17 : Nombre de sujets ayant présenté au moins un événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 %, peu importe le groupe de traitement) au cours des Cycles 1 à 6; événements présentés par classes de système-organe (MedDRA), terme privilégié et grade de toxicité; ensemble d'analyse de l'innocuité (étude 54767414AMY3001)

	VCd		D-VCd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Ensemble d'analyse : innocuité	188		193	
Classe d'organes du système MedDRA/terme privilégié				
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	44 (23,4 %)	9 (4,8 %)	46 (23,8 %)	8 (4,1 %)
Lymphopénie	28 (14,9 %)	19 (10,1 %)	36 (18,7 %)	25 (13,0 %)
Thrombopénie	22 (11,7 %)	5 (2,7 %)	32 (16,6 %)	6 (3,1 %)
Neutropénie	12 (6,4 %)	5 (2,7 %)	20 (10,4 %)	9 (4,7 %)
Leucopénie	7 (3,7 %)	2 (1,1 %)	11 (5,7 %)	2 (1,0 %)
Affections cardiaques				
Insuffisance cardiaque[b]	20 (10,6 %)	9 (4,8 %)	21 (10,9 %)	15 (7,8 %)
Arythmie[d]	10 (5,3 %)	2 (1,1 %)	18 (9,3 %)	6 (3,1 %)
Affections gastro-intestinales				
Constipation	54 (28,7 %)	0	64 (33,2 %)	2 (1,0 %)
Diarrhée	57 (30,3 %)	7 (3,7 %)	59 (30,6 %)	11 (5,7 %)
Nausée	52 (27,7 %)	0	46 (23,8 %)	3 (1,6 %)
Douleur abdominale[l]	28 (14,9 %)	1 (0,5 %)	28 (14,5 %)	2 (1,0 %)
Vomissements	21 (11,2 %)	1 (0,5 %)	22 (11,4 %)	0
Distension abdominale	12 (6,4 %)	0	10 (5,2 %)	0
Dyspepsie	12 (6,4 %)	1 (0,5 %)	5 (2,6 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue[j]	73 (38,8 %)	8 (4,3 %)	72 (37,3 %)	11 (5,7 %)
Œdème périphérique[k]	73 (38,8 %)	14 (7,4 %)	72 (37,3 %)	9 (4,7 %)
Pyrexie	16 (8,5 %)	1 (0,5 %)	24 (12,4 %)	0
Réaction au site d'injection[h]	0	0	18 (9,3 %)	0
Érythème au site d'injection	21 (11,2 %)	0	17 (8,8 %)	0
Réaction liée à la perfusion[i]	0	0	14 (7,3 %)	0
Frissons	4 (2,1 %)	0	10 (5,2 %)	1 (0,5 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures[g]	40 (21,3 %)	1 (0,5 %)	55 (28,5 %)	2 (1,0 %)
Pneumonie[a]	16 (8,5 %)	10 (5,3 %)	22 (11,4 %)	15 (7,8 %)
Conjonctivite	5 (2,7 %)	0	11 (5,7 %)	0
Sepsis[c]	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	10 (5,2 %)	9 (4,7 %)
Zona	12 (6,4 %)	2 (1,1 %)	9 (4,7 %)	0
Orgelet	11 (5,9 %)	0	8 (4,1 %)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Contusion	6 (3,2 %)	0	10 (5,2 %)	0

	VCd		D-VCd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Chute	8 (4,3 %)	0	10 (5,2 %)	0
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	10 (5,3 %)	1 (0,5 %)	15 (7,8 %)	3 (1,6 %)
Augmentation de la créatininémie	16 (8,5 %)	2 (1,1 %)	15 (7,8 %)	4 (2,1 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	8 (4,3 %)	1 (0,5 %)	12 (6,2 %)	2 (1,0 %)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	11 (5,9 %)	6 (3,2 %)	11 (5,7 %)	2 (1,0 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	11 (5,9 %)	1 (0,5 %)	6 (3,1 %)	1 (0,5 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	28 (14,9 %)	10 (5,3 %)	21 (10,9 %)	3 (1,6 %)
Diminution de l'appétit	23 (12,2 %)	0	18 (9,3 %)	0
Hyponatrémie	7 (3,7 %)	5 (2,7 %)	14 (7,3 %)	5 (2,6 %)
Hyperglycémie	7 (3,7 %)	1 (0,5 %)	11 (5,7 %)	4 (2,1 %)
Hypocalcémie	9 (4,8 %)	0	10 (5,2 %)	1 (0,5 %)
Hypoalbuminémie	11 (5,9 %)	5 (2,7 %)	8 (4,1 %)	1 (0,5 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	11 (5,9 %)	0	17 (8,8 %)	1 (0,5 %)
Spasmes musculaires	10 (5,3 %)	0	16 (8,3 %)	1 (0,5 %)
Faiblesse musculaire	11 (5,9 %)	1 (0,5 %)	16 (8,3 %)	3 (1,6 %)
Myalgie	7 (3,7 %)	0	15 (7,8 %)	0
Extrémités douloureuses	9 (4,8 %)	0	12 (6,2 %)	0
Arthralgie	9 (4,8 %)	0	10 (5,2 %)	0
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	37 (19,7 %)	4 (2,1 %)	54 (28,0 %)	5 (2,6 %)
Étourdissements	26 (13,8 %)	0	28 (14,5 %)	0
Céphalée	18 (9,6 %)	0	23 (11,9 %)	1 (0,5 %)
Dysgueusie	11 (5,9 %)	0	15 (7,8 %)	0
Paresthésie	12 (6,4 %)	0	14 (7,3 %)	0
Syncope	12 (6,4 %)	12 (6,4 %)	14 (7,3 %)	10 (5,2 %)
Tremblement	2 (1,1 %)	0	10 (5,2 %)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	47 (25,0 %)	2 (1,1 %)	41 (21,2 %)	0
Anxiété	12 (6,4 %)	2 (1,1 %)	6 (3,1 %)	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Insuffisance rénale	11 (5,9 %)	4 (2,1 %)	8 (4,1 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée[f]	37 (19,7 %)	7 (3,7 %)	41 (21,2 %)	6 (3,1 %)
Toux[e]	20 (10,6 %)	0	28 (14,5 %)	1 (0,5 %)
Épistaxis	3 (1,6 %)	0	10 (5,2 %)	1 (0,5 %)
Épanchement pleural	10 (5,3 %)	1 (0,5 %)	9 (4,7 %)	1 (0,5 %)

	VCd		D-VCd	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	13 (6,9 %)	0	12 (6,2 %)	0
Érythème	3 (1,6 %)	0	11 (5,7 %)	0
Affections vasculaires				
Hypotension	21 (11,2 %)	5 (2,7 %)	26 (13,5 %)	4 (2,1 %)
Hypotension orthostatique	11 (5,9 %)	0	6 (3,1 %)	2 (1,0 %)

Légende : VCd = cyclophosphamide-bortézomib-dexaméthasone; D-VCd = daratumumab sous-cutané + VCd.

[a] « Pneumonie » comprend : pneumonie, pneumonie à pneumocoque, pneumopathie d'inhalation et infection des voies respiratoires inférieures.

[b] « Insuffisance cardiaque » comprend : insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, dysfonctionnement diastolique, dysfonctionnement cardiaque, dysfonctionnement du ventricule gauche, insuffisance ventriculaire gauche aiguë, insuffisance cardiovasculaire et œdème pulmonaire.

[c] « Sepsis » comprend : sepsis, choc septique, sepsis à Candida, sepsis neutropénique et sepsis pulmonaire.

[d] « Arythmie » comprend : arythmie, flutter auriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, bradycardie, bradyarythmie, flutter cardiaque, extrasystoles, arythmie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie auriculaire et tachycardie ventriculaire.

[e] « Toux » comprend : toux et toux productive.

[f] « Dyspnée » comprend : dyspnée et dyspnée d'effort.

[g] Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent rhinopharyngite, pharyngite, infection par virus respiratoire syncytial, infection de l'appareil respiratoire, infection respiratoire virale, rhinite, infection à Rhinovirus, sinusite, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures.

[h] Les réactions au site d'injection comprennent les termes indiqués par les investigateurs comme une réaction liée à l'injection de daratumumab.

[i] Les réactions liées à la perfusion comprennent les termes indiqués par les investigateurs comme une réaction liée à la perfusion de daratumumab.

[j] « Fatigue » comprend : fatigue et asthénie.

[k] « Œdème périphérique » comprend : œdème, œdème généralisé, œdème déclive, œdème périphérique et gonflement périphérique.

[l] La douleur abdominale comprend douleur abdominale et douleur abdominale haute.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Darzalex)

Les sections suivantes présentent les renseignements provenant d'une autre monographie d'après des études faites sur la préparation intraveineuse Darzalex :

- **Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches**
- **Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur**
- **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**

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 18 reflètent l'exposition à la préparation intraveineuse Darzalex administrée en association avec le

lénalidomide et la dexaméthasone (D-Rd) 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) – résultats d'études cliniques groupées) ont été signalées chez 40,9 % des patients du groupe D-Rd.

Tableau 18 : Nombre de sujets ayant présenté au moins 1 événement indésirable apparu en cours de traitement (≥ 5 % chez les patients traités par le schéma D-Rd); 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		D-Rd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 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				
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]	133 (36,4 %)	8 (2,2 %)	190 (52,2 %)	9 (2,5 %)
Bronchite[e]	75 (20,5 %)	5 (1,4 %)	106 (29,1 %)	10 (2,7 %)

	Rd		D-Rd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Pneumonie[f]	52 (14,2 %)	31 (8,5 %)	93 (25,5 %)	57 (15,7 %)
Infection urinaire	38 (10,4 %)	8 (2,2 %)	64 (17,6 %)	9 (2,5 %)
Grippe	21 (5,8 %)	6 (1,6 %)	34 (9,3 %)	8 (2,2 %)
Gastroentérite	15 (4,1 %)	0	19 (5,2 %)	0
Infection des voies respiratoires inférieures	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 créatininémie	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 %)
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 %)

	Rd		D-Rd	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
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; D-Rd = association daratumumab-lénalidomide-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 déclive, œdème, œdème périphérique, gonflement 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, 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 19 reflètent l'exposition à la préparation intraveineuse Darzalex administrée 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) – résultats d'études cliniques groupées) ont été signalées chez 27,7 % des patients du groupe D-VMP.

Tableau 19 : Nombre de sujets traités par le schéma D-VMP ayant présenté 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 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 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
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 %)
Névralgie	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 %)

	VMP		D-VMP	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
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 20 reflètent l'exposition à la préparation intraveineuse Darzalex administrée en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (D-Rd) 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) – résultats d'études cliniques groupées) ont été signalées chez 48 % des patients dans le groupe D-Rd.

Tableau 20 : Nombre de sujets traités par le schéma D-Rd ayant présenté 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)		D-Rd (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
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

	MMY3003			
	Rd (n = 281)		D-Rd (n = 283)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
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
Augmentation de l'alanine aminotransférase	11 (3,9 %)	3 (1,1 %)	16 (5,7 %)	7 (2,5 %)
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 : D-Rd = 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 influenzæ*, 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 maculaire.

[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 21 reflètent l'exposition à la préparation intraveineuse Darzalex administrée 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) – résultats d'études cliniques groupées) ont été signalées chez 45 % des patients dans le groupe DVd.

Tableau 21 : Nombre de sujets traités par le schéma DVd ayant présenté 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 %)

	MMY3004			
	Vd (N = 237)		DVd (N = 243)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
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
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

	MMY3004			
	Vd (N = 237)		DVd (N = 243)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
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 cytomégalovirus, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie pneumococcique, bronchopneumonie, infection pulmonaire, sepsis pulmonaire, pneumonie à *Legionella*, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Hæmophilus influenzæ*, 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 maculaire.

[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 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; les patients du groupe Kd ont reçu le carfilzomib pendant une médiane de 40 semaines. Le Tableau 22 présente les événements indésirables survenus chez au moins 5 % des patients.

Tableau 22 : Nombre de sujets (≥ 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 (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades (%)	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
Vomissements	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)
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				

	CANDOR			
	Kd (N = 153)		DKd (N = 308)	
	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
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 renseignements ci-dessous reflètent l'exposition à la préparation intraveineuse Darzalex. Les événements indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 2 % sont présentés au Tableau 23.

Tableau 23 : Événements indésirables apparus en cours de traitement (≥ 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 %)

	Tous grades n (%) N = 156	Grade 3 ou 4 n (%) N = 156
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
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		

	Tous grades n (%) N = 156	Grade 3 ou 4 n (%) N = 156
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 créatininémie	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		
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

	Tous grades n (%) N = 156	Grade 3 ou 4 n (%) N = 156
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

Myélome multiple

Dans l'étude MMY3012 portant sur Darzalex SC en monothérapie, l'incidence des troubles cardiaques indésirables de tous grades apparus en cours de traitement était comparable entre le groupe Darzalex SC (7,3 %) et le groupe Darzalex par voie intraveineuse (6,6 %). Les troubles cardiaques indésirables apparus en cours de traitement de grade 3 et 4 étaient généralement répartis de façon équilibrée entre les deux groupes de traitement (Darzalex SC : 1,2 %; Darzalex par voie intraveineuse : 1,9 %).

Dans l'étude MMY2040 portant sur Darzalex SC en traitement d'association menée chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et traités par D-VMP, l'incidence des troubles cardiaques indésirables de tous grades apparus en cours de traitement était de 7,5 % et l'incidence des troubles cardiaques indésirables apparus en cours de traitement de grade 3 et 4 était de 3,0 %. Chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par D-Rd, l'incidence des troubles cardiaques indésirables de tous grades apparus en cours de traitement était de 16,9 % et l'incidence des troubles cardiaques indésirables apparus en cours de traitement de grade 3 et 4 était de 6,2 %. Chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par DKd, l'incidence des troubles cardiaques indésirables de tous grades apparus en cours de traitement était de 7,6 %, et l'incidence des troubles cardiaques indésirables de grade 3 et 4 était de 3,0 %.

Dans l'étude MMY3013 portant sur Darzalex SC, l'incidence des événements indésirables cardiaques de tous grades apparus en cours de traitement était de 12,7 % dans le groupe DPd et de 9,3 % dans le groupe Pd. L'incidence des événements indésirables cardiaques apparus en cours de traitement de grade 3 et 4 était de 4,2 % et de 4,0 % dans les groupes DPd et Pd, respectivement. Les troubles cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment

signalés dans le groupe DPd étaient la fibrillation auriculaire (DPd : 4,7 %; Pd : 2,0 %) et la tachycardie sinusale (DPd : 2,0 %; Pd : 0 %).

Dans l'étude MMY3014 portant sur Darzalex SC, l'incidence des événements indésirables cardiaques de tous grades apparus en cours de traitement était de 17,1 % dans le groupe D-VRd et de 10,1 % dans le groupe VRd. L'incidence des événements indésirables cardiaques apparus en cours de traitement de grade 3 ou 4 était de 6,6 % dans le groupe D-VRd et de 2,6 % dans le groupe VRd. Les troubles cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés dans le groupe D-VRd étaient la fibrillation auriculaire (D-VRd : 5,1 %; VRd : 2,3 %) et la tachycardie sinusale (D-VRd : 2,8 %; VRd : 0,6 %).

Dans l'étude MMY3019 portant sur Darzalex SC, l'incidence des événements indésirables cardiaques de tous grades apparus en cours de traitement était de 28,4 % dans le groupe D-VRd et de 25,1 % dans le groupe VRd. L'incidence des événements indésirables cardiaques apparus en cours de traitement de grade 3 ou 4 était de 8,1 % et de 7,7 % dans les groupes D-VRd et VRd, respectivement. Les troubles cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment signalés dans le groupe D-VRd étaient la fibrillation auriculaire (D-VRd : 8,6 %; VRd : 10,3 %) et l'insuffisance cardiaque (D-VRd : 4,1 %; VRd : 2,6 %).

Au cours des études sur l'administration de la préparation intraveineuse Darzalex dans le cadre de traitements d'association, les troubles cardiaques indésirables 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 MMY3008 (D-Rd : 27,5 % *vs* Rd : 26,3 %); dans l'étude MMY3007 (D-VMP : 14,7 % *vs* VMP : 11,3 %); dans l'étude MMY3003 (D-Rd : 16,3 % *vs* Rd : 10,0 %); et dans l'étude MMY3004 (DVd : 14,0 % *vs* Vd : 6,3 %). Les troubles cardiaques indésirables de grade 3 et 4 étaient généralement semblables dans les deux groupes des études (MMY3008, D-Rd : 8,2 % *vs* Rd : 8,2 %; MMY3007, D-VMP : 3,8 % *vs* VMP : 3,1 %; MMY3003, D-Rd : 3,9 % *vs* Rd : 3,2 %; MMY3004, DVd : 4,5 % *vs* Vd : 3,0 %).

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

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

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

Dans l'étude MMY3004, les troubles cardiaques apparus en cours de traitement le plus fréquemment rapportés 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 de ces décès n'a été enregistré dans le groupe Kd.

Amylose AL
Parmi les patients qui recevaient Darzalex SC en association avec un traitement par VCd, 72 % des patients présentaient au départ une atteinte cardiaque de stade Mayo I (3 %), de stade Mayo II (46 %) et de stade Mayo III (51 %). Des troubles cardiaques graves sont survenus chez 16 % des patients (8 % des patients avec un stade Mayo I et II et 28 % des patients avec un stade Mayo III). Les troubles cardiaques graves survenus chez plus de 2 % des patients comprenaient l'insuffisance cardiaque (8 %), l'arrêt cardiaque (4 %) et l'arythmie (4 %). Des troubles cardiaques mortels sont survenus chez 10 % des patients (5 % des patients avec un stade Mayo I et II et 19 % des patients avec un stade III) qui recevaient Darzalex SC en association avec un traitement par VCd. Les troubles cardiaques mortels survenus chez plus d'un patient du groupe D-VCd comprenaient l'arrêt cardiaque (4 %), la mort subite (3 %) et l'insuffisance cardiaque (3 %).

Réactivation du virus varicelle-zona
Myélome multiple

Dans l'étude MMY3012 sur Darzalex SC administré en monothérapie, on a utilisé des antiviraux systémiques chez 77 % des patients. Des cas de zona ont été signalés chez 1,2 % des patients. Dans l'étude portant sur Darzalex SC en traitement d'association, on a utilisé des antiviraux systémiques chez 94 %, 83 % et 94 % des patients des groupes D-VMP, D-Rd et DKd respectivement. Des cas de zona ont été signalés chez 7,5 %, 1,5 % et 1,5 % des patients des groupes D-VMP, D-Rd et DKd respectivement.

Dans l'étude MMY3013 portant sur Darzalex SC, des antiviraux prophylactiques contre l'infection herpétique ont été utilisés chez 91,3 % des patients du groupe DPd et chez 78,0% des patients du groupe Pd. Un zona a été signalé chez un patient du groupe DPd.

Dans l'étude MMY3014 sur Darzalex SC, on a utilisé des antiviraux systémiques chez 97,2 % des patients du groupe D-VRd et chez 96,3 % des patients du groupe VRd. Des cas de zona ont été signalés chez 5,1 % des patients du groupe D-VRd et chez 6,6 % des patients du groupe VRd.

Dans l'étude MMY3019 sur Darzalex SC, on a utilisé des antiviraux systémiques chez 82,7 % des patients du groupe D-VRd et chez 78,8 % des patients du groupe VRd. Des cas de zona ont été signalés chez 5,1 % des patients dans chacun des groupes D-VRd et VRd.

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

Dans les études portant sur l'administration de la préparation intraveineuse 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 la préparation intraveineuse 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 75 % des patients. Un zona a été signalé chez 3,0 % des patients.

Amylose AL

Dans le cadre de l'étude AMY3001 portant sur Darzalex SC menée chez des patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée, des antiviraux systémiques ont été utilisés chez 76,1 % des patients et des antiviraux prophylactiques ont été administrés à 82,4 % des patients. Un zona a été signalé respectivement chez 5,2 % et 6,4 % des patients des groupes D-VCd et VCd.

Infections
Myélome multiple

Chez les patients recevant Darzalex SC en monothérapie dans l'étude MMY3012, l'incidence des infections était similaire entre les groupes Darzalex SC (45,8 %) et Darzalex par voie intraveineuse (45,3 %). De plus, des infections de grade 3 ou 4 se sont produites à des fréquences similaires avec Darzalex SC (10,4 %) et Darzalex par voie intraveineuse (11,2 %). La plupart des infections ont pu être traitées et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement (s.-c. : 1,2 %; i.v. : 3,5 %). La pneumonie était l'infection sévère la plus fréquemment signalée (grade 3 ou 4) (s.-c. : 2,7 %; i.v. : 3,9 %).

Dans l'étude MMY2040 portant sur le traitement d'association avec Darzalex SC chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué traité par D-VMP, l'incidence des infections était de 68,7 %. Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 11,9 % des patients. La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) le plus fréquemment rapportée (4,5 %). Des arrêts du traitement en raison d'une infection ont été signalés chez 1,5 % des patients. Chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par D-Rd, des infections ont été signalées chez 72,3 % d'entre eux et des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 23,1 % des patients traités. La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) le plus fréquemment rapportée (6,2 %). Des arrêts du traitement en raison d'une infection ont été signalés chez 3,1 % des patients. Des infections ont été rapportées chez 74,2 % des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire sous DKd, et des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 10,6 % des patients traités. La pneumonie était l'infection sévère (grade 3 ou 4) le plus souvent rapportée (3,0 %).

Dans l'étude MMY3013 portant sur le traitement d'association avec Darzalex SC chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par DPd, l'incidence des infections était de 70,5 % comparativement à 55,3 % chez les patients traités par Pd. Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 28,2 % des patients traités par DPd comparativement à 22,7 % des patients traités par Pd. Les infections sévères le plus fréquemment signalées (grade 3 ou 4) étaient la pneumonie (13,4 %) et l'infection des voies respiratoires inférieures (11,4 %). Des infections de grade 5 (mortelles) ont été signalées chez 5 % des patients traités par DPd (pneumonie : 3 patients; COVID-19, infections des voies respiratoires inférieures, sepsis, choc septique : 1 patient pour chaque infection; infection à Campylobacter et Candida systémique : 1 patient) et chez 3 % des patients traités par Pd (pneumonie : 2 patients; choc septique : 2 patients, infection des voies respiratoires inférieures : 1 patient). Un arrêt du traitement en raison d'une infection a été signalé chez un patient.

Dans l'étude MMY3014 portant sur Darzalex SC en association avec le schéma D-VRd chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches, l'incidence des infections était de 86,9 % comparativement à 76,7 % chez les patients traités par VRd. Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 35,3 % des patients traités par D-VRd comparativement à 27,4 % des patients traités par VRd.

L'infection sévère (grade 3 ou 4) le plus fréquemment signalée (≥ 5 %) était la pneumonie (D-VRd :10,5 % et VRd : 6,1 %). Des infections de grade 5 (mortelles) ont été signalées chez 2,3 % des patients traités par D-VRd (COVID-19, pneumonie due à la COVID-19 et sepsis : 2 patients pour chaque infection; sepsis postintervention et choc septique : 1 patient pour chaque infection) et chez 2,6 % des patients traités par VRd (sepsis et choc septique : 3 patients pour chaque infection; COVID-19, pneumonie et pneumonie à *Influenzae* : 1 patient pour chaque infection). Le taux d'infections ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 2,3 % chez les patients traités par D-VRd et de 2,0 % chez les patients traités par VRd. Des infections opportunistes ont respectivement été observées chez 5,7 % des patients traités par D-VRd et chez 4,6 % des patients traités par VRd.

Dans l'étude MMY3019 portant sur le traitement d'association avec Darzalex SC chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué n'ayant pas subi de traitement initial par autogreffe de cellules souches et traités par D-VRd, l'incidence des infections était de 91,9 % comparativement à 85,6 % chez les patients traités par VRd. Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 40,1 % des patients traités par D-VRd comparativement à 31,8 % des patients traités par VRd. L'infection sévère (grade 3 ou 4) le plus fréquemment signalée (≥ 5 %) était la pneumonie (D-VRd :14,2 % et VRd : 12,8 %). Des infections de grade 5 (mortelles) ont été signalées chez 8,1 % des patients traités par D-VRd (COVID-19 : 7 patients; pneumonie due à la COVID-19 : 5 patients; pneumonie : 3 patients; choc septique : 1 patient) et chez 6,2 % des patients traités par VRd (COVID-19 : 5 patients; pneumonie : 4 patients; pneumonie due à la COVID-19, choc septique et sepsis : 1 patient pour chacune de ces affections). Le taux d'infections ayant conduit à l'arrêt de tous les traitements de l'étude a été de 2,0 % chez les patients traités par D-VRd et de 1,0 % chez les patients traités par VRd. Des infections opportunistes ont été observées chez 2,5 % des patients traités par D-VRd et chez 3,1 % des patients traités par VRd.

Dans les études portant sur les traitements d'association avec la préparation intraveineuse Darzalex chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, 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 (D-Rd : 86 %, Rd : 73 %, D-VMP : 67 %, VMP : 48 %). Des infections de grade 3 ou 4 ont été signalées (D-Rd : 32 %, Rd : 23 %, D-VMP : 23 %, VMP : 15 %). Des cas où l'infection a mené à l'arrêt du traitement ont été signalés (D-Rd : 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 la préparation intraveineuse 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 D-Rd 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 %; D-Rd : 14,1 %; Rd : 10,7 %; grade 2 – DVd : 39,1 %; Vd : 24,9 %; D-Rd : 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 %; D-Rd : 31 %; Rd : 24 %). Des infections de grade 5 ont également été signalées (DVd : 1,2 %; Vd : 1,7 %; D-Rd : 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 %; D-Rd : 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 daratumumab est administré en association avec carfilzomib/dexaméthasone. Dans les études portant sur la préparation intraveineuse Darzalex administrée 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 atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui avaient déjà reçu 1 à 3 traitements antérieurs, des infections ont été rapportées chez 81,2 % des patients du groupe DKd. Des infections de grade 3 ou plus 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 rapportées 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 ou plus le plus souvent signalée (DKd : 13,3 %; Kd : 8,5 %). L'abandon du traitement en raison d'une infection a eu lieu chez 4,5 % des patients du groupe DKd et chez 2,0 % des patients du groupe Kd.

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 D-Rd comparativement à 11,4 % dans le groupe Rd. Des infections opportunistes graves sont survenues chez 2,5 % des patients dans le groupe D-Rd 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 la préparation intraveineuse Darzalex administrée 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 choriorétinite à cytomégalovirus, la gastroentérite à cytomégalovirus et l'œsophagite à cytomégalovirus.

Amylose AL

Chez les patients atteints d'amylose AL qui reçoivent un traitement d'association par Darzalex SC et VCd, l'incidence des infections de grade 3 ou 4 était de 16,6 % dans le groupe D-VCd et de 10,1 % dans le groupe VCd. L'incidence des infections de grade 5 (infections fatales) était de 1 % dans les groupes D-VCd et VCd. L'infection de grade 3 ou 4 le plus fréquemment signalée était la pneumonie (D-VCd : 7,8 %; VCd : 4,3 %). L'incidence de l'abandon du traitement en raison d'une infection était de 1,6 % dans le groupe D-VCd et de 0,5 % dans le groupe VCd.

Réactions liées à la perfusion (RLP) – résultats d'études cliniques groupées

Dans les études cliniques portant sur Darzalex SC (en monothérapie et en traitements d'association; [n = 1 446]), l'incidence des réactions liées à la perfusion de tous grades était d'environ 6 % à la première injection (Semaine 1), de 0,3 % à l'injection de la Semaine 2 et de

1,1 % aux injections subséquentes. Des RLP de grade 3 et de grade 4 ont été observées respectivement chez 0,7 % et 0,1 % des patients.

Dans les essais cliniques portant sur Darzalex administré par voie intraveineuse (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 environ 4 % et 0,2 % des patients. L'incidence des RLP, tous grades confondus, a été d'environ 33 % lors de la première perfusion de Darzalex (16 mg/kg; Semaine 1), de 2 % lors de la perfusion à la Semaine 2 et de 6 % 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 d'environ 32 %. 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 le daratumumab en raison d'une RLP a été nécessaire pour < 1 % des patients.

Les signes et symptômes des RLP peuvent inclure des symptômes respiratoires tels que : congestion nasale, toux, irritation de la gorge, rhinite allergique, sibilances de même que pyrexie, douleur thoracique, prurit, frissons, vomissements, nausée et hypotension. Des réactions sévères ont eu lieu y compris bronchospasme, hypoxie, dyspnée, hypertension et tachycardie.

Réactions au site d'injection (RSI)
Dans les essais cliniques portant sur Darzalex SC, l'incidence des réactions de tous grades au site d'injection était d'environ 7 %. Aucune RSI de grade 3 ou 4 n'a été observée. Les RSI les plus fréquentes (> 1 %) étaient l'érythème et l'éruption cutanée.

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). Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches (n = 351), la pneumonie était l'effet indésirable grave le plus fréquent chez les personnes âgées (≥ 65 ans). Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui n'allaient pas avoir comme traitement initial une autogreffe de cellules souches (n = 197), la pneumonie était l'effet indésirable grave survenu le plus fréquemment chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Parmi les 149 patients qui ont reçu Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, 42% étaient âgés de 65 à moins de 75 ans, et 16% étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée selon l'âge. Les effets indésirables survenus à une fréquence plus élevée (différence ≥ 5 %) chez les patients âgés de 65 ans ou plus comprenaient la fatigue, la pyrexie, l'œdème périphérique, la diarrhée et la toux. Les effets indésirables graves survenus à une fréquence plus élevée (différence ≥ 2 %) chez les patients âgés de 65 ans ou plus comprenaient la pneumonie et la thrombopénie.

Parmi les patients atteints d'une amylose AL nouvellement diagnostiquée (n = 193 incluant 87 patients de 65 ans et plus), la pneumonie était l'effet indésirable grave le plus fréquent survenu plus fréquemment chez les personnes âgées (≥ 65 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 24.

Tableau 24 : 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 %)

[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

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Darzalex SC)

Monothérapie

Étude MMY3012

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe Darzalex SC) présentant une pertinence clinique comprennent :

Infections et infestations : bronchite, infection urinaire, grippe, herpès buccal, infection virale, zona, rhinite, sepsis, choc septique, abcès d'un membre, cellulite, infection fongique, réactivation du virus de l'hépatite B, salmonellose.

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile.

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

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, stomatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, diabète sucré.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypoxie, insuffisance respiratoire.

Affections du système nerveux : étourdissements, neuropathie périphérique sensitive, paresthésie, tremblement, aphasie, troubles cognitifs, dysgueusie, hypoesthésie.

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

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

Investigations : augmentation de l’alanine aminotransférase, augmentation de la créatininémie, augmentation de l’aspartate aminotransférase.

Affections vasculaires : hypotension, crise hypertensive.

Affections psychiatriques : anxiété.

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

Affections oculaires : cataracte.

Affections hépatobiliaires : hépatite toxique.

Traitement d’association dans le myélome multiple

Étude MMY2040 (cohortes D-VMP et D-Rd)

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 %, tous groupes confondus) présentant une pertinence clinique comprennent :

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

Affections gastro-intestinales : odynophagie, stomatite.

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile.

Affections du système nerveux : neuropathie périphérique motrice, syncope.

Infections et infestations : cellulite, gastroentérite, grippe, infection à cytomégalovirus, sepsis neutropénique, candidose orale, sepsis.

Affections psychiatriques : anxiété, dépression.

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, décompensation métabolique diabétique.

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde, hypotension orthostatique.

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, tachycardie.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale.

Étude MMY2040 (cohorte DKd)

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 % dans la cohorte DKd) présentant une pertinence clinique comprennent :

Affections gastro-intestinales : pancréatite.

Infections et infestations : infection urinaire, zona, sepsis.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypocalcémie.

Affections du système nerveux : étourdissements, syncope.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions liées à la perfusion, frissons.

Affections vasculaires : hypotension.

Étude MMY3014 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches)

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe D-VRd) présentant une pertinence clinique comprennent :

Affections cardiaques : tachycardie sinusale, palpitations.

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

Affections oculaires : cataracte, sécheresse oculaire.

Affections gastro-intestinales : hémorroïdes, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien, douleur dentaire, hernie inguinale, hémorragie rectale, distension abdominale, ulcération buccale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : érythème au site d'injection, malaise, frissons, douleur thoracique, douleur, gonflement périphérique, œdème.

Affections hépatobiliaires : cytolyse hépatique, hyperbilirubinémie, cholestase.

Infections et infestations : rhinite, sinusite, pneumonie due à la COVID-19, conjonctivite, infection par virus respiratoire syncytial, infection dentaire, cystite, infection de l'oreille, candidose orale, pharyngite, infection par le virus parainfluenza, sepsis, infection urinaire à *Escherichia*, infection de l'appareil respiratoire, infection virale des voies respiratoires supérieures.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute, fracture dentaire.

Investigations : perte pondérale, augmentation de la créatininémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypomagnésémie, carence en fer, hyponatrémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : cervicalgie, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, douleur rachidienne, douleur au flanc.

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

Affections du système nerveux : neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivomotrice, syncope, présyncope, dysesthésie, somnolence, agueusie.

Affections psychiatriques : agitation, dépression.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur oropharyngée, rhinorrhée, embolie pulmonaire, dysphonie, hoquet, toux productive, dyspnée d'effort, épistaxis.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, urticaire, eczéma.

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse superficielle, hypotension orthostatique.

Étude MMY3019 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches)

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe D-VRd) présentant une pertinence clinique comprennent :

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, carence en fer, anémie, leucocytose.

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, angine de poitrine, tachycardie sinusale, arythmie.

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

Affections oculaires : hyperémie oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, baisse de l'acuité visuelle, altération visuelle.

Affections gastro-intestinales : hernie inguinale, douleur gingivale, hémorragie rectale, douleur abdominale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique non cardiaque, douleur thoracique, trouble de la démarche, ecchymoses au site d'injection, douleur au site d'injection.

Affections hépatobiliaires : lithiase biliaire, cholécystite, lésions hépatocellulaires.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

Infections et infestations : pneumonie due à la COVID-19, infection cutanée, infection fongique cutanée, gingivite, herpès buccal, choc septique, érysipèle, candidose orale, infection à Candida, infection virale.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : blessure à un membre, luxation articulaire, abrasion cutanée.

Investigations : augmentation de la protéine C-réactive, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la D-Dimère.

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, ostéoporose, douleur de la mâchoire, fracture pathologique.

Affections du système nerveux : présyncope, atteinte de la mémoire, neuropathie périphérique, accident cérébrovasculaire, dysesthésie, somnolence, altération du goût (dysgueusie), agueusie, amnésie, sciatique.

Affections du rein et des voies urinaires : hématurie, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, pollakiurie, incontinence urinaire.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée d'effort, rhinite allergique, insuffisance respiratoire, syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie, hyperhidrose, dermatite allergique, éruption prurigineuse, urticaire, ecchymose.

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices.

Étude MMY3013 : Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe DPd) présentant une pertinence clinique comprennent :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique non cardiaque, syndrome pseudo-grippal, frissons, malaise, détérioration générale de l'état de santé, douleur.

Affections gastro-intestinales : dyspepsie, distension abdominale, douleur abdominale, odynophagie, colite ischémique, stomatite.

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

Affections du système nerveux : céphalée, paresthésie, étourdissements, neuropathie périphérique, amnésie, troubles de l'équilibre, dysgueusie, hypoesthésie.

Infections et infestations : grippe, cellulite, infection fongique, gastroentérite, COVID-19, conjonctivite, otite moyenne, infection virale.

Affections psychiatriques : anxiété, dépression, agitation, état confusionnel, humeur modifiée, nervosité, troubles affectifs.

Investigations : aggravation de l'indice de performance ECOG, augmentation de la créatininémie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la protéine C-réactive, perte pondérale, diminution du bicarbonate sanguin, augmentation de la D-Dimère.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypophosphatémie, hypomagnésémie, hyperuricémie, diabète de type 2, hyperlipidémie, hyponatrémie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rhinorrhée, toux productive, catarrhe, hoquet, douleur oropharyngée, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, rhinite allergique.

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

Affections vasculaires : hypertension, bouffées congestives, hypotension orthostatique, thrombose.

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

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

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : fracture de vertèbre lombaire, fracture de côte.

Affections oculaires : cataracte.

Affections endocriniennes : syndrome cushingoïde.

Affections hépatiques : hyperbilirubinémie.

Affections du système immunitaire : hypogammaglobulinémie.

Traitement d'association dans l'amylose AL

Étude AMY3001 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone

Les autres événements indésirables survenus en cours de traitement (< 5 % dans le groupe D-VCd) d'importance clinique comprennent :

Troubles généraux et affections au site d'administration : douleur thoracique, syndrome grippal, malaise, œdème localisé, mort subite, œdème facial, coloration anormale au site d'injection, hématome au site d'injection.

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile.

Affections gastro-intestinales : dysphagie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, stomatite, hémorragie buccale, hématochésie, ascite, ulcère aphteux, ulcère gastrique, odynophagie.

Infections et infestations : candidose, infection urinaire, gastroentérite, otite moyenne, infection dentaire, abcès dentaire.

Affections du système nerveux : névralgie, présyncope, hypoesthésie, neuropathie périphérique, somnolence, infarctus cérébral, étourdissements orthostatiques, léthargie, névralgie post-herpétique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur oropharyngée, congestion nasale, dysphonie, râles, hoquet, rhinorrhée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, hyperuricémie, rétention liquidienne, hypertriglycéridémie, hypoglycémie, hypercholestérolémie, hypomagnésémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur thoracique musculosquelettique.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption maculopapuleuse, alopécie, sécheresse cutanée, prurit, ulcère de décubitus, hyperhidrose, dermatite allergique, pétéchie, éruption prurigineuse, urticaire.

Investigations : perte pondérale, gain pondéral, augmentation de l'alpha-hydroxybutyrate déshydrogénase, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, augmentation de la troponine I.

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, angine de poitrine, palpitations, épanchement péricardique, tachycardie.

Affections vasculaires : hypertension.

Affections du rein et des voies urinaires : atteinte rénale aiguë, hématurie.

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

Affections oculaires : blépharite, vision trouble, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, altération visuelle, corps flottants du vitré.

Affections psychiatriques : état confusionnel, symptôme dépressif.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Darzalex)

Les sections suivantes présentent les renseignements provenant d'une autre monographie d'après des études faites sur la préparation intraveineuse Darzalex :

- **Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches**
- **Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur**
- **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**

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 D-Rd) 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, gonflement 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 D-Rd) 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 effets indésirables survenus chez moins de 5 % des patients du groupe DKd comprennent :

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

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, gastroentérite, 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 égale ou supérieure à 80 mL/min (fonction rénale normale), 96 présentaient une CLcr égale ou supérieure à 50, mais inférieure à 80 mL/min (insuffisance rénale légère), 32 présentaient une CLcr égale ou supérieure à 30, mais inférieure à 50 mL/min (insuffisance rénale modérée) et 5 présentaient une CLcr égale ou supérieure à 15, mais inférieure à 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 chez 56,3 %, 87,5 % et 80,0 % des patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère; 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'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'insuffisance hépatique légère; des événements indésirables mortels ont été signalés chez respectivement 8,9 % et 12,5 % des patients.

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 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 maculopapuleuse, 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 examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Darzalex SC)

Monothérapie

Étude MMY3012

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont énumérés au Tableau 25.

Tableau 25 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3012

	Étude MMY3012					
	Darzalex (n = 258) n (%)			Darzalex SC (n = 260) n (%)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	100 (39)	41 (16)	0	110 (42)	37 (14)	0
Thrombopénie	116 (45)	19 (7)	17 (7)	112 (43)	32 (12)	10 (4)
Leucopénie	147 (57)	29 (11)	6 (2)	170 (65)	47 (18)	2 (1)
Neutropénie	112 (43)	20 (8)	9 (3)	144 (55)	43 (17)	7 (3)
Lymphopénie	144 (56)	70 (27)	23 (9)	153 (59)	72 (28)	21 (8)

Traitement d'association dans le myélome multiple

Étude MMY2040

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont énumérés au Tableau 26.

Tableau 26 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY2040

	D-VMP (n = 67)			D-Rd (n = 65)			DKd (n = 66)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Anémie	30 (45)	11 (16)	0	27 (42)	4 (6)	0	31 (47)	4 (6)	0
Thrombopénie	62 (93)	16 (24)	9 (13)	56 (86)	4 (6)	2 (3)	58 (88)	7 (11)	5 (8)
Leucopénie	63 (94)	21 (31)	10 (15)	61 (94)	15 (23)	7 (11)	45 (68)	12 (18)	0
Neutropénie	57 (85)	18 (27)	10 (15)	59 (91)	24 (37)	11 (17)	36 (55)	8 (12)	2 (3)
Lymphopénie	61 (91)	42 (63)	13 (19)	52 (80)	29 (45)	9 (14)	55 (83)	19 (29)	14 (21)

Légende : D = daratumumab, Rd = association lénalidomide-dexaméthasone, VMP = association bortézomib-melphalan-prednisone, Kd = carfilzomib-dexaméthasone.

Étude MMY3014 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, 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 énumérés au Tableau 27.

Tableau 27 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3014

	D-VRd (n = 351)			VRd (n = 347)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Leucopénie	97	42	16	94	27	11
Neutropénie	97	47	28	94	44	21
Lymphopénie	94	54	22	83	41	9
Thrombocytopénie	93	22	16	90	19	11
Anémia	47	9	0	48	8	0

Légende : D-VRd = association daratumumab SC-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone; VRd = association bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 9,4 % (D-VRd) et de 10,1 % (VRd). L'incidence des saignements de tous grades (hémorragies) était de 13,7 % dans le groupe D-VRd et de 11,5 % dans le groupe VRd.

Étude MMY3019 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, 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 énumérés au Tableau 28.

Tableau 28 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3019

	D-VRd (n = 197)			VRd (n = 195)		
	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Leucopénie	93	33	7	77	11	5
Neutropénie	89	32	17	74	28	7
Lymphopénie	87	40	15	71	34	4
Thrombocytopénie	81	21	10	72	13	10
Anémie	53	14	0	51	16	0

Légende : D-VRd = association daratumumab SC-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone; VRd = association bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 3,6 % dans le groupe D-VRd et de 2,1 % dans le groupe VRd. Un participant du groupe D-VRd est décédé en raison d'un épisode de neutropénie fébrile. L'incidence des saignements de tous grades (hémorragies) était de 31,0 % dans le groupe D-VRd et de 26,2 % dans le groupe VRd.

Étude MMY3013 : Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont énumérés au Tableau 29.

Tableau 29 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3013

	DPd (n = 149)			Pd (n = 150)		
	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Anémie	76 (51)	23 (15)	0	85 (57)	22 (15)	0
Lymphopénie	137 (92)	66 (44)	22 (15)	117 (78)	44 (29)	5 (3)
Neutropénie	143 (96)	54 (36)	71 (48)	125 (83)	64 (43)	30 (20)
Thrombopénie	111 (75)	13 (9)	15 (10)	89 (59)	21 (14)	8 (5)
Leucopénie	141 (95)	63 (42)	32 (22)	122 (81)	53 (35)	6 (4)

Légende : DPd = association daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone par voie sous-cutanée;
Pd = association pomalidomide-dexaméthasone par voie sous-cutanée

L'incidence de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 8,7 % (DPd) et de 2,7 % (Pd). L'incidence des saignements de tous grades (hémorragies) était de 4,0 % dans le groupe DPd et de 6,0 % dans le groupe Pd.

Traitement d'association dans l'amylose AL

Étude AMY3001 : Darzalex SC en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone

Les résultats anormaux aux analyses biomédicales qui se sont aggravés pendant le traitement par rapport au début de l'étude sont énumérés au Tableau 30.

Tableau 30 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude AMY3001[a]

	D-VCd (n = 193)			VCd (n = 188)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Anémie	125 (65)	11 (6)	0	131 (70)	12 (6)	0
Thrombopénie	87 (45)	4 (2)	2 (1)	75 (40)	6 (3)	1 (1)
Leucopénie	112 (58)	9 (5)	5 (3)	85 (45)	8 (4)	0
Neutropénie	56 (29)	6 (3)	6 (3)	34 (18)	7 (4)	0
Lymphopénie	153 (79)	67 (35)	35 (18)	132 (70)	74 (39)	12(6)

[a] D'après la population de l'étude d'innocuité; durée médiane de traitement : 9,6 mois (groupe D-VCd) et 5,3 mois (groupe VCd).

L'incidence de la neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 1,0 % (groupe D-VCd) et de 0 % (groupe VCd). L'incidence des saignements de tous grades (hémorragies) était de 29,5 % dans le groupe D-VCd et de 13,8 % dans le groupe VCd.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Darzalex)

Les sections suivantes présentent les renseignements provenant d'une autre monographie d'après des études faites sur la préparation intraveineuse Darzalex :

- **Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches**
- **Patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur**

- **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**

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 31.

Tableau 31 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3008

	Étude MMY3008					
	D-Rd (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 % (D-Rd) et de 3,0 % (Rd). L'incidence des saignements de tous grades (hémorragies) était de 29,4 % dans le groupe D-Rd 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 32.

Tableau 32 : 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 33.

Tableau 33 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3003

	Étude MMY3003					
	D-Rd (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 % (D-Rd) et de 3 % (Rd). L'incidence de saignements de tous grades était de 20 % (D-Rd) et de 15 % (Rd) et celle des saignements graves était de 1,4 % (D-Rd) 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 34.

Tableau 34 : Résultats hématologiques anormaux apparus en cours de traitement durant l'étude MMY3004

	Étude MMY3004					
	DVd (N = 243) n (%)			Vd (N = 237) 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 au Tableau 35 et au Tableau 36.

Tableau 35 : Résultats hématologiques anormaux dans l'étude CANDOR

	Valeurs de laboratoire de grade 3 ou 4	
	DKd (n = 308) n (%)	**Kd (n = 308) 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 36 : Résultats anormaux de biochimie clinique dans l'étude CANDOR

	Valeurs de laboratoire de grade 3 ou 4	
	DKd (n = 308) n (%)	**Kd (n = 308) 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 (≥ 20 %) pendant le traitement sont présentés au Tableau 37.

Tableau 37 : Paramètres hématologiques et biochimiques de laboratoire dont le degré de toxicité s'est aggravé durant le traitement (fréquence ≥ 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 l'administration)

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

Le daratumumab 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

Le daratumumab 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

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Le daratumumab n'a pas fait l'objet d'études officielles concernant les effets du médicament sur les examens de laboratoire.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)
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 IgG1κ qui cible la protéine CD38 exprimée à la surface des cellules de diverses tumeurs hématologiques malignes, y compris des plasmocytes clonaux dans le myélome multiple et l'amylose AL ainsi que d'autres types de cellules et tissus. 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.

Darzalex SC contient de l'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). La rHuPH20 a un effet localisé et transitoire, entraînant la dégradation de l'hyaluronane, une glycosaminoglycane naturellement présente dans tout le corps dans la matrice extracellulaire de l'espace sous-cutané, en clivant le lien entre les deux sucres (N-acétylglucosamine et acide glucuronique) qui composent l'hyaluronane. La rHuPH20 a une demi-vie dans la peau de moins de 30 minutes. Les concentrations d'hyaluronane dans le tissu sous-cutané reviennent à la normale dans les 24 à 48 heures puisque la biosynthèse de l'hyaluronane est rapide.

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

PRÉSENTATION SOUS-CUTANÉE (Darzalex SC)

Le daratumumab a une pharmacocinétique qui est à la fois temps-dépendante et concentration-dépendante avec une absorption de premier ordre et une élimination parallèle linéaire et non linéaire (saturable) caractéristique d'une clairance médiée par une cible. À la suite de l'administration de la dose recommandée de 1 800 mg de Darzalex SC, les concentrations maximales (C_{max}) ont augmenté de 4,8 fois et l'exposition totale ($ASC_{0\text{-}7\ jours}$) a augmenté de 5,4 fois entre la première et la dernière dose hebdomadaire (8e dose). Les concentrations minimales les plus élevées pour Darzalex SC sont généralement observées pour la monothérapie et le traitement d'association à la fin des schémas posologiques hebdomadaires. Une étude portant sur le daratumumab en monothérapie (étude MMY3012) menée chez des patients atteints de myélome multiple a démontré la non-infériorité de l'exposition au daratumumab après administration de la dose recommandée de 1 800 mg de Darzalex SC (toutes les semaines pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines et mensuellement par la suite) par comparaison à l'exposition après administration de 16 mg/kg de daratumumab par voie intraveineuse (selon le même calendrier d'administration) d'après le co-paramètre principal de concentration minimale (C_{min}) la plus élevée (concentration mesurée juste avant l'administration de la dose du Jour 1 du Cycle 3). La moyenne ± ET de ce co-paramètre principal était de 593 ± 306 µg/mL pour le daratumumab administré par voie sous-cutanée comparativement à 522 ± 226 µg/mL pour le daratumumab administré par voie intraveineuse, avec un rapport de moyenne géométrique de 107,93 % (IC à 90 % : 95,74 à 121,67). La moyenne ± ET de la concentration sérique minimale (C_{min}) la plus élevée après la 8e dose était de 537 ± 277 µg/mL, de 526 ± 226 µg/mL, de 756 ± 276 µg/mL et de 526 ± 209 µg/mL lorsque Darzalex SC était administré en association avec les schémas Pd, Rd, Kd et VRd chez les patients admissibles à une autogreffe de cellules souches. Chez les patients qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches, la moyenne observée ± ET de la concentration sérique minimale (C_{min}) la plus élevée après la 6e dose était de 407 ± 183 µg/mL lorsque Darzalex SC était administré en association avec le schéma VRd.

Le Tableau 38 présente la moyenne observée (± ET) de la concentration minimale (C_{min}) la plus élevée après la 8e dose, la concentration minimale (C_{min}) la plus élevée médiane simulée (5e au 95e percentiles) après la 8e dose, la concentration maximale (C_{max}) médiane simulée (5e au 95e percentiles) après la 8e dose et l'aire sous la courbe ($ASC_{0\text{-}7\ jours}$) médiane simulée (5e au 95e percentiles) après la 8e dose suivant l'administration de Darzalex SC à 1 800 mg ou de daratumumab à 16 mg/kg par voie i.v. chez des patients atteints d'un myélome multiple ou d'amylose à chaîne légère (AL). L'exposition après 8 doses hebdomadaires de 1 800 mg de Darzalex SC dans le cadre d'un traitement d'association était semblable à celle observée au cours d'une monothérapie par Darzalex SC à 1 800 mg.

Tableau 38 : Exposition au daratumumab chez des patients atteints d'un myélome multiple ou d'amylose AL

Paramètre	Daratumumab à 16 mg/kg par voie i.v. en monothérapie chez des patients atteints d'un myélome multiple	Darzalex SC à 1 800 mg en monothérapie chez des patients atteints d'un myélome multiple	Darzalex SC à 1 800 mg en association avec le schéma VRd chez des patients atteints d'un myélome multiple admissibles à la greffe	Darzalex SC à 1 800 mg en association avec le schéma VCd chez des patients atteints d'amylose AL
Moyenne ± ET observée de la C_{min} la plus élevée après la 8e dose (µg/mL)	522 ± 226[a]	593 ± 306[a]	526 ± 209	597 ± 232
C_{min} la plus élevée médiane simulée (5e au 95e percentile) après la 8e dose (µg/mL)	472 (144-809)	563 (177-1 063)	651 (413-915)	662 (315-1 037)
C_{max} médiane simulée (5e au 95e percentile) après la 8e dose (µg/mL)	688 (369-1 061)	592 (234-1 114)	678 (431-958)	729 (390-1 105)
$ASC_{0\text{-}7\ jours}$ médiane simulée (5e au 95e percentile) après la 8e dose (µg/mL•jour)	4 019 (1 740-6 370)	4 017 (1 515-7 564)	4 637 (2 941-6 522)	4 855 (2 562-7 522)

[a] Le rapport de moyenne géométrique entre Darzalex SC à 1 800 mg et le daratumumab à 16 mg/kg par voie i.v. était de 108 % (IC à 90 % : 96 à 122) chez les patients atteints d'un myélome multiple.

Absorption

D'après le modèle pharmacocinétique de population, à la dose recommandée de 1 800 mg chez les patients atteints de myélome multiple, la biodisponibilité absolue de Darzalex SC est de 69 %, avec un taux d'absorption de 0,012 heure^{-1} et des concentrations maximales entre 70 à 72 h (T_{max}). À la dose recommandée de 1 800 mg chez les patients atteints d'amylose AL, la biodisponibilité absolue ne pouvait pas être estimée, la constante du taux d'absorption était de 0,77 jour^{-1} (CV de 8,31 %) et les concentrations maximales ont été observées à 3 jours.

Distribution

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, l'estimation moyenne modélisée du volume de distribution pour le compartiment central (V1) est de 5,25 L (coefficient de variation [CV] de 36,9 %) et de 3,78 L pour le compartiment périphérique (V2) pour le daratumumab en monothérapie. L'estimation moyenne modélisée du volume de distribution pour le V1 est de 4,36 L (CV de 28,0 %) et de 2,80 L pour le V2 lorsque le daratumumab était administré en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone. L'estimation moyenne modélisée du volume de distribution pour le V1 était de 6,71 L (CV de 19,1 %) et de 3,84 L pour le V2 lorsque le daratumumab était administré en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone. Chez les patients atteints d'amylose AL, le volume de distribution apparent estimé du modèle après l'administration SC est de 10,8 L (CV de 3,1 %). Ces résultats

suggèrent que le daratumumab est principalement localisé dans le système vasculaire avec une distribution tissulaire extravasculaire limitée.

Métabolisme
Comme tout anticorps monoclonal IgG1κ, le daratumumab est probablement métabolisé par dégradation en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques

Le daratumumab est éliminé de manière parallèle par clairance linéaire et clairance non linéaire saturable médiées par la cible. Chez les patients atteints d'un myélome multiple, d'après le modèle pharmacocinétique de population, la valeur moyenne estimée de la clairance linéaire du daratumumab est de 4,96 mL/h (CV de 58,7 %) pour le daratumumab en monothérapie, de 4,32 mL/h (CV de 43,5 %) lorsque le daratumumab était administré en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, et de 4,29 mL/h (CV de 22,2 %) lorsque le daratumumab était administré en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone. Chez les patients atteints d'amylose AL, la clairance apparente après administration SC est de 210 mL/jour (CV de 4,1 %).

Élimination
Chez les patients atteints d'un myélome multiple, selon un modèle, l'estimation géométrique moyenne post-hoc de la demi-vie associée à l'élimination linéaire est de 20,4 jours (CV de 22,4 %) pour le daratumumab en monothérapie, de 19,7 jours (CV de 15,3 %) lorsque le daratumumab était administré en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone, de 40,1 jours (CV de 20,9 %) lorsque le daratumumab était administré en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, et de 27,5 jours (CV de 74,0 %) chez les patients atteints d'amylose AL. Dans le cadre d'une monothérapie et d'un traitement d'association, l'état d'équilibre est atteint environ 5 mois après le début de l'administration toutes les 4 semaines, à la dose recommandée et en respectant le calendrier d'administration (1 800 mg; une fois par semaine pendant 8 semaines, toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 4 semaines par la suite).

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'un myélome multiple ou d'amylose AL recevant Darzalex SC en monothérapie ou en traitement d'association, 8 patients sur 1 370 ont développé des anticorps anti-daratumumab en cours de traitement; parmi ces 8 patients, 7 patients ont obtenu un résultat positif au test de dépistage des anticorps neutralisants. Étant donné la faible incidence d'immunogénicité, on ne peut pas tirer de conclusions significatives quant à l'effet des anticorps anti-daratumumab et des anticorps neutralisants sur les expositions au daratumumab.

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'un myélome multiple ou d'amylose AL recevant Darzalex SC en monothérapie ou en traitement d'association, 118 patients sur 1 362 ont développé des anticorps anti-rHuPH20 non neutralisants en cours de traitement; parmi ces 118 patients, 1 patient a obtenu un résultat positif au test de dépistage des anticorps neutralisants. La pertinence clinique du développement d'anticorps anti-daratumumab ou anti-rHuPH20 après un traitement par Darzalex SC est inconnue.

Les patients de l'étude MMY2002 portant sur la préparation intraveineuse Darzalex administrée en monothérapie (n = 111) et les patients des études portant sur le traitement d'association (n = 691) ont été évalués pour détecter la présence d'anticorps antithérapeutiques dirigés contre le daratumumab 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 le daratumumab, sur les 802 patients évaluables, aucun des patients recevant la monothérapie n'a présenté d'anticorps anti-daratumumab, et 2 (0,25 %) 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, le test 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 du test, 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.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Darzalex)

Pour les renseignements sur la pharmacocinétique de la préparation intraveineuse, consulter la monographie propre à Darzalex.

Populations particulières et états pathologiques

- **Amylose amyloïde à chaîne légère (AL)** : Le daratumumab administré par perfusion intraveineuse n'a pas été étudié chez les patients atteints d'amylose AL. Le daratumumab n'est indiqué pour l'amylose AL que lorsqu'il est administré en utilisant la préparation sous-cutanée Darzalex SC.

- **Enfants et adolescents :** Le daratumumab n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants et les adolescents.

- **Personnes âgées :** D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients recevant une monothérapie, l'âge (intervalle : 33 à 92 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 une monothérapie sous-cutanée de daratumumab ou des traitements d'association. La différence d'exposition était de 5 à 9 % entre les patients plus jeunes (âge < 65 ans, n = 301) et les patients plus âgés (âge ≥ 65 à < 75 ans, n = 277; ou âge ≥ 75 ans, n = 163).

- **Sexe :** Le sexe des patients a eu un effet statistiquement significatif bien que non pertinent sur le plan clinique sur le paramètre pharmacocinétique des patients atteints de myélome multiple. Les expositions les plus élevées observées chez les femmes atteintes de myélome multiple ou d'amylose AL étaient en grande partie corrélées à un poids corporel plus faible. Aucune individualisation de la dose n'est nécessaire selon le sexe.

- **Origine ethnique :** Dans une analyse de patients recevant Darzalex SC en monothérapie, aucune différence cliniquement significative des concentrations minimales de daratumumab entre les sujets blancs (n = 225) et non blancs (n = 63) n'a été observée. On n'a pas noté non plus de différences cliniquement significatives de l'exposition au daratumumab entre les sujets blancs (n = 129) et non blancs (n = 63) chez les patients recevant Darzalex SC avec divers traitements d'association.

- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude officielle portant sur Darzalex SC n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Des analyses pharmacocinétiques de population ont été effectuées chez des patients atteints de myélome multiple recevant Darzalex SC et Darzalex en monothérapie ou Darzalex SC avec divers traitements d'association chez des patients atteints de myélome multiple ou d'amylose AL; parmi ces patients, 821 patients avaient une fonction hépatique normale (bilirubine totale [BT] et aspartate aminotransférase [ASAT] ≤ limite supérieure de la normale [LSN]), 124 une insuffisance hépatique légère ([BT ≤ LSN et ASAT > LSN] ou [LSN < BT ≤ 1,5×LSN]) et 8 une insuffisance hépatique modérée (1,5×LSN < BT ≤ 3×LSN). Aucune différence cliniquement importante dans l'exposition à Darzalex SC n'a été observée entre les patients présentant une fonction hépatique normale et ceux présentant une insuffisance hépatique légère. Il y avait trop peu de patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère pour tirer des conclusions significatives relatives à ces populations.

- **Insuffisance rénale :** Aucune étude officielle portant sur Darzalex SC n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des analyses pharmacocinétiques de population ont été effectuées à partir de données préexistantes liées à la fonction rénale de patients atteints de myélome multiple recevant Darzalex SC et Darzalex en monothérapie ou Darzalex SC avec divers traitements d'association chez des patients atteints de myélome multiple ou d'amylose AL; parmi ces patients, 295 avaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [CLcr] ≥ 90 mL/min), 340 une insuffisance rénale légère (CLcr < 90 et ≥ 60 mL/min), 274 une insuffisance rénale modérée (CLcr < 60 et ≥ 30 mL/min) et 43 une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale (CLcr <30 mL/min). Aucune différence cliniquement importante dans l'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients présentant une atteinte de la fonction rénale et ceux ayant une fonction rénale normale.

- **Poids corporel :** Après l'administration d'une dose fixe de Darzalex SC à 1 800 mg en monothérapie à des patients atteints de myélome multiple, la concentration minimale moyenne au Jour 1 du Cycle 3 dans le sous-groupe de poids corporel inférieur (≤ 50 kg) était 81 % plus élevée et dans le sous-groupe de poids corporel supérieur (> 85 kg), 12 % plus faible que dans le sous-groupe Darzalex par voie intraveineuse. Chez certains patients dont le poids corporel était supérieur à 120 kg, on a observé des expositions plus faibles, ce qui pourrait réduire l'efficacité du traitement. Cependant, le nombre de patients sous Darzalex SC et de poids supérieur à 120 kg étant limité, aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel ne peut être recommandé. Chez les

patients atteints d'une amylose AL qui recevaient Darzalex SC à 1 800 mg en association avec un traitement par VCd, la concentration minimale moyenne la plus élevée était 37 % plus élevée dans le groupe de patients ayant un poids corporel plus faible (≤ 50 kg) et 22 % plus faible dans le groupe de patients ayant un poids corporel plus élevé (> 85 kg) par comparaison aux patients ayant un poids corporel compris entre 51 et 85 kg.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles entre 2 et 8 °C. Laisser Darzalex SC atteindre la température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant utilisation. La fiole non perforée peut être conservée à température ambiante et à lumière ambiante pendant un maximum de 24 heures. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil. Ne pas secouer.

Si la seringue contenant Darzalex SC n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution Darzalex SC pendant un maximum de 24 heures au réfrigérateur, puis pendant un maximum de 12 heures entre 15 et 25 °C à lumière ambiante. La solution Darzalex SC doit être jetée si elle a été conservée au réfrigérateur pendant plus de 24 heures, ou pendant plus de 12 heures entre 15 et 25 °C. Si la solution Darzalex SC a été conservée au réfrigérateur, laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l'administrer.

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 IgG1κ dirigé contre l'antigène CD38.
Propriétés physicochimiques :	Darzalex SC (injection de daratumumab) est offert sous forme de solution incolore pour administration sous-cutanée. Le pH est de 6,0 à 7,0.

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

Tableau 39 : Résumé des études cliniques de Darzalex SC 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
MMY3014 (étude PERSEUS) Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif comparant le traitement d'induction et de consolidation par Darzalex SC (1 800 mg) en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd), suivi d'un traitement d'entretien en association avec le lénalidomide, au traitement par le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd), suivi d'un traitement d'entretien par le lénalidomide, chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une autogreffe de cellules souches.	Darzalex SC à 1 800 mg par voie sous-cutanée les Jours 1, 8, 15 et 22 des Cycles 1 et 2 (administration hebdomadaire), et les Jours 1 et 15 des Cycles 3 à 6 (administration toutes les deux semaines). En traitement d'entretien, le Jour 1 du Cycle 7 et des cycles subséquents (administration toutes les quatre semaines) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant obtenu un statut de MRM négative qui s'est maintenu pendant 12 mois et ayant reçu le traitement d'entretien pendant au moins 24 mois ont arrêté le traitement par Darzalex SC. Bortézomib par injection sous-cutanée à une dose de 1,3 mg/m^2 de surface corporelle 2 fois/semaine les Jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de traitement de 28 jours (4 semaines), pendant un total de 6 cycles. Lénalidomide à 25 mg/jour par voie orale les Jours 1 à 21 pendant les 6 premiers cycles. En traitement d'entretien (à partir du Cycle 7), les patients ont reçu 10 mg de lénalidomide par jour les Jours 1 à 28 (traitement continu) de chaque cycle jusqu'à confirmation de la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dexaméthasone (par voie orale ou i.v.) à 40 mg les Jours 1 à 4 et les Jours 9 à 12 des Cycles 1 à 6. Les jours de l'injection de Darzalex SC, la dose de dexaméthasone était administrée par voie orale ou intraveineuse en prémédication, avant l'injection. Les doses de bortézomib, de lénalidomide et de dexaméthasone ont été ajustées conformément aux renseignements thérapeutiques du fabricant.	N = 709 Groupe D-VRd : 355 Groupe VRd : 354

Étude MMY3014 : Darzalex en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué *admissibles à une autogreffe de cellules souches*

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex SC dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à l'autogreffe de cellules souches ont été démontrées dans une étude ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif (Tableau 39).

Voir le Tableau 39 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les patients étaient répartis aléatoirement suivant un rapport 1:1 afin de recevoir soit l'association D-VRd suivie d'un traitement d'entretien par Darzalex SC et le lénalidomide, soit le schéma VRd suivi d'un traitement d'entretien par le lénalidomide. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction du stade ISS (I, II ou III) et du risque cytogénétique (risque standard ou risque élevé, défini par la présence de la délétion del17p, t[4;14] ou t[14;16]). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 1) les patients devaient avoir nouvellement reçu leur diagnostic et la greffe de cellules souches devait faire partie de leur plan de traitement prévu; 2) les patients devaient être âgés de 18 à 70 ans et présenter un taux de cellules plasmatiques monoclonales dans la moelle osseuse ≥ 10 % ou un plasmocytome confirmé par biopsie et un myélome multiple documenté; 3) les patients devaient présenter un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2.

Parmi les 709 patients répartis aléatoirement, l'âge médian des patients était de 60 ans (intervalle : 31 à 70 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (59 %); 64 % présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0, 31 % un indice fonctionnel ECOG de 1 et 5 % un indice fonctionnel ECOG de 2. De plus, 51 % des myélomes étaient de stade ISS I, 34 % de stade ISS II et 15 % de stade ISS III; 75 % présentaient un risque cytogénétique standard; 22 % un risque cytogénétique élevé et 3 % un risque cytogénétique indéterminé. Pendant le traitement d'entretien, 207 patients (59 %) ont arrêté Darzalex SC après un traitement d'entretien d'au moins 24 mois et avaient obtenu un statut de MRM négative qui s'est maintenu pendant au moins 12 mois.

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 la réponse complète (RC) ou l'amélioration du taux de réponse, le taux de MRM (maladie résiduelle minimale) négative et la survie globale (SG).

La durée médiane du suivi au moment de l'analyse principale de la SSP était de 47,5 mois (intervalle : 0,03 à 54,41 mois). Les résultats sur l'efficacité de l'étude MMY3014 sont résumés au Tableau 40 et à la Figure 1.

Tableau 40 : Résultats sur l'efficacité dans l'étude MMY3014[a]

	D-VRd (n = 355)	**VRd** (n = 354)
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	50 (14,1)	103 (29,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NÉ (NÉ, NÉ)	NÉ (NÉ, NÉ)
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,42 (0,30 à 0,59)	
Valeur de *p*[c]	< 0,0001	
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)[a]	343 (96,6)	332 (93,8)
Taux global de RC ou amélioration du taux (RCs + RC)[d]	312 (87,9)	248 (70,1)
IC à 95 % (%)	(84,0 à 91,1)	(65,0 à 74,8)
Valeur de *p*[e]	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs)	246 (69,3)	158 (44,6)
Réponse complète (RC)	66 (18,6)	90 (25,4)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	26 (7,3)	68 (19,2)
Réponse partielle (RP)	5 (1,4)	16 (4,5)
Taux global de MRM négative[f], n (%)	267 (75,2)	168 (47,5)
IC à 95 % (%)	(70,4 à 79,6)	(42,2 à 52,8)
Valeur de *p*[e]	< 0,0001	

D-VRd = daratumumab-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone; VRd = bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone; NÉ = non évaluable; MRM = maladie résiduelle minimale; IC = intervalle de confiance.

[a] D'après la population en intention de traiter.

[b] D'après un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

[c] Test de Mantel-Haenszel stratifié.

[d] Le taux global ou l'amélioration du taux de RC est défini comme le pourcentage de sujets en ITT ayant obtenu une RC ou une RCs à tout moment durant l'étude, avant le début des traitements subséquents.

[e] Valeur de *p* calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.

[f] Le taux global de MRM négative est défini comme la proportion de sujets en ITT ayant obtenu un statut de MRM négative (à ou sous la valeur seuil de 10^{-5}) et une RC ou mieux à tout moment durant l'étude avant la progression de la maladie, le traitement subséquent ou les deux.

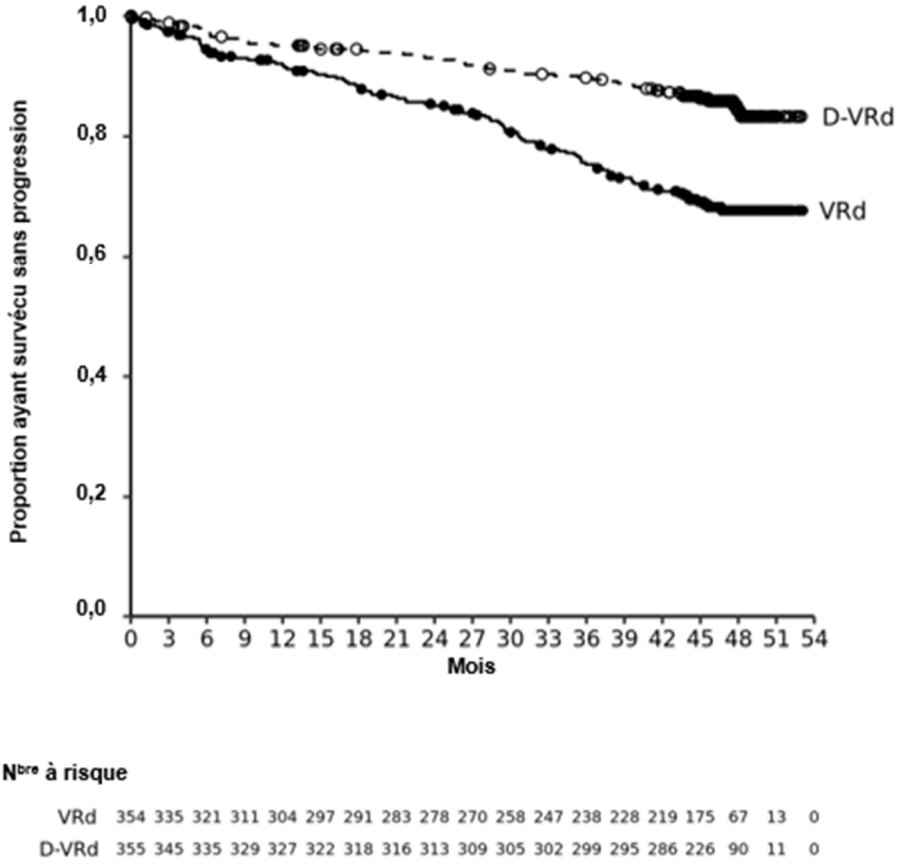

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) dans l'étude MMY3014

Le taux de MRM négative obtenu par séquençage de nouvelle génération après consolidation était de 57,5 % (IC à 95 % : 52,1 % à 62,7 %) dans le groupe D-VRd et de 32,5 % (IC à 95 % : 27,6 % à 37,6 %) dans le groupe VRd.

Après un suivi médian de 47,5 mois, 78 décès ont été observés; 34 dans le groupe D-VRd et 44 dans le groupe VRd. La survie globale (SG) médiane n'a été atteinte dans aucun groupe de traitement.

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches.

Tableau 41 : Résumé des études cliniques de Darzalex SC chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches

Nº de l'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
MMY3019 (étude CEPHEUS) Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif comparant le traitement par Darzalex SC (1 800 mg) en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd) au traitement par le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd), chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué pour lesquels une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial ou qui n'étaient pas admissibles à ce traitement.	Darzalex SC à 1 800 mg par voie sous-cutanée les Jours 1, 8 et 15 des Cycles 1 et 2 (administration hebdomadaire), suivi d'une fois toutes les trois semaines durant les Cycles 3 à 8 et d'une fois toutes les quatre semaines à partir du Cycle 9, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Bortézomib par injection sous-cutanée à une dose de 1,3 mg/m^2 de surface corporelle 2 fois/semaine les Jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de 21 jours (3 semaines), durant les Cycles 1 à 8. Lénalidomide à 25 mg/jour par voie orale les Jours 1 à 14 des Cycles 1 à 8 et les jours 1 à 21 à partir du Cycle 9. Dexaméthasone à 20 mg par voie orale les Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chaque cycle de 21 jours (3 semaines) des Cycles 1 à 8 (ou à 20 mg les Jours 1, 4, 8 et 11 chez les patients âgés de > 75 ans ou ayant un indice de masse corporelle [IMC] < 18,5). À partir du Cycle 9, la dexaméthasone a été administrée à 20 mg par voie orale les Jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours (4 semaines) (ou à 20 mg par semaine chez les patients âgés de > 75 ans ou ayant un IMC < 18,5). Les jours de l'injection de Darzalex SC, la dose de dexaméthasone était administrée par voie orale ou intraveineuse en prémédication, avant l'injection. Les doses de bortézomib, de lénalidomide et de dexaméthasone ont été ajustées conformément aux renseignements thérapeutiques du fabricant.	N = 395 Groupe D-VRd : 197 Groupe VRd : 198

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex SC dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui n'étaient pas candidats à une autogreffe de cellules souches ont été démontrées dans une étude ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif, l'étude MMY3019, également connue sous le nom de CEPHEUS (Tableau 41).

Étude MMY3019 : Darzalex en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches

Voir le Tableau 41 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-VRd, soit l'association VRd. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade ISS (I, II ou III, selon les taux de β2-microglobuline et d'albumine mesurés par le laboratoire central) et l'âge/l'admissibilité à la greffe (< 70 ans et non admissibles, ou < 70 ans et refus de la greffe [c'est-à-dire que la greffe n'était pas prévue comme traitement initial], ou ≥ 70 ans). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 1) patients nouvellement diagnostiqués chez qui une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial; 2) proportion de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse ≥ 10 % ou plasmocytome confirmé par biopsie et myélome multiple documenté; 3) maladie mesurable; et 4) indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2.

Parmi les 395 patients répartis aléatoirement, l'âge médian était de 70 ans (tranche : 31 à 80 ans). Cinquante pour cent des patients étaient de sexe masculin, 39 % présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0, 51 %, un indice de 1, et 9 %, un indice de 2. Dix-huit pour cent des patients avaient moins de 70 ans et n'étaient pas admissibles à la greffe, 27 % avaient moins de 70 ans et avaient refusé la greffe (c'est-à-dire que la greffe n'était pas prévue comme traitement initial), et 55 % avaient 70 ans ou plus. Trente-quatre pour cent des patients avaient une maladie de stade ISS I, 38 %, de stade ISS II, et 28 %, de stade ISS III; 75 % présentaient un risque cytogénétique standard; 13 %, un risque cytogénétique élevé (del17p, t[4;14], t[14;16]), et 11 %, un risque cytogénétique indéterminé.

Résultats de l'étude :

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était le taux global de maladie résiduelle minimale (MRM) négative, défini comme la proportion de participants obtenant une réponse complète (RC) ou mieux et présentant un statut de MRM négative (seuil à 10^{-5}) après la répartition aléatoire, mais avant la progression de la maladie, le traitement subséquent contre le myélome, ou les deux. Le taux global de MRM négative a été évalué sur des prélèvements obtenus par aspiration de moelle osseuse selon la valeur seuil de 10^{-5} au moyen du test de séquençage de nouvelle génération clonoSEQ® v2.0. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient le taux global de RC ou mieux, la survie sans progression (SSP) et le taux de négativité soutenue de la MRM. Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour contrôler le taux d'erreur de type I pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés.

Après un suivi médian de 22,3 mois, le taux global de MRM négative et le taux de RC ou mieux ont été évalués. Au moment de l'analyse intermédiaire, après un suivi médian de 39 mois, la SSP (voir la Figure 2) de même que le taux de négativité soutenue de la MRM (mesuré par séquençage de nouvelle génération; seuil de 10^{-5} ou moins) ont été évalués chez les patients ayant obtenu une RC ou mieux. Un résumé des résultats sur l'efficacité relatifs aux paramètres d'évaluation inclus dans le plan d'analyse statistique hiérarchique est présenté dans le Tableau 42.

Tableau 42 : Résultats sur l'efficacité dans l'étude MMY3019[a]

	D-VRd (n = 197)	VRd (n = 198)
Taux global de MRM négative[b]	105 (53,3 %)	70 (35,4 %)
Rapport de risques (IC à 95 %)[c]	1,51 (1,20 à 1,90)	
Différence de risques (IC à 95 %)[d]	17,9 % (7,5 % à 27,5 %)	
Valeur de *p*	0,0004	
SSP		
Médiane (IC à 95 %)e	NÉ (NÉ; NÉ)	NÉ (NÉ; NÉ)
Hazard ratio (IC à 95 %)[f]	0,61 (0,42 à 0,90)	
Valeur de *p*[g]	0,0104	
Taux de RC ou mieux	151 (76,6 %)	117 (59,1 %)
Rapport de risques (IC à 95 %)[c]	1,30 (1,13 à 1,49)	
Différence de risques (IC à 95 %)[d]	17,6 % (7,9 % à 27,3 %)	
Valeur de *p*[g]	0,0002	
Taux de négativité soutenue de la MRM[h]	84 (42,6 %)	50 (25,3 %)
Rapport de risques (IC à 95 %)[c]	1,69 (1,26 à 2,25)	
Différence de risques (IC à 95 %)[d]	17,4 % (7,5 % à 26,6 %)	
Valeur de *p*[g]	0,0003	

D-VRd = daratumumab-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone; VRd = bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone; MRM = maladie résiduelle minimale; IC = intervalle de confiance

[a] D'après la population en intention de traiter.

[b] Les patients ont obtenu un statut de MRM négative (seuil égal ou inférieur à 10^{-5}) et une RC ou mieux.

[c] Rapport de risques : D-VRd par rapport à VRd.

[d] Intervalle de confiance exact à 95 %.

[e] D'après l'estimation de Kaplan-Meier (mois).

[f] Le *hazard ratio* et l'IC à 95 % ont été calculés au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox avec le traitement comme seule variable indépendante, et stratifié en fonction du stade ISS (I, II, III) et de l'âge/l'admissibilité à la greffe (< 70 ans et non admissibles, ou < 70 ans et refus de la greffe, ou ≥ 70 ans), selon la répartition aléatoire. Un *hazard ratio* < 1 indique un avantage pour le groupe D-VRd.

[g] Valeur de *p* calculée selon la méthode exacte de Fisher.

[h] La négativité soutenue de la MRM est définie comme une MRM négative confirmée après au moins un an, sans résultat de MRM positive dans l'intervalle.

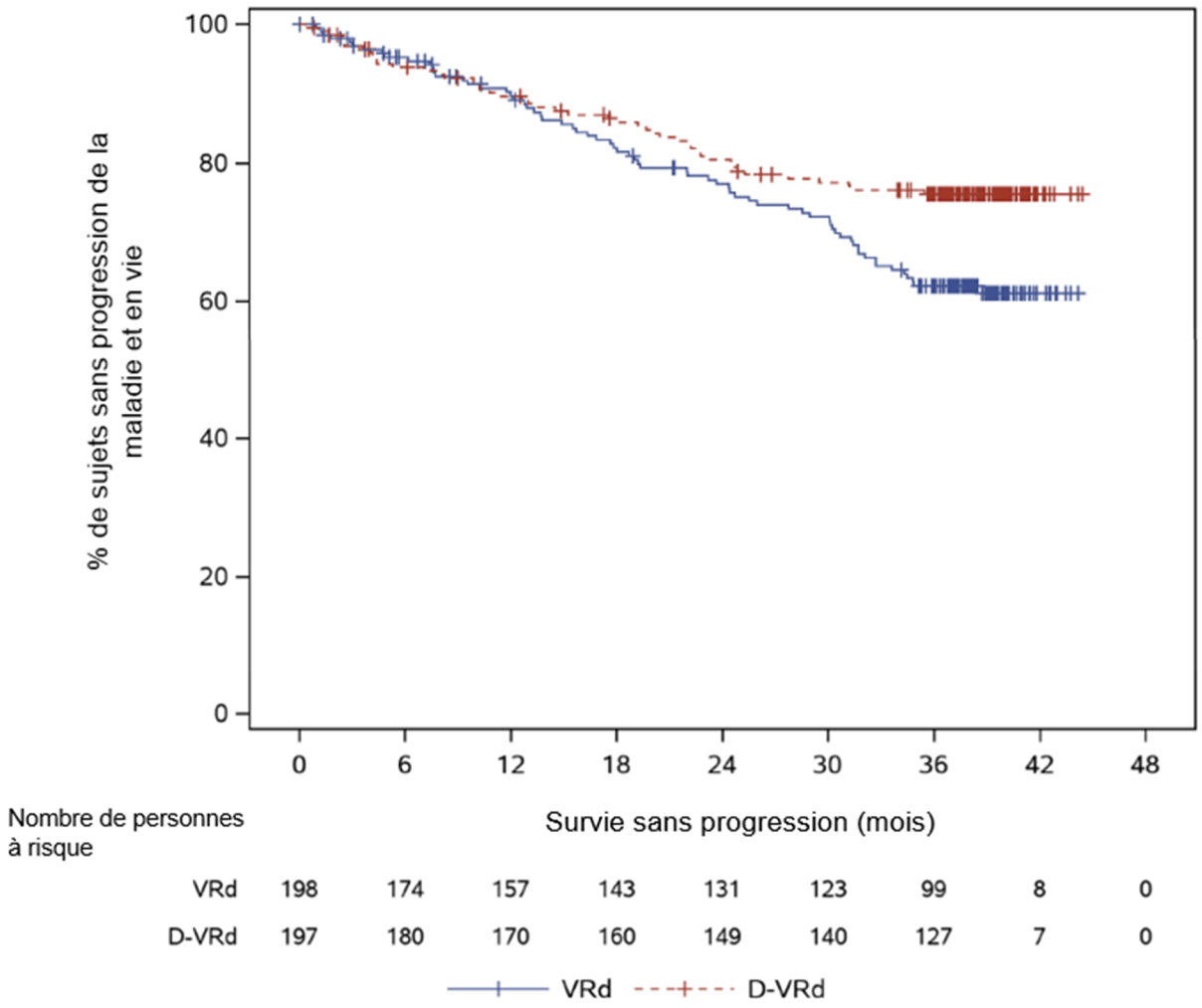

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP lors de l'analyse intermédiaire dans l'étude MMY3019

Lors de l'analyse finale de la SSP (suivi médian de 58,7 mois), le taux global de MRM négative était de 60,9 % (IC à 95 % : 53,7 à 67,8) dans le groupe D-VRd et de 39,4 % (IC à 95 % : 32,5 à 46,6) dans le groupe VRd (rapport de risques [D-VRd par rapport à VRd] de 1,55 et IC à 95 % : 1,26 à 1,90); le taux de RC ou mieux était de 81,2 % dans le groupe D-VRd et de 61,6 % dans le groupe VRd (rapport de risques [D-VRd par rapport à VRd] de 1,32 et IC à 95 % : 1,16 à 1,50); et le taux de négativité soutenue de la MRM était de 48,7 % (IC à 95 % : 41,6 à 55,9) dans le groupe D-VRd et de 26,3 % (IC à 95 % : 20,3 à 33,0) dans le groupe VRd (rapport de risques [D-VRd par rapport à VRd] de 1,86 et IC à 95 % : 1,41 à 2,44).

Dans cette même analyse (suivi médian de 58,7 mois), le *hazard ratio* final pour la SSP était de 0,57 (IC à 95 % : 0,41 à 0,79), ce qui représente une réduction de 43 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par le schéma D-VRd. La SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe D-VRd, mais elle était de 52,6 mois dans le groupe VRd.

Darzalex SC (injection de daratumumab) 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 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, avec la préparation intraveineuse (Tableau 43).

Tableau 43 : Résumé des essais cliniques de Darzalex (préparation intraveineuse) 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
MMY3008 (étude MAIA) 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 (D-Rd) 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.	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). 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).	N = 737 Groupe D-Rd : 368 Groupe Rd : 369
MMY3007 (étude ALCYONE) 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.	Darzalex* à 16 mg/kg (i.v.) : Cycle** 1 (Semaines 1 à 6) : administration hebdomadaire. Cycles 2 à 9 (Semaines 7 à 54) : administration toutes les 3 semaines. 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). Bortézomib à 1,3 mg/m^2 de surface corporelle, sous-cutané (s.-c.) : Cycle** 1 (Semaines 1, 2, 4 et 5) : administration deux fois par semaine. Cycles 2 à 9 (Semaines 1, 2, 4 et 5 de chaque cycle) : administration hebdomadaire.	N = 706 Groupe D-VMP : 350 Groupe VMP : 356

Nº d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
	Melphalan à 9 mg/m^2 de surface corporelle par voie orale (PO) et prednisone à 60 mg/m^2 de surface corporelle (PO) : Jours 1 à 4 de chaque cycle de traitement par le bortézomib. * Darzalex a été administré avant le bortézomib les jours de traitement où le bortézomib et Darzalex devaient tous deux être administrés. ** Cycle = 6 semaines.	

Étude MMY3008 : Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (D-Rd)

Voir le Tableau 43 pour un résumé de la méthodologie et de la posologie. Les patients étaient répartis aléatoirement suivant un rapport 1:1 afin de recevoir soit l'association D-Rd, 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 blancs, 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 (D-Rd :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).

Après 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 D-Rd par rapport au groupe Rd; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe D-Rd 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 D-Rd (Figure 3).

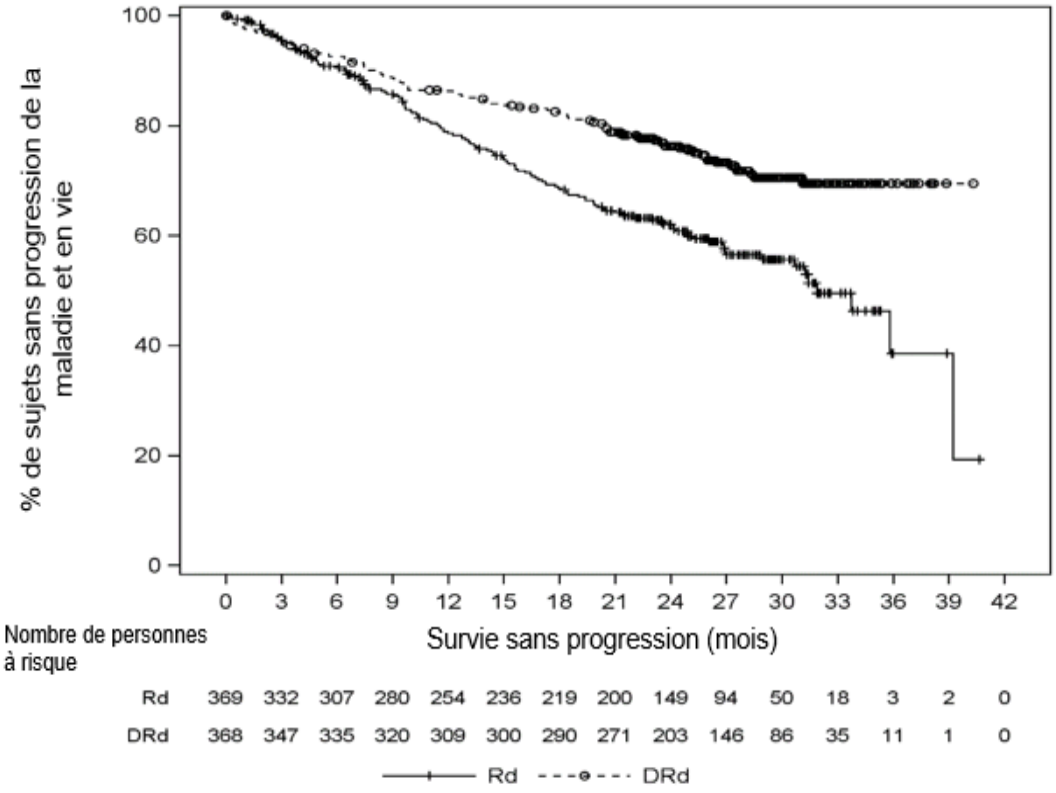

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3008 (analyse principale)

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-Rd par rapport aux sujets du groupe Rd.

Des résultats sur l'efficacité provenant de l'étude MMY3008 sont présentés dans le Tableau 44 ci-après.

Tableau 44 : Résultats sur l'efficacité de l'étude MMY3008 (analyse principale)

	D-Rd (n = 368)	**Rd (n = 369)**
SSP		
Nombre d'événements (%)	97 (26,1)	143 (38,8)
Hazard ratio [IC à 95 %][a]	0,56 [0,43 à 0,73]	
Valeur de *p* 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 %;18,8 %]	
Valeur de p[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)

D-Rd = 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 D-Rd.

[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 D-Rd.

[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 D-Rd 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 D-Rd 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 D-Rd 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 4).

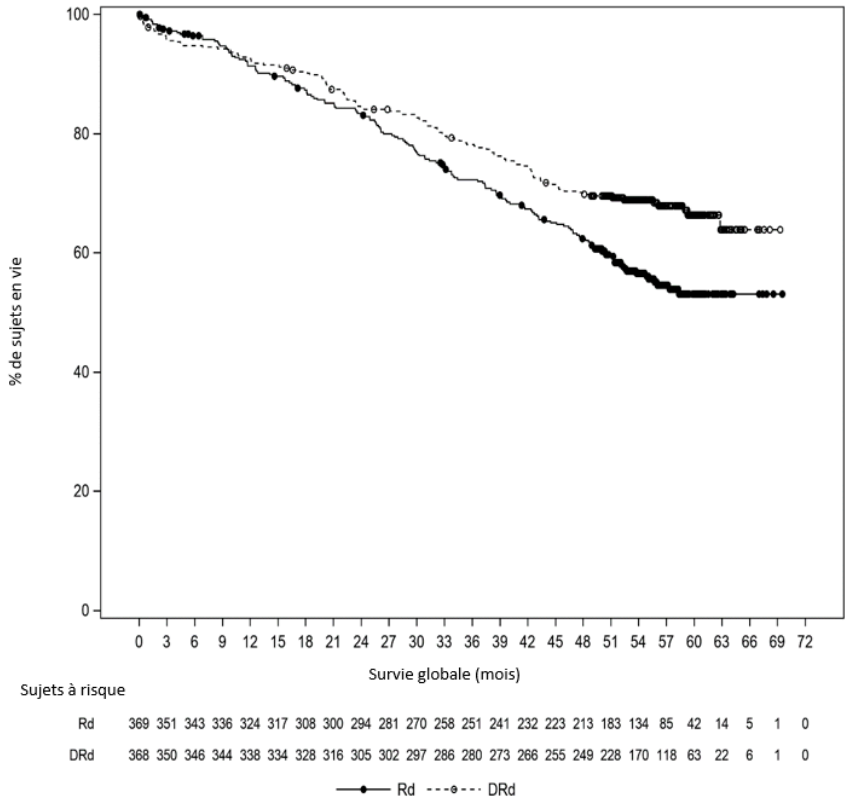

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SG) dans l'étude MMY3008 (population en IDT)

Étude MMY3007 : Darzalex en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP)

Voir le Tableau 43 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 blancs, 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 5).

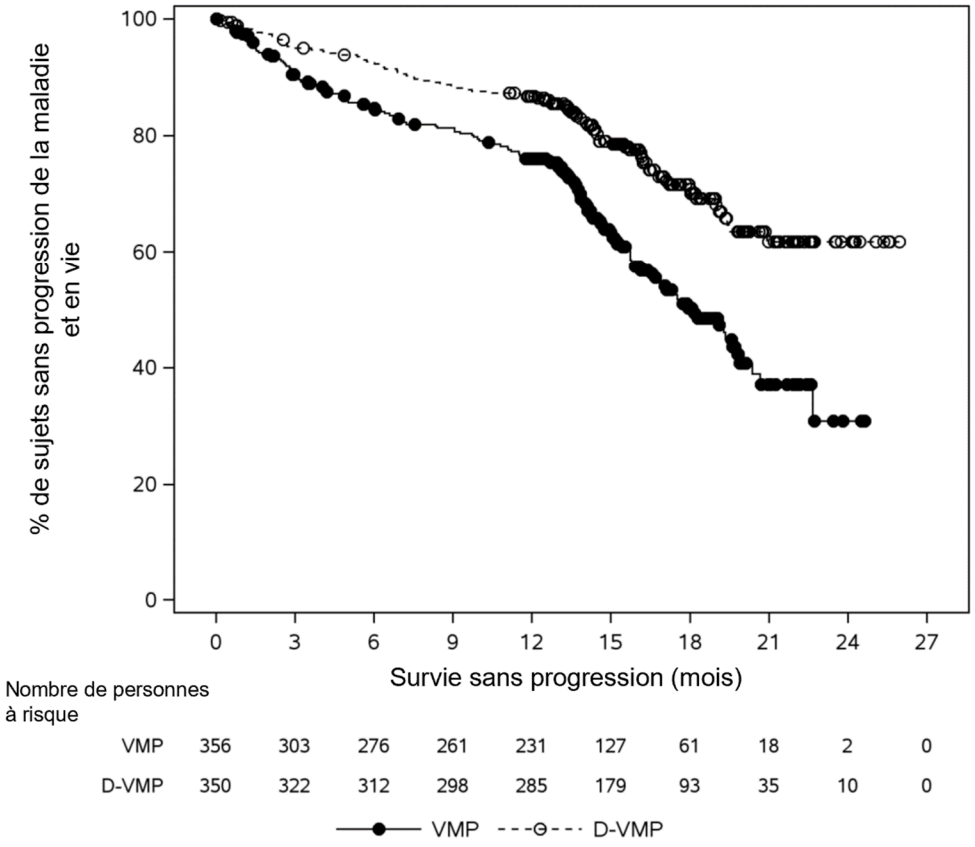

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3007 (suivi médian de 16,5 mois)

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 sur l'efficacité provenant de l'étude MMY3007 sont présentés au Tableau 45 ci-après.

Tableau 45 : Résultats sur l'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)
Hazard ratio [IC à 95 %][a]	0,50 (0,38 à 0,65)	
Valeur de *p* 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 *p*[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 prédéterminé de ≤ 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 de 0,0 à 52,1 mois), la SSP médiane était de 36,4 mois (IC à 95 % : 32,1; 45,9) dans le groupe D-VMP et de 19,3 mois (IC à 95 % : 18,0; 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 représente une réduction de 40 % du risque de décès chez les patients traités par D-VMP par rapport à un traitement par VMP (Figure 6). La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes. Il y avait 267 sujets (76,3 %) encore vivants dans le groupe D-VMP et 230 sujets (64,6 %) encore vivants dans le groupe VMP.

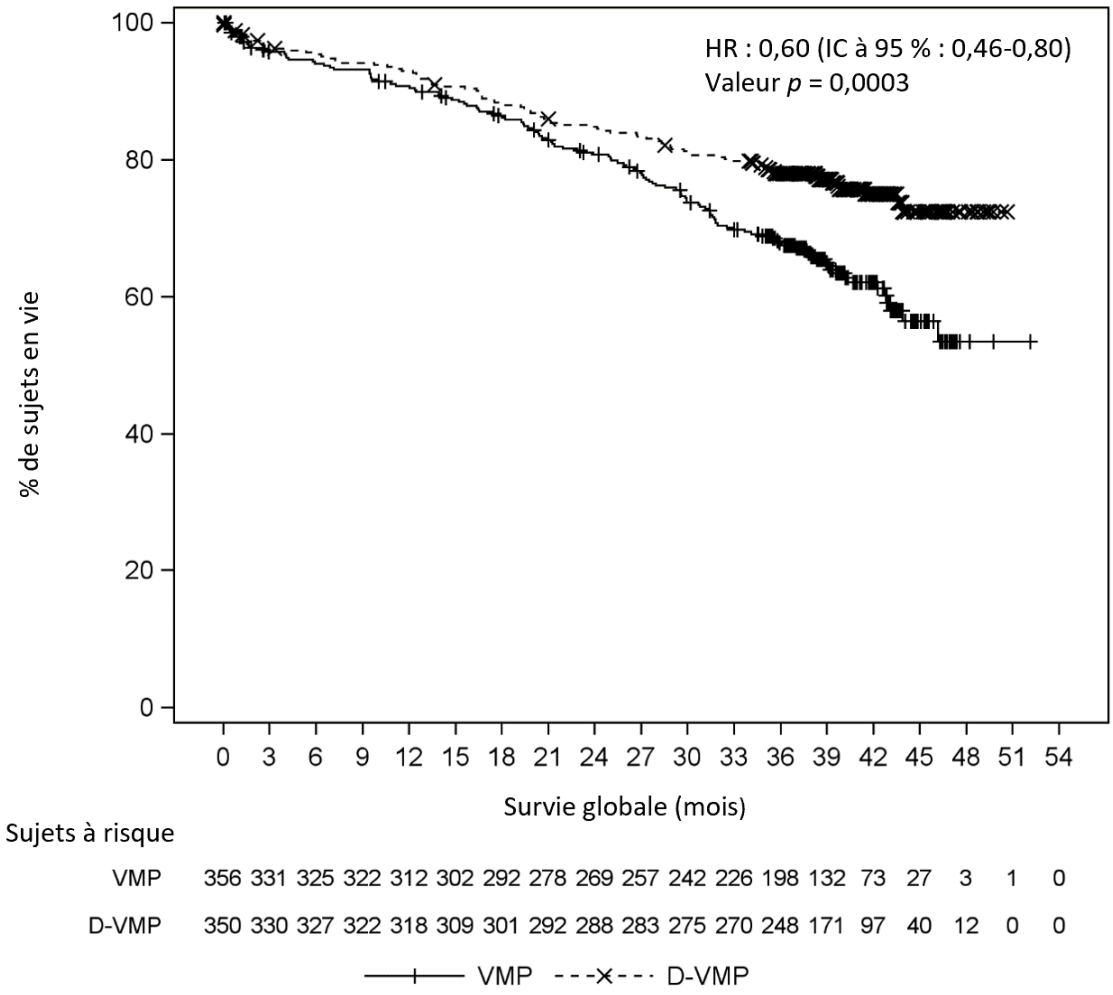

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale; ensemble d'analyse en intention de traiter dans l'étude MMY3007

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou 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 démontrées au cours de deux études ouvertes à répartition aléatoire et contrôlées par témoin actif, avec la préparation intraveineuse (Tableau 46).

Tableau 46 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur et traités par Darzalex (préparation intraveineuse) à 16 mg/kg

N° de l'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
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 (D-Rd) 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.	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). Lénalidomide (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).	N = 569 Groupe D-Rd : 286 Groupe Rd : 283
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).	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). Bortézomib par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse à une dose de 1,3 mg/m^2 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. 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.	N = 498 Groupe DVd : 251 Groupe Vd : 247

Étude MMY3003 : Darzalex en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (D-Rd)

Voir le Tableau 46 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 D-Rd, 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 D-Rd, 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 blancs, 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 (D-Rd : 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 D-Rd par rapport au groupe Rd; la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe D-Rd 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 D-Rd (Figure 7).

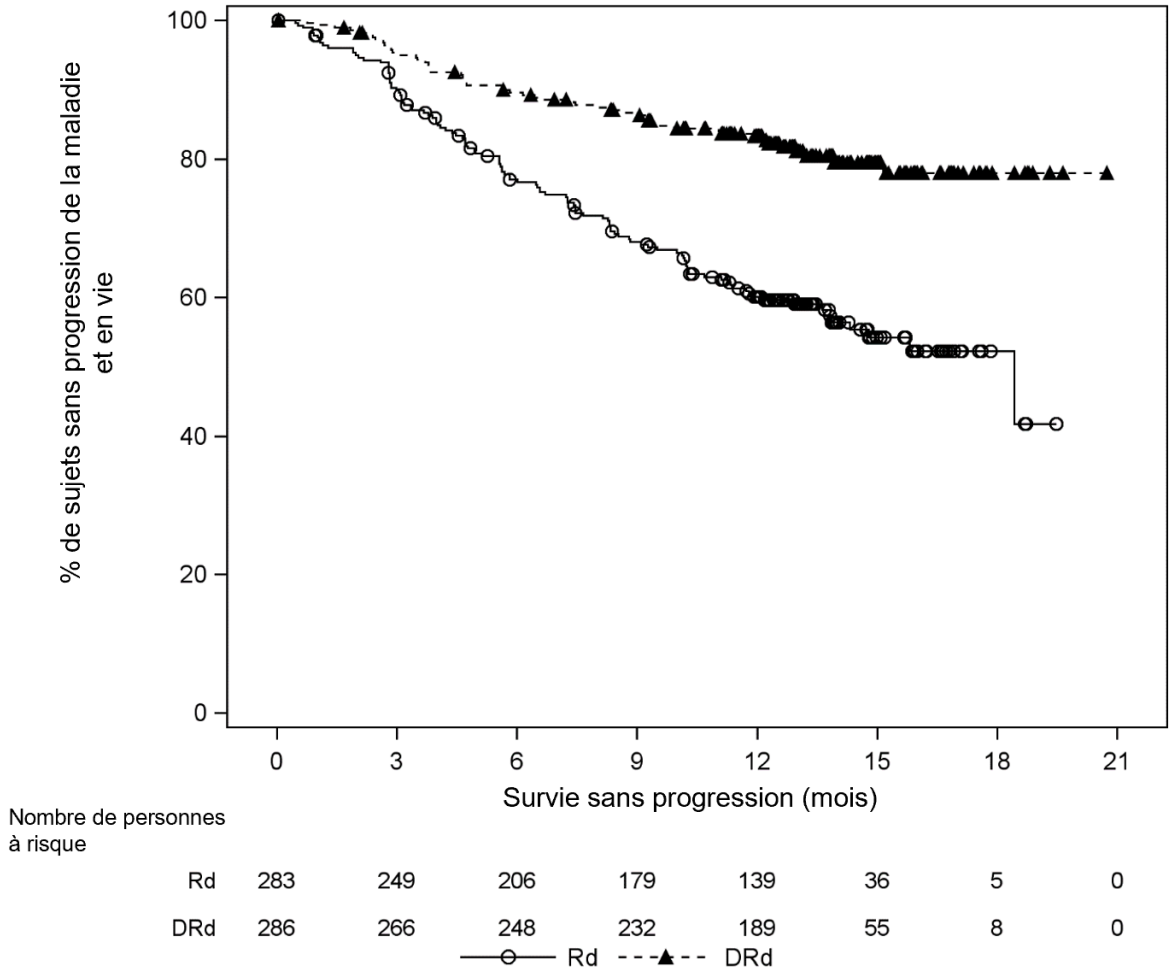

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3003 (suivi médian de 13,5 mois)

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 D-Rd par rapport aux sujets du groupe Rd.

Des résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude MMY3003 sont présentés au Tableau 47.

Tableau 47 : Résultats sur l'efficacité obtenus dans l'étude MMY3003

Nombre de patients en intention de traiter	D-Rd (n = 286)	Rd (n = 283)
SSP[a]		
Nombre d'événements (%)	53 (18,5 %)	116 (41,0 %)
Hazard Ratio [IC à 99,39 %]	0,37 (0,23 à 0,59)	
Valeur de *p* 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 *p*[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+)

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

[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 D-Rd 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 de 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 D-Rd et de 17,5 mois (IC à 95 % : 13,9; 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 8).

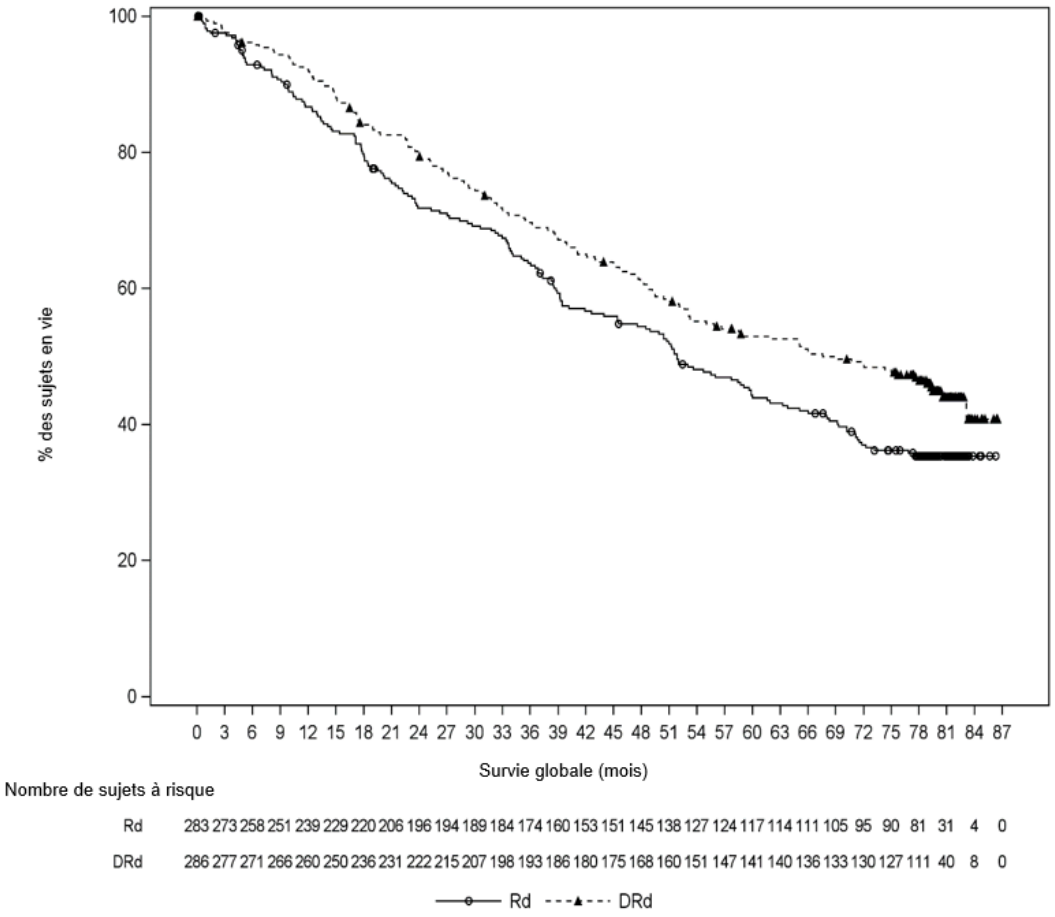

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SG) dans l'étude MMY3003 (population en IDT)

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

Voir le Tableau 46 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 de 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 blancs, 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 9).

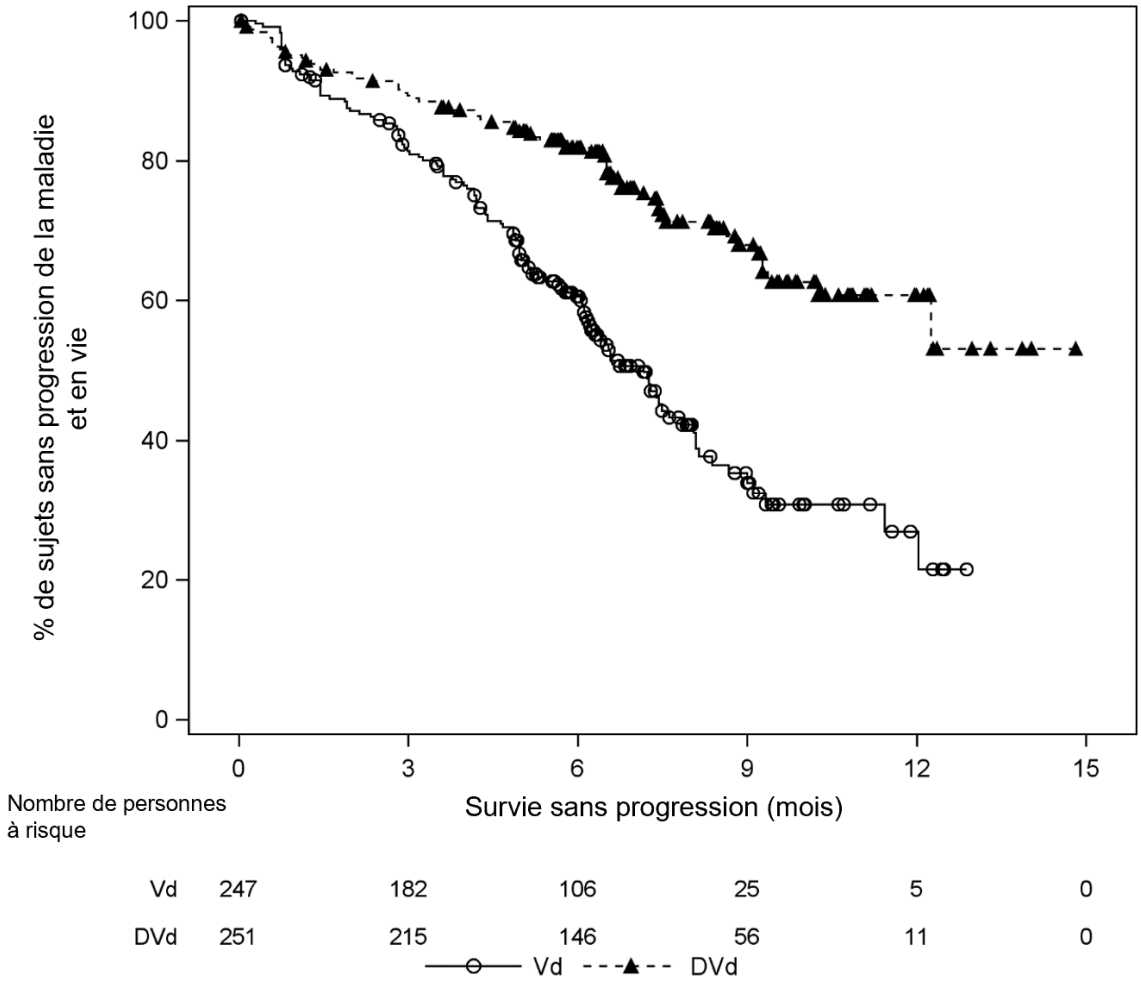

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude MMY3004 (suivi médian de 7,4 mois)

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 au Tableau 48.

Tableau 48 : 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 %)
Hazard Ratio [IC à 98,98 %]	0,39 (0,26 à 0,58)	
Valeur de *p* 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 *p*[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 atteint.

[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 de 0,0 à 58,6 mois), la SSP médiane était de 16,7 mois [IC à 95 % : 13,1; 19,4] dans le groupe DVd et de 7,1 mois [IC à 95 % : 6,2; 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 10).

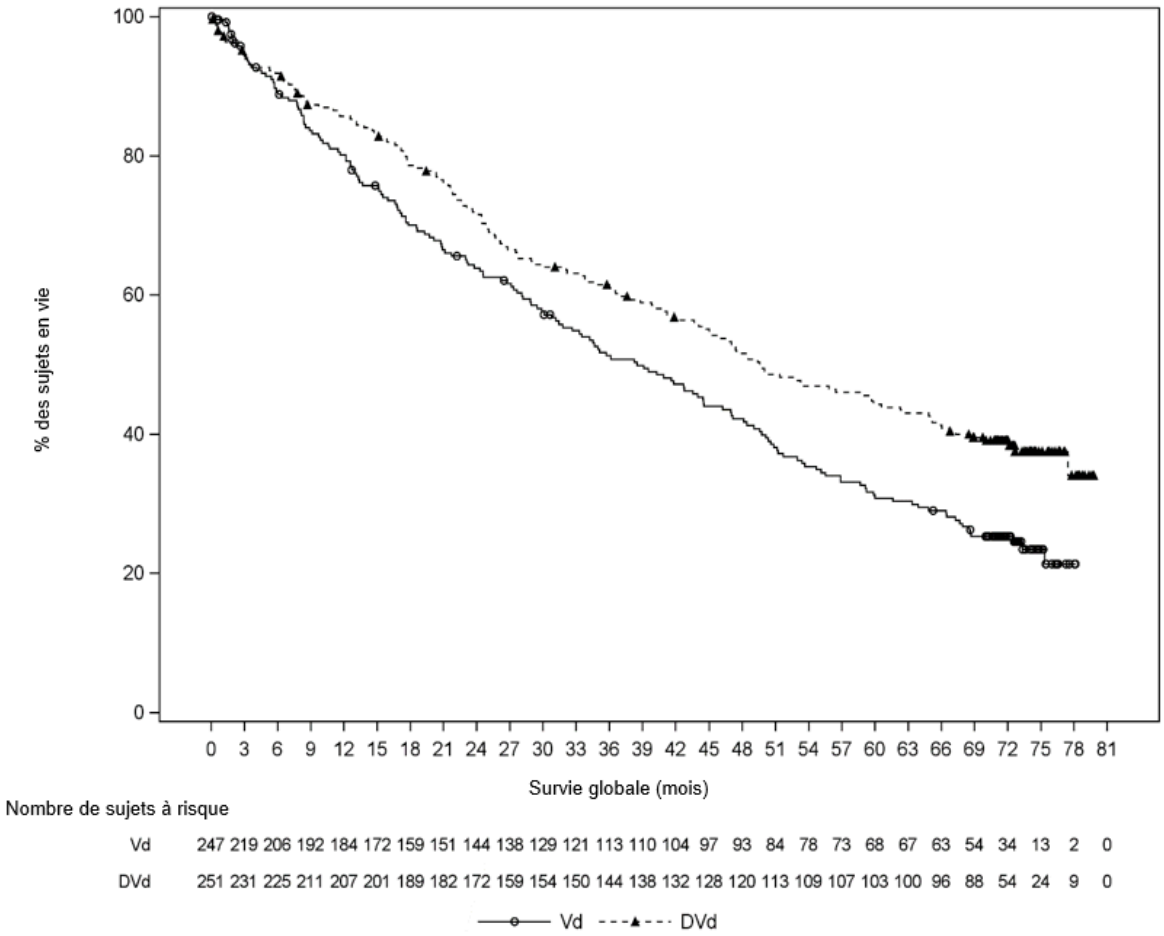

Figure 10: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SG) dans l'étude MMY3004 (population en IDT)

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, dont le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome.

Tableau 49 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui recevaient Darzalex SC à 1 800 mg

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
Étude MMY3013 (étude APOLLO) Étude de phase III, randomisée, ouverte, contrôlée par témoin actif comparant Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (DPd) *vs* l'association pomalidomide et dexaméthasone administrée seule (Pd) chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur par le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome (IP).	Darzalex SC à 1 800 mg (par voie s.-c.) : Cycles* 1 et 2 : hebdomadaire Cycles 3 à 6 : toutes les 2 semaines À partir du cycle 7 : toutes les 4 semaines Pomalidomide (4 mg par voie orale) : Jours 1 à 21 de chaque cycle Dexaméthasone (40 mg par voie orale) : Une fois par semaine (dose réduite de 20 mg par semaine chez les patients âgés de 75 ans et plus) * Cycle = 4 semaines.	N = 304 Groupe DPd : 151 Groupe Pd :153

Étude MMY3013 : Darzalex SC en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone

Le traitement par DPd a été comparé au traitement par Pd dans l'étude MMY3013. Le Tableau 49 donne un résumé de la méthodologie de l'étude et des posologies. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir le schéma DPd ou Pd. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs et du stade ISS (I, II ou III). Les principaux critères d'admissibilité pour la participation à l'étude étaient les suivants : les sujets devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir un myélome multiple mesurable, avoir reçu au moins un traitement antérieur et un traitement par le lénalidomide et par un IP. Les patients devaient avoir répondu à un traitement antérieur suivi d'une progression de leur maladie documentée se basant sur les critères de l'IMWG (*International Myeloma Working Group*). Les sujets qui avaient reçu seulement un traitement antérieur devaient avoir montré des signes de maladie progressive dans les 60 jours après la fin du traitement à base de lénalidomide (c.-à-d. sujets réfractaires au lénalidomide). Les sujets devaient avoir eu un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2. Les patients ne pouvaient pas participer à l'étude s'ils avaient déjà reçu une allogreffe ou une autogreffe de cellules souches dans les 12 semaines qui précédaient le Jour 1 du Cycle 1 de l'étude.

Les jours d'administration de Darzalex SC, la dose de dexaméthasone servait à la fois de traitement corticostéroïde et de médicament de pré-perfusion requis. Le traitement se poursuivait dans les deux groupes jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 304 patients ont été randomisés : 151 au traitement par DPd et 153 au traitement par Pd. L'âge médian des patients était de 67 ans (intervalle : 35 à 90 ans), 53 % des patients étaient de sexe masculin, 89 % étaient blancs, moins de 1 % étaient noirs ou d'origine afro-américaine et moins de 1 % étaient asiatiques; 45 % des myélomes étaient de stade ISS I, 33 % de stade ISS II et 22 % de stade ISS III. Quatre-vingt-douze (92 %) des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 8 % un indice de performance ECOG de 2. Les patients avaient reçu une médiane de 2 traitements antérieurs (intervalle : 1 à 5). Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par un IP et le lénalidomide, et 56 % avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. La majorité des patients étaient réfractaires au lénalidomide (80 %), à un IP (48 %) ou à la fois à un agent immunomodulateur et un IP (42 %). Parmi les 211 patients pour qui on disposait de données cytogénétiques au départ, 38 % des patients du groupe DPd et 32 % du groupe Pd présentaient des anomalies cytogénétiques de haut risque, dont del17p (16 %), t(4;14) (17 %) et t(14;16) (6 %).

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 très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, le taux de réponse complète (RC) ou mieux, le taux de MRM (maladie résiduelle minimale) négative, et la survie globale (SG).

L'étude MMY3013 a démontré une amélioration de la survie sans progression dans le groupe DPd par rapport au groupe Pd; la SSP médiane était de 12,4 mois (IC à 95 % : 8,34 à 19,3) dans le groupe DPd et de 6,9 mois (IC à 95 % : 5,5 à 9,3) dans le groupe Pd (*Hazard ratio*, ou HR, [IC à 95 %] : 0,63 [0,47 à 0,85]; valeur *p* = 0,0018), ce qui représentait une réduction de 37 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par l'association DPd comparativement à ceux traités par l'association Pd. Les analyses de sous-groupes prédéfinis et exploratoires basées sur le HR de la SSP ont été dans l'ensemble semblables parmi les sous-groupes et ont montré une amélioration de la SSP chez les sujets du groupe DPd par rapport aux sujets du groupe Pd. Au cours d'une période de suivi médiane de 16,9 mois, on a observé 99 décès (48 dans le groupe DPd et 51 dans le groupe Pd). La SG médiane n'avait pas été atteinte dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

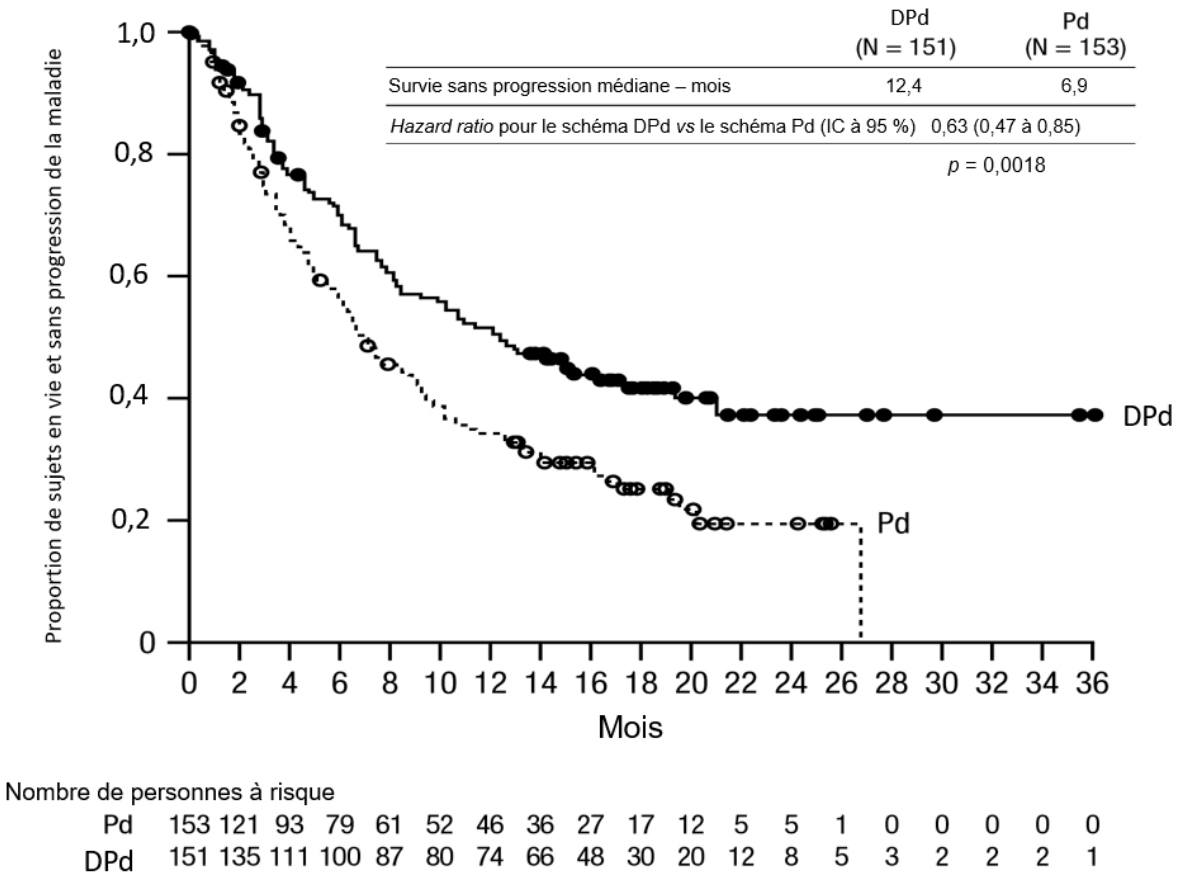

Figure 11: Courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans l'étude MMY3013

Des résultats de l'étude MMY3013 sur l'efficacité sont présentés au Tableau 50.

Tableau 50 : Résultats sur l'efficacité de l'étude MMY3013

	DPd (n = 151)	Pd (n = 153)
SSP		
Nombre d'événements (%)	84 (55,6)	106 (69,3)
Hazard Ratio [IC à 95 %][a]	0,63 [0,47 à 0,85]	
Valeur de *p* basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié[b]	0,0018	
SSP médiane, en mois [IC à 95 %]	12,4 [8,3 à 19,3]	6,9 [5,5 à 9,3]
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)[c]	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
Valeur de *p*[d]	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Réponse complète (RC)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Réponse partielle (RP)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
Taux de MRM négative[e], n (%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
IC à 95 % (%)	(4,7 % à 14,3 %)	(0,4 % à 5,6 %)
Valeur de *p*[f]	0,0102	

DPd = daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone; Pd = pomalidomide-dexaméthasone; MRM = maladie résiduelle minimale; IC = intervalle de confiance

[a] *Hazard ratio* et IC à 95 % d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme variable indépendante et stratifié par stadification ISS (I, II, III) et nombre de traitements antérieurs. Un *hazard ratio* < 1 indique un avantage pour le groupe DPd.

[b] La valeur de *p* est basée sur le test de Mantel-Haenszel bilatéral stratifié par stadification ISS (I, II, III) et nombre de traitements antérieurs (1, 2-3, ≥ 4).

[c] Basée sur la population en intention de traiter

[d] Valeur de *p* calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les facteurs de stratification

[e] Le taux de MRM négative est basé sur la population en intention de traiter et un seuil de 10^{-5} à l'aide d'un test de séquençage de nouvelle génération.

[f] Valeur de *p* calculée selon la méthode exacte de Fisher.

Chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement, le délai médian de réponse était de 1 mois (intervalle : 0,9 à 9,1 mois) dans le groupe DPd et de 1,9 mois (intervalle : 0,9 à 17,3 mois) dans le groupe Pd. La durée médiane de la réponse n'avait pas été atteinte dans le groupe DPd (intervalle : 1 à 34,9+ mois) et était de 15,9 mois (intervalle : 1+ à 24,8 mois) dans le groupe Pd.

Au cours d'une période de suivi médiane de 16,9 mois, 99 décès ont été observés, soit 48 décès dans le groupe DPd et 51 dans le groupe Pd.

Darzalex SC (injection de daratumumab) 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'étude CANDOR (avec une administration de carfilzomib deux fois par semaine) sur la préparation intraveineuse de Darzalex a montré 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 (Tableau 51).

Tableau 51 : Résumé des études cliniques menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu de 1 à 3 traitements antérieurs

N° d'étude **Méthodologie de l'étude**	**Posologie, voie d'administration et durée**	**Nombre de sujets**
Étude CANDOR Étude de supériorité de phase III multicentrique, ouverte et randomisée ayant comparé Darzalex associé au carfilzomib et à la dexaméthasone (DKd) à 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.	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 Cycles 3 à 6 : toutes les deux semaines Cycle 7 et cycles subséquents : toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Carfilzomib à 20/56 mg/m^2 (i.v.) : Administré à raison de 20 mg/m^2 aux Jours 1 et 2 du Cycle 1; à raison de 56 mg/m^2 aux Jours 8, 9, 15 et 16 du Cycle 1; et à raison de 56 mg/m^2 aux Jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 de chaque cycle suivant de 28 jours. 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.	N = 466 Groupe DKd : 312 Groupe Kd : 154

Étude CANDOR : Darzalex en association avec le carfilzomib (20/56 mg/m^2) et la dexaméthasone (DKd)

Voir le Tableau 51 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 sévère 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 active. 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 reçus (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 similaires 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. 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 n'importe quel médicament à l'étude pendant une durée médiane de 70 semaines dans le groupe DKd et de 40 semaines dans le groupe sous Kd. Les patients du groupe DKd ont reçu un traitement par le daratumumab d'une durée médiane de 68 semaines. Les patients ont reçu un traitement par le carfilzomib d'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).

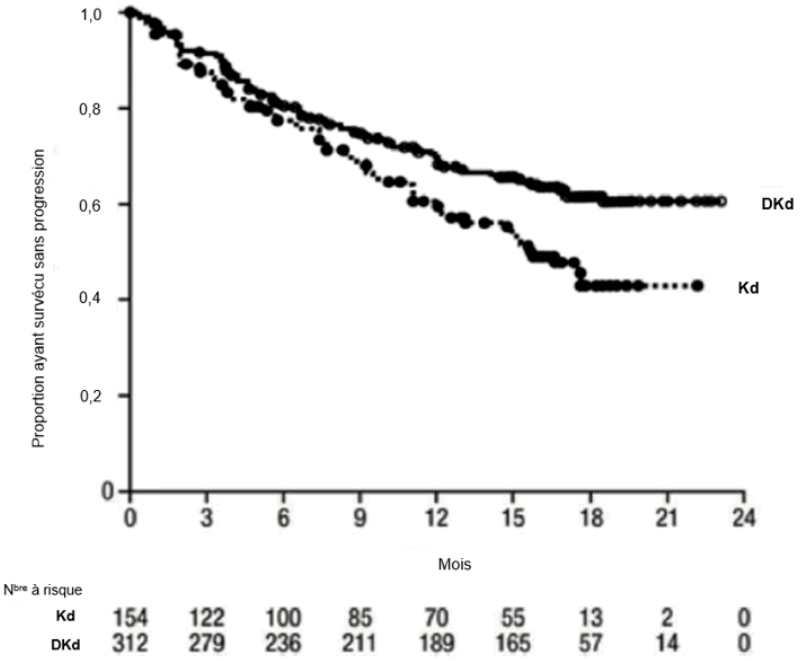

Figure 12: Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude CANDOR

Des résultats d'efficacité obtenus dans l'étude CANDOR sont présentés au Tableau 52.

Tableau 52 : 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 *p* (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 *p* (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 *p* (unilatérale)	< 0,0001	

	DKd (n = 312)	Kd (n = 154)

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 de 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; 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 un seuil de 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-Haenszel; les valeurs de *p* unilatérales ont été calculées à l'aide du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel des facteurs de stratification à un seuil de 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 et d'une MRM[-] évalués par séquençage de nouvelle génération à 12 mois (intervalle : 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 NÉ) 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 SC (injection de daratumumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints de 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.

Tableau 53 : Résumé des essais cliniques chez les patients atteints d'un myélome multiple qui recevaient Darzalex SC à 1 800 mg

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
Étude MMY3012 (étude COLUMBA) Étude de phase III, randomisée, ouverte, contrôlée par témoin actif et multicentrique visant à démontrer que l'efficacité et la pharmacocinétique de Darzalex SC (voie sous-cutanée) ne sont pas inférieures à celles de Darzalex (voie intraveineuse) en termes de taux de réponse globale (TRG) et de concentration minimale (C_{min}) la plus élevée chez les patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins 3 traitements antérieurs dont un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent	Darzalex SC à 1 800 mg (par voie s.-c.) : Cycles** 1 et 2 : hebdomadaire Cycles 3 à 6 : toutes les 2 semaines À partir du cycle 7 : toutes les 4 semaines Darzalex à 16 mg/kg (par voie i.v.) : Cycles 1 et 2 : hebdomadaire Cycles 3 à 6 : toutes les 2 semaines À partir du cycle 7 : toutes les 4 semaines ** Cycle = 4 semaines	N = 522 Groupe s.-c. : 263 Groupe i.v. : 259

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
immunomodulateur (IMiD), ou chez les patients dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD.		

Étude MMY3012

L'étude MMY3012, une étude de non-infériorité de phase III, randomisée et ouverte, a comparé l'efficacité et l'innocuité du traitement par Darzalex SC (1 800 mg) à l'efficacité et l'innocuité du daratumumab par voie intraveineuse (16 mg/kg). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : 1) les patients devaient être atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire et avoir déjà reçu au moins 3 traitements antérieurs dont un IP et un IMiD, ou avoir une maladie réfractaire à la fois à un IP et à un IMiD; 2) les patients devaient avoir montré des signes de réponse à au moins 1 régime de traitement antérieur; et 3) les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Voir le Tableau 53 pour un résumé de la méthodologie de l'étude et des posologies. Le traitement était poursuivi jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie.

Au total, 522 patients ont été randomisés; 263 au groupe Darzalex SC et 259 au groupe Darzalex par voie intraveineuse. La randomisation a été stratifiée en fonction du poids corporel du début de l'étude (≤ 65 kg, 66 à 85 kg et > 85 kg), du nombre de traitements antérieurs (≤ 4 traitements antérieurs *vs* > 4 traitements antérieurs) et du type de myélome (IgG *vs* non-IgG). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 67 ans (fourchette : 33 à 92 ans), 55 % étaient des hommes et 78 % étaient caucasiens. Le poids médian des patients était de 73 kg (fourchette : 29 à 138 kg); 29 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 0, 54 % un indice de 1 et 16 % un indice de 2; les patients étaient atteints d'un myélome à IgG, à IgA ou à chaîne légère dans respectivement 57 %, 17 % et 22 % des cas; 34 % des sujets avaient une maladie de stade I selon l'*International Staging System* (ISS), 36 % un stade ISS II et 30 % un stade ISS III. Parmi les 400 sujets dont les données cytogénétiques de début d'étude avaient été rapportées, 22 % présentaient des anomalies cytogénétiques de haut risque, 26 % dans le groupe par voie sous-cutanée et 17 % dans le groupe par voie intraveineuse; ces anomalies comprenaient : del17p (14 %), t(4;14) (9 %), t(14;16) (3 %). Les patients avaient déjà reçu antérieurement une médiane de 4 traitements. Au total, 51 % des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches. Les traitements antérieurs comprenaient bortézomib (99 %), carfilzomib (22 %), lénalidomide (86 %), thalidomide (57 %) et pomalidomide (32 %). Tous les sujets avaient été traités auparavant avec un IP et un IMiD et la plupart des patients avaient été réfractaires à un traitement systémique antérieur, y compris par IP et IMiD (49 %).

Résultats de l'étude

L'étude a été conçue pour démontrer la non-infériorité du traitement par Darzalex SC par rapport à Darzalex administré par voie intraveineuse, en se basant sur des paramètres co-primaires de TRG à l'aide d'un algorithme informatique utilisant les critères de réponse du groupe IMWG (*International Myeloma Working Group*) et la concentration minimale la plus élevée de daratumumab avant l'administration de la dose de daratumumab au Jour 1 du Cycle 3 (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Le TRG était de 41,1 % (IC à 95 % : 35,1 %, 47,3 %) dans le groupe Darzalex SC et de 37,1 % (IC à 95 % : 31,2 %, 43,3 %) dans le groupe Darzalex par voie intraveineuse.

Les résultats sur l'efficacité de l'étude MMY3012 sont présentés au Tableau 54 ci-après.

Tableau 54 : Résultats sur l'efficacité de l'étude MMY3012

	Darzalex SC (n = 263)	Darzalex (n = 259)
Paramètre primaire		
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)[a]	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
IC à 95 % (%)	(35,1 %-47,3 %)	(31,2 %-43,3 %)
Ratio des taux de réponse (IC à 95 %)[b]		1,11 (0,89-1,37)
RC ou mieux, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Réponse partielle (RP)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)

[a] Basée sur la population en intention de traiter.
[b] Valeur $p < 0,0001$ du test de Farrington-Manning pour l'hypothèse de non-infériorité à savoir que Darzalex SC conserve au moins 60 % du TRG de Darzalex (préparation intraveineuse).

La partie de l'évaluation pharmacocinétique de la concentration minimale la plus élevée (avant l'administration de la dose de daratumumab au Jour 1 du Cycle 3) comprenait 149 patients sur 263 (56,7 %) du groupe sous Darzalex SC et 146 patients sur 259 (56,4 %) du groupe sous Darzalex (préparation intraveineuse). Au total, 227 patients ont été exclus de l'évaluation pharmacocinétique (n = 114 Darzalex SC et n = 113 Darzalex). Les principales raisons de l'exclusion étaient les suivantes : les patients n'ont pas reçu les doses complètes précisées dans le protocole aux Cycles 1 et 2 (n = 161), les doses du Cycle 1 et du Cycle 2 n'étaient pas toutes comprises dans la fenêtre posologique (n = 35) et l'échantillon avant l'administration de la dose de daratumumab au Jour 1 du Cycle 3 n'a pas été prélevé dans la fenêtre de prélèvement (n = 20).

Les résultats pharmacocinétiques ont montré que Darzalex SC induit des concentrations minimales les plus élevées non inférieures avant l'administration de la dose de daratumumab au Jour 1 du Cycle 3 comparativement aux concentrations observées avec Darzalex (préparation intraveineuse), car la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % (IC à 90 %) du rapport de moyenne géométrique (RMG) pour C_{min} (s.-c)/C_{min} (i.v) était supérieure à la limite non inférieure prédéfinie de 80 % (RMG de 107,93 %; IC à 90 % : 95,74-121,67).

L'étude a atteint ses objectifs co-primaires à savoir démontrer que Darzalex SC est non inférieur à Darzalex administré par voie intraveineuse, en ce qui concerne le TRG (Tableau 54) et la concentration minimale la plus élevée.

La survie sans progression médiane était de 5,6 mois dans le groupe sous Darzalex SC et de 6,1 mois dans le groupe sous Darzalex administré par voie intraveineuse.

Après un suivi médian de 29,3 mois, la survie globale (SG) médiane était de 28,2 mois (IC à 95 % : 22,8 à NÉ) dans le groupe Darzalex SC et de 25,6 mois (IC à 95 % : 22,1 à NÉ) dans le groupe Darzalex administré par voie intraveineuse.

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Darzalex pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ont également été établies au cours de deux études ouvertes dans lesquelles la préparation intraveineuse était utilisée (Tableau 55).

Tableau 55 : Résumé des essais cliniques chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par Darzalex (préparation intraveineuse) à 16 mg/kg

Nº de l'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 a 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 à 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 (± 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 blancs. 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. Quatre-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 56.

Tableau 56 : Résultats sur l'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[a] (TRG : RCs + RC + TBRP + RP) (n [%]) IC à 95 % (%)	 31 (29,2) (20,8 à 38,9)
Réponse complète stricte[b] (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)

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

[b] Définie comme une immunofixation négative sur le sérum et l'urine et la disparition de tout plasmocytome des tissus mous et < 5 % des cellules plasmatiques 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 plasmatiques 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 blancs. 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 le daratumumab 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).

Darzalex SC (injection de daratumumab) est indiqué en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'une amylose amyloïde à chaîne légère (AL) nouvellement diagnostiquée.

Tableau 57 : Résumé des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée et ayant reçu Darzalex SC à 1 800 mg

N° de l'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
Étude AMY3001 (étude ANDROMEDA) Étude de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte et contrôlée par traitement actif menée auprès de sujets atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée, comparant le traitement d'association par Darzalex SC et bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (D-VCd) au traitement par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone seuls (VCd).	**Darzalex SC** à 1 800 mg (voie sous-cutanée) Cycles* 1 et 2 : hebdomadaire; Cycles 3 à 6 : toutes les 2 semaines; Cycle 7 et plus : toutes les 4 semaines; (Darzalex SC était administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'au début du traitement subséquent, ou pendant un maximum de 24 cycles) **Bortézomib**** à 1,3 mg/m^2 de surface corporelle (voie sous-cutanée) : Cycles 1 à 6 : hebdomadaire **Cyclophosphamide** à 300 mg/m^2 de surface corporelle (voie orale ou intraveineuse) : Cycles 1 à 6 : hebdomadaire (Dose hebdomadaire maximale de cyclophosphamide de 500 mg, sans égard à la surface corporelle)	N = 388 Groupe D-VCd : 195 Groupe VCd : 193

Nº de l'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets
	Dexaméthasone*** à 40 mg (voie orale ou intraveineuse) : toutes les semaines * cycle = 4 semaines. ** Chez les sujets chez qui le bortézomib a été arrêté en raison d'une toxicité liée au bortézomib (p. ex. neuropathie périphérique), les doses de daratumumab, de cyclophosphamide et de dexaméthasone ont été maintenues, sauf en présence de critères pour aussi arrêter ces médicaments. *** Groupe D-VCd : les sujets recevaient 20 mg le jour de l'administration du daratumumab en prémédication et 20 mg le lendemain de l'administration du daratumumab. Groupe VCd : les semaines où le daratumumab n'était pas administré, les sujets recevaient 40 mg par semaine en une seule journée ou divisés sur 2 jours. Chez les sujets de plus de 70 ans, en insuffisance pondérale (IMC < 18,5), qui présentaient une hypervolémie, un diabète mal maîtrisé ou des antécédents d'intolérance ou d'événements indésirables à un traitement par stéroïdes, la dexaméthasone était administrée à raison de 20 mg par semaine. Chez les sujets recevant la dexaméthasone à 20 mg par semaine, il était recommandé d'administrer la dexaméthasone à 20 mg en prémédication, les jours du traitement par le daratumumab.	

L'étude AMY3001, une étude de phase III ouverte, randomisée et contrôlée par traitement actif, a comparé le traitement par la préparation sous-cutanée Darzalex SC (1 800 mg) en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (D-VCd) au traitement par le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (VCd) seuls chez des patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée. Les principaux critères d'inclusion étaient : 1) le diagnostic histopathologique de l'amylose; 2) la maladie mesurable de l'amylose AL basée sur un taux sérique ≥ 0,5 g/dL de protéine M par électrophorèse des protéines, ou un taux sérique ≥ 50 mg/L de chaînes légères libres avec un rapport kappa:lambda anormal ou la différence entre les chaînes légères libres impliquées et non impliquées (dFLC) ≥ 50 mg/L; 3) un ou plusieurs organes touchés par l'amylose AL selon les lignes directrices consensuelles; les patients doivent avoir un indice ECOG de 0 à 2. Les patients avec une insuffisance cardiaque de classe IIIb ou IV selon la classification de la NYHA ont été exclus de l'étude. Voir le Tableau 57 pour un résumé de la méthodologie de l'étude.

Au total, 388 patients ont été randomisés : 195 patients dans le groupe D-VCd et 193 patients dans le groupe VCd. La randomisation a été stratifiée par le système de stadification cardiaque de l'amylose AL, par les pays qui offrent habituellement une greffe autologue de cellules souches aux patients atteints d'amylose AL et par la fonction rénale. Au début de l'étude, les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient similaires entre les deux groupes de

traitement. La majorité (79 %) des patients présentaient une maladie à chaînes légères libres lambda. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 34 à 87); 47 % d'entre eux avaient 65 ans et plus; 58 % étaient des hommes; 76 % étaient blancs, 17 % d'origine asiatique et 3 % d'origine afro-américaine; 23 % étaient atteints d'amylose AL de stade I clinique cardiaque, 40 % de stade II, 35 % de stade IIIa et 2 % de stade IIIb. Le nombre médian d'organes touchés était de 2 (intervalle : 1 à 6) et 66 % des patients avaient au moins 2 organes touchés. L'atteinte vitale des organes était : 71 % cardiaque, 59 % rénale et 8 % hépatique. La durée médiane de traitement était de 9,6 mois (intervalle : 0,03 à 21,16 mois) pour le groupe D-VCd et de 5,3 mois (intervalle : 0,03 à 7,33 mois) pour le groupe VCd.

Résultats de l'étude

Le paramètre principal d'évaluation était le taux de réponse hématologique complète (RHC), tel que déterminé par l'évaluation du comité d'examen indépendant selon les critères de consensus internationaux. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression et sans détérioration des principaux organes (SSP-DPO).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au Tableau 58.

Tableau 58 : Résultats sur l'efficacité de l'étude AMY3001[a]

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	Valeur *p*
Réponse hématologique complète (RHC), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001[b]
Très bonne réponse partielle (TBRP), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Réponse partielle (RP), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Très bonne réponse hématologique partielle ou mieux (RHC + TBRP), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001[b]
Survie sans progression et sans détérioration des principaux organes (SSP-DPO), *hazard ratio* avec IC à 95 %[c]	0,58 (0,36 à 0,93)[d]		

D-VCd = daratumumab-bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone; VCd = bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone

[a] D'après la population en intention de traiter.
[b] Valeur *p* calculée au moyen du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.
[c] La SSP-DPO est définie comme la progression hématologique, la détérioration d'un organe principal (cœur ou rein) ou le décès.
[d] D'après l'analyse intermédiaire; limite non croisée (valeur *p* nominale de 0,0211).

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 taux d'alpha correspondants pour la RHC et la SSP-DPO étaient respectivement de 0,0499 et 0,00136.

Le délai médian avant l'apparition d'une RHC était de 60 jours (intervalle : 8 à 299 jours) dans le groupe D-VCd et de 85 jours (intervalle : 14 à 340 jours) dans le groupe VCd. Le délai médian avant l'apparition d'une TBRP ou mieux était de 17 jours (intervalle : 5 à 336 jours) dans le groupe D-VCd et de 25 jours (intervalle : 8 à 171 jours) dans le groupe VCd. La durée médiane de la RHC n'a été atteinte dans aucun des groupes. La durée médiane de suivi de l'étude était de 11,4 mois.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Darzalex SC)

Aucune étude de carcinogénicité, de génotoxicité ou de fertilité n'a été menée pour l'hyaluronidase humaine recombinante, un ingrédient de Darzalex SC. Il n'y a eu aucun effet sur les tissus reproducteurs et sur la fonction de reproduction et aucune exposition systémique à l'hyaluronidase chez les singes recevant 22 000 U/kg/semaine par voie sous-cutanée (12 fois plus que la dose humaine) pendant 39 semaines. Chez des souris de laboratoire gravides ayant reçu 330 000 U/kg d'hyaluronidase par voie sous-cutanée quotidiennement pendant l'organogenèse (dose 45 fois plus élevée que la dose humaine), aucun effet n'a été observé sur le développement embryofoetal. Il n'y a pas eu d'effet sur le développement prénatal et post-natal (jusqu'à la maturité sexuelle) chez les portées de souris traitées quotidiennement depuis l'implantation jusqu'à la lactation avec 990 000 U/kg d'hyaluronidase par voie sous-cutanée, dose qui est 134 fois plus élevée que la dose humaine. Comme l'hyaluronidase est une forme recombinante de l'hyaluronidase humaine endogène, aucune carcinogénicité, mutagenèse ou effet sur la fertilité n'est attendu.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Darzalex)

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 59 fournit un résumé des études de toxicologie.

Tableau 59 : 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 i.v. 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 i.v. 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)		Chimpanzé	0; 0,25 ou 1,25 μg/mL	Coloration spécifique du daratumumab par le FITC

Type d'étude, produit évalué	Durée du traitement, calendrier d'administration	Espèce, nombre	Doses	Observations/ conclusions
Daratumumab				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.
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 médulla 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

PrDARZALEX® SC
injection de daratumumab
1 800 mg/15 mL (120 mg/mL), solution pour injection sous-cutanée

Lisez ce qui suit attentivement avant d'utiliser **Darzalex SC** et à chaque injection. 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 SC** 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 SC?

Darzalex SC 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;
- une maladie du sang appelée amylose amyloïde à chaîne légère (AL) nouvellement diagnostiquée. Dans le cas d'une amylose AL, les cellules anormales du sang produisent des quantités excessives d'une protéine anormale qui se dépose dans divers organes, ce qui empêche ces organes de fonctionner correctement.

Comment Darzalex SC agit-il?

Darzalex SC 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 SC avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple ou que vous ayez déjà pris de tels médicaments auparavant. Darzalex SC agit d'une manière différente par rapport à ces autres médicaments. Dans le cas d'une amylose AL, le daratumumab se fixe à des cellules spécifiques anormales du sang afin que le système immunitaire puisse les détruire.

Quels sont les ingrédients de Darzalex SC?

Ingrédient médicinal : daratumumab.

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 20, hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), sorbitol, eau pour préparations injectables.

Darzalex SC se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Darzalex SC est offert sous forme de solution administrée par injection sous-cutanée (sous la peau). Il est fourni en fioles de 15 mL. Chaque fiole de solution contient 1 800 mg de daratumumab (concentration de 120 mg/mL).

N'utilisez pas Darzalex SC dans le cas suivant :

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

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Darzalex SC, 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 SC, informez-en votre médecin ou personnel infirmier immédiatement. Vous et votre médecin déciderez si les bénéfices d'un traitement par Darzalex SC sont supérieurs aux risques pour votre bébé. Les femmes traitées par Darzalex SC doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins les 3 mois qui suivent le traitement. Darzalex SC 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 l'injection :
  - médicaments pour aider à maintenir l'ouverture des voies respiratoires dans vos poumons (bronchodilatateurs);
  - médicaments pour réduire l'œdème (gonflement) et l'irritation de vos poumons (corticostéroïdes);
- si vous avez eu le zona;
- si vous avez eu une infection par le virus de l'hépatite B ou pensez en avoir une en ce moment;
- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques. Darzalex SC ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une amylose AL avec une maladie cardiaque très avancée sauf dans le cadre d'essais cliniques.

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 SC peut influer sur les résultats de cet examen sanguin. Informez la personne qui effectue l'examen que vous êtes traité par Darzalex SC.

Autres mises en garde

<u>Réactions liées à l'administration (réactions systémiques [généralisées] liées à l'administration)</u>

Avant et après chaque injection de Darzalex SC, on vous administrera des médicaments qui aident à réduire le risque de réactions liées à l'administration. Ces réactions peuvent survenir

lorsque vous recevez le médicament ou dans les 3 jours suivant l'injection. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire à la première injection.

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

- gonflement 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 oculaire (touchant l'œil)
- vision trouble

Votre médecin pourrait décider de ne pas utiliser Darzalex SC si vous avez une réaction sévère liée à l'administration.

Réactions au site d'injection
Les réactions cutanées au site d'injection ou non loin de celui-ci (réactions localisées), y compris les réactions au site d'injection, peuvent survenir avec Darzalex SC. Les symptômes cutanés peuvent comprendre : démangeaisons, gonflement, douleur, bleus, saignement ou rougeur.

Infections
Darzalex SC peut augmenter la survenue 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, contactez votre professionnel de la santé.

Virus de l'hépatite B
Informez votre médecin si vous avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B ou pensez en avoir une en ce moment puisque Darzalex SC 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 SC. 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.

Problèmes cardiaques chez les patients atteints d'une amylose AL
Des problèmes cardiaques, parfois mortels, sont survenus. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pendant le traitement par Darzalex SC. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé si l'un des symptômes suivants survient : douleur à la poitrine, sensation de faiblesse, jambes enflées, essoufflement ou rythme cardiaque anormal.

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

Diminution du nombre de cellules sanguines
Darzalex SC peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs dans votre sang (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 saignement, contactez votre professionnel de la santé.

Grossesse
On pense que le lénalidomide et la pomalidomide peuvent avoir un effet nocif sur un bébé à naître. Quand Darzalex SC est administré en association avec l'un ou l'autre de ces médicaments, vous devez aussi lire les renseignements destinés aux patients sur le lénalidomide ou la pomalidomide. Si vous utilisez le lénalidomide ou la pomalidomide, vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse conçu pour les personnes traitées par ces médicaments. Le bortézomib et le carfilzomib peuvent avoir un effet nocif sur un bébé à naître. Quand Darzalex SC est administré en association avec le bortézomib ou le carfilzomib, vous devez aussi lire les renseignements destinés aux patients sur ces médicaments. Le cyclophosphamide peut avoir un effet nocif sur un bébé à naître. Quand Darzalex SC est administré en association avec le cyclophosphamide, vous devez aussi lire les renseignements destinés aux patients sur le cyclophosphamide.

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.

Des interactions avec d'autres médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médicaments de médecine douce n'ont pas été établies avec Darzalex SC.

Comment utiliser Darzalex SC?

- Darzalex SC vous sera administré par un médecin ou un membre du personnel infirmier.
- Il sera injecté sous la peau (injection sous-cutanée) pendant environ 3 à 5 minutes.
- Il sera administré dans la région de l'estomac (abdomen).

Dose habituelle

La dose habituelle de Darzalex SC est de 1 800 mg de daratumumab (1 800 mg/15 mL). Darzalex SC 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 pomalidomide, le carfilzomib, la dexaméthasone, le melphalan ou la prednisone).

Dans le cas d'une amylose AL, Darzalex SC est administré avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone.

Lorsqu'il est administré seul ou avec certains médicaments, Darzalex SC 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.

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

Autres médicaments administrés pendant votre traitement par Darzalex SC :

Avant chaque injection de Darzalex SC, on vous administrera d'autres médicaments qui aident à réduire le risque de réactions systémiques (généralisées) liées à l'administration. 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 injection de Darzalex SC, on vous administrera d'autres médicaments (comme des corticostéroïdes) pour réduire le risque de réactions après votre injection.

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'œdème (gonflement) 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 SC, 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 SC?

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

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

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

- sensation de fatigue
- nausées
- diarrhée
- constipation
- douleur abdominale
- douleur au dos
- toux
- faible nombre de globules blancs (neutropénie)
- faible nombre d'un type de cellules sanguines appelées « plaquettes » (thrombopénie)
- fièvre
- gonflement
- infections des voies respiratoires (comme le nez, les sinus ou la gorge)
- neuropathie périphérique sensitive (engourdissement ou picotement dans les pieds ou les mains)
- faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- COVID-19

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

- frissons
- spasmes musculaires
- maux de tête
- étourdissements
- évanouissement
- perte d'appétit
- sensation de grande faiblesse
- difficulté à s'endormir
- vomissements
- maux d'estomac

- douleur dans 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)
- 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
- essoufflement (y compris en raison de l'accumulation de liquide dans les poumons)
- perte de poids
- vision brouillée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez un 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 (plus de 1 personne sur 10)			
Faible nombre de cellules sanguines, comme : • les plaquettes (thrombopénie) • les globules blancs (neutropénie) • les globules rouges (anémie) (symptômes tels que fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement)		✓	
Infections des voies respiratoires supérieures (nez, sinus ou gorge infecté; rhume)		✓	
FRÉQUENT (moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100)			

Réactions liées à l'administration. Les symptômes peuvent comprendre : • 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			✓
Infections pulmonaires comme : • 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 : • 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)		✓	
Fièvre élevée		✓	
Rythme cardiaque irrégulier ou rapide (fibrillation auriculaire)		✓	
Problèmes de saignement (symptômes tels que sang dans les selles, crachats de sang)		✓	
Diarrhée sévère (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 personne sur 100, mais plus de 1 personne sur 1 000)			
Un type d'infection par le virus de l'herpès appelé infection à cytomégalovirus qui peut causer les		✓	

symptômes suivants : fièvre, mal de gorge, fatigue ou gonflement 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 personne sur 1 000, mais plus de 1 personne 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 oculaire, vision trouble)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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 SC sera conservé au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 ˚C.

Pour en savoir plus sur Darzalex SC :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, veuillez contacter 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 (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en composant le 1-800-567-3331 ou le 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Janssen Inc., une compagnie Johnson & Johnson
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : novembre 2025
© Johnson & Johnson et ses filiales
Marques de commerce utilisées sous licence.