

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrNUBEQA®

Comprimés de darolutamide

Pour utilisation orale

300 mg de darolutamide

Antiandrogène

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

Date d'approbation :
2025-08-18

Numéro de contrôle : 291388

© 2025, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2025-07
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	2023-11
7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Système nerveux	2025-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 Surdose	5
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	6
7 Mises en garde et précautions	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Grossesse	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants et adolescents	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 Effets indésirables	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	14
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
9 Interactions médicamenteuses	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3 Interactions médicament-comportement	18
9.4 Interactions médicament-médicament	18
9.5 Interactions médicament-aliment	19
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	19

10 Pharmacologie clinique	19
10.1 Mode d'action	19
10.2 Pharmacodynamie	19
10.3 Pharmacocinétique	20
11 Conservation, stabilité et mise au rebut	22
Partie 2 : Renseignements scientifiques	23
13 Renseignements pharmaceutiques	23
14 Études cliniques	24
14.1 Études cliniques par indication	24
Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)	24
Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm)	30
16 Toxicologie non clinique	40
Renseignements destinés aux patient·e·s	42

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

NUBEQA (darolutamide) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm).

On n'a pas étudié NUBEQA chez les patients atteints de CPRCnm chez qui le risque de développement de métastases était faible (voir [14 Études cliniques](#)). Le profil avantages-risques chez ces patients est inconnu.

- le traitement des patients atteints de cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm).
- le traitement des patients atteints de cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm), en association avec le docétaxel.

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

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

2 Contre-indications

NUBEQA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de NUBEQA est de 600 mg (deux comprimés pelliculés à 300 mg) deux fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne totale de 1 200 mg. Le traitement par

NUBEQA doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'effets toxiques inacceptables.

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

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

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

Enfants et adolescents (< 18 ans)

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

Insuffisance hépatique

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

La dose de NUBEQA recommandée en présence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 300 mg deux fois par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

On n'a pas étudié l'effet de l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de NUBEQA.

Insuffisance rénale

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

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

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

4.4 Administration

À prendre par voie orale.

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

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

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

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

En cas de surdosage, on doit surveiller le patient de près pour détecter les signes et symptômes de réactions indésirables et amorcer un traitement symptomatique et d'appoint approprié (voir [8 Effets indésirables](#), [10 Pharmacologie clinique](#) et [16 Toxicologie non clinique](#)).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 : Forme posologique, teneurs et composition

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

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

7 Mises en garde et précautions

Appareil cardiovasculaire

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

L'analyse groupée des données de deux études cliniques randomisées et contrôlées par placebo a révélé qu'une cardiopathie ischémique est survenue chez 3,4 % des patients traités par NUBEQA et 2,2 % des patients traités par le placebo, et qu'elle a été de grade 3 ou 4 chez respectivement 1,4 % et 0,3 % des patients.

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des graves cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, dont des cas satisfaisant à la règle de Hy, associées à des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et/ou d'aspartate aminotransférase (AST) de 5 et 20 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou plus, dont des élévations concomitantes de la bilirubine d'au moins 2 fois la LSN, ont été signalés chez les patients traités par NUBEQA. Le délai de survenue était de 1 à 12 mois suivant le début du traitement par NUBEQA. Les anomalies des tests hépatiques disparaissaient après l'arrêt du traitement. Il faut surveiller comme d'habitude les transaminases sériques et la bilirubine. Abandonner le traitement par NUBEQA en permanence si des anomalies des tests hépatiques évoquent des lésions hépatiques idiosyncrasiques d'origine médicamenteuse.

Surveillance et examens de laboratoire

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

- Il faut surveiller les signes et symptômes de cardiopathie ischémique chez les patients.
- Il faut surveiller les transaminases sériques et la bilirubine en cas de nécessité clinique.

En plus du dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS), il faut effectuer un examen radiographique pour surveiller la progression de la maladie. Parmi les 246 patients de l'étude ARAMIS sur le CPRCnm qui ont été traités par NUBEQA présentant une progression radiographique (métastases à distance), 141 patients n'avaient jamais présenté d'augmentation du taux d'APS. Parmi les 225 patients de l'étude ARASENS sur le CPSCm qui ont été traités par l'association NUBEQA-docétaxel, 100 ont présenté une progression radiographique, mais sans augmentation du taux d'APS. Parmi les 99 patients de l'étude ARANOTE sur le CPSCm qui ont été traités par NUBEQA et qui ont présenté une progression radiographique, 89 n'ont pas présenté d'augmentation du taux d'APS.

Système nerveux

Des crises d'épilepsie sont survenues chez des patients recevant NUBEQA. Les patients qui avaient des antécédents de crises d'épilepsie pouvaient être inscrits aux études cliniques. Dans la population cumulée de l'analyse d'innocuité composée de 2 051 patients ayant reçu le darolutamide et de 1 425 patients ayant reçu le placebo, 17 et 2 patients, respectivement, avaient des antécédents de crises d'épilepsie. Toutes les crises d'épilepsie chez les patients traités par NUBEQA sont survenues en l'absence d'antécédents de telles crises. Au cours des études cliniques, aucun des patients n'a abandonné définitivement le traitement en raison de crises d'épilepsie.

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

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

Aucune crise d'épilepsie n'a été signalée au cours d'une étude à répartition aléatoire menée chez des patients atteints de CPSCm (ARANOTE) recevant le darolutamide ou le placebo.

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

Santé reproductive

- **Risque tératogène**

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

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

- **Fertilité**

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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

7.1.2 Allaitement

NUBEQA n'est pas indiqué chez les personnes de sexe féminin à la naissance. Il n'y a pas de données sur la présence de NUBEQA ou de ses métabolites dans le lait maternel, ni sur ses effets sur les enfants nourris au sein ou sur la production de lait. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, NUBEQA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de NUBEQA a été évaluée à partir d'une base de données groupées sur l'innocuité de 954 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) et 445 patients atteints de cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm) ayant participé à deux études cliniques à répartition aléatoire (ARAMIS et ARANOTE) (voir [14 Études cliniques](#)). La durée médiane du traitement par NUBEQA dans ces études était de 18,2 mois (fourchette de 0,03 à 44,3 mois).

Dans cette population cumulée, les effets indésirables les plus courants (survenus chez ≥ 10 % des patients) ont été l'arthralgie (10,7 %), l'anémie (10,3 %) et la fatigue (10,0 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 24,4 % des patients traités par NUBEQA. Des effets de grade ≥ 3 sont survenus chez 30,8 % des patients traités par NUBEQA. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus courant était l'hypertension (3,5 %). Des effets indésirables ayant entraîné la modification de la dose de NUBEQA et l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 14,4 % et 8,0 % des patients, respectivement.

L'innocuité de l'association NUBEQA-docétaxel dans le traitement du CPSCm a été établie d'après les données de 1 302 patients, parmi lesquels 652 ont reçu au moins une dose de NUBEQA dans le cadre de l'étude ARASENS (voir [14 Études cliniques](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont *menées* dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament.

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

ARAMIS : NUBEQA contre placebo

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

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

Des effets indésirables graves sont survenus chez 25 % des patients recevant NUBEQA et 20 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 1 % des patients recevant NUBEQA ont été la rétention urinaire, la pneumonie et l'hématurie. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 3,9 % des patients recevant NUBEQA et

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ARANOTE : NUBEQA contre placebo

ARANOTE était une étude clinique multicentrique de phase III randomisée (2:1), à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de patients atteints de CPSCm. Les patients ont reçu NUBEQA à une dose de 600 mg ou un placebo deux fois par jour. Tous les patients recevaient un analogue ou un antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) ou avaient subi une orchectomie bilatérale. La durée médiane d'exposition au moment de l'analyse primaire a été de 24,2 mois (fourchette de 0,03 à 38,8 mois) chez les patients traités par NUBEQA et de 17,3 mois (fourchette de 0,23 à 36,7 mois) chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 10 % des patients) chez les patients traités par NUBEQA ont été l'anémie (20,4 %), l'arthralgie (12,4 %) et l'infection des voies urinaires (11,7 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 23,6 % des patients recevant NUBEQA et 23,5 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients recevant NUBEQA ont été l'infection des voies urinaires (1,8 %), la pneumonie (2,0 %) et la compression médullaire (1,1 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,7 % des patients recevant NUBEQA et 5,4 % des patients recevant le placebo. Ces effets ont été la septicémie (1,1 %), les lésions craniocérébrales (0,4 %) et l'infarctus du myocarde (0,4 %).

Les effets indésirables ont entraîné l'abandon permanent du traitement à l'étude chez 6,1 % des patients recevant NUBEQA et 9,0 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent exigé l'abandon permanent du traitement par NUBEQA ont été l'augmentation du taux d'ALT, l'augmentation du taux d'AST, les lésions craniocérébrales, l'infarctus du myocarde et les éruptions cutanées (0,4 % dans chacun des cas).

Il y a eu des effets indésirables entraînant l'interruption du traitement à l'étude chez 13,7 % des patients recevant NUBEQA et 8,6 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'interruption du traitement par NUBEQA ont été l'augmentation du taux d'AST (1,6 %), l'augmentation du taux d'ALT (1,3 %) et les éruptions cutanées (1,3 %).

Il y a eu des effets indésirables entraînant une réduction de la dose du médicament à l'étude chez 3,6 % des patients recevant NUBEQA et 1,4 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose de NUBEQA ont été les éruptions cutanées (0,7 %), l'augmentation du taux d'AST (0,7 %), l'augmentation du taux d'ALT (0,4 %) et l'hypertension (0,4 %).

Le [Tableau 3](#) donne l'incidence des effets indésirables apparus sous traitement signalés chez au moins 2 % des sujets de l'étude ARANOTE recevant NUBEQA et dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée chez les sujets recevant le placebo.

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables apparus sous traitement signalés chez ≥ 2 % des sujets de l'étude ARANOTE traités par NUBEQA dont la fréquence a été ≥ 2 % de plus (différence absolue) que celle observée avec le placebo

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié Version 27.0 de MedDRA	NUBEQA (n = 445)		Placebo (n = 221)	
	Grade		Grade	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles cardiaques				
Arythmie ^a	39 (9 %)	3 (0,7 %)	15 (7 %)	1 (0,5 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	42 (9 %)	0	16 (7 %)	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	52 (12 %)	8 (2 %)	17 (8 %)	1 (0,5 %)
Pneumonie ^b	21 (5 %)	6 (1 %)	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	28 (6 %)	0	6 (3 %)	1 (0,5 %)
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur	41 (9 %)	0	16 (7 %)	0

a Inclut arythmie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie, bloc de branche gauche, bloc de branche droite, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie, extrasystoles ventriculaires

b Inclut infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie, pneumonie à *Acinetobacter*, pneumonie virale

ARASENS : NUBEQA-docétaxel contre placebo-docétaxel

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

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

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

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

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

Il y a eu des effets indésirables entraînant une réduction de la dose du médicament à l'étude chez 8,7 % des patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel et 4,3 % des patients recevant l'association placebo-docétaxel. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose de l'association NUBEQA-docétaxel ont été l'augmentation de l'ALT (2,8 %) et l'augmentation de l'AST (2,5 %).

Le [Tableau 4](#) donne l'incidence des effets indésirables du médicament signalés chez au moins 10 % des sujets de l'étude ARASENS recevant l'association NUBEQA-docétaxel et dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée chez les sujets recevant l'association placebo-docétaxel.

Tableau 4 : Incidence des effets indésirables du médicament signalés chez au moins 10 % des sujets de l'étude ARASENS recevant l'association NUBEQA-docétaxel et dont la fréquence a été d'au moins 2 % de plus (différence absolue) que celle observée avec l'association placebo-docétaxel^a

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

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

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

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

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

NUBEQA (ARAMIS, ARANOTE)

Les effets indésirables cliniquement significatifs moins fréquents (tous grades confondus) signalés par les patients recevant NUBEQA comprennent les suivants :

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque (0,9 %)

Lésions, intoxications et complications liées aux perfusions : fractures (4,0 %)

NUBEQA-docétaxel (ARASENS)

Les effets indésirables cliniquement significatifs moins fréquents (tous grades confondus) signalés par les patients recevant l'association NUBEQA-docétaxel comprennent les suivants :

Troubles cardiaques : cardiopathie ischémique (2,9 %)

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

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

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

Conclusions des études cliniques

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

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

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

a Le dénominateur utilisé pour le calcul du taux a varié en fonction du nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le début du traitement.

b Échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4.03. Le grade a été déterminé uniquement à partir des résultats des analyses de laboratoire (pas d'évaluations cliniques). La seule anomalie de grade 4 a été la baisse du nombre de neutrophiles.

Le [Tableau 6](#) présente les résultats anormaux aux examens de laboratoire liés au traitement par NUBEQA et signalés plus souvent chez les patients traités par NUBEQA que chez ceux du groupe placebo au cours de l'étude ARANOTE.

Tableau 6 : Anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues chez au moins 15 % des patients traités par NUBEQA et plus souvent que dans le groupe placebo (différence d'au moins 5 % entre les groupes) au cours de l'étude ARANOTE (CPSCm)

Paramètre de laboratoire	NUBEQA (n = 445) ^a		Placebo (n = 221) ^a	
	Tous les grades ^b (%)	Grade 3 ou 4 ^b (%)	Tous les grades ^b (%)	Grade 3 ou 4 ^b (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie	51	3	43	4
Baisse du nombre de lymphocytes	23	2	18	4
Baisse du nombre de globules blancs	17	0,7	8	0,5
Baisse du nombre de neutrophiles	16	1	9	0,5
Baisse du nombre de plaquettes	15	0,9	9	0
Troubles hépatobiliaires				
Augmentation de la bilirubine	17	0,5	7	0
Augmentation de l'AST	32	3	25	0,5
Augmentation de l'ALT	28	2	23	0,5

a Tous les examens de laboratoire n'ont pas nécessairement été effectués chez le même nombre de patients.

L'incidence de chaque anomalie des examens de laboratoire a été calculée en conséquence.

b Échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 5.0. Le grade a été déterminé uniquement à partir des résultats des analyses de laboratoire (pas d'évaluations cliniques). La seule anomalie de grade 4 a été la baisse du nombre de neutrophiles.

Le [Tableau 7](#) présente les anomalies des analyses de laboratoire liées au traitement par l'association NUBEQA-docétaxel et signalées plus souvent chez les patients traités par cette association que chez ceux traités par l'association placebo-docétaxel au cours de l'étude ARASENS.

Tableau 7 : Anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues chez au moins 30 % des patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel et plus souvent que dans le groupe traité par l'association placebo-docétaxel au cours de l'étude ARASENS^a (CPSCm)

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

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

- a Les anomalies des examens de laboratoire présentées ici pourraient ne pas être attribuables à NUBEQA seulement, d'autres produits médicaux associés à NUBEQA pouvant y avoir contribué.
- b Tous les examens de laboratoire n'ont pas nécessairement été effectués chez le même nombre de patients. L'incidence de chaque anomalie des examens de laboratoire a été calculée en conséquence.
- c Échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4.03. Le grade a été déterminé uniquement à partir des résultats des analyses de laboratoire (pas d'évaluations cliniques).

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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

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

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de NUBEQA avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

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

Midazolam (1 mg)	EC	Réduction de 29 % de l'ASC Réduction de 32 % de la C _{max}	NUBEQA peut être administré avec un substrat du CYP3A4.
------------------	----	--	---

Légende : EC = étude clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

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

Ce médicament doit être pris avec de la nourriture (voir [4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

Au cours de l'étude ARANOTE, 62,6 % des patients recevant le darolutamide ont atteint des taux d'APS indétectables (< 0,2 ng/ml) comparativement à 18,5 % des patients du groupe placebo.

Électrophysiologie cardiaque

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 9 : Moyenne géométrique (CV [%]) des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre au cours de l'étude 17712 selon le modèle choisi de pharmacocinétique populationnelle, phase III (étude 18651)

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

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

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Métabolisme

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg de darolutamide marqué au carbone 14 sous forme de solution buvable, le kéto-darolutamide est le seul principal métabolite, l'exposition plasmatique totale à ce métabolite étant environ deux fois plus élevée que celle au darolutamide. Ensemble, le darolutamide et le kéto-darolutamide ont représenté

87,4 % de la radioactivité du carbone 14 dans le plasma, ce qui indique que tous les autres métabolites sont de faible importance. Le darolutamide est surtout métabolisé par le métabolisme oxydatif médié principalement par le CYP3A4, ainsi que par la glucuronidation directe médiée de préférence par l'UGT1A9 et l'UGT1A1.

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents**

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

- **Personnes âgées**

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

- **Origine ethnique**

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

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

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

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

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

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

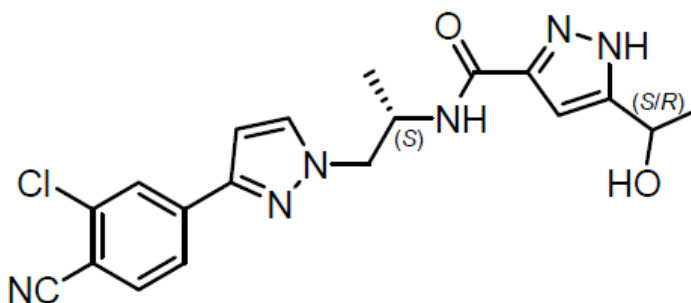
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : darolutamide

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

Formule et masse moléculaires : $C_{19}H_{19}Cl N_6O_2$
398,85 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

Tableau 10 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le CPRCnm

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
ARAMIS (17712)	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	NUBEQA à 600 mg ou placebo, deux fois par jour	NUBEQA : n = 955 Placebo : n = 554	74 ans (48 à 95)	Hommes : 100 %

ARAMIS : NUBEQA contre placebo

On a mené une étude de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (ARAMIS) pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de NUBEQA chez des patients atteints de CPRCnm dont le temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique (TDAPS) était de dix mois au moins (considérés comme étant à risque élevé de maladie métastatique). Au total, 1 509 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir NUBEQA par voie orale à raison de 600 mg deux fois par jour (n = 955) ou un placebo apparié (n = 554). La randomisation a été stratifiée en fonction du TDAPS (≤ 6 mois ou > 6 mois) et de l'utilisation d'une thérapie ciblant les ostéoclastes au début de l'étude (oui ou non).

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

Les groupes traités étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et caractéristiques de la maladie qui suivent (voir [Tableau 11](#)). L'âge médian des patients était de 74 ans (fourchette de 48 à 95 ans) et 9 % des patients avaient 85 ans et plus. Soixante-dix-neuf pour cent (79 %) des patients étaient blancs, 13 % étaient asiatiques et 3 % étaient noirs. Chez la majorité des patients (73 %), le score de Gleason était de sept ou plus au moment du diagnostic. Le TDAPS médian était de 4,5 mois. Neuf pour cent (9 %) des patients avaient déjà subi une orchiectomie, 25 % des patients avaient déjà subi une prostatectomie et 50 % des patients avaient déjà reçu au moins une radiothérapie. Soixante-treize pour cent (73 %) des patients avaient déjà reçu un traitement antiandrogénique (bicalutamide ou flutamide). Tous les patients avaient un indice de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 (respectivement 69 et 31 % des patients) au départ.

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

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

Tableau 11 : Données démographiques et caractéristiques du cancer au départ (ARAMIS)

	NUBEQA n = 955	Placebo n = 554
Âge médian (fourchette)	74,0 ans (48 à 95 ans)	74,0 ans (50 à 92 ans)
Groupe d'âge, n (%)		
< 65 ans	113 (11,8 %)	84 (15,2 %)
65 à 74 ans	373 (39,1 %)	216 (39,0 %)
75 à 84 ans	384 (40,2 %)	209 (37,7 %)
≥ 85 ans	85 (8,9 %)	45 (8,1 %)
Race, n (%)		
Blancs	760 (79,6 %)	434 (78,3 %)
Asiatiques	122 (12,8 %)	71 (12,8 %)
Noirs ou Afro-Américains	28 (2,9 %)	24 (4,3 %)
Non précisée	36 (3,8 %)	19 (3,4 %)
Autre	9 (0,9 %)	6 (1,1 %)
Région géographique, n (%)		
Amérique du Nord	108 (11,3 %)	76 (13,7 %)
Asie-Pacifique	119 (12,5 %)	67 (12,1 %)
Reste du monde	728 (76,2 %)	411 (74,2 %)
Taux d'APS médian selon le laboratoire central : ng/ml (fourchette)	9,030 (0,31 à 858,30)	9,670 (1,46 à 885,21)
Catégories, n (%)		
≤ 10 ng/ml	508 (53,2 %)	285 (51,4 %)
> 10 à ≤ 20 ng/ml	215 (22,5 %)	122 (22,0 %)
> 20 ng/ml	232 (24,3 %)	147 (26,5 %)
TDAPS initial, n (%)		
≤ 6 mois	669 (70,1 %)	371 (67,0 %)
> 6 mois	286 (29,9 %)	183 (33,0 %)
TDAPS médian : mois (fourchette)	4,389 (0,744-10,991)	4,650 (0,662-13,194)
IP ECOG, n (%)		
0	650 (68,1 %)	391 (70,6 %)
1	305 (31,9 %)	163 (29,4 %)
Score de Gleason au moment du diagnostic (facteur 1 + facteur 2), n (%)		
Non précisé	27 (2,8 %)	17 (3,1 %)
< 7	217 (22,7 %)	142 (25,6 %)

	NUBEQA n = 955	Placebo n = 554
≥ 7	711 (74,5 %)	395 (71,3 %)
Présence au départ de ganglions lymphatiques régionaux pathologiques selon une évaluation centralisée des examens d'imagerie, n (%)^{a,b}		
Non	855 (89,5 %)	488 (88,1 %)
Oui	100 (10,5 %)	66 (11,9 %)
N^{bre} médian de mois entre le diagnostic initial et le début du traitement à l'étude (fourchette)	86,15 (2,6 à 337,5)	84,23 (0,5 à 344,7)
N^{bre} de patients qui recevaient une thérapie ciblant les ostéoclastes au départ, Oui, n (%)	36 (3,8 %)	28 (5,1 %)

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

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

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

La durée médiane du traitement au moment de l'analyse primaire était 14,8 mois chez les patients traités par NUBEQA, par rapport à 11,0 mois chez les patients du groupe placebo. La durée médiane du traitement au moment de l'analyse finale était de 25,8 mois (période combinée de traitement à double insu et de traitement ouvert) chez les patients traités par NUBEQA, par rapport à 11,6 mois chez les patients du groupe placebo.

Au moment de l'analyse primaire, NUBEQA avait significativement amélioré la SSM par rapport au placebo (SSM médiane de 40,4 et 18,4 mois, respectivement; $p < 0,000001$ et rapport des risques de 0,413) (voir [Tableau 12](#) et [Figure 1](#)).

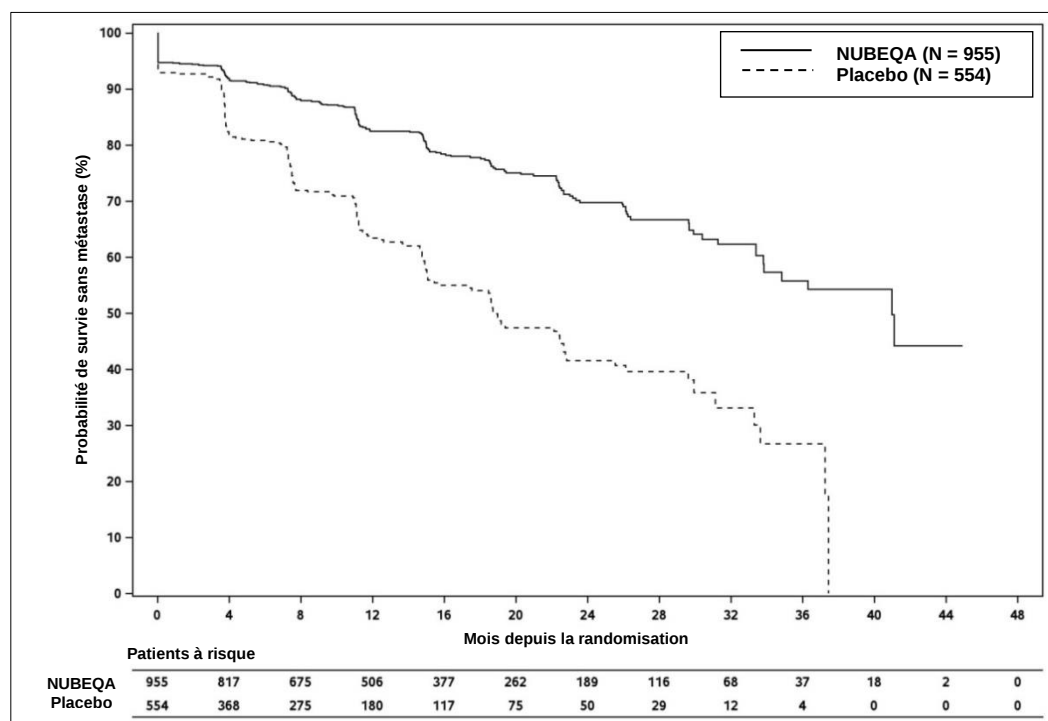
Tableau 12 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ARAMIS

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

Délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique ^e	127 (13,3 %)	98 ^b (17,7 %)	NA (NA, NA)	NA ^b (NA, NA)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044
---	-----------------	-----------------------------	----------------	-----------------------------	---

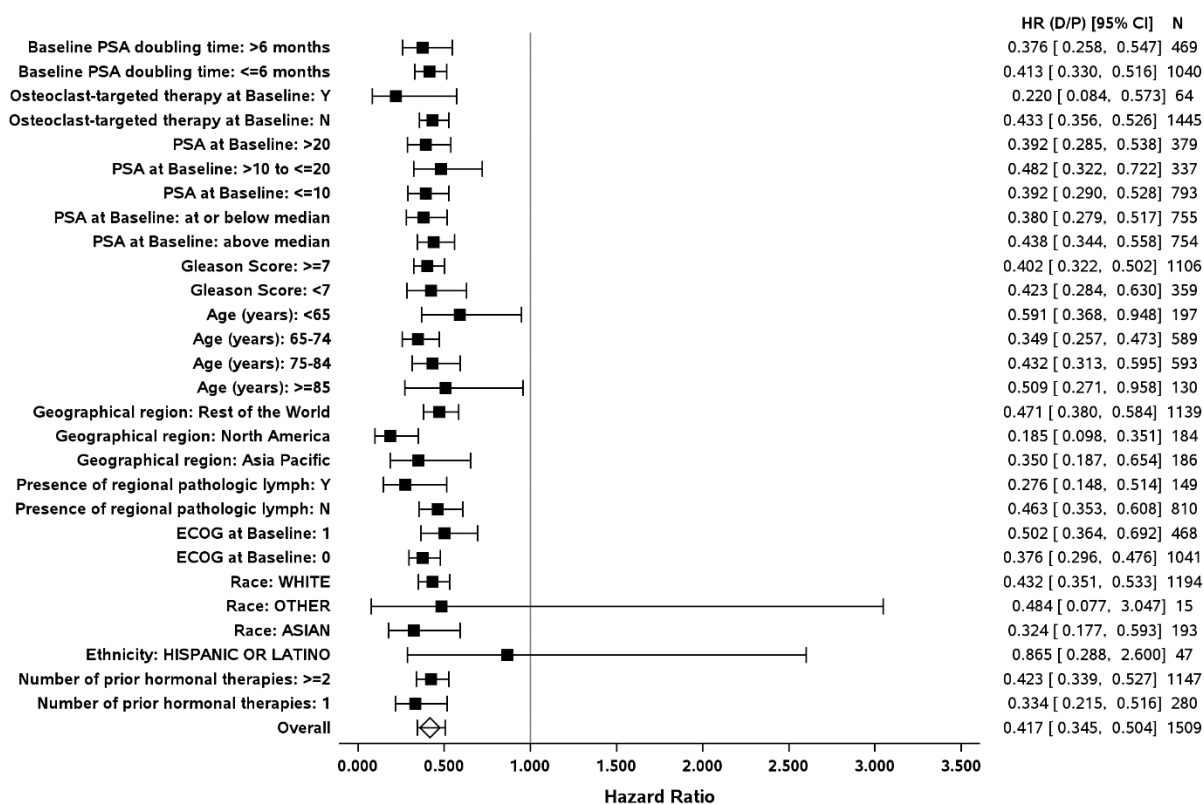
- a Les analyses ont porté sur l'ensemble d'analyse intégral.
b Comprend 170 patients qui sont passés au traitement ouvert par NUBEQA.
c Un rapport des risques inférieur à 1 favorise NUBEQA.
d La valeur *p* est fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du TDAPS (≤ 6 mois ou > 6 mois) et de l'utilisation d'une thérapie ciblant les ostéoclastes (oui ou non).
e La SSM et le délai de progression de la douleur ont été évalués au moment de l'analyse primaire et le délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique a été évalué au moment de l'analyse finale de la SG.
f Résultat selon les patients d'après l'évaluation effectuée au moyen du questionnaire PBI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*).
NA = non atteint

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



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

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



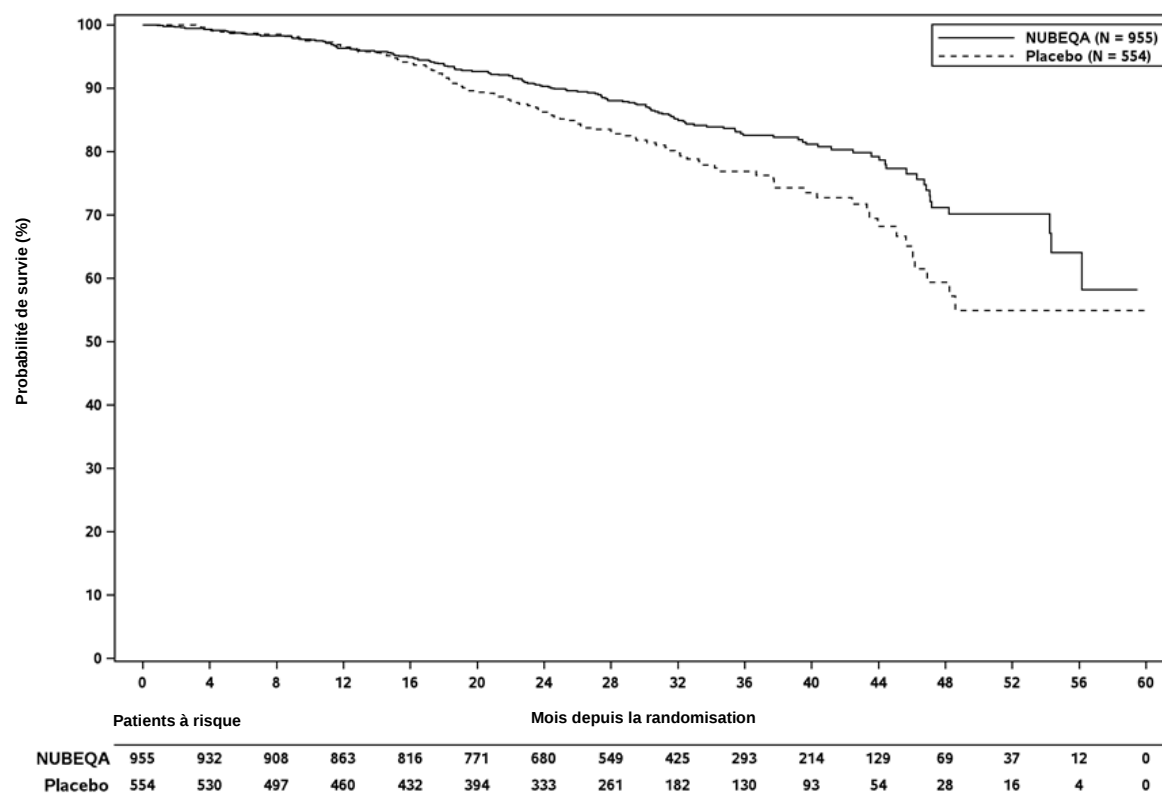
A Hazard ratio < 1 indicates superiority of Darolutamide over Placebo.
Hazard ratio and CI were obtained from univariate analysis using Cox regression (unstratified).
Subgroups which can not be displayed due to their results are missing.

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

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

Au moment de l'analyse finale de la SG prévue par le protocole, le traitement par NUBEQA avait produit une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au placebo (RR = 0,685, $p = 0,003048$, médiane non atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes, voir [Tableau 12](#) et [Figure 3](#)). L'effet du traitement sur la survie globale était favorable à NUBEQA au sein de tous les sous-groupes préétablis, y compris les patients ayant un délai de dédoublement de l'APS de 6 mois et moins et de plus de 6 mois, ceux présentant ou non une atteinte ganglionnaire au départ et ceux dont l'indice de performance selon l'ECOG était de 0 ou de 1.

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



Le traitement par NUBEQA a, par rapport au placebo, allongé de façon statistiquement significative le délai de progression de la douleur (délai médian de 40,3 vs 25,4 mois, $RR = 0,647$, $p = 0,000008$) et le délai d'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique ($RR = 0,579$, $p = 0,000044$) (voir [Tableau 12](#)).

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

Tableau 13 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le CPRCm

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
ARANOTE (21140)	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	NUBEQA à 600 mg ou placebo, deux fois par jour	NUBEQA : n = 446 Placebo : n = 223	70 ans (43 à 93)	Hommes : 100 %
ARASENS (17777)	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	NUBEQA à 600 mg ou placebo, deux fois par jour en association avec le docétaxel	NUBEQA : n = 651 Placebo : n = 655	67 ans (41 à 89)	Hommes : 100 %

ARANOTE : NUBEQA contre placebo

ARANOTE était une étude de phase III multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de patients atteints de CPSCm. Au total, 669 patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir le darolutamide par voie orale à une dose de 600 mg deux fois par jour (n = 446) ou un placebo apparié (n = 223). Tous les patients recevaient un traitement concomitant par un analogue ou un antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) ou avaient subi une orchectomie bilatérale. Le traitement par NUBEQA ou le placebo se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie, la modification du traitement antinéoplasique, la survenue d'effets toxiques inacceptables, le décès ou le retrait de l'étude.

La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence de métastases viscérales et d'un traitement local antérieur.

Un patient (0,2 %) ayant des antécédents de crises d'épilepsie a été inscrit dans le groupe NUBEQA.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie initiales étaient semblables dans les deux groupes (voir [Tableau 14](#)).

Tableau 14 : Données démographiques et caractéristiques initiales du cancer (ARANOTE)

	NUBEQA n = 446	Placebo n = 223
Âge (années)		
Moyenne (ÉT)	69,6 (8,8)	69,2 (8,9)
Médiane (min., max.)	70,0 (43, 93)	70,0 (45, 91)
Groupe d'âge, n (%)		
< 65 ans	118 (26,5)	65 (29,1)
65 à 74 ans	193 (43,3)	96 (43,0)
75 à 84 ans	117 (26,2)	52 (23,3)
≥ 85 ans	18 (4,0)	10 (4,5)
Région géographique, n (%)		
Europe/reste du monde	186 (41,7)	88 (39,5)
Asie	141 (31,6)	63 (28,3)
Amérique latine	119 (26,7)	72 (32,3)
Race, n (%)		
Blancs	251 (56,3)	125 (56,1)
Noirs ou Afro-Américains	41 (9,2)	24 (10,8)
Asiatiques	144 (32,3)	65 (29,1)
Autres ^a	10 (2,2)	9 (4,0)
Étendue de la maladie métastatique au début de l'étude^b, n (%)		
M1a	17 (3,8)	10 (4,5)
M1b	344 (77,1)	171 (76,7)
M1c	85 (19,1)	42 (18,8)
Métastases viscérales évaluées par le CEIC (par le SRIW), n (%)		
Présentes	53 (11,9)	27 (12,1)
Absentes	393 (88,1)	196 (87,9)
Stade du CP au moment du diagnostic initial (classification TNM), n (%)		
Stade I	6 (1,3)	6 (2,7)
Stade II	26 (5,8)	7 (3,1)
Stade III	31 (7,0)	17 (7,6)
Stade IV A	37 (8,3)	15 (6,7)
Stade IV B	317 (71,1)	168 (75,3)
Inconnu	29 (6,5)	10 (4,5)
Score de Gleason au moment du diagnostic initial de CP, n (%)		
< 8	122 (27,4)	67 (30,0)
≥ 8	311 (69,7)	146 (65,5)
Score manquant/non évalué	13 (2,9)	10 (4,5)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	235 (52,7)	98 (43,9)
1	199 (44,6)	117 (52,5)
2	12 (2,7)	8 (3,6)
Radiothérapie locale/prostatectomie antérieure^c, n (%)		
Oui	87 (19,5)	50 (22,4)
Non	359 (80,5)	173 (77,6)
Taux d'APS au départ (laboratoire central) (ng/ml)		
n	436	219
Moyenne (ÉT)	322,782 (1192,906)	301,324 (951,758)
Médiane (min., max.)	21,395 (0,02, 15915,00)	21,210 (0,02, 8533,00)
Données manquantes	10	4
Volume de la maladie au départ, n (%)^d		

	NUBEQA n = 446	Placebo n = 223
Élevé	315 (70,6)	157 (70,4)
Faible	131 (29,4)	66 (29,6)

APS = antigène prostatique spécifique; CEIC = comité d'examen indépendant central; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ÉT = écart type; max. = maximum; min. = minimum; N = nombre total de patients (100 %); n = nombre de patients dans la catégorie ou le sous-groupe; SRIW = système de réponse interactive sur le Web; TNM = tumeur, nodosité, métastase

- a La catégorie « Autres » comprend les autochtones d'Amérique du Nord ou de l'Alaska, les natifs d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique, et les personnes d'origine mixte.
- b Les catégories du système de classification TNM de l'étendue du cancer métastatique au début de l'étude (M1) étaient définies comme suit :
 - M1a = métastases des ganglions lymphatiques non régionaux seulement
 - M1b = métastases osseuses avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques
 - M1c = métastases viscérales avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques ou avec ou sans métastases osseuses
- c D'après l'examen médical.
- d La maladie à volume élevé au départ était définie comme la présence de métastases viscérales ou d'au moins quatre lésions osseuses (y compris des « superscans ») et d'au moins une métastase ayant atteint une région autre que la colonne vertébrale et les os du bassin. Si aucun de ces critères n'était satisfait, le volume de la maladie au départ était considéré comme faible.

Remarque : dans certains pays ou certaines régions, les règlements locaux interdisaient la collecte de données sur la race et l'origine ethnique.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression radiographique (SSPr), laquelle était définie comme le délai entre la randomisation et la progression radiographique de la maladie ou le décès, d'après l'évaluation par un comité d'examen indépendant central (CEIC). La survie globale (SG) était l'un des principaux critères d'évaluation secondaires.

La durée médiane du traitement au moment de l'analyse primaire était de 24,2 mois chez les patients traités par NUBEQA, par rapport à 17,3 mois chez les patients du groupe placebo. Au moment de l'analyse primaire, le traitement par NUBEQA a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSPr par rapport au placebo; la valeur p était de $< 0,0001$ (voir [Tableau 15](#) et [Figure 4](#)), et le RR était de 0,541. Les résultats relatifs à la SSPr ont été uniformes dans tous les sous-groupes, y compris la maladie à volume faible et élevé (voir [Figure 5](#)). Il n'y a eu aucune amélioration significative sur le plan statistique de la SG (RR = 0,813; $p = 0,1007$).

Tableau 15 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ARANOTE

Paramètre d'efficacité	N ^{bre} de patients (%) ayant présenté un événement		Médiane, en mois (IC à 95 %)		Rapport des risques ^a (IC à 95 %) valeur <i>p</i> (unilatérale) ^b
	NUBEQA (n = 446)	Placebo (n = 223)	NUBEQA (n = 446)	Placebo (n = 223)	
Critère d'évaluation primaire					
Survie sans progression radiographique ^c	128 (28,7 %)	94 (42,2 %)	NA	25,0 (19,0 à NA)	0,541 (0,413 à 0,707) < 0,0001

a Un rapport des risques inférieur à 1 favorise NUBEQA.

b Selon un test de Mantel-Haenszel stratifié.

c La progression radiographique de la maladie était définie selon la version 1.1 des critères RECIST pour les métastases dans les tissus mous et les critères du Prostate Cancer Working Group 3 pour les métastases osseuses.

APS = antigène prostatique spécifique; CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration; IC = intervalle de confiance; NA = non atteint

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique; patients atteints de CPSCm (ARANOTE)

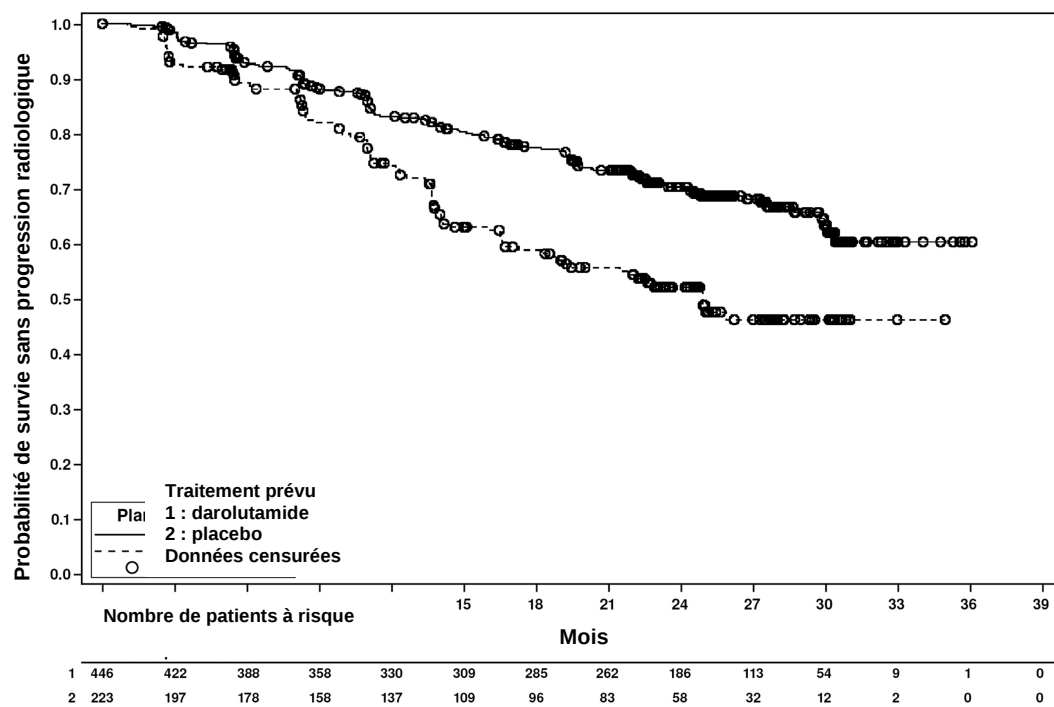
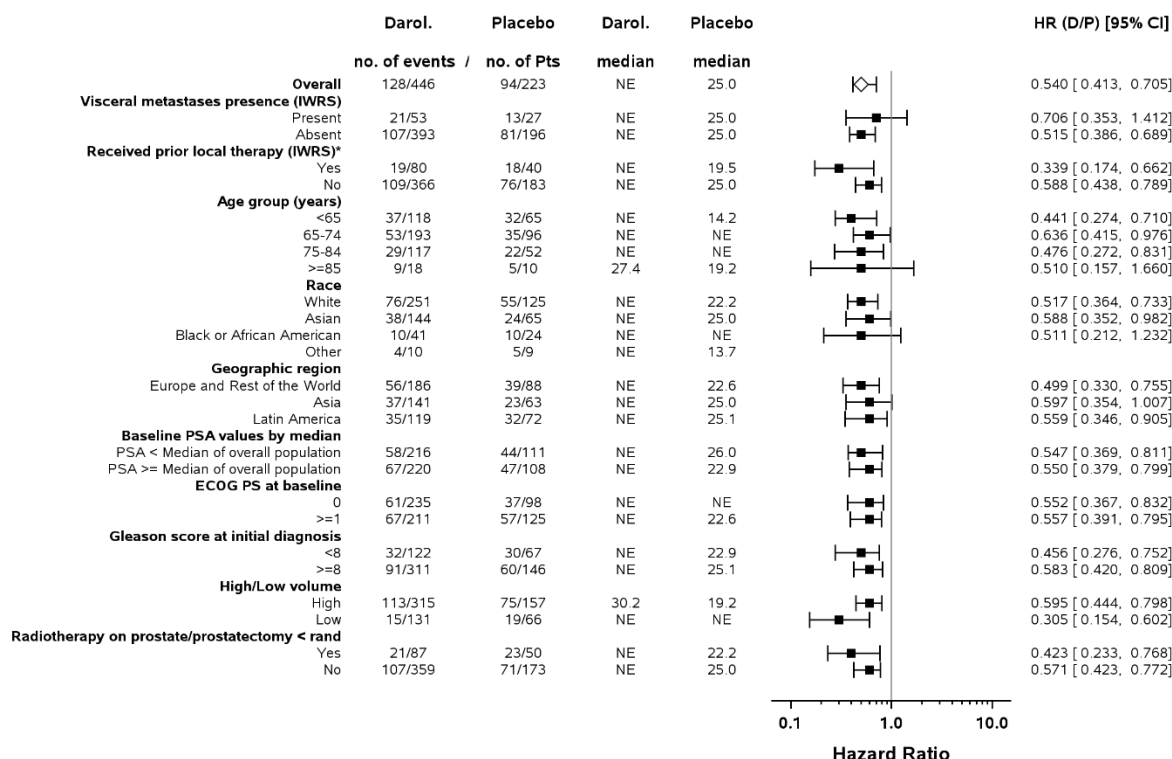


Figure 5 : Graphique en forêt de l'analyse de sous-groupes : survie sans progression radiographique (ARANOTE)



Un rapport des risques inférieur à 1 indique que le darolutamide est supérieur au placebo.

Les RR et les IC proviennent d'une analyse univariée effectuée au moyen d'une régression de Cox (non stratifiée). Les valeurs médianes ont été déterminées à partir des estimations de Kaplan-Meier.

Les RR et les IC à 95 % étaient calculés s'il y avait au total au moins de 10 événements dans les sous-groupes de tous les groupes de traitement.

* Le traitement local antérieur (SRIW) comprenait d'autres interventions (p. ex., orchiectomie, cathétérisme).

ARASENS : NUBEQA-docétaxel contre placebo-docétaxel

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

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

La présence de métastases a été établie par un examen radiologique central indépendant. Les patients dont seuls les ganglions lymphatiques régionaux étaient atteints (M0) étaient exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'étendue de la maladie (métastases des

ganglions lymphatiques non régionaux seulement [M1a], métastases osseuses avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques [M1b] ou métastases viscérales avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques ou avec ou sans métastases osseuses [M1c]) et du taux de phosphatase alcaline (< ou ≥ limite supérieure de la normale [LSN]) au début de l'étude.

Les groupes traités étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques de la maladie ci-dessous (voir [Tableau 16](#)). L'âge médian des patients était de 67 ans (fourchette de 41 à 89 ans) et 17 % des patients avaient 75 ans et plus. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients étaient blancs, 36 % étaient asiatiques et 4 % étaient noirs. Chez la majorité des patients (78 %), le score de Gleason était de huit ou plus au moment du diagnostic. L'IP ECOG était de 0 chez 71 % des patients et 1 chez 29 % des patients. Le CPSCm était *de novo* (soit présence de métastases au moment du diagnostic initial) chez 86 % des patients et récidivant (diagnostic initial de maladie localisée, puis récurrence métastatique) chez 13 % des patients. Au début de l'étude, la maladie était classée M1a chez 3 % des patients, M1b chez 79,5 % des patients et M1c chez 17,5 % des patients, le taux de phosphatase alcaline était < LSN chez 45 % des patients et ≥ LSN chez 55 % des patients et le taux d'APS médian était de 30,3 µg/L chez les patients traités par l'association NUBEQA-docétaxel et 24,2 µg/L chez les patients traités par l'association placebo-docétaxel. Les patients qui avaient des antécédents de crises d'épilepsie pouvaient être inscrits à l'étude (quatre patients [0,6 %] dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel et deux patients [0,3 %] dans le groupe traité par l'association placebo-docétaxel).

Tableau 16 : Données démographiques et caractéristiques initiales (EAI) (ARASENS)

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

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

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

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

- a Un patient du groupe placebo a été exclu de toutes les analyses.
- b La catégorie « Autres » comprend les autochtones d'Amérique du Nord ou de l'Alaska, les natifs d'Hawaï ou ceux d'une autre île du Pacifique et les personnes d'origine mixte.
- c Fonction rénale : normale = DFG_e ≥ 90 ml/min; insuffisance rénale légère = 60 ≤ DFG_e < 90 ml/min; insuffisance rénale modérée = 30 ≤ DFG_e < 60 ml/min; insuffisance rénale grave = 15 ≤ DFG_e < 30 ml/min
- d Un patient présentant une insuffisance rénale grave au départ était admissible en raison d'une clairance de la créatinine ≤ 2,0 fois la LSN.
- e Fonction hépatique : normale = taux de bilirubine totale et d'AST ≤ LSN; insuffisance hépatique légère = taux de bilirubine totale et d'AST de > LSN à 1,5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale ≤ LSN et taux d'AST > LSN; insuffisance hépatique modérée = taux de bilirubine totale de > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'AST
- f Chez 2 patients (un du groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel et un du groupe traité par l'association placebo-docétaxel), les taux d'ALP selon le laboratoire central n'étaient pas disponibles au départ et on a plutôt choisi comme valeurs initiales les taux d'ALP selon le laboratoire local.
- g Selon la 7^e édition du système de stadification de l'AJCC, le stade IV pouvait désigner un CP M1 ou M0. Aux fins de la présente analyse, le groupe atteint de CP de stade IV M0 était composé des patients chez qui plus de 3 mois s'étaient écoulés entre le diagnostic initial et le diagnostic initial de métastases.

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

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

Dans le groupe traité par l'association NUBEQA-docétaxel, il y a eu une augmentation statistiquement significative de la SG, la réduction du risque de décès ayant été de 32,5 % par rapport au groupe traité par l'association placebo-docétaxel (voir [Tableau 17](#) et [Figure 6](#)). Les résultats relatifs à la SG ont été uniformes dans tous les sous-groupes de patients, dont les sous-groupes stratifiés (étendue de la maladie et taux de phosphatase alcaline) (voir [Figure 7](#)). Parmi les patients qui ont fait l'objet d'un suivi actif ou à long terme pour la survie, 56,8 % de ceux traités par l'association darolutamide-docétaxel et 75,6 % de ceux traités par l'association placebo-docétaxel ont reçu un traitement de prolongation de la vie après l'arrêt du traitement à l'étude.

Pour les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité suivants, l'association NUBEQA-docétaxel a produit un avantage statistiquement significatif : délai de survenue d'un CPRC, délai de progression de la douleur, délai de survenue du premier EOS, délai d'instauration de la chimiothérapie antinéoplasique suivante et survie sans EOS (voir [Tableau 17](#)). Pour le critère d'évaluation relatif au délai de survenue d'un CPRC, bien que l'augmentation du taux d'APS ait représenté la majorité des événements dans les deux groupes traités, la proportion d'événements à type de progression radiologique en l'absence d'augmentation du taux d'APS était plus élevée dans le groupe traité par l'association darolutamide-docétaxel (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

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

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

Tableau 17 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ARASENS

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

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

b Un rapport des risques inférieur à 1 favorise NUBEQA.

c Selon un test de Mantel-Haenszel stratifié

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

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

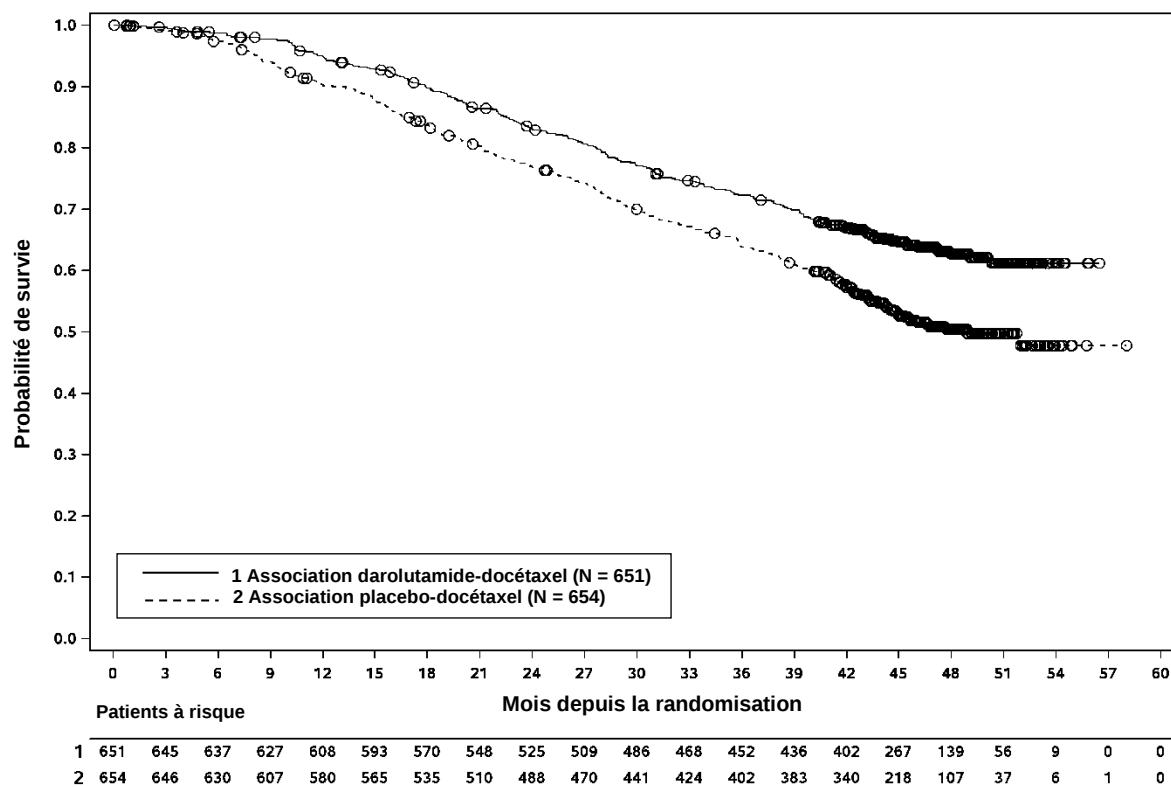
f La survie sans EOS correspond à l'intervalle entre la randomisation et la survenue d'un premier EOS ou le décès toutes causes confondues. L'EOS est défini comme la première occurrence d'une radiothérapie externe pour le soulagement de symptômes osseux, d'une nouvelle fracture pathologique symptomatique,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

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

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

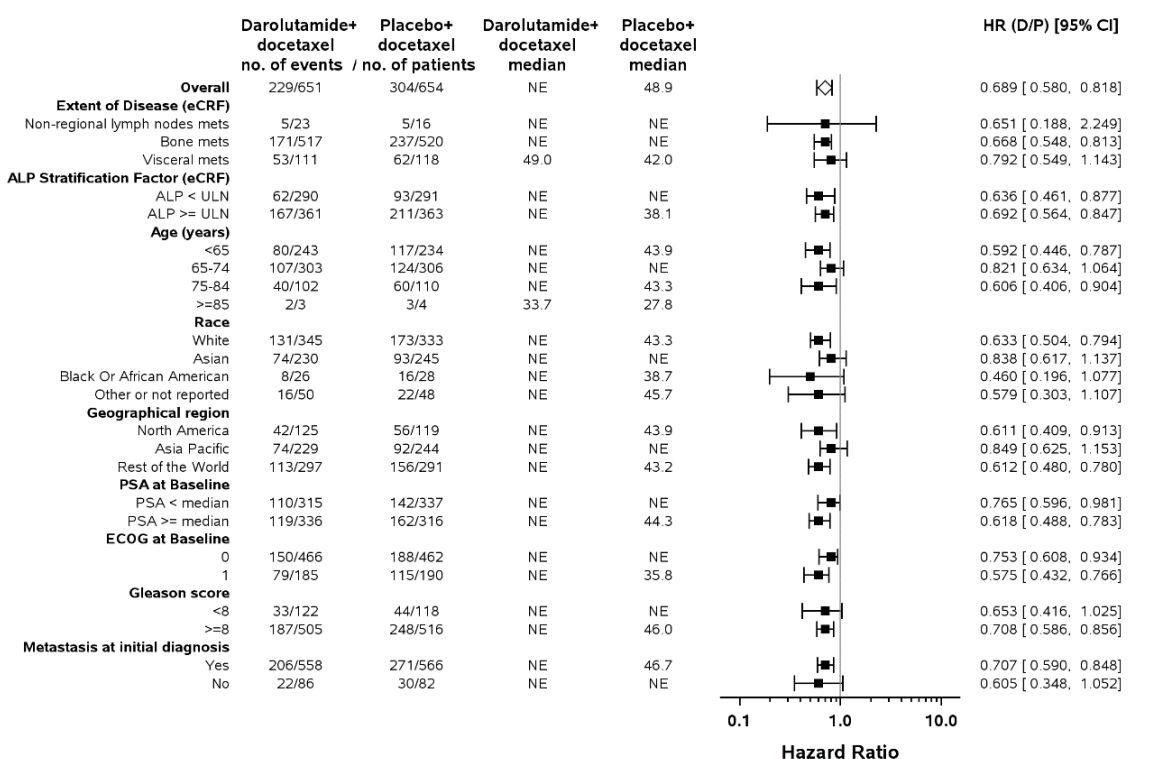
NA = non atteint

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale : patients atteints de CPSCm (ARASENS)^a



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

Figure 7 : Graphique en forêt des résultats de l'analyse de sous-groupes sur la survie globale (ARASENS)



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

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

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

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Au cours des études de toxicité chronique sur le rat et le chien, on a surtout observé des altérations des organes reproducteurs mâles (diminution du poids des organes accompagnée d'une atrophie de la prostate et des épидидymes). Les autres altérations des tissus reproducteurs comprenaient une augmentation minimale de la vacuolisation de l'hypophyse et une atrophie des vésicules séminales et des glandes mammaires chez le rat, ainsi qu'une hypospermie testiculaire et une dilatation et une dégénérescence des tubes séminifères chez le chien. Ces effets sont survenus à des taux d'exposition systémique dans la gamme de ceux prévus chez l'humain ou inférieurs (selon la comparaison des ASC). Les altérations des organes reproducteurs mâles dans les deux espèces étaient conformes à l'activité pharmacologique du darolutamide et disparaissaient totalement ou partiellement après des périodes de récupération de quatre à huit semaines. De plus, on a observé une légère réduction du gain de poids vif chez les rats mâles recevant la plus forte dose (deux doses de

500 mg/kg/jour) après 26 semaines et chez les chiens mâles recevant la plus forte dose (deux doses de 200 mg/kg/jour) après 39 semaines. Chez les chiens des deux sexes, il y a eu de légères réductions des valeurs moyennes des paramètres érythrocytaires (globules rouges, hémoglobine, hématocrite) qui, à la plus forte dose, étaient dans la gamme des valeurs témoins d'arrière-plan ou s'en rapprochaient pendant 39 semaines de traitement.

Génotoxicité

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

Cancérogénicité

Aucun potentiel cancérogène n'a été observé chez des souris transgéniques rasH2 mâles ayant reçu le darolutamide par voie orale pendant six mois à des doses d'au plus 1 000 mg/kg/jour.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrNUBEQA®

comprimés de darolutamide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **NUBEQA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **NUBEQA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

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

À quoi sert NUBEQA :

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

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

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

Comment fonctionne NUBEQA :

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

Les ingrédients de NUBEQA sont :

Ingrédient médicinal : darolutamide

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

NUBEQA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé (pelliculé) à 300 mg

N'utilisez pas NUBEQA dans les cas suivants :

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

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

- Vous souffrez d'hypertension, de diabète ou de dyslipidémie (taux élevé de graisses dans le sang).
- Vous avez des antécédents de crises d'épilepsie.
- Vous souffrez d'une intolérance au lactose, car NUBEQA contient du lactose.
- Vous présentez ou avez déjà présenté des troubles hépatiques ou rénaux.

Autres mises en garde :

Troubles du foie

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

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

Fertilité

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

Santé sexuelle

- Si votre partenaire pourrait tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et les trois mois suivant la fin du traitement.
- Si votre partenaire est enceinte, vous devez utiliser un condom pendant le traitement et les trois mois suivant la prise de la dernière dose. NUBEQA pourrait nuire à l'enfant à naître ou entraîner un avortement spontané.
- Pour toute question sur la contraception, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- Si votre partenaire tombe enceinte pendant que vous prenez NUBEQA, informez-en votre professionnel de la santé sur-le-champ.

Grossesse et allaitement

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

Enfants et adolescents

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

Examens de santé et analyses

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec NUBEQA :

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

Comment utiliser NUBEQA :

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

Dose habituelle

Dose quotidienne habituelle chez les adultes

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

Votre médecin pourrait au besoin réduire la dose de NUBEQA.

Dose quotidienne réduite chez les adultes

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

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NUBEQA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation de NUBEQA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NUBEQA. Certains pourraient être provoqués par la prise de NUBEQA ou de l'association NUBEQA et docétaxel. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- fatigue
- éruptions cutanées
- douleurs des bras et des jambes ou dans les articulations
- fracture
- constipation
- prise de poids
- réduction de l'appétit
- hypertension
- besoin fréquent d'uriner
- bouffées de chaleur
- insomnie

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Hémorragie (saignement) : saignement du nez, sang dans les urines, selles noires ou poisseuses ou sang rouge vif dans les selles		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Arythmie : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers		✓	
Troubles cardiaques (dont crise cardiaque, maladie du cœur et insuffisance cardiaque) : pression ou douleur dans la poitrine ou les bras qui peut irradier dans la mâchoire, le cou ou le dos, douleur ou gêne thoracique ou essoufflement au repos ou pendant l'activité physique, changements de la fréquence cardiaque, étourdissement ou sensation de tête légère ou nausées			✓
Pneumonie (infection dans les poumons) : essoufflement, respiration difficile et douloureuse, toux, respiration sifflante ou fièvre		✓	
Peu fréquent			
Crises d'épilepsie (convulsions) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conserver le médicament à température ambiante (15 à 30 °C).
- NE PAS UTILISER le médicament après la date de péremption qui figure sur les étiquettes.
- Une fois le flacon ouvert, ce médicament peut seulement être utilisé pendant trois mois. L'efficacité du médicament pourrait diminuer après trois mois.
- Toujours bien refermer le flacon.
- NE PAS jeter les médicaments dans la poubelle, l'évier ou la toilette. Demander à un pharmacien comment jeter les comprimés NUBEQA périmés ou restants. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.
- **Garder hors de la portée et de la vue des enfants.**

Pour en savoir plus sur NUBEQA

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- 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 se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou peut être obtenu en communiquant avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Le présent feuillet a été rédigé par :

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

Date d'approbation : 2025-08-18

© 2025, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc