

Santé Canada affiche des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant de l'industrie à titre de service aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux autres parties intéressées. Bien que Santé Canada approuve les produits thérapeutiques, elle Santé Canada ne sanctionne pas ces produits ni les compagnies qui les fabriquent. Pour toute question concernant les renseignements sur le produit, prière de s'adresser à un professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de **Janssen Inc.**
Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.



Autorisation avec conditions de DARZALEX™ (daratumumab) 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.

Juin 29, 2016

Avis aux professionnels de la santé :

Janssen Inc. a le plaisir d'annoncer que Santé Canada a délivré un avis de conformité avec conditions, en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), à DARZALEX™ (daratumumab), concentré pour solution pour perfusion, 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.

Santé Canada a émis une autorisation avec conditions de mise en marché, en vertu de la politique sur les AC-C, à DARZALEX™ pour refléter la nature prometteuse des données cliniques sur DARZALEX™ chez les patients atteints de cette maladie grave et la nécessité de poursuivre le suivi afin d'attester les avantages cliniques du produit. DARZALEX™ affiche un profil d'innocuité acceptable fondé sur l'évaluation des avantages et des risques qu'il présente.

L'autorisation avec conditions pour DARZALEX™ repose principalement sur les résultats obtenus dans l'étude MMY2002, une étude de phase II ouverte, à deux volets et à un seul groupe portant sur le daratumumab à 16 mg/kg menée chez 106 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. Le paramètre principal d'évaluation était le taux de réponse globale (TRG) évalué par examen indépendant. Après une durée médiane de suivi de 9,3 mois, le TRG était de 29,2 % (intervalle de confiance à 95 % : 20,8 à 38,9) et comprenait un taux de

réponse complète stricte de 2,8 % et un très bon taux de réponse partielle de 9,4 %. La durée de réponse médiane était de 7,4 mois (intervalle de confiance à 95 % : 5,5 à non évaluable).

Afin de respecter ces conditions, Janssen Inc. s'est engagée à fournir à Santé Canada les rapports basés sur les analyses intérimaires planifiées ainsi que les rapports finaux des études de confirmation suivantes :

- Étude MMY3003, une étude de phase III sur la lénalidomide et la dexaméthasone avec ou sans daratumumab chez des patients atteints d'un myélome multiple traité antérieurement.
- Étude MMY3004: une étude de phase III sur le bortézomib et la dexaméthasone avec ou sans daratumumab chez des patients atteints d'un myélome multiple traité antérieurement.
- Une analyse de sous-groupes pour le taux de réponse globale (TRG) en fonction du stade de la maladie (selon le Système international de stadification ISS), pour les études de confirmation MMY3003 et MMY3004. Les résultats seront soumis à Santé Canada dans les rapports des études de confirmation MMY3003 et MMY3004.

Indication et utilisation clinique

DARZALEX™ (daratumumab) bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions 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.

Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché pour cette indication.

Mode d'action et pharmacologie clinique

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ qui cible la protéine CD38 exprimée à un taux élevé à la surface des cellules de diverses tumeurs hématologiques malignes, y compris les cellules tumorales du myélome multiple. La protéine CD38 a de multiples fonctions telles que l'adhésion médiée par un récepteur, la signalisation et l'activité enzymatique. On a démontré que le daratumumab peut inhiber la croissance *in vivo* des cellules tumorales exprimant la protéine CD38.

Mises en garde et précautions importantes

- *Réactions liées à la perfusion (RLP)* : DARZALEX™ peut causer des RLP graves. Il faut surveiller les patients afin de détecter l'apparition de symptômes de RLP. Donner aux patients une prémédication par des antihistaminiques, des antipyrétiques et des corticostéroïdes pour réduire le risque de RLP avant le début d'un traitement par DARZALEX™. Pour la prévention des RLP retardées, administrer un corticostéroïde oral à tous les patients le premier et le deuxième jour après chaque perfusion. De plus, il faut aussi envisager l'utilisation de médicaments post-perfusion (p. ex. des corticostéroïdes inhalés, des bronchodilatateurs à courte et à longue durée d'action) chez les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire obstructive, afin de prendre en charge les complications respiratoires qui pourraient survenir. Interrompre immédiatement la perfusion de DARZALEX™ en cas de RLP, quelle qu'en soit le grade/l'intensité. La prise en charge des

RLP peut nécessiter une réduction du débit de perfusion ou l'interruption du traitement par DARZALEX™. Cesser définitivement le traitement par DARZALEX™ en cas de RLP mettant la vie du patient en danger (Grade 4).

- *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, entraînant une interférence avec le test de Coombs indirect, ce qui peut causer des résultats faux positifs au test de Coombs indirect. Un résultat positif au test de Coombs indirect médié par le daratumumab pourrait persister jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de daratumumab. Le daratumumab lié aux globules rouges pourrait masquer la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes mineurs dans le sérum des patients. La détermination du groupe ABO et du facteur Rhésus (Rh) n'est pas touchée. Le sang du patient doit faire l'objet d'un typage et d'un dépistage avant l'instauration de DARZALEX™. En cas de transfusion planifiée, avertir les centres de transfusion sanguine de cette interférence avec les analyses sérologiques. Veuillez consulter la section « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES » de la monographie de DARZALEX™ pour obtenir plus de détails.
- *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. Veuillez consulter la section « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES » de la monographie de DARZALEX™ pour obtenir plus de détails.

Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à DARZALEX™ dans le cadre de trois études cliniques ouvertes regroupées qui incluaient 156 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire traités par DARZALEX™ à 16 mg/kg. La durée médiane du traitement par DARZALEX™ était de 3,3 mois (intervalle : 0,03 à 20,04 mois).

Les réactions liées à la perfusion (RLP) ont été les effets indésirables apparus en cours de traitement le plus fréquemment observés et sont survenues chez 48 % des patients traités à 16 mg/kg. Les RLP comprenaient, mais sans s'y limiter, les effets indésirables suivants : congestion nasale, toux, frissons, rhinite allergique, irritation de la gorge, dyspnée, nausées, bronchospasme, hypertension et hypoxie. Les RLP graves comprenaient le bronchospasme, l'hypertension, la dyspnée et l'hypoxie. Les autres effets indésirables fréquemment signalés (≥ 20 %) comprenaient les suivants : fatigue, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, nausées, dorsalgie, toux, anémie, neutropénie et thrombopénie. Des effets indésirables apparus en cours de traitement de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 56 % des patients, et les plus fréquents (≥ 10 %) étaient l'anémie (17 %, grade 3 dans tous les cas), la thrombopénie (8,3 % de grade 3; 5,8 % de grade 4) et la neutropénie (9,6 % de grade 3, 2,6 % de grade 4). Les plus fréquents effets indésirables graves apparus en cours de traitement (≥ 2 %) étaient la pneumonie (6 %), une détérioration générale de l'état de santé, l'hypercalcémie et la pyrexie (3 % chacun), une incompatibilité à l'épreuve de compatibilité croisée et le zona (2 %

chacun). Quatre pour cent des patients ont arrêté le traitement par DARZALEX™ en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant mené à un report du traitement ont été observés chez 24 patients (15,4 %) et les effets indésirables les plus fréquents étaient les infections, signalées chez 13 patients (8,3 %).

Quatre-vingt-douze patients (59 %) ont eu des infections. La majorité de ces infections étaient des infections des voies respiratoires (dont des infections des voies respiratoires supérieures et des pneumonies) (47,4 %). Des infections de grade 3/4 ont été signalées chez 16 patients (10,3%). La pneumonie était l'infection de grade 3/4 la plus fréquente (5,8%). Des infections opportunistes ont été observées chez 17 patients (10,9 %).

Des antiviraux à action générale ont été utilisés chez 73 % des patients. Un zona a été signalé chez 3 % des patients.

Les effets indésirables apparus en cours de traitement ont été à l'origine de 4 décès (pneumonie [n = 2], arrêt cardiorespiratoire [n = 1], et détérioration générale de l'état de santé [n = 1]), apparus dans les 30 jours suivant la dernière dose de DARZALEX™.

Interactions médicamenteuses

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

Populations particulières

Veillez consulter la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » de la monographie de DARZALEX™ pour obtenir plus de détails.

Posologie et administration

DARZALEX™ doit être administré par perfusion intraveineuse, après dilution, par un professionnel de la santé avec un soutien médical approprié pour gérer les réactions liées à la perfusion qui pourraient survenir. Des médicaments pré et post-perfusion doivent être administrés pour prendre en charge les réactions liées à la perfusion. Veillez consulter la section « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION » de la monographie de DARZALEX™ pour obtenir plus de détails.

La dose recommandée de DARZALEX™ est de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant :

Fréquence d'administration	Semaines
Toutes les semaines	Semaines 1 à 8
Toutes les deux semaines	Semaines 9 à 24
Toutes les quatre semaines	À partir de la semaine 25, jusqu'à la progression de la maladie

Prophylaxie contre la réactivation du virus varicelle-zona

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

Pour obtenir les renseignements d'ordonnance complets et les renseignements destinés aux patients et aux soignants, veuillez consulter la monographie de DARZALEX™.

La monographie de produit est accessible à l'adresse www.janssen.com/canada ou peut être demandée au Service de l'information médicale de Janssen Inc. au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Accès à DARZALEX™

Janssen Inc. a créé un programme de soutien aux patients qui offre des services aux patients et aux médecins, dont l'accès aux renseignements médicaux des patients et une assistance pour mieux comprendre les options de remboursement. Pour obtenir plus de renseignements, veuillez communiquer par courriel au dashboard@bioadvancemail.ca

Si vous avez des questions d'ordre médical sur DARZALEX, veuillez communiquer avec notre Service de l'information médicale au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Sincerely,



Cathy Lau, Ph.D.
Vice-présidente,
Affaires réglementaires et Gestion de la qualité

Marques de commerce utilisées sous licence

Janssen Inc.

19 Green Belt Drive

Toronto (Ontario)

M3C 1L9

Information médicale : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

www.janssen.com/canada

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Programme Canada Vigilance

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

SANTÉ CANADA

Pré Tunney

Indice d'adresse : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces numéros sans frais :

Téléphone : 1-866-234-2345

Télécopieur : 1-866-678-6789

Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le formulaire de déclaration des effets indésirables et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour tout autre renseignement concernant cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

Courriel : bgtd_ora@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-957-1722

Télécopieur : 613-946-9520