



Personne-ressource pour les médias :

Janssen Inc.
Jennifer McCormack
Bureau : 416-382-5121

Personne-ressource pour les investisseurs : Lesley Fishman
Bureau : 732-524-3922

Janssen annonce l'approbation par Santé Canada de DARZALEX[®] (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe

Ce schéma d'association à base de *DARZALEX[®]* réduit de 44 % le risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients nouvellement diagnostiqués qui sont non admissibles à une greffe

Toronto (Ontario), le 30 octobre 2019 – Le groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson a annoncé que Santé Canada a récemment approuvé, à la suite d'une évaluation prioritaire, *DARZALEX[®]* (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS). L'approbation se fonde sur les résultats de l'étude clinique de phase III MAIA, publiée dans la revue *New England Journal of Medicine*; ceux-ci ont montré que l'association *DARZALEX[®]*-Rd a réduit le risque de progression de la maladie ou de décès comparativement au traitement par le schéma Rd seul (réduction du risque de 44 %).¹

Le myélome multiple est un cancer du sang incurable associé au comportement anormal et à la croissance incontrôlée des cellules plasmiques dans la moelle osseuse². Chaque jour, environ neuf Canadiens reçoivent un diagnostic de myélome multiple³. Cependant, la ou les causes demeurent inconnues⁴ et la maladie peut être difficile à diagnostiquer⁵. Les progrès de la recherche ont mené à la découverte de nouveaux traitements, dont des traitements d'association, qui donnent de l'espoir aux patients⁶. Les efforts se poursuivent auprès des assureurs publics et privés afin de déterminer comment *DARZALEX[®]* peut être rendu accessible pour les patients ayant nouvellement reçu un diagnostic et qui ne sont pas admissibles à une greffe.

« Chez les patients atteints de myélome multiple, il est essentiel d'administrer le traitement le plus efficace de façon précoce, idéalement en première intention, pour prévenir une récurrence de la maladie et l'émergence de clones résistants. L'administration du daratumumab en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone a permis d'obtenir une réponse d'une profondeur et d'une durabilité sans précédent, et d'éradiquer toute trace détectable de la maladie chez un quart des patients de l'étude », dit le Dr Nizar Bahlis, professeur agrégé aux départements d'hématologie et d'oncologie de l'Université de Calgary. « Ce schéma est la nouvelle norme qui doit être adoptée pour traiter les patients atteints de myélome multiple non admissibles à une greffe. »

Il s'agit de la quatrième approbation reçue pour DARZALEX®. En juin 2016, Santé Canada a approuvé DARZALEX® 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 (c.-à-d. que les patients ont subi une rechute ou n'ont pas obtenu de réponse pendant ces traitements)⁷. En avril 2017, le médicament a été approuvé pour une utilisation à un stade plus précoce de la maladie, soit chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. Chez ces patients, DARZALEX® est utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone⁸. En novembre 2018, le médicament a été approuvé en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (VMP), pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe.

L'approbation du schéma DARZALEX®-Rd par Santé Canada s'appuie sur les données de l'étude MAIA, une étude randomisée de phase III. Les résultats ont montré que DARZALEX®, en association avec Rd, a réduit le risque de progression de la maladie ou de décès (réduction de 44 %) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe, comparativement au traitement par le schéma Rd seul (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,56; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,43-0,73; $p < 0,0001$)⁹. Après un suivi médian de 28 mois, la survie sans progression (SSP) médiane n'avait pas encore été atteinte dans le groupe ayant reçu le schéma DARZALEX®-Rd, comparativement à une SSP médiane de 31,9 mois chez les patients ayant reçu Rd seul^{10, 11}. L'ajout de DARZALEX® à Rd a permis d'obtenir des réponses plus profondes par rapport à Rd seul, y compris des taux plus élevés de réponse complète (RC) ou mieux (48 % vs 25 %), de très bonne réponse partielle ou mieux (79 % vs 53 %) et de réponse globale (93 % vs 81 %)¹². Dans le groupe DARZALEX®-Rd, 24 % des patients ont

obtenu une RC ou mieux et un statut de maladie résiduelle minimale (MRM) négative (10^{-5}) comparativement à 7 % dans le groupe Rd, ce qui représente un taux plus de 3 fois supérieur¹³.

Durant l'étude, les événements indésirables liés au traitement (EILT) les plus fréquemment signalés (≥ 20 %) dans le groupe DARZALEX[®]-Rd ont été les suivants : réactions liées à la perfusion, diarrhée, neutropénie, constipation, fatigue, œdème périphérique, anémie, douleur au dos, asthénie, nausées, insomnie, spasmes musculaires, bronchite, dyspnée, perte de poids, toux, neuropathie périphérique sensitive, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, diminution de l'appétit et hypokaliémie¹⁴. Les EILT graves signalés à une fréquence plus élevée de 2 % dans le groupe DARZALEX[®]-Rd par comparaison au groupe Rd étaient la pneumonie (15 % vs 8 %) et la bronchite (4 % vs 2 %)¹⁵. Les anomalies des résultats hématologiques de grade 3 ou 4 apparues en cours de traitement (≥ 20 %) étaient la neutropénie (56 %), la lymphopénie (52 %) et la leucopénie (35 %)¹⁶. Le profil d'innocuité de DARZALEX[®] concordait généralement avec celui observé dans les études précédentes¹⁷.

À propos du myélome multiple

Le myélome multiple est le type le plus courant de prolifération plasmocytaire maligne¹⁸ et se caractérise par une prolifération excessive de cellules plasmatiques¹⁹. Au Canada, on estime qu'il y a eu 3 317 nouveaux cas en 2019 ainsi que 1 563 décès associés à cette maladie²⁰. Alors que certains patients atteints d'un myélome multiple ne présentent aucun symptôme aux stades précoces, d'autres reçoivent le diagnostic sur la base de symptômes qui peuvent comprendre des douleurs ou maladies osseuses, une anémie, un taux élevé de calcium dans le sang et des troubles rénaux²¹.

Au sujet de l'étude MAIA

L'étude de phase III ouverte, randomisée et multicentrique regroupait 737 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non admissibles à une chimiothérapie à fortes doses ni à une GACS, et âgés de 45 à 90 ans (âge médian : 73 ans)^{22,23}. Les patients ont été randomisés pour recevoir DARZALEX[®]-Rd ou Rd seul dans le cadre de cycles de 28 jours²⁴. Dans le groupe de traitement DARZALEX[®]-Rd, les patients ont reçu DARZALEX[®] à une dose de 16 milligrammes par kilogramme (mg/kg) par perfusion intraveineuse (i.v.) une fois par semaine durant les cycles 1 et 2, toutes les 2 semaines durant les cycles 3 à 6, puis toutes les 4 semaines à compter du cycle 7²⁵. Les patients des groupes de traitement DARZALEX[®]-Rd et Rd ont reçu 25 mg de lénalidomide les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours, et 40 mg de dexaméthasone une fois par semaine durant

chaque cycle. La participation des patients des deux groupes se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable²⁶.

À propos de DARZALEX® (daratumumab)

DARZALEX® est le premier anticorps monoclonal anti-CD38 approuvé pour le traitement du myélome multiple. Il se lie à la CD38, une protéine fortement exprimée à la surface des cellules de myélome multiple²⁷. DARZALEX® induit la mort des cellules tumorales par lyse cellulaire, grâce à divers modes d'action par médiation immunitaire, incluant une cytotoxicité dépendante du complément, une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps²⁸. DARZALEX® a aussi démontré des effets immunomodulateurs, comme l'augmentation des nombres de lymphocytes T CD4+ et CD8+, susceptibles de contribuer à la réponse clinique.²⁹ D'autres études sont en cours ou prévues pour évaluer son potentiel dans le traitement d'autres maladies hématologiques malignes ou pré-malignes qui expriment la CD38, comme le myélome indolent^{30,31}.

En août 2012, Janssen Biotech, Inc. et Genmab A/S ont signé une entente mondiale en vertu de laquelle Janssen détient la licence exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser DARZALEX®. Janssen Inc. est responsable de la commercialisation de DARZALEX® au Canada. Pour obtenir les renseignements thérapeutiques complets et plus d'information sur DARZALEX®, veuillez visiter le site www.janssen.com/canada/fr.

À propos du groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

Chez Janssen, nous bâtissons un avenir où la maladie fait partie du passé. Nous sommes Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, œuvrant sans relâche afin que ce futur devienne une réalité pour les patients partout dans le monde en luttant contre la maladie à l'aide de la science, en améliorant l'accès à force d'ingéniosité et en sauvant du désespoir avec cœur. Nous concentrons nos efforts sur les domaines de la médecine où nous pouvons améliorer le plus la vie des patients : maladies cardiovasculaires et métaboliques, immunologie, maladies infectieuses et vaccins, neurosciences, oncologie et hypertension pulmonaire.

Apprenez-en plus à l'adresse www.janssen.com/canada/fr. Suivez-vous à @JanssenCanada.

Janssen Inc. est un membre du groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.

* Le Dr Bahlis n'a pas été rémunéré pour un travail de presse. Il a été rémunéré en tant que consultant.

Mise en garde concernant les énoncés prévisionnels

Ce communiqué de presse contient des énoncés prévisionnels, tels que définis par la Private Securities Litigation Reform Act de 1995 au sujet de DARZALEX[®]. Le lecteur ne doit pas se fier à ces énoncés prévisionnels. Ces énoncés reposent sur les attentes actuelles concernant les événements futurs. Si les hypothèses qui les sous-tendent s'avèrent inexactes, si des risques connus ou inconnus se concrétisent ou si des incertitudes se font jour, les résultats réels pourraient matériellement différer des attentes et des projections de Janssen Inc., de Janssen Research & Development, LLC, des autres sociétés du groupe Janssen Pharmaceutical Companies et/ou de Johnson & Johnson. Les risques et les incertitudes comprennent, sans s'y limiter : les incertitudes et les défis inhérents à la mise au point et à la recherche de produits, notamment l'incertitude quant aux réussites cliniques et aux approbations faites par les autorités de réglementation; l'incertitude quant au succès commercial; les difficultés et les retards de fabrication; la concurrence, notamment les progrès technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par les concurrents; la contestation de brevets; les préoccupations liées à l'efficacité ou à l'innocuité entraînant des rappels de produits ou la prise de mesures réglementaires; les modifications du comportement et des habitudes liées aux dépenses des acheteurs de produits et de services de soins de santé; les changements apportés aux lois et aux règlements applicables, notamment les réformes des soins de santé à l'échelle mondiale; et les tendances à la réduction des coûts dans le secteur des soins de santé. La liste et les descriptions de ces risques, incertitudes et autres facteurs se trouvent dans le rapport annuel de Johnson & Johnson sur le formulaire 10-K pour l'exercice terminé le 30 décembre 2018, notamment sous les sections intitulées « Mise en garde concernant les énoncés prévisionnels » et « Item 1A. Facteurs de risque », et dans le rapport trimestriel le plus récent de la société sur le formulaire 10-Q, ainsi que dans les documents déposés ultérieurement par la société auprès de la Securities and Exchange Commission. Des exemplaires de ces demandes sont accessibles en ligne aux adresses www.sec.gov, www.jnj.com ou sur demande auprès de Johnson & Johnson. Ni Janssen Pharmaceutical Companies ni Johnson & Johnson n'assument la responsabilité d'actualiser tout énoncé prévisionnel à la lumière de nouveaux renseignements ou d'événements ou de développements futurs.

Références :

¹ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.

² Myélocanada. « Qu'est-ce que le myélome multiple? » En ligne à l'adresse : <https://www.myelomacanada.ca/a-propos-du-myelome/introduction-au-myelome-multiple>. Consulté en octobre 2019.

³ Société canadienne du cancer. « Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. » En ligne à l'adresse : <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA>. Consulté en septembre 2019.

⁴ Myélocanada. « Qu'est-ce que le myélome multiple? » En ligne à l'adresse : <https://www.myelomacanada.ca/a-propos-du-myelome/introduction-au-myelome-multiple>. Consulté en octobre 2019.

⁵ Multiple Myeloma Research Foundation. « Diagnosis. » En ligne à l'adresse : <https://themmrff.org/multiple-myeloma/diagnosis/>. Consulté en octobre 2019.

⁶ Myélocanada. « Qu'est-ce que le myélome multiple? » En ligne à l'adresse : <https://www.myelomacanada.ca/a-propos-du-myelome/introduction-au-myelome-multiple>. Consulté en octobre 2019.

⁷ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]

⁸ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]

⁹ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]

¹⁰ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]

-
- ¹¹ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ¹² [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ¹³ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ¹⁴ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ¹⁵ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ¹⁶ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ¹⁷ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ¹⁸ Société canadienne du cancer. « Types de myélome multiple ». En ligne à l'adresse : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/types-of-multiple-myeloma/?region=on>. Consulté en septembre 2019.
- ¹⁹ Société canadienne du cancer. « Qu'est-ce que le myélome multiple? » En ligne à l'adresse : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/?region=on>. Consulté en septembre 2019.
- ²⁰ Société canadienne du cancer. « Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. » En ligne à l'adresse : <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA>. Consulté en septembre 2019.
- ²¹ Société canadienne du cancer. « Signes et symptômes du myélome multiple. » En ligne à l'adresse : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/signs-and-symptoms/?region=on>. Consulté en novembre 2018.
- ²² *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ²³ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ²⁴ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ²⁵ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ²⁶ *The New England Journal of Medicine*. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. » En ligne à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>. Consulté en septembre 2019.
- ²⁷ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ²⁸ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ²⁹ [Monographie de DARZALEX[®], Janssen Inc., 25 octobre 2019]
- ³⁰ Janssen Research & Development, LLC. A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (Maryland): National Library of Medicine (US). 2000-[cité le 19 mars 2018]. En ligne à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316106?term=smm2001&rank=1>. Identifiant : NCT02316106.
- ³¹ Janssen Research & Development, LLC. An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (Maryland): National Library of Medicine (US). 2000-[cité le 19 mars 2018]. En ligne à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02413489?term=lym2001&rank=1>. Identifiant : NCT02413489.