# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DARZALEX 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 5 mL contient 100 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab par mL).
Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab par mL).

Le Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ dirigé contre l'antigène CD38, produit dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaires de hamsters chinois) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de 5 mL de solution pour perfusion contient 273,3 mg de sorbitol (E420).
Chaque flacon de 20 mL de solution pour perfusion contient 1093 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
La solution est incolore à jaune, avec un pH de 5,5 et une osmolalité de 310 à 370 mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

DARZALEX est indiqué :
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ;
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

DARZALEX doit être administré par un professionnel de santé dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible.

Une médication pré et post-perfusion doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associées au daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », « Prise en charge des réactions liées à la perfusion » et la rubrique 4.4 ci-dessous.

Posologie

*Schéma posologique en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines) et en monothérapie*
La dose de DARZALEX recommandée est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (tableau 1).

**Tableau 1 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd) (traitement par cycles de 4 semaines) et en monothérapie**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| Semaines 9 à 24[a] | Toutes les 2 semaines (8 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.
[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25.

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/semaine pour les patients > 75 ans).

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Schéma posologique en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (traitement par cycles de 6 semaines)*
La dose de DARZALEX recommandée est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (tableau 2).

**Tableau 2 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone [VMP] (traitement par cycles de 6 semaines)**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 6 | Hebdomadaire (6 doses au total) |
| Semaines 7 à 54[a] | Toutes les 3 semaines (16 doses au total) |
| À partir de la semaine 55, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 7.
[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 55.

Le bortézomib est administré deux fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pendant le premier cycle de 6 semaines, puis 1 fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 au cours des 8 cycles de 6 semaines suivants. Pour plus d'informations sur la dose et le schéma posologique de VMP en association avec DARZALEX, voir rubrique 5.1.

*Schéma posologique en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines) pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et éligibles à une autogreffe de cellules souches*
La dose de DARZALEX recommandée est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (tableau 3).

**Tableau 3 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone [VTd] (traitement par cycles de 4 semaines)**

| Phase de traitement | Semaines | Fréquence d'administration |
|---|---|---|
| Induction | Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| | Semaines 9 à 16[a] | Toutes les 2 semaines (4 doses au total) |
| Interruption dans le but de démarrer la chimiothérapie haute dose suivie de l'autogreffe de cellules souches | | |
| Consolidation | Semaines 1 à 8[b] | Toutes les 2 semaines (4 doses au total) |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 1, lors de la reprise du traitement consécutive à une autogreffe de cellules souches.

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des cycles 1 et 2, et à 40 mg les jours 1-2 et à 20 mg les jours d'administration suivants (jours 8, 9, 15, 16) des cycles 3-4. La dexaméthasone 20 mg doit être administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 des cycles 5 et 6.

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Calendrier d'administration en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (traitement par cycles de 3 semaines)*
La dose recommandée de DARZALEX est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (Vd) (traitement par cycles de 3 semaines)**

| Semaines | Fréquence d'administration |
|---|---|
| Semaines 1 à 9 | Hebdomadaire (9 doses au total) |
| Semaines 10 à 24[a] | Toutes les 3 semaines (5 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 10

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25

La dexaméthasone doit être administrée à 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des 8 premiers cycles de traitement par bortézomib, ou à une dose réduite de 20 mg/ semaine pour les patients > 75 ans, en insuffisance pondérale (IMC < 18,5), atteints d'un diabète mal contrôlé ou présentant des antécédents d'intolérance aux corticoïdes.

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Débits de perfusion*
Après dilution, la perfusion de DARZALEX doit être administrée par voie intraveineuse en appliquant le débit de perfusion initial présenté dans le tableau 5 ci-dessous. Une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée uniquement en l'absence de réactions liées à la perfusion. Pour faciliter l'administration, la première dose de 16 mg/kg (semaine 1) peut être répartie en 2 doses administrées sur deux jours consécutifs, c.-à-d. respectivement 8 mg/kg le jour 1 et 8 mg/kg le jour 2, voir le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 : Débits de perfusion pour l'administration de DARZALEX (16 mg/kg)**

| | Volume de dilution | Débit initial (première heure) | Augmentation du débit[a] | Débit maximal |
|---|---|---|---|---|
| **Perfusion de la Semaine 1** | | | | |
| *Option 1 (perfusion de la dose totale en 1 fois)* | | | | |
| Semaine 1, jour 1 (16 mg/kg) | 1 000 mL | 50 mL/heure | 50 mL/heure toutes les heures | 200 mL/heure |
| *Option 2 (perfusion de la dose totale en 2 fois)* | | | | |
| Semaine 1, jour 1 (8 mg/kg) | 500 mL | 50 mL/heure | 50 mL/heure toutes les heures | 200 mL/heure |
| Semaine 1, jour 2 (8 mg/kg) | 500 mL | 50 mL/heure | 50 mL/heure toutes les heures | 200 mL/heure |
| **Perfusion de la Semaine 2 (16 mg/kg)[b]** | 500 mL | 50 mL/heure | 50 mL/heure toutes les heures | 200 mL/heure |
| **Perfusions suivantes (à partir de la semaine 3, 16 mg/kg)[c]** | 500 mL | 100 mL/heure | 50 mL/heure toutes les heures | 200 mL/heure |

[a] Une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée uniquement en l'absence de réactions liées à la perfusion.

[b] Un volume de dilution de 500 mL pour la dose de 16 mg/kg pourra être utilisé uniquement si aucune RLP ne s'est produite la semaine précédente. Dans le cas contraire, utiliser un volume de dilution de 1 000 mL.

[c] Un débit initial modifié (100 mL/heure) pour les perfusions suivantes (à partir de la semaine 3) pourra être appliqué uniquement si aucune RLP ne s'est produite au cours des précédentes perfusions. Dans le cas contraire, continuer de suivre les instructions indiquées dans le tableau concernant le débit de perfusion de la semaine 2.

*Prise en charge des réactions liées à la perfusion (RLP)*
Une prémédication doit être administrée avant le traitement par DARZALEX afin de réduire le risque de RLP.

En cas de RLP, quels qu'en soient le grade/la sévérité, interrompre immédiatement la perfusion de DARZALEX et prendre en charge les symptômes.

La prise en charge des RLP pourra également nécessiter une diminution du débit de perfusion ou une interruption du traitement par DARZALEX, comme indiqué ci-dessous (voir rubrique 4.4).

- Grade 1-2 (légères à modérées) : après résolution des symptômes, la perfusion doit être reprise à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la RLP est survenue. Si le patient ne présente pas de nouveaux symptômes de RLP, l'augmentation du débit de perfusion peut être reprise en respectant les paliers et intervalles cliniquement appropriés, jusqu'à un débit maximal de 200 mL/heure (tableau 5).
- Grade 3 (sévère) : après résolution des symptômes, la reprise de la perfusion peut être envisagée à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la réaction est survenue. Si le patient ne présente pas de nouveaux symptômes, l'augmentation du débit de perfusion peut être reprise en respectant les paliers et intervalles appropriés (tableau 5). La procédure ci-dessus doit être à nouveau appliquée en cas de réapparition de symptômes de grade 3. Arrêter définitivement le traitement par DARZALEX si une réaction à la perfusion de grade 3 ou plus survient pour la troisième fois.
- Grade 4 (engageant le pronostic vital) : arrêter définitivement le traitement par DARZALEX.

*Dose oubliée*
Si une dose prévue de DARZALEX a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle sans traitement.

*Modifications de la dose*
Il n'est pas recommandé de réduire les doses de DARZALEX. Il peut être nécessaire de reporter une administration afin de permettre une récupération des valeurs de numérations sanguines en cas de toxicité hématologique (voir rubrique 4.4). Pour les informations relatives aux médicaments administrés en association avec DARZALEX, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Traitements concomitants recommandés

*Prémédication*
Afin de réduire le risque de RLP, une prémédication doit être administrée à tous les patients 1 à 3 heure(s) avant chaque perfusion de DARZALEX, comme suit :

- Corticoïdes (à durée d'action prolongée ou intermédiaire)
  - Monothérapie :
    100 mg de méthylprednisolone ou équivalent, par voie intraveineuse. Après la deuxième perfusion, la dose de corticoïde peut être réduite (60 mg de méthylprednisolone par voie orale ou intraveineuse).
  - En association :
    20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) avant chaque perfusion de DARZALEX. Si la dexaméthasone fait partie du traitement de l'association, alors la dose de dexaméthasone de l'association servira également de prémédication les jours de perfusion de DARZALEX (voir rubrique 5.1).

La dexaméthasone doit être administrée par voie intraveineuse avant la première perfusion de DARZALEX ; une administration par voie orale peut être envisagée avant les perfusions suivantes. D'autres schémas spécifiques de corticothérapies de fond (par ex. prednisone) ne doivent pas être pris les jours de perfusion de DARZALEX lorsque les patients reçoivent de la dexaméthasone en prémédication.

- Antipyrétiques (650 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale).
- Antihistaminique (25 à 50 mg de diphénhydramine ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse).

*Médication post-perfusion*
Afin de réduire le risque de RLP, une médication post-perfusion doit être administrée comme suit :

- Monothérapie :
  Un corticoïde oral (20 mg de méthylprednisolone ou dose équivalente d'un corticoïde à durée d'action intermédiaire ou prolongée, selon les pratiques locales) doit être administré le premier et le deuxième jour suivant chaque perfusion (en débutant le lendemain de la perfusion).
- En association :
  Envisager l'administration d'une faible dose de méthylprednisolone orale (≤20 mg) ou équivalent, le lendemain de la perfusion de DARZALEX. Cependant, si un corticoïde spécifique est administré au cours du cycle de traitement (par exemple : dexaméthasone, prednisone) le lendemain de la perfusion de DARZALEX, une médication post-perfusion supplémentaire peut ne pas être nécessaire (voir rubrique 5.1).

Par ailleurs, en cas d'antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'administration de traitements post-perfusion incluant des bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, ainsi que des corticoïdes inhalés devra être envisagée. Après les quatre premières perfusions, si le patient n'a présenté aucune RLP majeure, ces traitements post-perfusion inhalés pourront être interrompus à la discrétion du médecin.

*Prophylaxie de la réactivation du virus du zona*
Une prophylaxie anti-virale doit être envisagée pour prévenir la réactivation du virus du zona.

Populations particulières

*Insuffisance rénale*
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les analyses pharmacocinétiques (PK) de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

D'après les analyses PK de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

*Sujets âgés*
Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*
La sécurité et l'efficacité de DARZALEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

DARZALEX doit être utilisé par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

DARZALEX peut causer des RLP graves, y compris des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent engager le pronostic vital et des issues fatales ont été rapportées.

Tous les patients doivent être surveillés tout au long de la perfusion pour détecter une RLP. En cas de RLP, quel que soit le grade, continuer de surveiller le patient après la perfusion jusqu'à la résolution des symptômes.

Dans les études cliniques, des RLP ont été rapportées chez environ la moitié des patients traités par DARZALEX.

La majorité des RLP est survenue lors de la première perfusion, et elles étaient de grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.8). 4 % des patients ont eu une RLP qui s'est répétée à plus d'une perfusion. Des réactions sévères se sont produites, dont des bronchospasmes, des hypoxies, des dyspnées, des hypertensions, des œdèmes laryngés, des œdèmes pulmonaires et des effets indésirables oculaires (y compris épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé). Les symptômes prédominants comprenaient une congestion nasale, une toux, une irritation de la gorge, des frissons, des vomissements et des nausées. Les symptômes moins fréquents étaient une respiration sifflante, une rhinite allergique, une pyrexie, une gêne thoracique, un prurit et une hypotension et une vision trouble (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent recevoir une prémédication à base d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes avant le traitement par DARZALEX afin de réduire le risque de RLP. En cas de RLP, quelle qu'en soit la sévérité, la perfusion de DARZALEX doit être interrompue et une prise en charge médicale/un traitement symptomatique des RLP doivent être instaurés selon les besoins. Chez les patients présentant une RLP de grade 1, 2 ou 3, le débit de perfusion doit être réduit lors de la reprise de la perfusion. En cas de réaction anaphylactique ou de réaction à la perfusion engageant le pronostic

vital (grade 4), une réanimation appropriée doit être immédiatement mise en œuvre. Le traitement par DARZALEX doit être immédiatement et définitivement interrompu (voir rubrique 4.2 et 4.3).

Afin de réduire le risque de RLP retardées, des corticoïdes oraux doivent être administrés à tous les patients après les perfusions de DARZALEX. Par ailleurs, l'administration de traitements post-perfusion (corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, par exemple) devra être envisagée chez les patients présentant des antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive pour la prise en charge des complications respiratoires, le cas échéant. Si des symptômes oculaires apparaissent, interrompre la perfusion de DARZALEX et demander une évaluation ophtalmologique immédiate avant de reprendre DARZALEX (voir rubrique 4.2).

Neutropénie/thrombopénie

DARZALEX peut amplifier la neutropénie et la thrombopénie induites par les traitements associés (voir rubrique 4.8).
La numération de la formule sanguine doit être surveillée régulièrement au cours du traitement, selon les informations des Résumés des Caractéristiques du Produit relatives aux traitements associés. Chez les patients présentant une neutropénie, les signes d'infection doivent être surveillés. Il peut être nécessaire de reporter l'administration de DARZALEX pour permettre une récupération des valeurs de numérations sanguines. Il n'est pas recommandé de réduire les doses de DARZALEX. Envisager une prise en charge symptomatique par transfusions ou facteurs de croissance.

Infections

DARZALEX peut causer des infections graves, mettant en jeu le pronostic vital, voire fatales (voir section 4.8).
Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe ou symptôme d'infection avant et pendant le traitement par DARZALEX et pris en charge de manière appropriée. Une prophylaxie antimicrobienne, conforme aux recommandations de traitement, doit être envisagé avant, pendant ou après le traitement (voir section 4.2).

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Daratumumab se lie aux CD38 présents à de faibles taux sur les globules rouges, ce qui peut aboutir à un résultat positif au test de Coombs indirect. Le résultat positif au test de Coombs indirect induit par daratumumab peut persister jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de daratumumab. Il a été démontré que la liaison du daratumumab aux globules rouges peut masquer la détection des anticorps irréguliers présents dans le sérum du patient. La détermination du groupe ABO et du rhésus du patient n'est pas affectée.

Le groupe sanguin doit être défini et une recherche d'anticorps irréguliers doit être réalisée chez les patients avant l'instauration du traitement par daratumumab. Le phénotypage peut être envisagé avant l'instauration du traitement par daratumumab conformément à la pratique locale. Le génotypage des globules rouges n'est pas impacté par daratumumab et peut être réalisé à tout moment.

En cas de transfusion planifiée, le centre de transfusion sanguine doit être informé de cette interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (voir rubrique 4.5). En cas de transfusion urgente, des concentrés de globules rouges ABO/RhD compatibles, sans épreuve directe de compatibilité, peuvent être administrés, conformément aux pratiques locales des établissements de transfusion sanguine.

Interférence avec l'évaluation de la réponse complète

Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG kappa pouvant être détecté à la fois sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'immunofixation (IFE) utilisées pour le contrôle clinique de la protéine M endogène (voir rubrique 4.5). Cette interférence peut impacter l'évaluation de la réponse complète et de la progression de la maladie chez certains patients ayant un myélome à IgG kappa.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B dont certains d'issue fatale ont été rapportés chez les patients traités par Darzalex. Un dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Darzalex.
Pour les patients ayant une sérologie positive confirmée au VHB, une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation du VHB doit être réalisée pendant le traitement et dans les 6 mois suivant la fin du traitement par Darzalex. Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations médicales en vigueur. Une consultation par un médecin spécialisé en hépatologie doit être envisagée lorsque cela est cliniquement indiqué.
Chez les patients qui développent une réactivation du VHB sous Darzalex, le traitement par Darzalex doit être suspendu et un traitement approprié doit être instauré. La reprise du traitement par Darzalex chez les patients dont la réactivation du VHB est correctement contrôlée doit être discutée avec les médecins spécialisés dans la prise en charge du VHB.

Excipients

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas de stricte nécessité.

Les antécédents détaillés des symptômes de l'IHF doivent être obtenus pour chaque patient avant l'administration de ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il est peu probable que l'excrétion rénale et la métabolisation par les enzymes hépatiques constituent des voies d'élimination principales du daratumumab intact du fait qu'il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 κ. Ainsi, il n'est pas attendu qu'une variation des enzymes métabolisant les médicaments affecte l'élimination du daratumumab. En raison de l'affinité élevée à un épitope unique sur le CD38, il n'est pas attendu que daratumumab altère les enzymes métabolisant les médicaments.

Les évaluations pharmacocinétiques cliniques du daratumumab en association avec le lénalidomide, le pomalidomide, le thalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre daratumumab et ces médicaments qui sont de petites molécules.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Daratumumab se lie aux CD38 sur les globules rouges et interfère avec les examens de compatibilité, incluant la recherche des anticorps et l'épreuve de compatibilité directe (voir rubrique 4.4). Les méthodes permettant d'atténuer l'interférence du daratumumab incluent le traitement des panels de globules rouges par du dithiothréitol (DTT) afin d'empêcher la liaison du daratumumab aux globules rouges, ou toute autre méthode validée localement. Le système Kell étant également sensible au traitement par le DTT, des concentrés de globules rouges Kell négatifs doivent être utilisés après avoir exclu la présence d'allo-anticorps ou les avoir identifiés en utilisant un panel de globules rouges traité par le DTT. Alternativement, le phénotypage ou le génotypage peut être également envisagé (voir rubrique 4.4).

Interférence avec l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation

Daratumumab peut être détecté sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'immunofixation (IFE) utilisées pour contrôler l'immunoglobuline monoclonale du myélome (protéine M). Cela peut conduire à des résultats faussement positifs de l'EPS et de l'IFE chez les patients ayant un myélome de type IgG kappa, impactant l'évaluation initiale des réponses complètes selon les critères de l'«

International Myeloma Working Group » (IMWG). Chez les patients ayant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence avec daratumumab est suspectée, considérer le recours à une méthode validée de dosage d'IFE spécifique au daratumumab pour distinguer ce dernier de toute protéine M endogène présente dans le sérum du patient afin de faciliter la détermination d'une réponse complète.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par daratumumab.

Grossesse

Il n'existe pas ou une quantité limitée de données sur l'utilisation du daratumumab chez les femmes enceintes. Les études menées sur les animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité reproductive (voir section 5.3). DARZALEX n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le daratumumab est excrété dans le lait maternel humain.

Un risque pour les nouveaux-nés /nourrissons ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter / s'abstenir du traitement par DARZALEX. en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible pour déterminer les effets potentiels du daratumumab sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DARZALEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, une fatigue a été rapportée chez des patients recevant daratumumab et ceci doit être pris en compte en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents quel que soit le grade (≥ 20 % des patients) ont été les RLP, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la dyspnée, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, l'asthénie, la neuropathie périphérique, les infections, des voies respiratoires supérieures, les douleurs musculosquelettiques et la COVID-19. Les effets indésirables graves ont été le sepsis, la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, l'œdème pulmonaire, , la fièvre, la déshydratation, la diarrhée, la fibrillation auriculaire et la syncope.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 6 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant DARZALEX. Les données reflètent l'exposition à DARZALEX (16 mg/kg) chez 2066 patients atteints d'un myélome multiple dont 1910 patients ayant reçu DARZALEX en association avec des traitements standards

et 156 patients ayant reçu DARZALEX en monothérapie. Les effets indésirables après commercialisation sont également inclus.

Dans l'étude MMY3006, le nombre de cellules CD34+ collectées était numériquement plus faible dans le bras D-VTd que dans le bras VTd (médiane : D-VTd : 6,3 x $10^6$/kg ; VTd 8,9 x $10^6$/kg). Parmi les patients ayant terminé la mobilisation, davantage de patients dans le groupe D-VTd avaient reçu le plerixafor que de patients dans le bras VTd (D-VTd : 21,7 % ; VTd : 7,9 %). Les taux de prise de greffe et de reconstitution hématopoïétique étaient similaires chez les patients ayant reçu une greffe des bras D-VTd et VTd (D-VTd : 99,8 % ; VTd : 99,6 % ; tels que mesurés par le rétablissement des neutrophiles > 0,5 x $10^9$/l, des leucocytes > 1,0 x $10^9$/l et des plaquettes > 50 x $10^9$/l sans transfusion).

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à < 1/100), rare (≥1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (<1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 6 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg**

| **Classe de système d'organes** | **Effet indésirable** | **Fréquence** | **Fréquence (%)** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Tout grade** | **Grade 3-4** |
| **Infections et infestations** | Infection des voies respiratoires supérieures[a] | Très fréquent | 46 | 4 |
| | COVID-19[a,d] | | 23 | 6 |
| | Pneumonie[a] | | 19 | 11 |
| | Bronchite[a] | | 17 | 2 |
| | Infection des voies urinaires | Fréquent | 8 | 1 |
| | Sepsis[a] | | 4 | 4 |
| | Infection à Cytomégalovirus[a] | | 1 | < 1* |
| | Réactivation du virus de l'hépatite B[b] | Peu fréquent | - | - |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Neutropénie[a] | Très fréquent | 44 | 39 |
| | Thrombopénie[a] | | 31 | 19 |
| | Anémie[a] | | 27 | 12 |
| | Lymphopénie[a] | | 14 | 11 |
| | Leucopénie[a] | | 12 | 6 |
| **Affections du système immunitaire** | Hypogammaglobulinémie[a] | Fréquent | 3 | < 1* |
| | Réaction anaphylactique[b] | Rare | - | - |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | Perte d'appétit | Très fréquent | 12 | 1 |
| | Hypokaliémie[a] | | 10 | 3 |
| | Hyperglycémie | Fréquent | 7 | 3 |
| | Hypocalcémie | | 6 | 1 |
| | Déshydratation | | 3 | 1* |
| **Affections psychiatriques** | Insomnie | Très fréquent | 16 | 1* |
| **Affections du système nerveux** | Neuropathie périphérique[a] | Très fréquent | 35 | 4 |
| | Céphalées | | 12 | < 1* |
| | Paresthésie | | 11 | < 1 |
| | Sensation vertigineuse | | 10 | < 1* |
| | Syncope | Fréquent | 2 | 2* |
| **Affections cardiaques** | Fibrillation auriculaire | Fréquent | 4 | 1 |
| **Affections vasculaires** | Hypertension[a] | Très fréquent | 10 | 5 |
| | Hypotension[a] | Fréquent | 7 | 1* |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Toux[a] | Très fréquent | 25 | < 1* |
| | Dyspnée[a] | | 21 | 3 |
| | Œdème pulmonaire[a] | Fréquent | 1 | < 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Affections gastro-intestinales** | Constipation | Très fréquent | 33 | 1 |
| | Diarrhée | | 32 | 4 |
| | Nausées | | 26 | 2* |
| | Vomissements | | 16 | 1* |
| | Douleur abdominale[a] | | 16 | 1 |
| | Pancréatite[a] | Fréquent | 1 | 1 |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Rash | Très fréquent | 13 | 1* |
| | Prurit | Fréquent | 7 | < 1* |
| **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** | Douleur musculosquelettique[a,e] | Très fréquent | 37 | 4 |
| | Arthralgie | | 14 | 1 |
| | Spasmes musculaires | | 14 | < 1* |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Œdèmes périphériques[a] | Très fréquent | 27 | 1 |
| | Fatigue | | 26 | 4 |
| | Fièvre | | 23 | 2 |
| | Asthénie | | 21 | 2 |
| | Frissons | Fréquent | 9 | < 1* |
| **Investigations** | Perte de poids | Fréquent | 9 | 1* |
| **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** | Réaction liée à la perfusion[c] | Très fréquent | 40 | 4 |

* Aucun cas de grade 4

[a] Signale un regroupement de termes

[b] Effet indésirable après commercialisation

[c] La désignation « Réaction liée à la perfusion » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la perfusion ; voir ci-dessous.

[d] L'incidence est basée sur un sous-ensemble de patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude le ou après le 1er février 2020 (début de la pandémie de COVID-19) des études MMY3003, MMY3006, MMY3008 et MMY3013 et tous les patients traités par daratumumab issus des études MMY3014, MMY3019 et SMM3001 (N = 1177).

[e] Douleur musculosquelettique inclut : dorsalgie, douleur du flanc, douleur inguinale, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque et extrémités douloureuses.

Description d'une sélection d'effets indésirables

*Réactions liées à la perfusion (RLP)*
Au cours des études cliniques (en monothérapie et en association ; N = 2 066), la fréquence des RLP, tous grades confondus, a été de 37 % lors de la première (16 mg/kg, semaine 1) perfusion de DARZALEX, de 2 % lors de la perfusion de la semaine 2 et cumulativement de 6 % lors des perfusions suivantes. Moins de 1 % des patients ont présenté une RLP de grade 3/4 lors de la perfusion de la semaine 2 ou des suivantes.

Le délai médian d'apparition d'une réaction a été de 1,5 heure (intervalle : 0 à 72,8 heures). La fréquence des modifications de perfusion dues à des réactions a été de 36 %. La durée médiane des perfusions de 16 mg/kg, lors de la perfusion de la semaine 1, de la perfusion de la semaine 2 et des suivantes, a été respectivement de 7, 4 et 3 heures environ.
Les RLP sévères incluaient bronchospasmes, dyspnées, œdèmes laryngés, œdèmes pulmonaires, effets indésirables oculaires (y compris épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé), hypoxies et hypertensions. Les autres RLP incluaient des congestions nasales, toux, frissons, irritations de la gorge, vision trouble, vomissements et nausées (voir rubrique 4.4).

Lors de la reprise du traitement par DARZALEX après que l'administration ait été interrompue dans le cadre de l'autogreffe de cellules souches (étude MMY3006) pendant une durée médiane

de 3,75 mois (intervalle : 2,4 mois ; 6,9 mois), l'incidence des RLP était de 11 % lors de la première perfusion suivant cette autogreffe de cellules souches. Le débit de perfusion/volume de dilution utilisé lors de la reprise du traitement était celui utilisé pour la dernière perfusion de DARZALEX avant l'interruption à des fins d'autogreffe de cellules souches. Les RLP apparues lors de la reprise du traitement par DARZALEX suivant l'autogreffe de cellules souches étaient cohérentes en termes de symptômes et de gravité (de grade 3/4 : < 1 %) avec celles rapportées à la semaine 2 ou lors des perfusions suivantes dans les études antérieures.

Dans le cadre de l'étude MMY1001, les patients recevant un traitement par association à base de daratumumab (n = 97) ont reçu la première dose de 16 mg/kg de daratumumab à la semaine 1, répartie sur deux jours, c.-à-d. respectivement 8 mg/kg le jour 1 et 8 mg/kg le jour 2. L'incidence des RLP, tous grades confondus, était de 42 %, avec 36 % de patients développant des RLP le jour 1 de la semaine 1, 4 % le jour 2 de la semaine 1, et 8 % avec les perfusions suivantes. Le délai médian de survenue d'une réaction était de 1,8 heure (intervalle : 0,1 à 5,4 heures). L'incidence des interruptions de perfusion pour cause de réactions était de 30 %. Les durées médianes des perfusions étaient de 4,2 h pour le jour 1 de la semaine 1, de 4,2 h pour le jour 2 de la semaine 1 et de 3,4 heures pour les perfusions suivantes.

*Infections*
Chez les patients traités par DARZALEX en association, des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées comme suit :
études menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 21 %, Vd : 19 % ; DRd : 28 %, Rd : 23 % ; DPd : 28 %.
études menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP : 23 %, VMP : 15 %, DRd : 32 %, Rd : 23 % ; D-VTd : 22 %, VTd : 20 %.
La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) la plus fréquemment rapportée dans les différentes études. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, les interruptions de traitement dues à des infections sont survenues chez 1 à 4 % des patients. Les infections ayant conduit au décès étaient principalement dues à des pneumonies et des sepsis.
Chez les patients recevant DARZALEX en association, les infections ayant conduit au décès (grade 5) ont été rapportées comme suit :
Etudes menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 1 %, Vd : 2 % ; DRd : 2 %, Rd : 1 % ; DPd : 2 %.
Etudes menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP : 1 %, VMP : 1 %, DRd : 2 %, Rd : 2 % ; D-VTd : 0 %, VTd : 0 %.
Abréviations : D = daratumumab ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; Pd = pomalidomide-dexaméthasone ; VMP = bortézomib-melphalan-prednisone ; VTd = bortézomib-thalidomide-dexaméthasone.

*Hémolyse*
Il existe un risque théorique d'hémolyse. Une surveillance continue de ce signal de sécurité sera effectuée dans les études cliniques et avec les données de sécurité post-commercialisation.

Autres populations particulières

Dans l'étude de phase III MMY3007, qui comparait le traitement D-VMP au traitement VMP chez les patients atteint de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches, l'analyse de sécurité du sous-groupe de patients avec un score de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=89, VMP : n=84) était cohérente avec l'ensemble de la population de l'étude (voir rubrique 5.1).

*Sujets âgés*
Parmi les 2 459 patients ayant reçu DARZALEX à la dose recommandée, 38 % avait entre 65 et 75 ans, et 15 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence au niveau de l'efficacité n'a été observée en lien avec l'âge. L'incidence des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes. Parmi les patients atteints d'un myélome en rechute/réfractaire (n=1213), l'effet indésirable grave majoritaire qui apparaissait le plus fréquemment chez les patients âgés (≥ 65 ans) étaient la pneumonie et le sepsis. Parmi les patients

atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (n=710), l'effet indésirable grave majoritaire qui apparaissait le plus fréquemment chez les patients (≥ 75 ans) était la pneumonie.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
**Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

### 4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Aucun cas de surdosage n'est survenu dans les études cliniques. Des doses allant jusqu'à 24 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans une étude clinique.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique connu pour un surdosage de daratumumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués, Code ATC : L01FC01.

Mécanisme d'action

Daratumumab est un anticorps monoclonal (AcM) humain de type IgG1κ qui se lie à la protéine CD38 exprimée en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple et, en quantité variable, à la surface d'autres types de cellules et de tissus. La protéine CD38 a de multiples fonctions, telles que l'adhésion médiée par des récepteurs, la signalisation et l'activité enzymatique.

Il a été montré que le daratumumab est un puissant inhibiteur de la croissance *in vivo* des cellules tumorales exprimant le CD38. D'après les études *in vitro*, le daratumumab pourrait utiliser de multiples fonctions effectrices conduisant à la mort de la cellule tumorale par médiation immunitaire. Ces études suggèrent que le daratumumab peut induire la lyse des cellules tumorales par le biais d'une cytotoxicité dépendante du complément, d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et d'une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps au sein des tumeurs malignes exprimant le CD38. Un sous-ensemble de cellules myéloïdes suppressives (CD38+MDSC), de lymphocytes T régulateurs (CD38+$T_{regs}$) et de lymphocytes B régulateurs (CD38+$B_{regs}$) est réduit par la lyse cellulaire induite par daratumumab. Les lymphocytes T (CD3+, CD4+ et CD8+) sont également connus pour

exprimer le CD38, en fonction de leur stade de développement et de leur niveau d'activation. Des augmentations significatives de la numération absolue des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et du pourcentage de lymphocytes ont été observées avec le traitement par le daratumumab dans le sang périphérique total et la moelle osseuse. De plus, le séquençage ADN des récepteurs des lymphocytes T a confirmé que la clonalité des lymphocytes T augmentait avec le traitement par le daratumumab, indiquant des effets immunomodulateurs qui pourraient contribuer à la réponse clinique.

Daratumumab induit l'apoptose *in vitro* par le mécanisme de « cross-linking » médié par le fragment Fc. De plus, daratumumab module l'activité enzymatique du CD38, en inhibant l'activité enzymatique de la cyclase et en stimulant l'activité de l'hydrolase. La pertinence de ces effets observés *in vitro* dans la pratique clinique et leurs implications vis-à-vis de la croissance tumorale ne sont pas clairement connues.

Effets pharmacodynamiques

*Numération des cellules NK (Natural Killer) et des lymphocytes T*
Les cellules NK sont connues pour exprimer des taux élevés de CD38 et sont sensibles à la lyse cellulaire induite par daratumumab. Des diminutions de la numération absolue et du pourcentage des cellules NK totales (CD16+ CD56+) et des cellules NK activées (CD16+ $CD56^{dim}$) dans le sang périphérique total et la moelle osseuse ont été observées lors du traitement par daratumumab. Cependant, aucune association n'a été mise en évidence entre les taux initiaux de cellules NK et la réponse clinique.

Immunogénicité

Chez les patients traités par le daratumumab sous forme intraveineuse dans les études cliniques, moins de 1% des patients ont développé des anticorps anti-daratumumab apparus sous traitement.

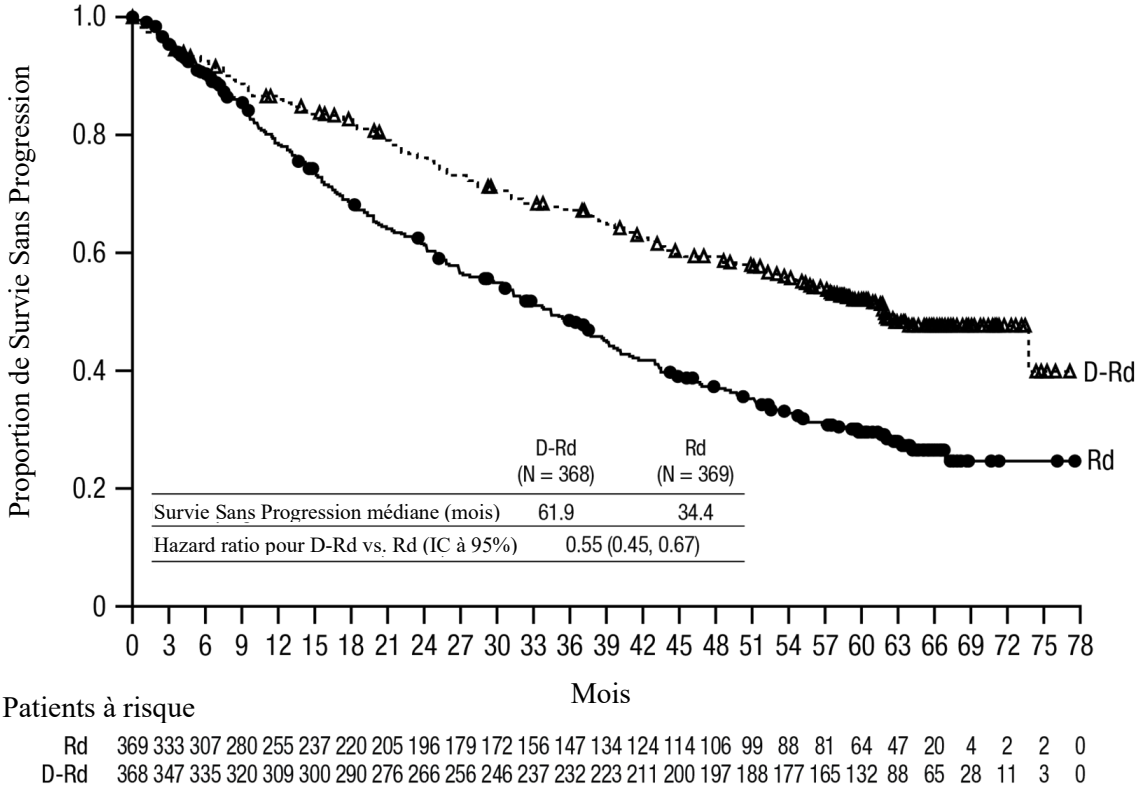
Efficacité et sécurité cliniques

*Myélome multiple nouvellement diagnostiqué*
Traitement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches :
L'étude MMY3008, une étude de phase III en ouvert, randomisée, contrôlée versus comparateur actif, a évalué le traitement par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (DRd) par rapport au traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Le lénalidomide (à 25 mg une fois par jour, par voie orale, de J1 à J21 au cours des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) a été administré avec une faible dose de dexaméthasone de 40 mg/semaine par voie orale ou par voie intraveineuse (ou une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans ou présentant un indice de masse corporelle [IMC] < 18,5). Les jours de la perfusion de DARZALEX, la dose de dexaméthasone a été administrée en prémédication. Les ajustements posologiques du lénalidomide et de la dexaméthasone ont été réalisés selon les informations des Résumés des Caractéristiques du Produit. Dans les deux bras, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 737 patients ont été randomisés, dont 368 dans le bras DRd et 369 dans le bras Rd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 73 ans (intervalle : 45 à 90 ans) et 44 % étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (92 %) et était des hommes (52 %) ; 34 % des patients avaient un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 49,5 % avaient un score ECOG de 1, et 17 % avaient un score ECOG ≥ 2. Vingt-sept pour cent des patients avaient une maladie de stade ISS (International Staging System) I, 43 % de stade ISS II, 29 % de stade ISS III. L'efficacité a été évaluée par la survie sans progression (SSP) d'après les critères IMWG (International Myeloma Working Group) et par la survie globale (SG).

Avec un suivi médian de 28 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3008 a montré une amélioration dans le bras DRd en comparaison au bras Rd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras DRd et a été de 31,9 mois dans le bras Rd (hazard ratio [HR] = 0,56 ; IC à 95 % : 0,43 - 0,73 ; p < 0,0001), représentant 44 % de diminution du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DRd. Les résultats d'une analyse de la SSP après un suivi médian de 64 mois continuent de montrer une amélioration de la SSP pour les patients du bras DRd en comparaison avec le bras Rd. La SSP médiane était de 61,9 mois dans le bras DRd et de 34,4 mois dans le bras Rd (HR = 0,55 ; IC à 95% : 0,45 - 0,67).

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3008**

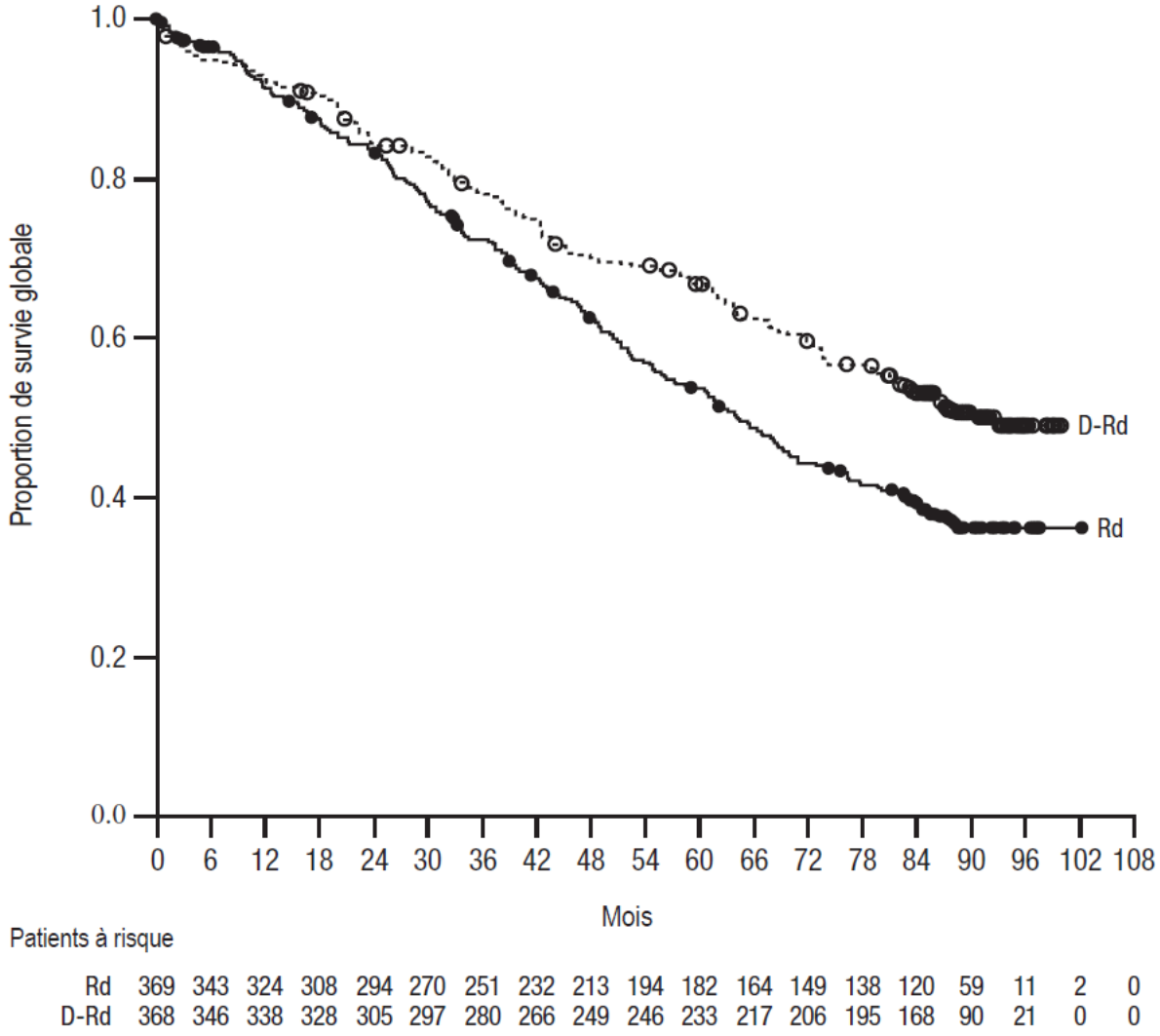



Patients à risque

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rd | 369 | 333 | 307 | 280 | 255 | 237 | 220 | 205 | 196 | 179 | 172 | 156 | 147 | 134 | 124 | 114 | 106 | 99 | 88 | 81 | 64 | 47 | 20 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| D-Rd | 368 | 347 | 335 | 320 | 309 | 300 | 290 | 276 | 266 | 256 | 246 | 237 | 232 | 223 | 211 | 200 | 197 | 188 | 177 | 165 | 132 | 88 | 65 | 28 | 11 | 3 | 0 |

Avec un suivi médian de 56 mois, le bras DRd a montré un avantage de SG par rapport au bras Rd (HR = 0,68 ; IC à 95% : 0,53 - 0,86 ; p = 0,0013). Les résultats d'une analyse de la SG mise à jour après un suivi médian de 89 mois continuent de montrer une amélioration de la SG pour les patients du bras DRd en comparaison au bras Rd. La SG médiane était de 90,3 mois dans le bras DRd et de 64,1 mois dans le bras Rd (HR = 0,67 ; IC à 95% : 0,55 - 0,82).

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude MMY3008**




Les autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3008 sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

**Tableau 7 : Autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3008[a]**

| | **DRd (n = 368)** | **Rd (n = 369)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)[a] | 342 (92,9 %) | 300 (81,3 %) |
| Valeur de p[b] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 112 (30,4 %) | 46 (12,5 %) |
| Réponse complète (RC) | 63 (17,1 %) | 46 (12,5 %) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 117 (31,8 %) | 104 (28,2 %) |
| Réponse partielle (RP) | 50 (13,6 %) | 104 (28,2 %) |
| RC ou mieux (RCs + RC) | 175 (47,6 %) | 92 (24,9 %) |
| Valeur de p[b] | <0,0001 | |
| TBRP ou mieux (RCs + RC + TBRP) | 292 (79,3 %) | 196 (53,1 %) |
| Valeur de p[b] | < 0,0001 | |
| Taux de patients avec MRD négative[a,c] n (%) | 89 (24,2 %) | 27 (7,3 %) |
| IC à 95 % (%) | (19,9 % - 28,9 %) | (4,9 % - 10,5 %) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[d] | 4,04 (2,55 - 6,39) | |
| Valeur de p[e] | <0,0001 | |

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance.

[a] Basé sur la population en intention de traiter.

[b] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Basé sur le seuil de $10^{-5}$.

[d] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés. Un Odds ratio >1 indique un avantage en faveur du traitement par DRd.

[e] Valeur de p issue du test exact de Fisher.

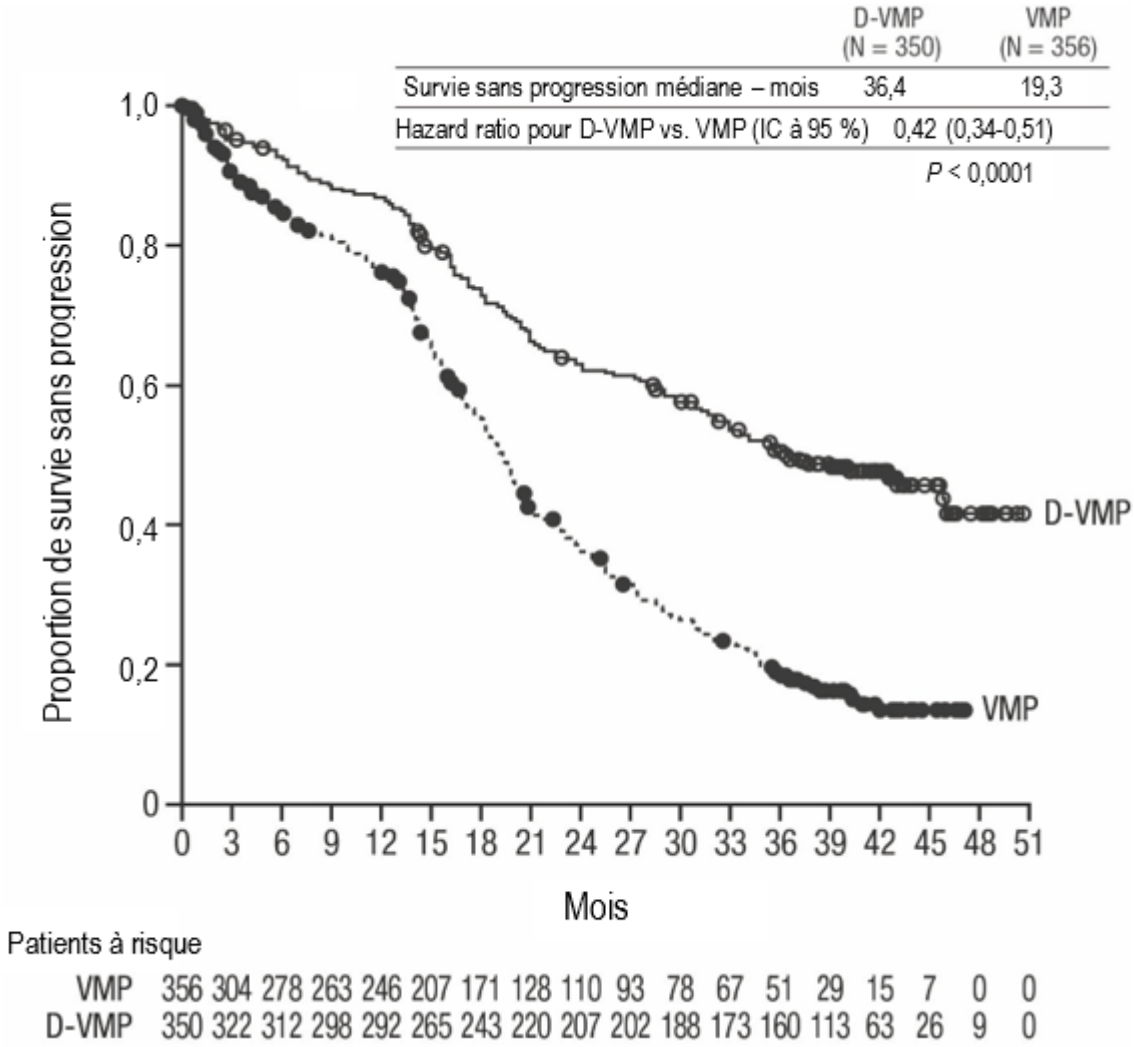
Chez les répondeurs, le délai médian de réponse était de 1,05 mois (intervalle : 0,2 à 12,1 mois) dans le groupe DRd et de 1,05 mois (intervalle : 0,3 à 15,3 mois) dans le groupe Rd. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe DRd et était de 34,7 mois (IC à 95 % :30,8 - non évaluable) dans le groupe Rd.

*Traitement en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (VMP) pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches :*
L'étude MMY3007, étude de phase III, randomisée, en ouvert, contrôlée versus comparateur actif, a évalué le traitement par DARZALEX 16 mg/kg en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP), par rapport au traitement par VMP chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle, deux fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pendant le premier cycle de 6 semaines (cycle 1 ; 8 doses), puis une fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pour les 8 cycles de 6 semaines suivants (cycles 2-9 ; 4 doses par cycle). Le melphalan à la dose de 9 mg/m$^2$ et la prednisone à la dose de 60 mg/m$^2$, ont été administrés par voie orale aux jours 1 à 4 des 9 cycles de 6 semaines (cycles 1-9). Le traitement par DARZALEX a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Au total, 706 patients ont été randomisés : 350 dans le bras D-VMP et 356 dans le bras VMP. Les caractéristiques initiales des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 71 ans (intervalle : 40-93), dont 30 % des patients âgés de ≥ 75 ans. La majorité était de type caucasien (85 %) et était des femmes (54 %), 25 % avaient un score de performance ECOG de 0, 50 % avaient un score ECOG de 1, et 25 % avaient un score ECOG de 2. Les patients avaient un myélome à IgG/IgA/chaînes légères dans 64 %/22 %/10 % des cas, 19 % avaient une maladie de stade ISS I, 42 % de stade ISS II, 38 % de stade ISS III, et 84 % avaient un risque cytogénétique standard. L'efficacité a été évaluée par la SSP d'après les critères IMWG et la survie globale (SG).

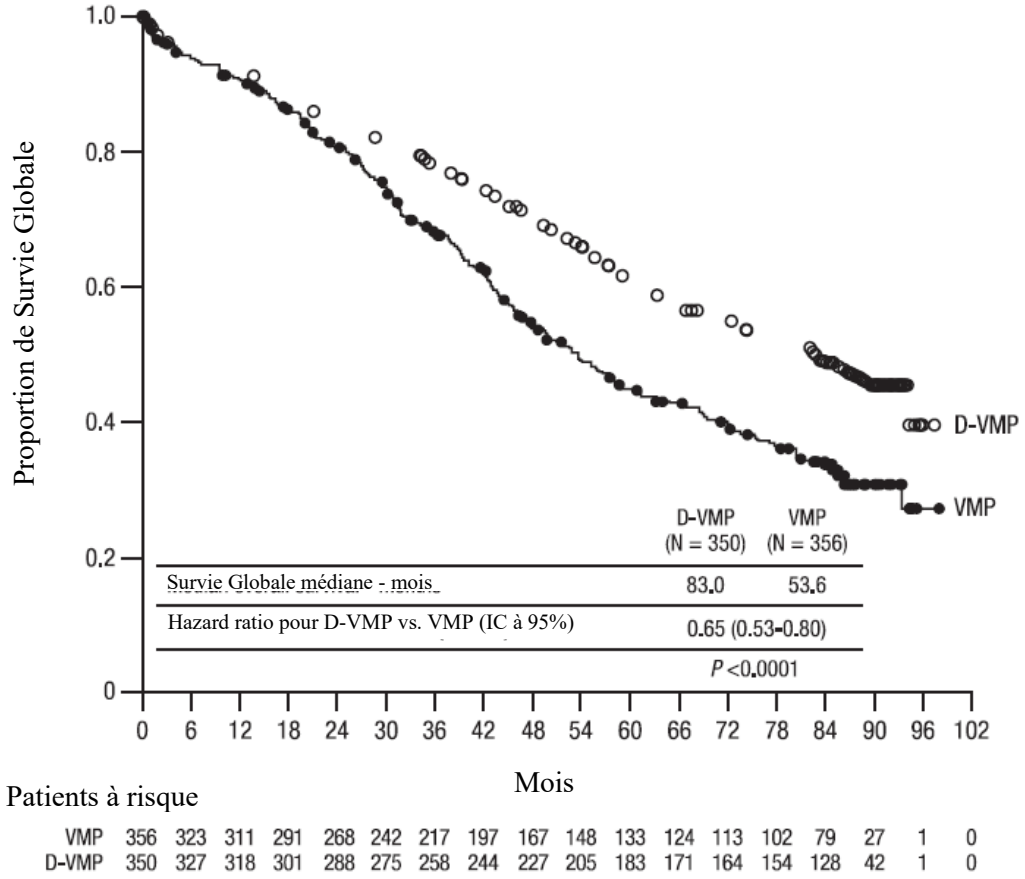
Avec un suivi médian de 16,5 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3007 a montré une amélioration dans le bras D-VMP par rapport au bras VMP ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras D-VMP et était de 18,1 mois dans le bras VMP (HR = 0,5 ; IC à 95 % : 0,38 - 0,65 ; p<0,0001). Les résultats d'une analyse de la SSP actualisée réalisée après un suivi médian de 40 mois ont continué à montrer une amélioration de la SSP pour les patients du bras D-VMP en comparaison avec le bras VMP. La SSP médiane était de 36,4 mois dans le bras D-VMP et de 19,3 mois dans le bras VMP (HR = 0,42 ; IC à 95 % : 0,34 - 0,51 ; p< 0,0001), ce qui représente une diminution de 58 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par D-VMP.

**Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3007**




Après un suivi médian de 40 mois, D-VMP a montré un avantage de SG par rapport au bras VMP (HR = 0,60 ; IC à 95 % : 0,46 - 0,80; p = 0,0003), ce qui représente une réduction de 40 % du risque de décès chez les patients traités dans le bras D-VMP. Après un suivi médian de 87 mois, la SG médiane était de 83 mois (IC à 95% : 72,5--NA) dans le bras D-VMP et de 53,6 mois (IC à 95% : 46,3 – 60,9) dans le bras VMP.

**Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude MMY3007**




Les autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3007 sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous.

**Tableau 8 : Autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3007[a]**

| | **D-VMP (n = 350)** | **VMP (n = 356)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) [n (%)] | 318 (90,9) | 263 (73,9) |
| Valeur de p[b] | < 0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) [n(%)] | 63 (18,0) | 25 (7,0) |
| Réponse complète (RC) [n (%)] | 86 (24,6) | 62 (17,4) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) [n(%)] | 100 (28,6) | 90 (25,3) |
| Réponse partielle (RP) [n(%)] | 69 (19,7) | 86 (24,2) |
| Taux de patients avec MRD négative (IC à 95 %)[c] (%) | 22,3 (18,0 - 27,0) | 6,2 (3,9 - 9,2) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[d] | 4,36 (2,64 - 7,21) | |
| Valeur de p[e] | < 0,0001 | |

D-VMP = daratumumab-bortézomib-melphalan-prednisone ; VMP = bortézomib-melphalan-prednisone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance

[a] Basé sur la population en intention de traiter

[b] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Basé sur le seuil de $10^{-5}$

[d] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés. Un Odds ratio >1 indique un avantage en faveur du traitement par D-VMP.

[e] Valeur de p issue du test exact de Fisher.

Chez les répondeurs, le délai médian de réponse était de 0,79 mois (intervalle : 0,4 à 15,5 mois) dans le groupe D-VMP et de 0,82 mois (intervalle : 0,7 à 12,6 mois) dans le groupe VMP. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe D-VMP et était de 21,3 mois (intervalle : 18,4, non estimable) dans le groupe VMP.

Une analyse en sous-groupes a été réalisée chez les patients âgés de 70 ans et plus, les patients âgés de 65 à 69 ans avec un score de performance ECOG de 2, et les patients âgés de moins de 65 ans avec des comorbidités significatives ou un statut de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=273, VMP : n=270). Les résultats d'efficacité dans ce dernier sous-groupe étaient cohérents avec l'ensemble de la population de l'étude. Dans ce sous-groupe, la médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe D-VMP et était de 17,9 mois dans le groupe VMP (HR = 0,56 ; IC 95% : 0,42 - 0,75 ; p< 0,0001). Le taux de réponse globale était de 90 % dans le groupe D-VMP et de 74 % dans le groupe VMP (taux de TBRP : 29 % dans le groupe D-VMP et 26 % dans le groupe VMP ; RC : 22% dans le groupe D-VMP et 18% dans le groupe VMP ; Taux de RCs : 20% dans le groupe D-VMP et 7% dans le groupe VMP). Les résultats de tolérance de ce sous-groupe étaient également cohérents avec l'ensemble de la population de l'étude. De plus, des analyses de tolérance du sous-groupe de patient présentant un score de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=89, VMP n=84), étaient aussi cohérentes avec l'ensemble de la population de l'étude.

*Traitement en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (VTd) pour les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches* :
L'étude MMY3006 est une étude de phase III, en deux parties, en ouvert, randomisée, contrôlée versus comparateur actif. La première partie a évalué le traitement d'induction et de consolidation par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (D-VTd) par rapport au traitement par bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. La phase de consolidation du traitement a commencé au minimum 30 jours après l'autogreffe de cellules souches, une fois le patient suffisamment rétabli et la prise de greffe complète. Dans la seconde partie de l'étude, les patients ayant obtenu au moins une réponse partielle (RP) au jour 100 après la greffe faisaient l'objet d'une seconde randomisation avec un ratio 1 :1 entre daratumumab en entretien et observation seule. Seuls les résultats de la première partie sont détaillés ici.

Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) lors de cycles répétés de 28 jours (4 semaines) de traitement avec quatre cycles d'induction (cycles 1-4) et deux cycles de consolidation (cycles 5 et 6) après une autogreffe de cellules souches suivant le cycle 4. Le thalidomide a été administré par voie orale à la dose de 100 mg par jour pendant les six cycles de traitement par bortézomib. La dexaméthasone (par voie orale ou intraveineuse) a été administrée à la dose de 40 mg aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des cycles 1 et 2, et à la dose de 40 mg aux jours 1-2 et de 20 mg aux jours d'administration suivants (jours 8, 9, 15 et 16) des cycles 3-4. La dexaméthasone 20 mg a été administrée aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 des cycles 5 et 6. Les jours de la perfusion de DARZALEX, la dose de dexaméthasone a été administrée par voie intraveineuse en prémédication. Les adaptations posologiques du bortézomib, du thalidomide et de la dexaméthasone ont été réalisés selon les RCP du fabricant.

Au total, 1085 patients ont été randomisés, dont 543 dans le bras D-VTd et 542 dans le bras VTd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 58 ans (intervalle : 22 à 65 ans). Tous les patients avaient ≤ 65 ans : 43 % appartenaient au groupe d'âge ≥60-65 ans, 41 % appartenaient au groupe d'âge ≥50-60 ans et 16 % avaient moins de 50 ans. La majorité des patients étaient des hommes (59 %) ; 48 % avaient un indice de performance ECOG de 0, 42 % avaient un indice de performance ECOG de 1 et 10 % avaient un indice de performance ECOG de 2. Quarante pour cent des patients avaient une maladie de stade ISS (International Staging System) I, 45 % de stade ISS II et 15 % de stade ISS III.

L'efficacité a été évaluée par le taux de réponse complète stringente (RCs) au jour 100 après la greffe et la SSP.

**Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3006[a]**

| | **D-VTd (n = 543)** | **VTd (n = 542)** | **Valeur de *P*[b]** |
|---|---|---|---|
| Évaluation de la réponse au jour 100 après la greffe | | | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 157 (28,9 %) | 110 (20,3 %) | 0,0010 |
| RC ou mieux (RCs + RC) | 211 (38,9 %) | 141 (26,0 %) | < 0,0001 |
| Très bonne réponse partielle ou mieux (RCs + RC + TBRP) | 453 (83,4 %) | 423 (78,0 %) | |
| n patients avec MRD négative[c, d] (%) | 346 (63,7 %) | 236 (43,5 %) | < 0,0001 |
| IC à 95 % (%) | (59,5 % - 67,8 %) | (39,3 % - 47,8 %) | |
| Odds ratio avec IC à 95 %[e] | 2,27 (1,78 ; 2,90) | | |
| n patients avec MRD négative et ayant atteint une RC ou mieux[c] (%) | 183 (33,7 %) | 108 (19,9 %) | < 0,0001 |
| IC à 95 % (%) | (29,7 % - 37,9 %) | (16,6 % - 23,5 %) | |
| Odds ratio avec IC à 95 %[e] | 2,06 (1,56 - 2,72) | | |

D-VTd = daratumumab-bortézomib-thalidomide-dexaméthasone ; VTd = bortézomib-thalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance

[a] Basé sur la population en intention de traiter

[b] Valeur de *P* issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

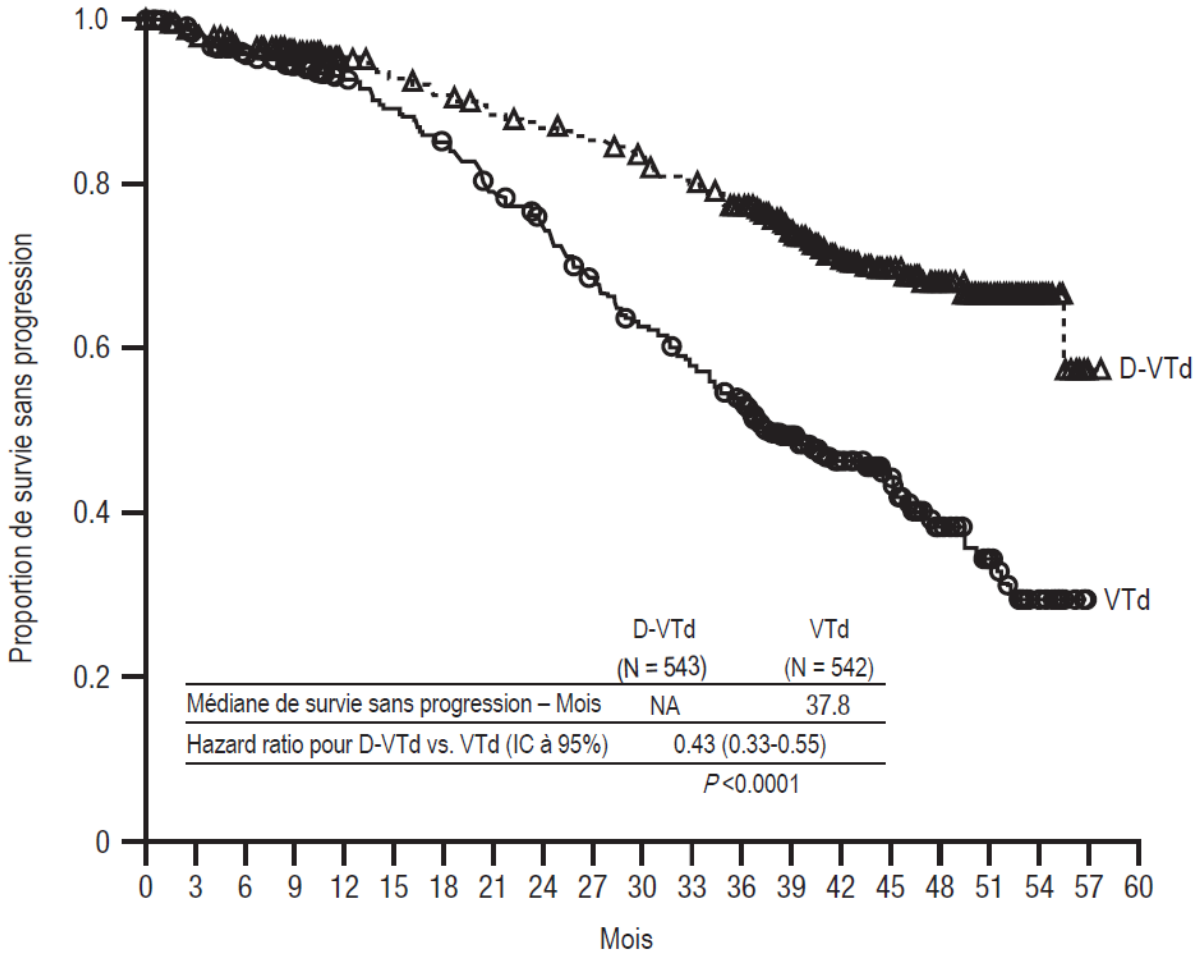
[c] Basé sur le seuil de $10^{-5}$

[d] Peu importe la réponse selon l'IMWG

[e] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés.

Avec un suivi médian de 18,8 mois, l'analyse primaire de la SSP en censurant les patients qui étaient randomisés pour daratumumab en entretien lors de la seconde randomisation montrent un HR = 0,50 ; IC à 95%: 0,34 - 0,75 ; p = 0,0005. Les résultats mis à jour de la PFS avec un suivi médian de 44,5 mois, en censurant les patients qui étaient randomisés pour daratumumab en entretien lors de la seconde randomisation, montrent un HR=0,43 ; IC à 95% : 0,33, 0,55 ; p<0,0001. La médiane de PFS n'était pas atteinte dans le bras D-VTd et était de 37,8 mois dans le bras VTd.

**Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3006**




*Myélome multiple en rechute/réfractaire*
Monothérapie :
L'efficacité et la sécurité cliniques de DARZALEX utilisé en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire dont le traitement antérieur incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ont été démontrées dans deux études en ouvert.

Dans l'étude MMY2002, 106 patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu 16 mg/kg de DARZALEX jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 63,5 ans (intervalle : 31 à 84 ans) ; 11 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus ; 49 % étaient de sexe masculin et 79 % étaient caucasiens. Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 lignes de traitement antérieures. Au total, 80 % des patients avaient reçu précédemment une autogreffe de cellules souches. Les traitements antérieurs incluaient le bortézomib (99 %), le lénalidomide (99 %), le pomalidomide (63 %) et le carfilzomib (50 %). À l'inclusion, 97 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue ; 95 % étaient réfractaires à la fois à un inhibiteur du protéasome (IP) et à un agent immunomodulateur (IMiD) ; 77 % étaient réfractaires aux agents alkylants ; 63 % étaient réfractaires au pomalidomide et 48 % étaient réfractaires au carfilzomib.

Les données d'efficacité issues de l'analyse intermédiaire programmée, basée sur l'évaluation d'un comité de revue indépendant, sont présentées dans le tableau 10 ci-dessous.

**Tableau 10 : Données d'efficacité de l'étude MMY2002 évaluées par le comité d'examen indépendant**

| Critère d'efficacité | DARZALEX 16 mg/kg N = 106 |
|---|---|
| Taux de réponse globale[1] (ORR : RCs + RC + TBRP + RP) [n (%)]<br>IC à 95 % (%) | 31 (29,2)<br>(20,8 à 38,9) |
| Réponse complète stringente (RCs) [n (%)] | 3 (2,8) |
| Réponse complète (RC) [n] | 0 |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) [n (%)] | 10 (9,4) |
| Réponse partielle (RP) [n (%)] | 18 (17,0) |
| Taux de bénéfice clinique (ORR + RM) [n (%)] | 36 (34,0) |
| Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)] | 7,4 (5,5 à NE) |
| Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)] | 1 (0,9 à 5,6) |

[1] Critère principal d'évaluation de l'efficacité (critères de l'International Myeloma Working Group)
IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; RM = réponse mineure

Le taux de réponse globale (ORR) de l'étude MMY2002 était similaire quel que soit le type de traitement antérieur reçu contre le myélome.
Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 14,7 mois, la SG médiane était de 17,5 mois (IC à 95 % : 13,7 – non évaluable).

Dans l'étude GEN501, 42 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu 16 mg/kg de DARZALEX jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 44 à 76 ans) ; 64 % étaient de sexe masculin et 76 % étaient caucasiens. Les patients de l'étude avaient reçu un nombre médian de 4 lignes de traitement antérieures. 74 % des patients avaient reçu précédemment une autogreffe de cellules souches. Les traitements antérieurs incluaient le bortézomib (100 %), le lénalidomide (95 %), le pomalidomide (36 %) et le carfilzomib (19 %). À l'inclusion, 76 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue ; 64 % étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD ; 60 % étaient réfractaires aux agents alkylants ; 36 % étaient réfractaires au pomalidomide et 17 % étaient réfractaires au carfilzomib.

L'analyse intermédiaire programmée a montré que le traitement par daratumumab à la dose de 16 mg/kg a conduit à une ORR de 36 %, avec 5 % de RC et 5 % de TBRP. Le délai médian de réponse a été de 1 mois (intervalle : 0,5 à 3,2). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,6 mois – non évaluable).

Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 15,2 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 19,9 mois – non évaluable), 74 % des sujets étant toujours en vie.

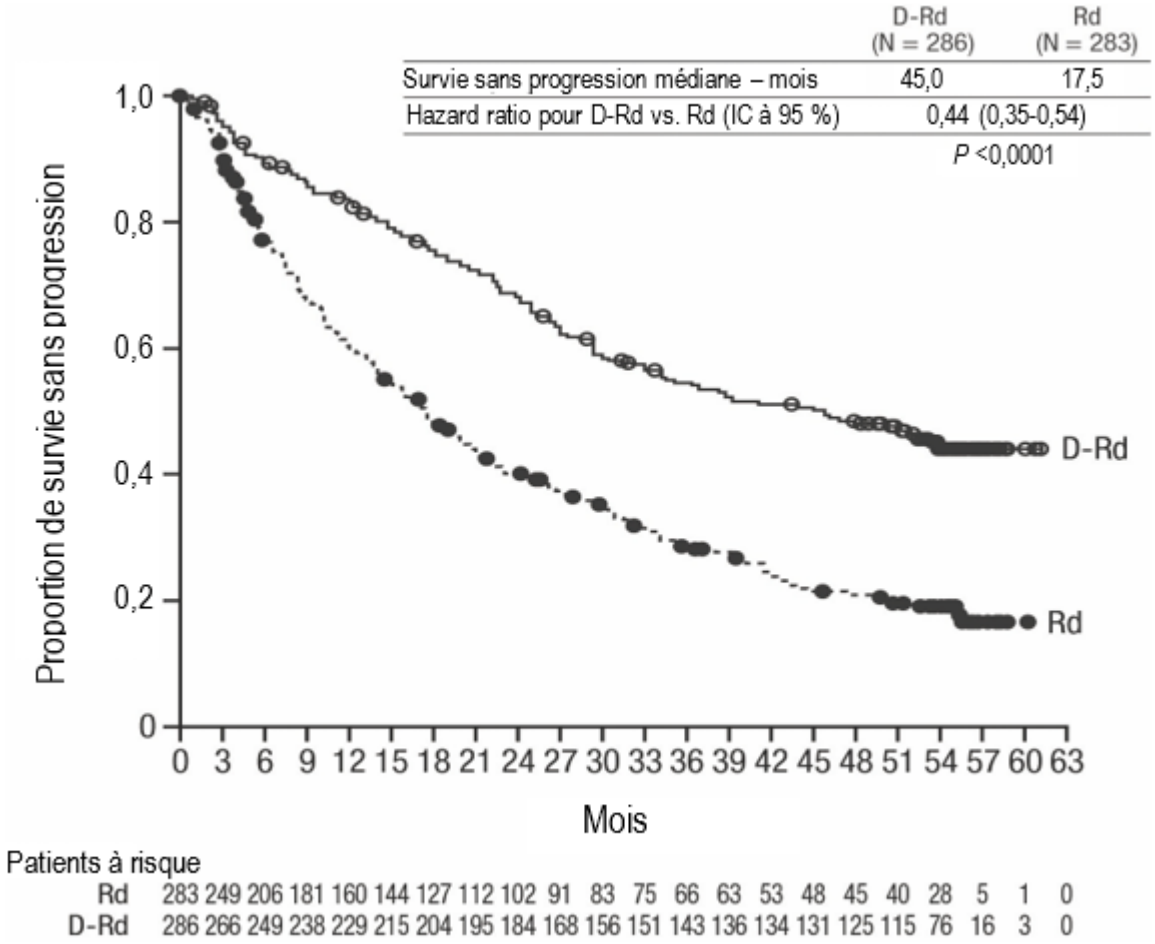
*Traitement en association avec le lénalidomide*
L'étude MMY3003, un essai de phase III en ouvert, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, a évalué le traitement par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg associé au lénalidomide et à la dexaméthasone à faible dose (DRd) en comparaison au traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Le lénalidomide (à 25 mg une fois par jour, par voie orale, de J1 à J21 au cours des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) a été administré en association avec une faible dose de dexaméthasone de 40 mg/semaine (ou une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans ou présentant un IMC < 18,5). Le jour de la perfusion de DARZALEX, 20 mg de dexaméthasone ont été administrés en prémédication et le reste de la dose a été administré le lendemain de la perfusion. Dans les deux groupes, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 569 patients ont été randomisés, dont 286 dans le groupe DRd et 283 dans le groupe Rd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe DARZALEX et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 65 ans (intervalle : 34 à 89 ans) et 11 % étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients (86 %) avaient reçu

précédemment un IP ; 55 % des patients avaient reçu précédemment un IMiD, dont 18 % ayant reçu précédemment du lénalidomide, et 44 % des patients avaient reçu précédemment à la fois un IP et un IMiD. À l'inclusion, 27 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 18 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IP uniquement et 21 % étaient réfractaires au bortézomib. Les patients réfractaires au lénalidomide n'ont pas été inclus dans l'étude.

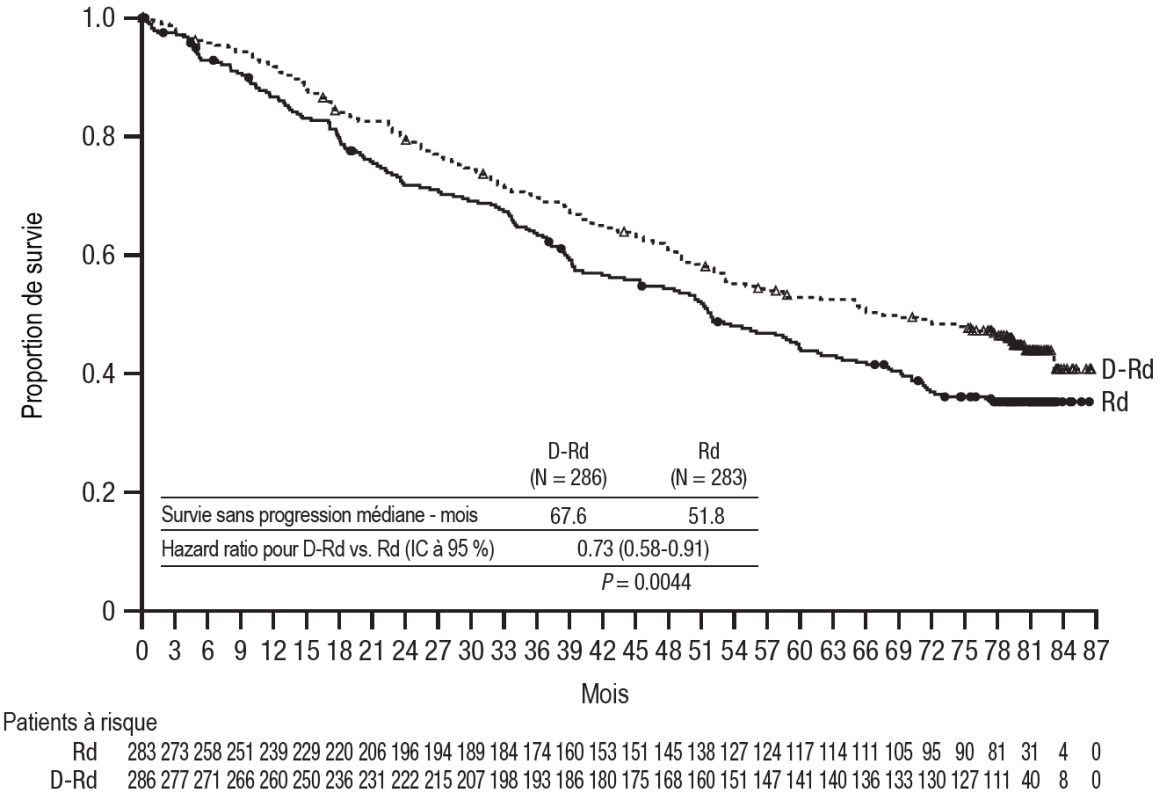
Avec un suivi médian de 13,5 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l''étude MMY3003 a démontré une amélioration dans le groupe DRd en comparaison au groupe Rd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DRd et a été de 18,4 mois dans le groupe Rd (HR = 0,37 ; IC à 95 % : 0,27 - 0,52 ; p<0,0001). Les résultats d'une analyse de la SSP actualisée réalisée après un suivi médian de 55 mois ont continué à montrer une amélioration de la SSP pour les patients du bras DRd en comparaison avec le bras Rd. La SSP médiane était de 45,0 mois dans le bras DRd et de 17,5 mois dans le bras Rd (HR = 0,44 ; IC à 95 % : 0,35 - 0,54 ; p< 0,0001), ce qui représente une diminution de 56 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DRd (voir la figure 6).

**Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3003**




Après un suivi médian de 80 mois, le groupe DRd a montré un avantage en termes de survie globale par rapport au groupe Rd (HR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,91 ; p = 0,0044). La SG médiane était de 67,6 mois dans le groupe DRd et de 51,8 mois dans le groupe Rd.

**Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude MMY3003**




Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003 sont présentées dans le tableau 11 ci-dessous.

**Tableau 11 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003**

| **Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable** | **DRd (n = 281)** | **Rd (n = 276)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%) | 261 (92,9) | 211 (76,4) |
| Valeur de p[a] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 51 (18,1) | 20 (7,2) |
| Réponse complète (RC) | 70 (24,9) | 33 (12,0) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 92 (32,7) | 69 (25,0) |
| Réponse partielle (RP) | 48 (17,1) | 89 (32,2) |
| Délai médian d'obtention de la réponse [mois (IC à 95 %)] | 1,0 (1,0 à 1,1) | 1,3 (1,1 à 1,9) |
| Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)] | NE (NE à NE) | 17,4 (17,4 à NE) |
| Taux de patients avec MRD négative (IC à 95 %)[b] (%) | 21,0 (16,4 à 26,2) | 2,8 (1,2 à 5,5) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[c] | 9,31 (4,31 à 20,09) | |
| Valeur de p[d] | <0,0001 | |

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

[a] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran-Mantel-Haenszel.

[b] Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de $10^{-5}$

[c] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DRd.

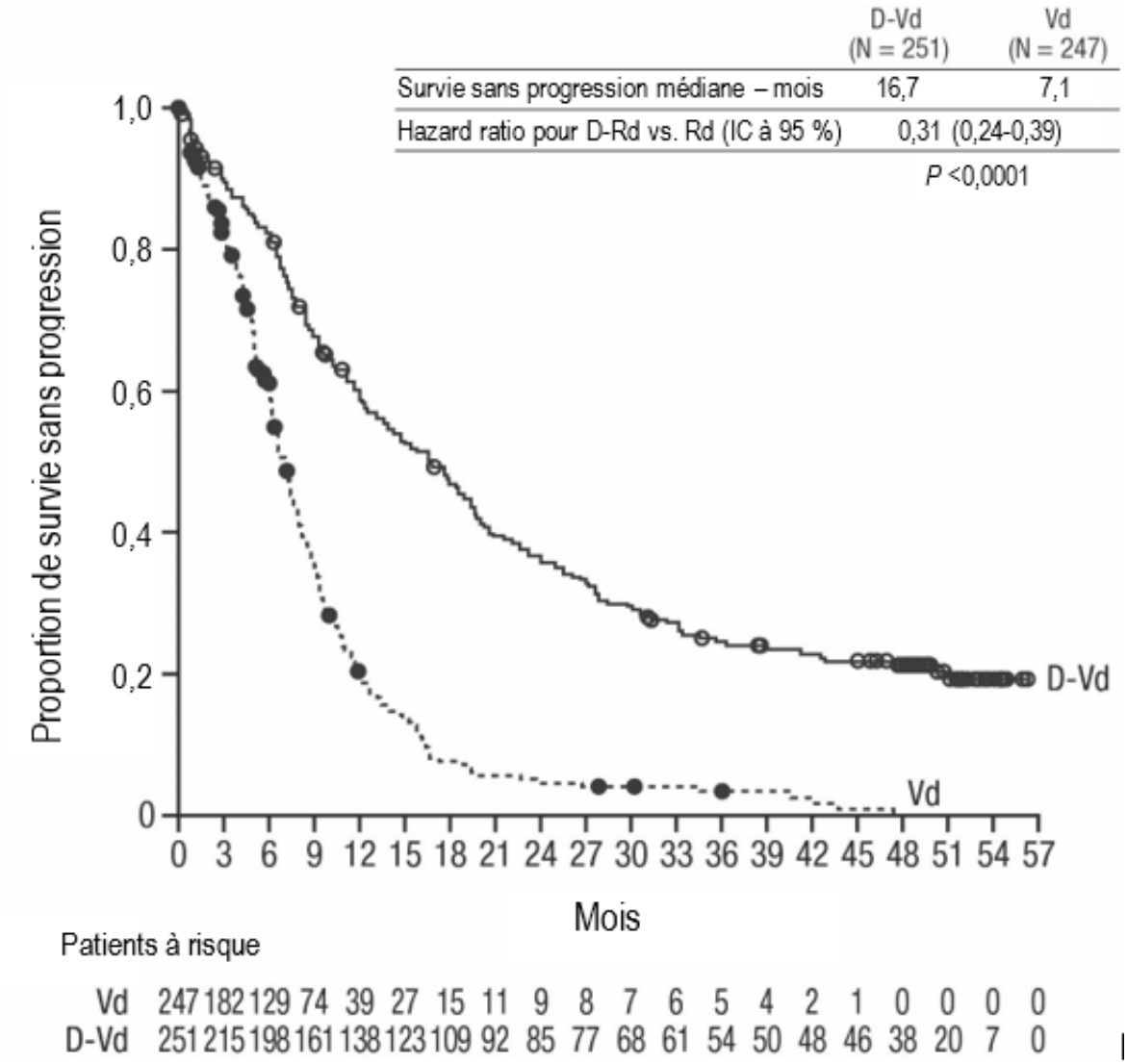
[d] La valeur de p est issue d'un test exact de Fisher.

*Traitement en association avec le bortézomib :*
L'étude MMY3004, une étude de phase III en ouvert, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, a évalué le traitement par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg associé au bortézomib et à la dexaméthasone (DVd) en comparaison au traitement par le bortézomib et la dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant les deux premières semaines (jours 1, 4, 8 et 11) des cycles de traitement répétés de 21 jours (3 semaines), pour un total de 8 cycles. La dexaméthasone a été administrée par voie orale à la dose de 20 mg aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chacun des 8 cycles de traitement par le bortézomib (80 mg/semaine sur deux des trois semaines du cycle de traitement par le bortézomib) ou à une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans et ceux présentant un IMC < 18,5, un diabète mal contrôlé ou des antécédents d'intolérance aux corticoïdes. Le jour de la perfusion de DARZALEX, 20 mg de dexaméthasone ont été administrés à titre de prémédication. Le traitement par DARZALEX a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 498 patients ont été randomisés, dont 251 dans le groupe DVd et 247 dans le groupe Vd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe DARZALEX et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 30 à 88 ans) et 12 % étaient âgés de ≥ 75 ans. Au total, 69 % des patients avaient reçu précédemment un IP (66 % avaient reçu du bortézomib) et 76 % des patients avaient reçu un IMiD (42 % avaient reçu du lénalidomide). À l'inclusion, 32 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 33 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IMiD uniquement et 28 % étaient réfractaires au lénalidomide. Les patients réfractaires au bortézomib n'ont pas été inclus dans l'étude.

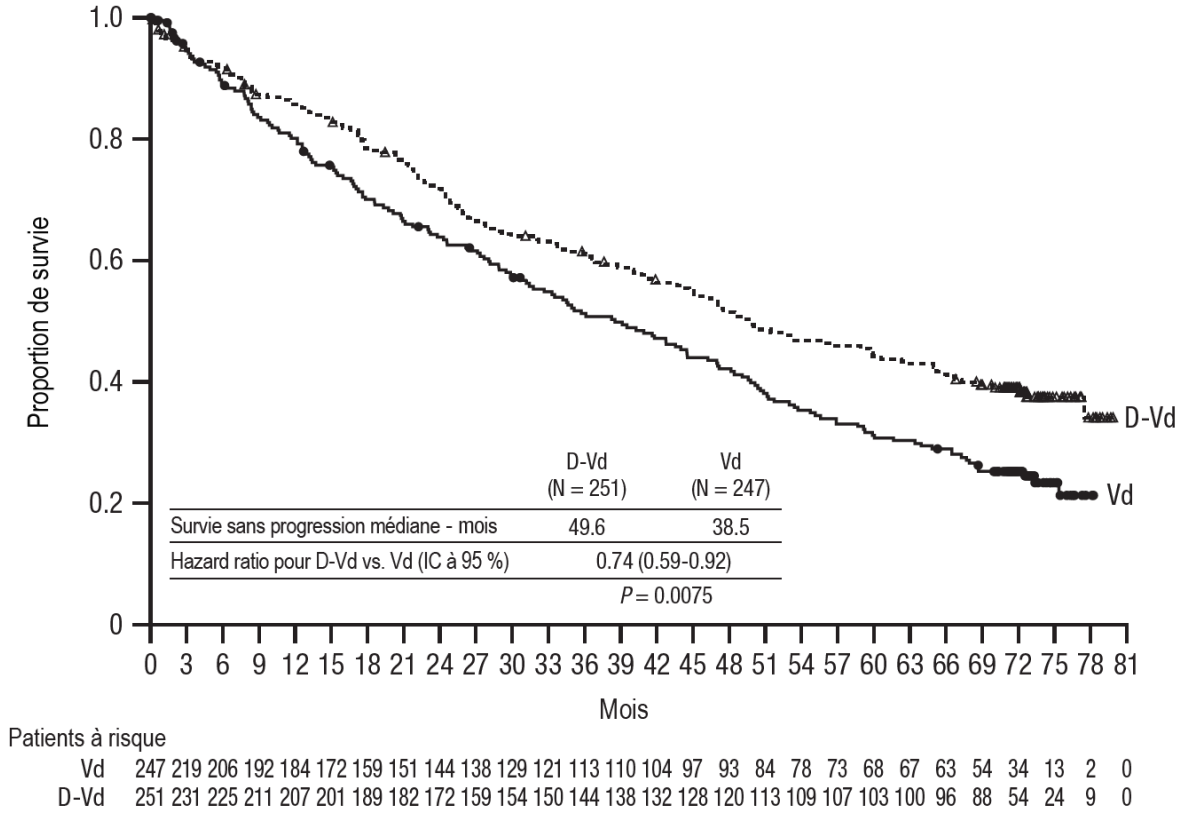
Avec un suivi médian de 7,4 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3004 a démontré une amélioration de la survie sans progression dans le groupe DVd en comparaison au groupe Vd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DVd et a été de 7,2 mois dans le groupe Vd (hazard ratio [HR] = 0,39 ; IC à 95 % : 0,28 - 0,53 ; p<0,0001). Les résultats d'une analyse de la SSP actualisée réalisée après un suivi médian de 50 mois ont continué à montrer une amélioration de la SSP chez les patients du bras DVd en comparaison avec le bras Vd. La médiane de SSP était de 16,7 mois dans le bras DVd et de 7,1 mois dans le bras Vd (HR [IC à 95 %] : 0,31 [0,24 ; 0,39] ; p < 0,0001), ce qui représente une diminution de 69 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DVd par rapport aux patients traités par Vd (voir la figure 8).

**Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3004**




Après un suivi médian de 73 mois, le groupe DVd a montré un avantage en termes de survie globale par rapport au groupe Vd (HR = 0,74 ; IC à 95 % : 0,59 à 0,92 ; p = 0,0075). La SG médiane était de 49,6 mois dans le groupe DVd et de 38,5 mois dans le groupe Vd.

**Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude MMY3004**




Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004 sont présentées dans le tableau 12 ci-dessous.

**Tableau 12 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004**

| **Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable** | **DVd (n = 240)** | **Vd (n = 234)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%) | 199 (82,9) | 148 (63,2) |
| Valeur de p[a] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 11 (4,6) | 5 (2,1) |
| Réponse complète (RC) | 35 (14,6) | 16 (6,8) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 96 (40,0) | 47 (20,1) |
| Réponse partielle (RP) | 57 (23,8) | 80 (34,2) |
| Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)] | 0,9 (0,8 à 1,4) | 1,6 (1,5 à 2,1) |
| Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)] | NE (11,5 à NE) | 7,9 (6,7 à 11,3) |
| Taux de patients avec MRD négative (IC à 95 %)[b] | 8,8 % (5,6 % à 13,0 %) | 1,2 % (0,3 % à 3,5 %) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[c] | 9,04 (2,53 à 32,21) | |
| Valeur de p[d] | 0,0001 | |

DVd = daratumumab-bortézomib-dexaméthasone ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

[a] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran-Mantel-Haenszel.

[b] Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de $10^{-5}$

[c] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour le Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DVd.

[d] La valeur de p est issue d'un test exact de Fisher.

Électrophysiologie cardiaque

Daratumumab, étant une grande protéine, a une faible probabilité d'interagir directement avec les canaux ioniques. L'effet du daratumumab sur l'intervalle QTc a été évalué après la perfusion de daratumumab (4 à 24 mg/kg) dans une étude en ouvert (GEN501) conduite chez 83 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire. Les analyses des modèles PK/PD linéaires mixtes n'ont indiqué aucune augmentation majeure dans l'intervalle QTcF moyen (c.-à-d. supérieure à 20 ms) à la $C_{max}$ de daratumumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec DARZALEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) du daratumumab après administration par voie intraveineuse en monothérapie ont été évaluées chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, à des doses allant de 0,1 mg/kg à 24 mg/kg.

Dans les cohortes traitées par 1 à 24 mg/kg, le pic de concentration sérique ($C_{max}$) après la première dose a augmenté dans une proportion proche de la dose et le volume de distribution était cohérent avec la distribution initiale dans le compartiment plasmatique. Après la dernière perfusion hebdomadaire, la $C_{max}$ a augmenté de façon plus que proportionnelle à la dose, ce qui est cohérent avec une élimination du médicament médiée par la cible. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle à la dose et la clairance (Cl) a diminué avec l'augmentation de la dose. Ces observations suggèrent que le récepteur CD38 peut être saturé à des doses élevées, après quoi l'impact sur la clairance médiée par la cible est minimisé et la clairance du daratumumab est proche de la clairance linéaire de l'IgG1 endogène. La clairance a également diminué après l'administration de doses multiples, ce qui peut être dû à la diminution de la masse tumorale.

La demi-vie terminale croît avec l'augmentation et la répétition des administrations. Après la première dose de 16 mg/kg, la moyenne (écart-type [σ]) de la demi-vie terminale estimée du daratumumab a été de 9 (4,3) jours. La demi-vie terminale estimée du daratumumab a augmenté après la dernière dose de 16 mg/kg, mais les données sont insuffisantes pour une estimation fiable. D'après l'analyse PK de population, la demi-vie moyenne (σ) associée à une élimination linéaire non spécifique a été approximativement de 18 (9) jours ; il s'agit là de la demi-vie terminale qui peut être attendue après saturation complète de la clairance médiée par la cible et après répétition des administrations du daratumumab.

Après la fin de la période d'administration hebdomadaire selon le calendrier recommandé en monothérapie à la dose de 16 mg/kg, la valeur moyenne (σ) de la $C_{max}$ sérique a été de 915 (410,3) microgrammes/mL, soit une valeur environ 2,9 fois plus élevée qu'après la première perfusion. Après la fin de la période d'administration hebdomadaire, la concentration sérique moyenne (σ) pré-administration (résiduelle) a été de 573 (331,5) microgrammes/mL.

Quatre analyses PK de population ont été réalisées pour décrire les caractéristiques PK de daratumumab et pour évaluer l'influence des co-variables dans la distribution de daratumumab chez les patients atteints de myélome multiple : analyse 1 (n = 223) chez les patients ayant reçu DARZALEX en monothérapie, analyse 2 (n = 694), analyse 3 (n = 352) et analyse 4 (n = 355) chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu DARZALEX en association.
L'analyse 2 incluait 694 patients (n = 326 pour lénalidomide-dexaméthasone ; n = 246 pour bortezomib-dexamethasone ; n = 99 pour pomalidomide-dexamethasone ; n = 11 pour bortezomib-melphalan-prednisone ; et n = 12 pour bortezomib-thalidomide-dexamethasone),

l'analyse 3 incluait 352 patients (bortezomib-melphalan-prednisone) et
l'analyse 4 incluait 355 patients (lénalidomide-dexaméthasone).

D'après l'analyse PK de population du daratumumab en monothérapie (analyse 1), l'état d'équilibre du daratumumab est atteint au bout de 5 mois environ pendant la période d'administration toutes les 4 semaines (autour de la 21e perfusion) et le ratio moyen (σ) entre la $C_{max}$ à l'état d'équilibre et la $C_{max}$ après la première dose a été de 1,6 (0,5). Le volume de distribution moyen (σ) dans le compartiment central est de 56,98 (18,07) mL/kg.

Trois autres analyses PK de population (analyse 2, analyse 3 et analyse 4) ont été réalisées chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu daratumumab en association. Les courbes de concentration du daratumumab en fonction du temps ont été similaires après les traitements en monothérapie et en association. La valeur moyenne de la demi-vie terminale estimée associée à la clairance linéaire en association a été d'environ 15-23 jours.

D'après les quatre analyses PK de population (analyses 1-4), la masse corporelle a été identifiée comme une covariable statistiquement significative vis-à-vis de la clairance de daratumumab. Par conséquent, l'ajustement de la posologie selon la masse corporelle est une stratégie posologique appropriée pour les patients atteints de myélome multiple.

Des simulations de la pharmacocinétique du daratumumab ont été réalisées pour tous les schémas posologiques recommandés, chez 1 309 patients atteints d'un myélome multiple. Les résultats de ces simulations ont confirmé que l'administration de la première dose en une fois ou en deux fois sur 2 jours consécutifs aboutit à une PK similaire, à l'exception du profil PK du premier jour de traitement.

Populations particulières

*Âge et sexe*
D'après les quatre analyses PK de population individuelles (1-4) réalisées chez les patients traités par daratumumab en monothérapie ou en association (analyses 1-4), l'âge (intervalle : 31 à 93 ans) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la PK du daratumumab et l'exposition au daratumumab a été similaire chez les patients jeunes (< 65 ans, n = 518) et les patients âgés (de ≥ 65 ans à < 75 ans, n = 761 ; ≥ 75 ans, n = 334).

D'après les analyses PK de population, le sexe n'a pas modifié l'exposition au daratumumab de façon cliniquement pertinente.

*Insuffisance rénale*
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Quatre analyses PK de population individuelles ont été effectuées à partir des données préexistantes sur la fonction rénale de patients traités par daratumumab en monothérapie ou en association (Analyses 1-4) et ont inclus un total de 441 patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 90 mL/min), 621 patients avec une insuffisance rénale légère (ClCr < 90 et ≥ 60 mL/min), 523 patients avec une insuffisance rénale modérée (ClCr < 60 et ≥ 30 mL/min) et 27 patients avec une insuffisance rénale sévère ou atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal (ClCr < 30 mL/min). Aucune différence clinique importante concernant l'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients ayant une insuffisance rénale et ceux ayant une fonction rénale normale.

*Insuffisance hépatique*
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il est peu probable que des altérations de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination du daratumumab du fait que les molécules IgG1 telles que daratumumab ne sont pas métabolisées par les voies hépatiques.
Quatre analyses PK de population individuelles ont été effectuées chez des patients traités par daratumumab en monothérapie ou en association (analyses 1-4) et ont inclus un total de 1404 patients

présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale [BT] et aspartate aminotransférase [ASAT] ≤ limite supérieure de la normale [LSN]), 189 atteints d'insuffisance hépatique légère (BT de 1,0 à 1,5 x LSN ou ASAT > LSN et 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (BT > 1,5 à 3,0 x LSN ; n = 7) ou sévère (BT > 3,0 x LSN ; n = 1). Aucune différence cliniquement importante en termes d'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et ceux ayant une fonction hépatique normale.

*Origine ethnique*
D'après quatre analyses PK de population individuelles menées chez des patients traités par daratumumab en monothérapie ou en association (analyses 1-4), l'exposition au daratumumab a été similaire chez les patients caucasiens (n = 1 371) et chez les autres patients (n = 242).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de toxicologie sont issues d'études effectuées avec le daratumumab chez des chimpanzés et d'études effectuées avec un anticorps anti-CD38 analogue chez des singes cynomolgus. Aucun test de toxicité chronique n'a été réalisé.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du daratumumab.

Toxicologie liée aux fonctions de reproduction

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels du daratumumab sur les fonctions de reproduction ou le développement.

Fertilité

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels du médicament sur la fertilité masculine ou féminine.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-méthionine
Polysorbate 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans.

Après dilution

D’un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d’ouverture/de dilution exclut tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S’il n’est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d’utilisation relèvent de la responsabilité de l’utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à l’abri de la lumière, suivies de 15 heures (incluant la durée de la perfusion) à température ambiante (15°C - 25°C) et à la lumière ambiante. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l'administrer.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

5 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de type I muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 100 mg de daratumumab. Boîte de 1 flacon.

20 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de type I muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 400 mg de daratumumab. Boîte de 1 flacon.

Conditionnement d’initiation contenant 11 flacons (6 flacons de 5 mL+5 flacons de 20 mL).

## 6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique strict.
Préparer la solution pour perfusion en respectant les règles d’asepsie, comme suit :

- Calculer la dose (en mg), le volume total (en mL) de solution de DARZALEX requis et le nombre de flacons de DARZALEX à utiliser en fonction du poids du patient.
- Vérifier que la solution de DARZALEX est incolore à jaune. Ne pas l’utiliser si des particules opaques, un changement de couleur ou d’autres particules étrangères sont observés.
- En utilisant une technique aseptique, prélever d’une poche/un flacon de perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) en solution pour injection un volume égal au volume requis de solution de DARZALEX.
- Prélever le volume de solution de DARZALEX requis et le diluer dans le volume approprié en l’ajoutant dans la poche/le flacon de perfusion contenant le chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) en solution pour injection (voir rubrique 4.2). Les poches/flacons de perfusion utilisés doivent être constituées de polychlorure de vinyle (PVC), polypropylène (PP), polyéthylène (PE) ou polyoléfine mixte (PP + PE). Effectuer la dilution dans des conditions d’asepsie appropriées. Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- Retourner délicatement la poche/le flacon pour mélanger la solution. Ne pas secouer.
- Inspecter visuellement les médicaments destinés à une utilisation parentérale avant administration afin de rechercher d’éventuelles particules ou un changement de couleur. Le daratumumab étant une protéine, de très petites particules protéiques translucides à blanches peuvent se former dans la solution diluée. Ne pas l’utiliser si des particules visibles opaques, un changement de couleur ou des particules étrangères sont observés.
- DARZALEX ne contenant pas de conservateur, la solution diluée doit être administrée dans un délai de 15 heures (incluant la durée de la perfusion) à température ambiante (15°C - 25°C) et à la lumière ambiante.

- Si elle n’est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut être conservée avant administration jusqu’à 24 heures au réfrigérateur (2°C - 8°C), à l’abri de la lumière. Ne pas congeler. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
- Administrer la solution diluée en perfusion intraveineuse à l’aide d’un kit de perfusion équipé d’un régulateur de débit et d’un filtre intégré, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, en polyéthersulfone (PES) (pores de 0,22 ou 0,2 micromètre). Des kits d’administration en polyuréthane (PU), polybutadiène (PBD), PVC, PP ou PE doivent être utilisés.
- Ne pas injecter DARZALEX en concomitance avec d’autres agents dans la même ligne de perfusion intraveineuse.
- Ne pas conserver la fraction de solution pour perfusion non utilisée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 mai 2016
Date du dernier renouvellement : 6 janvier 2022

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DARZALEX 1800 mg solution injectable.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 15 mL de solution injectable contient 1800 mg de daratumumab (120 mg de daratumumab par mL).

Le Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ dirigé contre l'antigène CD38, produit dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaires de hamsters chinois) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 15 mL de solution injectable contient 735,1 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune avec un pH de 5,6 et une osmolalité de 343 à 395 mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Myélome multiple

DARZALEX est indiqué :
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
- en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué.
- en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement (voir rubrique 5.1).
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Myélome multiple indolent

DARZALEX en monothérapie est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple (voir rubrique 5.1).

Amylose à chaines légères (AL)

DARZALEX est indiqué en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaines légères (AL) nouvellement diagnostiquée.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

DARZALEX en formulation sous-cutanée n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse et doit être administré par voie sous-cutanée uniquement, en utilisant les doses indiquées.

Les 4 premières doses de DARZALEX doivent être administrées par un professionnel de santé, et la première dose doit être administrée dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible.

DARZALEX est destiné à être utilisé sous la supervision d'un professionnel de santé. Après avoir reçu une formation adéquate à la préparation du produit et à la technique d'injection sous-cutanée, un patient ou un aidant du patient peut administrer les doses suivantes de DARZALEX après les 4 premières doses, si un professionnel de santé le juge approprié et avec un suivi médical, si nécessaire. Il convient d'informer les patients de contacter leur professionnel de santé en cas de symptômes liés à une injection sous-cutanée ou en cas de maladie.

Il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que la formulation (intraveineuse ou sous-cutanée) et la dose appropriée sont administrées au patient conformément à la prescription.

Pour les patients recevant actuellement la formulation intraveineuse de daratumumab, DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée peut être utilisée comme alternative à la formulation intraveineuse de daratumumab à compter de la dose suivante programmée.

Une médication pré et post-injection doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associé au daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », et la rubrique 4.4 ci-dessous.

Posologie

*Myélome multiple*
*Schéma posologique en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le pomalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines) et en monothérapie :*
La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd), le pomalidomide et la dexaméthasone (Pd) (traitement par cycles de 4 semaines) et en monothérapie**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| Semaines 9 à 24[a] | Toutes les 2 semaines (8 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25.

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/ semaine pour les patients > 75 ans).

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Schéma posologique en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (traitement par cycles de 6 semaines) :*
La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone [VMP] (traitement par cycles de 6 semaines)**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 6 | Hebdomadaire (6 doses au total) |
| Semaines 7 à 54[a] | Toutes les 3 semaines (16 doses au total) |
| À partir de la semaine 55, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 7.

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 55.

Le bortézomib est administré deux fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pendant le premier cycle de 6 semaines, puis 1 fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 au cours des 8 cycles de 6 semaines suivants. Pour plus d'informations sur la dose et le schéma posologique de VMP en association avec DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1.

*Schéma posologique en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines) pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et éligibles à une autogreffe de cellules souches*
La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone [VTd] (traitement par cycles de 4 semaines)**

| **Phase de traitement** | **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|---|
| Induction | Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| | Semaines 9 à 16[a] | Toutes les 2 semaines (4 doses au total) |
| Interruption dans le but de démarrer la chimiothérapie haute dose suivie de l'autogreffe de cellules souches | | |
| Consolidation | Semaines 1 à 8[b] | Toutes les 2 semaines (4 doses au total) |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 1, lors de la reprise du traitement consécutive à une autogreffe de cellules souches.

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des cycles 1 et 2, et à 40 mg les jours 1-2 et à 20 mg les jours d'administration suivants (jours 8, 9, 15, 16) des cycles 3-4. La dexaméthasone 20 mg doit être administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 des cycles 5 et 6.

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Schéma posologique en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines) pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et éligibles à une autogreffe de cellules souches*

La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone ([VRd] ; traitement par cycles de 4 semaines)**

| **Phase de traitement** | **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|---|
| Induction | Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| | Semaines 9 à 16[a] | Toutes les 2 semaines (4 doses au total) |
| Interruption dans le but de démarrer la chimiothérapie haute dose suivie de l'autogreffe de cellules souches | | |
| Consolidation | Semaines 17 à 24[b] | Toutes les 2 semaines (4 doses au total) |
| Maintenance | À partir de la semaine 25 jusqu'à la progression de la maladie[c] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.

[b] La Semaine 17 correspond à la reprise du traitement après la récupération de l'autogreffe de cellules souches.

[c] DARZALEX peut être interrompu chez les patients qui ont atteint une MRD négative maintenue pendant 12 mois et qui ont reçu un traitement de maintenance pendant au moins 24 mois.

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg les jours 1 à 4 et 9 à 12 de chaque cycle de 28 jours pendant l'induction et la consolidation (cycles 1 à 6).

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir la rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Schéma posologique en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 3 semaines) pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une autogreffe de cellules souches*

La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone ([VRd] ; traitement par cycles de 3 semaines)**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 6 | Hebdomadaire (6 doses au total) |
| Semaines 7 à 24[a] | Toutes les 3 semaines (6 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 7.

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25.

La dexaméthasone est administrée à 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chaque cycle de 21 jours pour les cycles 1 à 8. Pour les patients > 75 ans ou en insuffisance pondérale (IMC < 18,5), la dexaméthasone peut être administrée à 20 mg les jours 1, 4, 8 et 11.

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Calendrier d'administration en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (traitement par cycles de 3 semaines) :*
La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (Vd) (traitement par cycles de 3 semaines)**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 9 | Hebdomadaire (9 doses au total) |
| Semaines 10 à 24[a] | Toutes les 3 semaines (5 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 10
[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25

La dexaméthasone doit être administrée à 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des 8 premiers cycles de traitement par bortézomib, ou à une dose réduite de 20 mg/ semaine pour les patients > 75 ans, en insuffisance pondérale (IMC < 18,5), atteints d'un diabète mal contrôlé ou présentant des antécédents d'intolérance aux corticoïdes.

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Myélome multiple indolent*
*Calendrier d'administration pour la monothérapie (traitement par cycles de 4 semaines)*

La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Calendrier d'administration de DARZALEX en monothérapie pour le myélome multiple indolent (traitement par cycles de 4 semaines)[a]**

| **Semaines** | **Fréquence d'administration** |
|---|---|
| Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| Semaines 9 à 24[a] | Toutes les 2 semaines (8 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ou un maximum de 3 ans[b] | Toutes les 4 semaines |

[a] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en semaine 9
[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en semaine 25

*Amylose AL*
*Calendrier d'administration en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines)*

La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Calendrier d'administration de DARZALEX pour l'amylose AL en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone ([VCd] ; traitement par cycles de 4 semaines)[a]**

| Semaines | Fréquence d'administration |
|---|---|
| Semaines 1 à 8 | Hebdomadaire (8 doses au total) |
| Semaines 9 à 24[b] | Toutes les 2 semaines (8 doses au total) |
| À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie[c] | Toutes les 4 semaines |

[a] Dans l'étude clinique, DARZALEX a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à un maximum de 24 cycles (~ 2 ans) à partir de la première dose du traitement à l'étude

[b] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en semaine 9

[c] La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en semaine 25

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

*Dose(s) oubliée(s)*
Si une dose prévue de DARZALEX a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle sans traitement.

*Modifications de la dose*
Il n'est pas recommandé de réduire les doses de DARZALEX. Il peut être nécessaire de reporter une administration afin de permettre une récupération des valeurs de numérations sanguines en cas de toxicité hématologique (voir rubrique 4.4). Pour les informations relatives aux médicaments administrés en association avec DARZALEX, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Dans les études cliniques, aucune modification du débit ou de la dose de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée n'a été nécessaire pour prendre en charge les RLP.

Médicaments concomitants recommandés

*Pré-médication*
Afin de réduire le risque de RLP, une prémédication (par voie orale ou intraveineuse) doit être administrée à tous les patients 1 à 3 heures avant chaque administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, comme suit :

- Corticoïdes (à durée d'action prolongée ou intermédiaire)
  - Monothérapie :
    100 mg de méthylprednisolone ou équivalent. Après la deuxième injection, la dose de corticoïde peut être réduite à 60 mg de méthylprednisolone.
  - En association :
    20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) avant chaque administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée. Si la dexaméthasone fait partie du traitement de l'association, alors la dose de dexaméthasone de l'association servira également de prémédication les jours d'administration de DARZALEX (voir rubrique 5.1).

D'autres schémas spécifiques de corticothérapies de fond (par ex. prednisone) ne doivent pas être pris les jours d'administration de DARZALEX lorsque les patients reçoivent de la dexaméthasone (ou équivalent) en prémédication.

- Antipyrétiques (650 à 1000 mg de paracétamol).
- Antihistaminique (25 à 50 mg de diphénhydramine ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse).
- Un inhibiteur des leucotriènes (montélukast par voie orale 10 mg ou équivalent) est recommandé au jour 1 du cycle 1 pour les patients atteints de myélome multiple indolent.

*Post-médication*
Afin de réduire le risque de RLP retardées, une médication post-injection doit être administrée comme suit :

- Monothérapie :
  Un corticoïde oral (20 mg de méthylprednisolone ou dose équivalente d'un corticoïde à durée d'action intermédiaire ou prolongée, selon les pratiques locales) doit être administré le premier et le deuxième jour suivant chaque injection (en débutant le lendemain de l'injection).
- En association :
  Envisager l'administration d'une faible dose de méthylprednisolone orale (≤20 mg) ou équivalent, le lendemain de l'injection de DARZALEX. Cependant, si un corticoïde spécifique du traitement de fond est administré (par exemple : dexaméthasone, prednisone) le lendemain de l'injection de DARZALEX, une médication post-injection supplémentaire peut ne pas être nécessaire (voir rubrique 5.1).

Si le patient n'a présenté aucune RLP majeure après les trois premières injections, les corticoïdes post-injection peuvent être interrompus (à l'exclusion de tous les corticoïdes faisant partie d'un traitement de fond).

Par ailleurs, en cas d'antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'administration de traitements post-injection incluant des bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, ainsi que des corticoïdes inhalés devra être envisagée. Après les quatre premières injections, si le patient n'a présenté aucune RLP majeure, ces traitements post-injection inhalées pourront être interrompues à la discrétion du médecin.

*Prophylaxie de la réactivation du virus du zona*
Une prophylaxie anti-virale doit être envisagée pour prévenir la réactivation du virus du zona.

Populations particulières

*Insuffisance rénale*
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les analyses pharmacocinétiques (PK) de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

*Sujets âgés*
Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*
La sécurité et l'efficacité de DARZALEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Aucune donnée n'est disponible.

*Poids corporel (> 120 kg)*
Un nombre limité de patients ayant un poids corporel >120 kg ont été inclus dans les études avec la formulation à dose fixe (1 800 mg) de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée et l'efficacité chez ces patients n'a pas été évaluée. Aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel ne peut être actuellement recommandé (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

La formulation de DARZALEX sous-cutanée n'est pas destinée à une administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée, aux doses indiquées. Utiliser une technique appropriée pour prélever DARZALEX du flacon. Pour limiter le risque de perforation du bouchon, éviter d'utiliser des aiguilles de transfert à gros diamètre ou à extrémité émoussée, ainsi que de percer plusieurs fois le bouchon. Pour les précautions particulières à prendre avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Pour éviter le colmatage de l'aiguille, fixer l'aiguille d'injection hypodermique ou le kit de perfusion sous-cutanée à la seringue immédiatement avant l'injection.

**Injecter 15 ml de DARZALEX par voie sous-cutanée dans le tissu sous-cutané de l'abdomen à environ 7,5 cm à droite ou à gauche du nombril, pendant environ 3 à 5 minutes.** Ne pas injecter DARZALEX par voie sous-cutanée sur d'autres sites du corps, car aucune donnée n'est disponible.

Les sites d'injection doivent être alternés lors des injections suivantes.

DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée ne doit jamais être injecté dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, indurée, ou dans les zones portant des cicatrices.

Arrêter ou ralentir le débit si le patient ressent de la douleur. Si la douleur n'est pas atténuée en ralentissant l'injection, un deuxième site d'injection peut être choisi de l'autre côté de l'abdomen pour administrer le reste de la dose.

Pendant le traitement par DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, ne pas administrer d'autres médicaments par voie sous-cutanée sur le même site que celui utilisé pour DARZALEX.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée peut causer des réactions liées à la perfusion (RLP) graves et/ou sévères, y compris des réactions anaphylactiques. Dans les études cliniques, environ 8,5 % des patients (134/1 573) ont présenté une RLP. La plupart des RLP sont survenues après la première injection et étaient de grade 1 à 2. Des RLP survenant lors des injections suivantes ont été observées chez 1% des patients (voir rubrique 4.8).

Le délai médian d'apparition des RLP après l'injection de DARZALEX était de 3,3 heures (intervalle : 0,08 à 83 heures). La plupart des RLP s'est produite le jour du traitement. Des RLP retardées sont survenues chez 1% des patients.

Les signes et symptômes des RLP peuvent inclure des symptômes respiratoires, tels que congestion nasale, toux, irritation de la gorge, rhinite allergique, respiration sifflante, ainsi que fièvre, douleur thoracique, prurit, frissons, vomissements, nausées, hypotension et vision trouble. Des réactions sévères sont survenues, notamment bronchospasme, hypoxie, dyspnée, hypertension, tachycardie et des effets indésirables oculaires (notamment épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé) (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent recevoir une prémédication à base d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes et être surveillés et conseillés concernant les RLP, en particulier pendant et après les première et deuxième injections. Pour les patients atteints de myélome multiple indolent, l'administration d'une prémédication par des inhibiteurs des leucotriènes au jour 1 du cycle 1 doit être envisagée. Si une réaction anaphylactique ou des réactions mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) se produisent, des soins d'urgence appropriés doivent être instaurés immédiatement. Le traitement par DARZALEX doit être immédiatement et définitivement interrompu (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Afin de réduire le risque de RLP retardées, des corticoïdes oraux doivent être administrés à tous les patients après l'injection de DARZALEX (voir rubrique 4.2). Les patients présentant des antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive peuvent nécessiter une médication post-injection supplémentaire pour prendre en charge les complications respiratoires. L'utilisation d'une médication post-injection (par exemple, bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action et corticoïdes inhalés) doit être envisagée pour les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. Si des symptômes oculaires apparaissent, interrompre la perfusion de DARZALEX et demander une évaluation ophtalmologique immédiate avant de reprendre DARZALEX (voir rubrique 4.2).

Infections

DARZALEX peut causer des infections graves, mettant en jeu le pronostic vital, voire fatales (voir section 4.8).
Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe ou symptôme d'infection avant et pendant le traitement par DARZALEX et pris en charge de manière appropriée. Une prophylaxie antimicrobienne, conforme aux recommandations de traitement, doit être envisagé avant, pendant ou après le traitement (voir section 4.2).

Neutropénie/thrombopénie

DARZALEX peut amplifier la neutropénie et la thrombopénie induites par les traitements associés (voir rubrique 4.8).
La numération formule sanguine doit être surveillée régulièrement au cours du traitement, selon les informations posologiques du fabricant relatives aux traitements de fond. Les signes d'infection doivent être surveillés chez les patients présentant une neutropénie. Il peut être nécessaire de reporter l'administration de DARZALEX pour permettre une récupération des valeurs de numérations sanguines. Chez les patients de faible poids corporel recevant la formulation sous-cutanée de DARZALEX, une neutropénie plus importante a été observée sans toutefois être associée à des taux plus élevés d'infections graves. Il n'est pas recommandé de réduire les doses de DARZALEX. Envisager une prise en charge symptomatique par transfusions ou facteurs de croissance.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Daratumumab se lie aux CD38 présents à de faibles taux sur les globules rouges, ce qui peut aboutir à un résultat positif au test de Coombs indirect. Le résultat positif au test de Coombs indirect induit par daratumumab peut persister jusqu'à 6 mois après la dernière administration de daratumumab. Il a été démontré que la liaison du daratumumab aux globules rouges peut masquer la détection des anticorps irréguliers présents dans le sérum du patient. La détermination du groupe ABO et du rhésus du patient n'est pas affectée.
Le groupe sanguin doit être défini et une recherche d'anticorps irréguliers doit être réalisée chez les patients avant l'instauration du traitement par daratumumab. Le phénotypage peut être envisagé avant l'instauration du traitement par daratumumab conformément à la pratique locale. Le génotypage des globules rouges n'est pas impacté par daratumumab et peut être réalisé à tout moment.

En cas de transfusion planifiée, le centre de transfusion sanguine doit être informé de cette interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (voir rubrique 4.5). En cas de transfusion urgente, des concentrés

de globules rouges ABO/RhD compatibles, sans épreuve directe de compatibilité, peuvent être administrés, conformément aux pratiques locales des établissements de transfusion sanguine.

Interférence avec l'évaluation de la réponse complète

Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG kappa pouvant être détecté à la fois sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'immunofixation (IFE) utilisées pour le contrôle clinique de la protéine M endogène (voir rubrique 4.5). Cette interférence peut impacter l'évaluation de la réponse complète et de la progression de la maladie chez certains patients ayant un myélome à IgG kappa.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B dont certains d'issue fatale ont été rapportés chez les patients traités par DARZALEX. Un dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement par DARZALEX.
Pour les patients ayant une sérologie positive confirmée au VHB, une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation du VHB doit être réalisée pendant le traitement et dans les 6 mois suivant la fin du traitement par DARZALEX. Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations médicales en vigueur. Une consultation par un médecin spécialisé en hépatologie doit être envisagée lorsque cela est cliniquement indiqué.
Chez les patients qui développent une réactivation du VHB sous DARZALEX, le traitement par DARZALEX doit être suspendu et un traitement approprié doit être instauré. La reprise du traitement par DARZALEX chez les patients dont la réactivation du VHB est correctement contrôlée doit être discutée avec les médecins spécialisés dans la prise en charge du VHB.

Poids corporel (>120 kg)

L'efficacité de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée est potentiellement réduite chez les patients de poids corporel >120 kg (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Excipients

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament.

Par ailleurs, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il peut être considéré essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il est peu probable que l'excrétion rénale et la métabolisation par les enzymes hépatiques constituent des voies d'élimination principales du daratumumab intact du fait qu'il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 κ. Ainsi, il n'est pas attendu qu'une variation des enzymes métabolisant les médicaments affecte l'élimination du daratumumab. En raison de l'affinité élevée à un épitope unique sur le CD38, il n'est pas attendu que daratumumab altère les enzymes métabolisant les médicaments.

Les évaluations pharmacocinétiques cliniques portant sur le daratumumab en formulation intraveineuse ou sous-cutanée, en association avec le lénalidomide, le pomalidomide, le thalidomide, le bortézomib, le melphalan, la prednisone, le carfilzomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre daratumumab et ces médicaments qui sont de petites molécules.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Daratumumab se lie aux CD38 sur les globules rouges et interfère avec les examens de compatibilité, incluant la recherche des anticorps et l'épreuve de compatibilité directe (voir rubrique 4.4). Les méthodes permettant d'atténuer l'interférence du daratumumab incluent le traitement des panels de globules rouges par du dithiothréitol (DTT) afin d'empêcher la liaison du daratumumab aux globules rouges, ou toute autre méthode validée localement. Le système Kell étant également sensible au traitement par le DTT, des concentrés de globules rouges Kell négatifs doivent être utilisés après avoir exclu la présence d'allo-anticorps ou les avoir identifiés en utilisant un panel de globules rouges traité par le DTT. Alternativement, le phénotypage ou le génotypage peut être également envisagé (voir rubrique 4.4).

Interférence avec l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation

Daratumumab peut être détecté sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'immunofixation (IFE) utilisées pour contrôler l'immunoglobuline monoclonale du myélome (protéine M). Cela peut conduire à des résultats faussement positifs de l'EPS et de l'IFE chez les patients ayant un myélome de type IgG kappa, impactant l'évaluation initiale des réponses complètes selon les critères de l'« International Myeloma Working Group » (IMWG). Chez les patients ayant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence avec daratumumab est suspectée, considérer le recours à une méthode validée de dosage d'IFE spécifique au daratumumab pour distinguer ce dernier de toute protéine M endogène présente dans le sérum du patient afin de faciliter la détermination d'une réponse complète.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par daratumumab.

Grossesse

Il n'existe pas ou une quantité limitée de données sur l'utilisation du daratumumab chez les femmes enceintes. Les études menées sur les animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité reproductive (voir section 5.3). DARZALEX n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le daratumumab est excrété dans le lait maternel humain.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter/s'abstenir du traitement par DARZALEX, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible pour déterminer les effets potentiels du daratumumab sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DARZALEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, une fatigue a été rapportée chez des patients recevant daratumumab et ceci doit être pris en compte en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus (≥20 % des patients) observés avec le daratumumab (soit en formulation pour administration intraveineuse, soit en formulation sous-cutanée) lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association, ont été les RLP, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, la neuropathie périphérique, les infections des voies respiratoires supérieures, les douleurs musculosquelettiques et la COVID-19. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, le sepsis, l'œdème pulmonaire, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée, la fibrillation auriculaire et la syncope.

Le profil de sécurité de la formulation sous-cutanée de DARZALEX était similaire à celui de la formulation intraveineuse, à l'exception d'un taux inférieur de RLP. Dans l'étude de phase III MMY3012, la neutropénie était le seul effet indésirable signalé à une fréquence ≥5 % plus élevée pour la formulation sous-cutanée de DARZALEX, par rapport au daratumumab administré par voie intraveineuse (grade 3 ou 4 : 13% vs 8%, respectivement).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 9 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant une formulation sous-cutanée de DARZALEX ou une formulation intraveineuse de daratumumab.

Les données reflètent l'exposition à la formulation sous-cutanée de DARZALEX (1 800 mg) chez 1 187 patients atteints d'un myélome multiple (MM). Les données comprennent 260 patients issus d'une étude de phase III contrôlée versus comparateur actif (étude MMY3012) ayant reçu DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée en monothérapie, 149 patients d'une étude de phase III contrôlée versus comparateur actif (MMY3013) qui ont reçu la formulation sous-cutanée de DARZALEX en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (D-Pd), 351 patients d'une étude de phase III contrôlée versus comparateur actif (MMY3014) qui ont reçu la formulation sous-cutanée de DARZALEX en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd), et 197 patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué pour lesquels une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial ou qui n'étaient pas éligibles à une autogreffe de cellules souches, dans le cadre d'une étude de phase III contrôlée versus comparateur actif (MMY3019), qui ont reçu la formulation sous-cutanée de DARZALEX en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd). Les données reflètent également trois études cliniques en ouvert dans lesquelles les patients ont reçu DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée soit en monothérapie (N = 31, MMY1004 et MMY1008), soit en association avec bortézomib, melphalan et prednisone dans l'étude MMY2040 (D-VMP, n = 67), avec lénalidomide et dexaméthasone (D-Rd, n = 65) ou avec bortézomib, lénalidomide et déxaméthasone (D-VRd, n = 67). Les données reflètent l'exposition de 193 patients atteints de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple, dans une étude randomisée de phase III (SMM3001), au cours de laquelle les patients ont reçu la formulation sous-cutanée de DARZALEX en monothérapie. De plus, les données reflètent l'exposition de 193 patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée, issues d'une étude de phase III contrôlée versus comparateur actif (étude AMY3001) au cours de laquelle les patients ont reçu la formulation sous-cutanée de DARZALEX en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (D-VCd).

Les données de sécurité reflètent également l'exposition au daratumumab administré par voie intraveineuse (16 mg/kg) chez 2324 patients atteints d'un myélome multiple, y compris 1910 patients ayant reçu du daratumumab par voie intraveineuse en association avec des traitements de fond et 414 patients ayant reçu du daratumumab par voie intraveineuse en monothérapie. Les effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit sont également inclus.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à < 1/100), rare (≥1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (<1/10 000).

**Tableau 9 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple, y compris de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple, et d'amylose AL traités par daratumumab administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée**

| Classe de système d'organes | Effet indésirable | Fréquence | Fréquence (%) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Tout grade | Grade 3-4 |
| **Infections et infestations** | Infection des voies respiratoires supérieures[a] | Très fréquent | 46 | 3 |
| | Covid-19[a, g] | | 23 | 6 |
| | Pneumonie[a] | | 19 | 11 |
| | Bronchite[a] | | 14 | 1 |
| | Infection des voies urinaires | Fréquent | 7 | 1 |
| | Sepsis[a] | | 4 | 4 |
| | Infection à Cytomégalovirus[a] | Peu fréquent | < 1 | < 1[#] |
| | Réactivation du virus de l'hépatite B[a] | | < 1 | < 1 |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Neutropénie[a] | Très fréquent | 42 | 36 |
| | Thrombopénie[a] | | 30 | 18 |
| | Anémie[a] | | 26 | 11 |
| | Lymphopénie[a] | | 12 | 10 |
| | Leucopénie[a] | | 11 | 6 |
| **Affections du système immunitaire** | Hypogammaglobulinémie[a] | Fréquent | 3 | <1[#] |
| | Réaction anaphylactique[b] | Rare | - | - |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | Hypokaliémie[a] | Très fréquent | 10 | 3 |
| | Appétit diminué | | 10 | < 1 |
| | Hyperglycémie | Fréquent | 6 | 3 |
| | Hypocalcémie | | 6 | 1 |
| | Déshydratation | | 2 | 1[#] |
| **Affections psychiatriques** | Insomnie | Très fréquent | 17 | 1[#] |
| **Affections du système nerveux** | Neuropathie périphérique | Très fréquent | 31 | 4 |
| | Céphalée | | 11 | <1[#] |
| | Sensation vertigineuse | Fréquent | 9 | < 1[#] |
| | Paresthésie | | 9 | < 1 |
| | Syncope | | 3 | 2[#] |
| **Affections cardiaques** | Fibrillation auriculaire | Fréquent | 4 | 1 |
| **Affections vasculaires** | Hypertension[a] | Fréquent | 9 | 4 |
| | Hypotension[a] | | 7 | 1 |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Toux[a] | Très fréquent | 22 | < 1[#] |
| | Dyspnée[a] | | 18 | 2 |
| | Œdème pulmonaire[a] | Fréquent | 1 | < 1 |
| **Affections gastro-intestinales** | Diarrhée | Très fréquent | 33 | 5 |
| | Constipation | | 28 | 1 |
| | Nausées | | 22 | 1[#] |
| | Douleur abdominale[a] | | 15 | 1 |
| | Vomissements | | 13 | 1[#] |
| | Pancréatite[a] | Fréquent | 1 | < 1 |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Rash | Très fréquent | 12 | 1[#] |
| | Prurit | Fréquent | 6 | < 1[#] |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** | Douleur musculosquelettique[a, h] | Très fréquent | 35 | 3 |
| | Arthralgie | | 14 | 1 |
| | Spasmes musculaires | | 12 | < 1[#] |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Fatigue | Très fréquent | 24 | 4 |
| | Œdèmes périphériques[a] | | 24 | 1 |
| | Fièvre | | 22 | 1 |
| | Asthénie | | 19 | 2 |
| | Réactions au site d'injection[d,e] | | 10 | 0 |
| | Frissons | Fréquent | 8 | < 1[#] |
| **Investigations** | Perte de poids | Fréquent | 7 | <1[#] |
| **Lésions, intoxications et complications d'interventions** | Réaction liée à la perfusion[c] | | | |
| | Daratumumab par voie intraveineuse[f] | Très fréquent | 39 | 5 |
| | Daratumumab par voie sous-cutanée[e] | Fréquent | 9 | 1 |

[#] Aucun cas de grade 4

[a] Signale un regroupement de termes

[b] Sur la base des effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

[c] La désignation « Réaction liée à la perfusion » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la perfusion/l'injection de daratumumab.

[d] La désignation « Réaction au site d'injection » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la l'injection de daratumumab.

[e] Fréquence basée sur des études portant sur le daratumumab par voie sous-cutanée uniquement (N = 1 573).

[f] Fréquence basée sur des études portant sur le daratumumab par voie intraveineuse uniquement (N = 2 324).

[g] L'incidence est basée sur un sous-ensemble de patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude le ou après le 1er février 2020 (début de la pandémie de COVID-19) des études MMY3003, MMY3006, MMY3008 et MMY3013, et tous les patients traités par daratumumab des études MMY3014, MMY3019 et SMM3001 (N = 1177).

[h] Douleur musculosquelettique inclut: dorsalgie, douleur du flanc, douleur inguinale, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque et extrémités douloureuses.

Remarque : basé sur 3 897 patients atteints de myélome multiple et d'amylose AL traités par daratumumab par voie intraveineuse ou daratumumab par voie sous-cutanée.

Description d'une sélection d'effets indésirables

*Réactions liées à la perfusion (RLP)*

Au cours des études cliniques (en monothérapie et en association ; N = 1 573) avec la formulation sous-cutanée de DARZALEX, la fréquence des RLP tous grades confondus a été de 7,5 % lors de la première injection de DARZALEX (1800 mg, semaine 1), de 0,5% lors de l'injection de la semaine 2 et de 1,3 % lors des injections suivantes. Des RLP de grades 3 et 4 ont été observées chez 0,8 % et 0,1 % des patients, respectivement.

Les signes et symptômes de RLP peuvent inclure des symptômes respiratoires, tels que congestion nasale, toux, irritation de la gorge, rhinite allergique, respiration sifflante, ainsi que fièvre, douleur thoracique, prurit, frissons, vomissements, nausées, vision trouble et hypotension. Des réactions sévères sont survenues, notamment bronchospasme, hypoxie, dyspnée, hypertension, tachycardie et des effets indésirables oculaires (notamment épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé) (voir rubrique 4.4).

*Réactions au site d'injection (RSI)*
Dans les études cliniques (N = 1 573) portant sur la formulation sous-cutanée de DARZALEX, l'incidence des réactions au site d'injection tous grades confondus était de 10,2 %. Aucune RSI de grade 3 ou 4 n'a été observée. La RSI la plus fréquente (>1%) était l'érythème et le rash.

*Infections*
Chez les patients atteints de myélome multiple recevant le daratumumab en monothérapie, l'incidence générale des infections était similaire entre la formulation sous-cutanée de DARZALEX (52,9%) et la formulation intraveineuse de daratumumab (50%). Des infections de grade 3 ou 4 se sont également produites à des fréquences similaires entre la formulation sous-cutanée de DARZALEX (11,7%) et la formulation intraveineuse de daratumumab (14,3%). La plupart des infections ont pu être prises en charge et elles ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La pneumonie était l'infection de grade 3 ou 4 la plus fréquemment rapportée dans les études. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, des interruptions de traitement dues à des infections sont survenues chez 1 à 4% des patients. Les infections conduisant au décès étaient principalement dues à une pneumonie et à un sepsis.

Chez les patients atteints de myélome multiple recevant un traitement d'association comprenant daratumumab administré par voie intraveineuse, les infections suivantes ont été rapportées :
Infections de grade 3 ou 4
Etudes menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 21%, Vd : 19%; DRd : 28%, Rd : 23%; DPd : 28%
Etudes menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%

Infections (fatales) de grade 5
Etudes menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%
Etudes menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Chez les patients atteints de myélome multiple recevant un traitement associant plusieurs molécules dont la formulation sous-cutanée de DARZALEX les infections suivantes ont été rapportées :
Infections de grade 3 ou 4 : DPd : 28% ; Pd : 23% ; D-VRd (éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 35 %, VRd (éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 27 % ; D-VRd (non éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 40 %, VRd (non éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 32 %
Infections de grade 5 (fatales) : DPd : 5% ; Pd : 3% ; D-VRd (éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 2 %, VRd (éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 3 % ; D-VRd (non éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 8 %, VRd (non éligibles à une autogreffe de cellules souches) : 6 %
Abréviations : D = daratumumab ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; Pd = pomalidomide-dexaméthasone ; VMP = bortézomib-melphalan-prednisone, VTd=bortezomib-thalidomide-dexaméthasone ; VRd = bortézomib-lénalidomide-déxaméthasone.

Chez les patients atteints de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple, recevant la formulation sous-cutanée de DARZALEX en monothérapie, les infections suivantes ont été rapportées :
Infections de grade 3 ou 4 : formulation sous-cutanée de DARZALEX : 16 %
Infections de grade 5 : formulation sous-cutanée de DARZALEX : 1 %

Chez les patients atteints d'amylose AL recevant un traitement associant plusieurs molécules dont la formulation sous-cutanée de DARZALEX les infections suivantes ont été rapportées :
Infections de grade 3 ou 4 : D-VCd : 17% ; VCd : 10%
Infections de grade 5 : D-VCd : 1% ; VCd : 1%
Abréviation : D = daratumumab ; VCd = bortézomib-cyclcophosphamide-déxaméthasone

*Hémolyse*
Il existe un risque théorique d'hémolyse. Une surveillance continue de ce signal de sécurité sera effectuée dans les études cliniques et avec les données de sécurité post-commercialisation.

*Troubles cardiaques et cardiomyopathie liée à l'amylose AL*
La majorité des patients dans AMY3001 était atteinte de cardiomyopathie liée à l'amylose AL à l'inclusion (D-VCd 72% vs VCd 71%). Des troubles cardiaques de grade 3 ou 4 sont survenus chez 11% des patients du bras D-VCd comparé à 10% des patients du bras VCd, tandis de que des troubles cardiaques graves sont survenus chez 16% vs 13% des patients des bras D-VCd et VCd, respectivement. Les troubles cardiaques graves survenant chez ≥2% des patients comprenaient l'insuffisance cardiaque (D-VCd 6,2% vs VCd 4,3%), l'arrêt cardiaque (D-VCd 3,6% vs VCd 1,6%) et la fibrillation auriculaire (D-VCd 2,1% vs VCd 1,1%). Tous les patients du bras D-VCd qui ont présenté des troubles cardiaques graves ou d'issue fatale étaient atteints d'une cardiomyopathie liée à l'amylose AL à l'inclusion. La durée médiane de traitement la plus longue dans le bras D-VCd comparée au bras VCd (9,6 mois vs 5,3 mois, respectivement) doit être prise en compte dans la comparaison de la fréquence des troubles cardiaques entre les deux groupes de traitement. Les taux d'incidence ajustés à l'exposition (nombre de patients présentant l'événement pour 100 patients-mois à risque) de l'ensemble des troubles cardiaques de grade 3 ou 4 (1,2 vs 2,3), d'insuffisance cardiaque (0,5 vs 0,6), d'arrêt cardiaque (0,1 vs 0,0), et de fibrillation auriculaire (0,2 vs 0,1), étaient comparables dans le bras D-VCd et dans le bras VCd, respectivement.

Avec un suivi médian de 11,4 mois, l'ensemble des décès (D-VCd 14% vsVCd 15%) dans l'étude AMY3001 était principalement du à une cardiomyopathie liée à l'amylose AL dans les deux bras de traitement.

<u>Autres populations particulières</u>

Dans l'étude de phase III MMY3007, qui comparait le traitement D-VMP au traitement VMP chez les patients atteint de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches, l'analyse de sécurité du sous-groupe de patients avec un score de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=89, VMP : n=84) était cohérente avec l'ensemble de la population de l'étude (voir rubrique 5.1).

*Sujets âgés*
Parmi les 4 553 patients ayant reçu du daratumumab (n=1 615 en sous-cutanée ; n = 2 938 en intraveineux) à la dose recommandée, 38 % avait entre 65 et moins de 75 ans, et 15 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence au niveau de l'efficacité n'a été observée en lien avec l'âge. L'incidence des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes. Parmi les patients atteints d'un myélome en rechute/réfractaire (n=1976), les effets indésirables graves majoritaires qui apparaissaient le plus fréquemment chez les sujets âgés (≥ 65 ans) étaient la pneumonie et le sepsis. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui étaient non éligibles à une autogreffe de cellules souches (n=777), l'effet indésirable grave majoritaire qui apparaissait le plus fréquemment chez les sujets âgés (≥ 75 ans) était la pneumonie. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui étaient éligibles à une autogreffe de cellules souches (n = 351), l'effet indésirable grave qui apparaissait le plus fréquemment chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était la pneumonie. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez qui une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial ou qui n'étaient pas éligibles à une autogreffe de cellules souches (n = 197), l'effet indésirable grave qui apparaissait le plus fréquemment chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était la pneumonie. Parmi les patients atteint de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple (n = 193), l'effet indésirable grave le plus fréquent chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était la pneumonie. Parmi les patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée (n = 193), la réaction indésirable grave la plus fréquente observée chez les personnes âgées (> 65 ans) était la pneumonie.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
**Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

### 4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Aucun cas de surdosage n'est survenu dans les études cliniques.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique connu pour un surdosage de daratumumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués, Code ATC : L01FC01.

DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). La rHuPH20 agit localement et de manière transitoire pour dégrader le hyaluronane ([HA], un glycoaminoglycane naturel présent dans tout le corps) dans la matrice extracellulaire de l'espace sous-cutané en clivant la liaison entre les deux sucres (N-acétylglucosamine et acide glucuronique) qui composent le HA. La rHuPH20 a une demi-vie dans la peau de moins de 30 minutes. Les niveaux de hyaluronane dans le tissu sous-cutané reviennent à la normale dans les 24 à 48 heures en raison de la biosynthèse rapide du hyaluronane.

Mécanisme d'action

Daratumumab est un anticorps monoclonal (AcM) humain de type IgG1κ qui se lie à la protéine CD38 exprimée à la surface des cellules dans diverses hémopathies malignes, y compris les plasmocytes clonaux dans le myélome multiple et l'amylose AL, ainsi qu'à la surface d'autres types de cellules et de tissus. La protéine CD38 a de multiples fonctions, telles que l'adhésion médiée par des récepteurs, la signalisation et l'activité enzymatique.

Il a été montré que le daratumumab est un puissant inhibiteur de la croissance *in vivo* des cellules tumorales exprimant le CD38. D'après les études *in vitro*, le daratumumab pourrait utiliser de multiples fonctions effectrices conduisant à la mort de la cellule tumorale par médiation immunitaire. Ces études suggèrent que le daratumumab peut induire la lyse des cellules tumorales par le biais d'une cytotoxicité dépendante du complément, d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et d'une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps au sein des tumeurs malignes exprimant le

CD38. Un sous-ensemble de cellules myéloïdes suppressives (CD38+MDSC), de lymphocytes T régulateurs (CD38+$T_{regs}$) et de lymphocytes B régulateurs (CD38+$B_{regs}$) est réduit par la lyse cellulaire induite par daratumumab. Les lymphocytes T (CD3+, CD4+ et CD8+) sont également connus pour exprimer le CD38, en fonction de leur stade de développement et de leur niveau d'activation. Des augmentations significatives de la numération absolue des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et du pourcentage de lymphocytes ont été observées avec le traitement par le daratumumab dans le sang périphérique total et la moelle osseuse. De plus, le séquençage ADN des récepteurs des lymphocytes T a confirmé que la clonalité des lymphocytes T augmentait avec le traitement par le daratumumab, indiquant des effets immunomodulateurs qui pourraient contribuer à la réponse clinique.

Daratumumab induit l'apoptose *in vitro* par le mécanisme de « cross-linking » médié par le fragment Fc. De plus, daratumumab module l'activité enzymatique du CD38, en inhibant l'activité enzymatique de la cyclase et en stimulant l'activité de l'hydrolase. La pertinence de ces effets observés *in vitro* dans la pratique clinique et leurs implications vis-à-vis de la croissance tumorale ne sont pas clairement connues.

Effets pharmacodynamiques

*Numération des cellules NK (Natural Killer) et des lymphocytes T*
Les cellules NK sont connues pour exprimer des taux élevés de CD38 et sont sensibles à la lyse cellulaire induite par daratumumab. Des diminutions de la numération absolue et du pourcentage des cellules NK totales (CD16+ CD56+) et des cellules NK activées (CD16+ $CD56^{dim}$) dans le sang périphérique total et la moelle osseuse ont été observées lors du traitement par daratumumab. Cependant, aucune association n'a été mise en évidence entre les taux initiaux de cellules NK et la réponse clinique.

Immunogénicité

Chez les patients atteints de myélome multiple, y compris le myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple, et d'amylose AL traités par le daratumumab par voie sous-cutanée en monothérapie et en association dans les études cliniques, moins de 1% des patients ont développé des anticorps anti-daratumumab apparus sous traitement et 8 patients étaient positifs pour les anticorps neutralisants.

Chez les patients atteints de myélome multiple, y compris le myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple, et d'amylose AL, l'incidence des anticorps anti-rHuPH20 apparus sous traitement était de 8,9 % (133/1 491), chez les patients ayant reçu soit DARZALEX en formulation sous cutanée en monothérapie soit DARZALEX en formulation sous cutanée en association et 1 patient était positif pour les anticorps neutralisants. Les anticorps anti-rHuPH20 ne semblaient pas avoir d'impact sur les expositions au daratumumab. La pertinence clinique du développement d'anticorps anti-daratumumab ou anti-rHuPH20 après un traitement par DARZALEX en formulation sous-cutanée n'est pas connue.

Expérience clinique avec DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée (formulation sous-cutanée)

*Monothérapie – myélome multiple en rechute / réfractaire*
L'étude MMY3012, une étude de non-infériorité, de phase III, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement par DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée (1 800 mg) par rapport au daratumumab par voie intraveineuse (16 mg/kg) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, comprenant un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, ou qui étaient doublement réfractaires à un IP et à un IMiD. Le traitement a été poursuivi jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable ou progression de la maladie.

Au total, 522 patients ont été randomisés : 263 dans le bras DARZALEX en formulation sous-cutanée et 259 dans le bras daratumumab en formulation intraveineuse. Les caractéristiques démographiques et

pathologiques de référence étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 67 ans (intervalle : 33 à 92 ans), 55 % étaient des hommes et 78 % étaient de type caucasien. Le poids médian des patients était de 73 kg (intervalle : 29 à 138 kg). Les patients avaient reçu une médiane de 4 lignes de traitement antérieures. Au total, 51% des patients avaient déjà reçu une autogreffe de cellules souches ; 100 % des patients avaient déjà été traités avec des IP et des IMiD ; et la plupart des patients étaient réfractaires à un traitement systémique antérieur, comprenant à la fois des IP et des IMiD (49%).

L'étude a atteint ses co-critères principaux d'évaluation du taux de réponse global (TRG) selon les critères de réponse de l'IMWG (Tableau 10) et de $C_{min}$ maximum avant la dose au jour 1 du cycle 3 (voir rubrique 5.2).

**Tableau 10 : Résultats principaux de l'étude MMY3012**

| | **Daratumumab par voie sous-cutanée (N = 263)** | **Daratumumab par voie intraveineuse (N = 259)** |
|---|---|---|
| **Critère d'évaluation principal** | | |
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)[a] | 108 (41,1 %) | 96 (37,1 %) |
| IC à 95% (%) | (35,1 % ; 47,3 %) | (31,2 % ; 43,3 %) |
| Ratio des taux de réponse (IC à 95 %)[b] | | 1,11 (0,89, 1,37) |
| RC ou mieux, n (%) | 5 (1,9 %) | 7 (2,7 %) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 45 (17,1 %) | 37 (14,3 %) |
| Réponse partielle (RP) | 58 (22,1 %) | 52 (20,1 %) |
| **Critère d'évaluation secondaire** | | |
| Taux de réaction liée à la perfusion, n (%)[c] | 33 (12,7 %) | 89 (34,5 %) |
| Survie sans progression, mois | | |
| Médiane (IC à 95 %) | 5,59 (4,67 ; 7,56) | 6,08 (4,67 ; 8,31) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) | | 0,99 (0,78 ; 1,26) |

[a] Basé sur la population en intention de traiter.

[b] Valeur de $p < 0,0001$ du test de Farrington-Manning pour l'hypothèse de non-infériorité.

[c] Basé sur la population d'analyse de la sécurité. Valeur de $p < 0,0001$ du test du $\chi^2$ de Cochran-Mantel-Haenszel.

Après un suivi médian de 29,3 mois, La médiane de SG était de 28,2 mois (IC 95%: 22,8, NA) dans le bras DARZALEX en formulation sous-cutanée et était de 25,6 mois (IC 95% : 22,1, NA) dans le bras daratumumab en intraveineux.
Les résultats de sécurité et de tolérance, y compris chez les patients de faible poids, étaient conformes au profil de sécurité connu pour la formulation sous-cutanée de DARZALEX et pour la formulation intraveineuse de daratumumab.

Les résultats du CTSQ modifié, un questionnaire sur les résultats rapportés par les patients qui évalue leur satisfaction à l'égard de leur traitement, ont démontré que les patients recevant DARZALEX par voie sous-cutanée étaient plus satisfaits de leur traitement que les patients recevant du daratumumab par voie intraveineuse. Cependant, les études en ouvert sont sujettes à des biais.

*Thérapies combinées dans le myélome multiple*

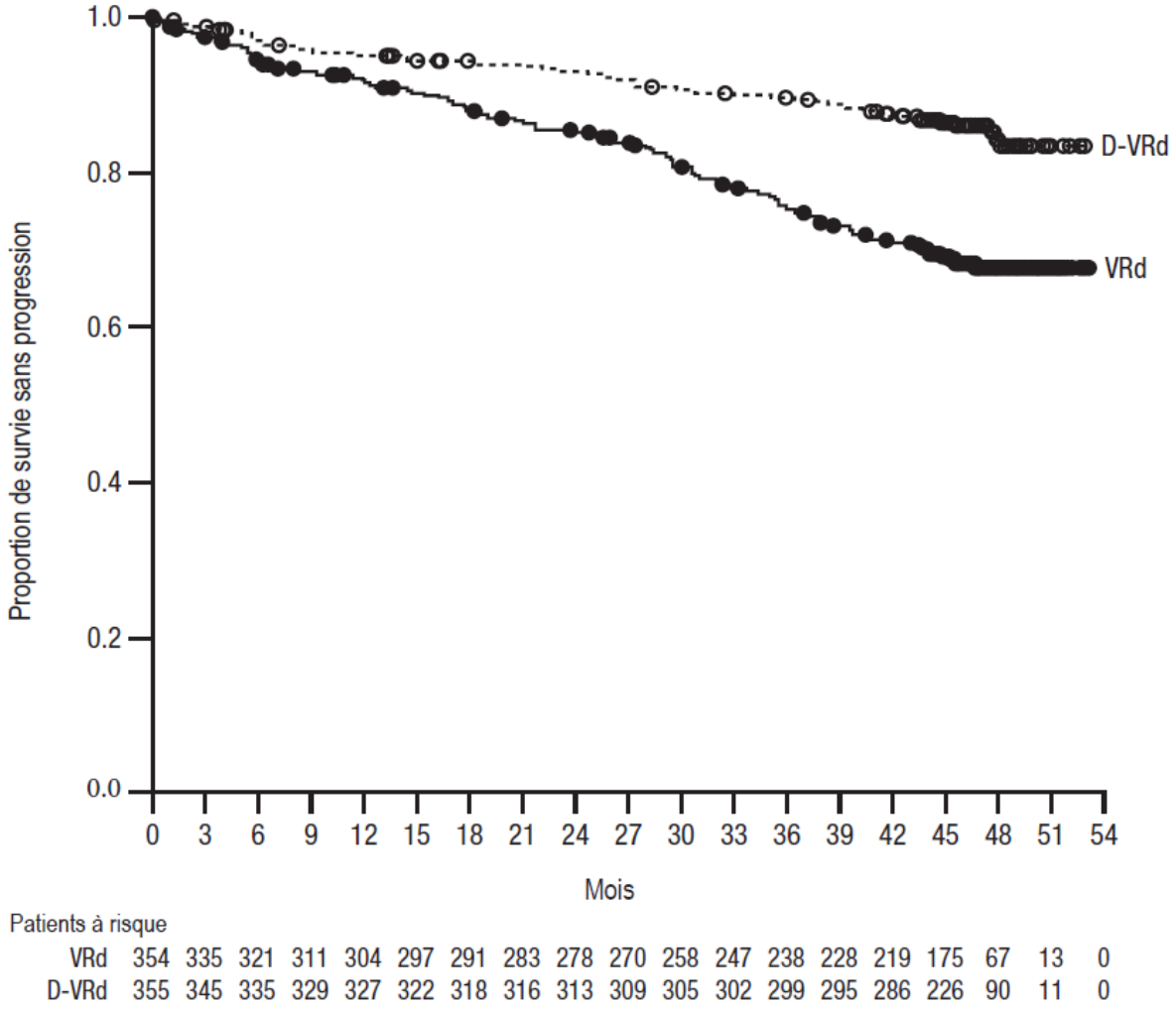
*Traitement en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd) chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui sont éligibles à une autogreffe de cellules souches.*
L'étude MMY3014 est une étude de phase III ouverte randomisée avec comparateur actif comparant le traitement d'induction et de consolidation par DARZALEX (1 800 mg) en solution pour injection sous-cutanée en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd), suivi d'un traitement de maintenance par DARZALEX en association avec le lénalidomide, d'une part, et le traitement par le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd) suivi d'un traitement de maintenance par le lénalidomide, d'autre part, chez des patients âgés de 70 ans et moins atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches jusqu'à

la progression documentée de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Une corticothérapie d'urgence de courte durée (équivalent de 40 mg/jour de dexaméthasone pendant 4 jours maximum) était autorisée avant le traitement. Les patients ont reçu DARZALEX (1 800 mg) en solution pour injection sous-cutanée, administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine (jours 1, 8, 15 et 22) pendant les cycles 1 à 2, puis une fois toutes les deux semaines (jours 1 et 15) pendant les cycles 3 à 6. Pour la maintenance (cycles 7 et ultérieurs), les patients ont reçu DARZALEX (1 800 mg) en solution pour injection sous-cutanée une fois toutes les quatre semaines. Les patients qui ont obtenu une MRD négative maintenue pendant 12 mois et qui ont reçu un traitement de maintenance pendant au moins 24 mois ont arrêté le traitement par DARZALEX (1 800 mg) en solution pour injection sous-cutanée. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée (SC) à une dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) lors de cycles répétés de 28 jours (4 semaines), cycles 1 à 6. Le lénalidomide a été administré par voie orale à raison de 25 mg par jour les jours 1 à 21 au cours des cycles 1 à 6. Pour la maintenance, (cycles 7 et ultérieurs), les patients ont reçu 10 mg de lénalidomide par jour les jours 1 à 28 (en continu) de chaque cycle jusqu'à une progression de la maladie documentée ou une toxicité inacceptable. La dexaméthasone (par voie orale ou intraveineuse) a été administrée à raison de 40 mg les jours 1 à 4 et les jours 9 à 12 des cycles 1 à 6. Les jours de perfusion de DARZALEX (1 800 mg) en solution pour injection sous-cutanée, la dose de dexaméthasone a été administrée par voie orale ou intraveineuse en tant que pré médication. Les ajustements posologiques du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone ont été appliqués conformément aux informations de prescription du fabricant.

Au total, 709 patients ont été randomisés : 355 au bras D-VRd et 354 au bras VRd. Les données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 60 ans (intervalle : de 31 à 70 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (59 %), 64% avaient un indice de performance ECOG de 0, 31 % un indice de performance ECOG de 1 et 5% un indice de performance ECOG de 2. En outre, 51 % avaient une maladie de stade ISS (International Staging System) I, 34 % de stade ISS II et 15 % de stade ISS III, 75 % avaient un risque cytogénétique standard, 22 % avaient un risque cytogénétique élevé (del17p, t[4;14], t[14;16]), et 3 % avaient un risque cytogénétique indéterminé.

Avec un suivi médian de 47,5 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3014 a montré une amélioration de la SSP dans le bras D-VRd par rapport au bras VRd (HR = 0,42 ; IC à 95 % : 0,30 à 0,59 ; p < 0,0001). La SSP médiane n'a été atteinte dans aucun des bras.

**Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3014**




Les résultats d'efficacité supplémentaires provenant de l'étude MMY3014 sont présentés dans le tableau 11 ci-dessous.

**Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3014[a]**

| | **D-VRd (n = 355)** | **VRd (n = 354)** | **Odds ratio avec IC à 95 %[d]** |
|---|---|---|---|
| **Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)[a]** | 343 (96,6 %) | 332 (93,8 %) | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 246 (69,3 %) | 158 (44,6 %) | |
| Réponse complète (RC) | 66 (18,6 %) | 90 (25,4 %) | |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 26 (7,3 %) | 68 (19,2 %) | |
| Réponse partielle (RP) | 5 (1,4 %) | 16 (4,5 %) | |
| RC ou mieux (RCs+RC) | 312 (87,9 %) | 248 (70,1 %) | 3,13 (2,11, 4,65) |
| IC à 95 % (%) | (84,0 %, 91,1 %) | (65,0 %, 74,8 %) | |
| Valeur de p[b] | | | < 0,0001 |
| **Taux global de patients avec MRD négative [a,c]** | 267 (75,2 %) | 168 (47,5 %) | 3,40 (2,47, 4,69) |
| IC à 95 % (%) | (70,4 %, 79,6 %) | (42,2 %, 52,8 %) | |
| Valeur de p[b] | | | < 0,0001 |

D-VRd = daratumumab-bortézomib-lénalidomide-déxaméthasone ; VRd = bortézomib-lénalidomide-déxaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance

[a] Basé sur la population en intention de traiter

[b] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel

[c] Les patients ayant atteint une MRD négative (seuil de $10^{-5}$) et une RC ou mieux

[d] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés.

*Traitement en association avec le bortézomib,le lénalidomide et la déxaméthasone (VRd) chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez qui une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial ou qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches*

L'étude MMY3019 était une étude de phase III ouverte randomisée avec comparateur actif comparant la formulation sous-cutanée de DARZALEX (1 800 mg) en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd) au traitement par le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez qui une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial ou qui n'étaient pas éligibles à une autogreffe de cellules souches. Une corticothérapie d'urgence de courte durée (équivalent de 40 mg/jour de dexaméthasone pendant 4 jours maximum) était autorisée avant le traitement. Les patients ont reçu la formulation sous-cutanée de DARZALEX (1 800 mg), administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine (jours 1, 8 et 15) pendant les cycles 1 et 2, puis une fois toutes les trois semaines pendant les cycles 3 à 8, et enfin une fois toutes les quatre semaines à partir du cycle 9 et au-delà, jusqu'à la progression documentée de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine (jours 1, 4, 8 et 11) sur des cycles répétés de 21 jours des cycles 1 à 8 (3 semaines). Le lénalidomide a été administré par voie orale à raison de 25 mg par jour les jours 1 à 14 pendant les cycles 1 à 8 et les jours 1 à 21 à partir du cycle 9 et les cycles suivants. La dexaméthasone a été administrée par voie orale à raison de 20 mg par jour les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chaque cycle de 21 jours (3 semaines) pendant les cycles 1 à 8 et les jours 1, 8, 15, et 22 de chaque cycle de 28 jours (4 semaines) à partir du cycle 9 et au-delà. Les jours de l'injection de la formulation sous-cutanée de DARZALEX (1 800 mg), la dose de dexaméthasone a été administrée par voie orale ou intraveineuse comme prémédication. Les ajustements posologiques du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone ont été appliqués conformément au RCP du fabricant.

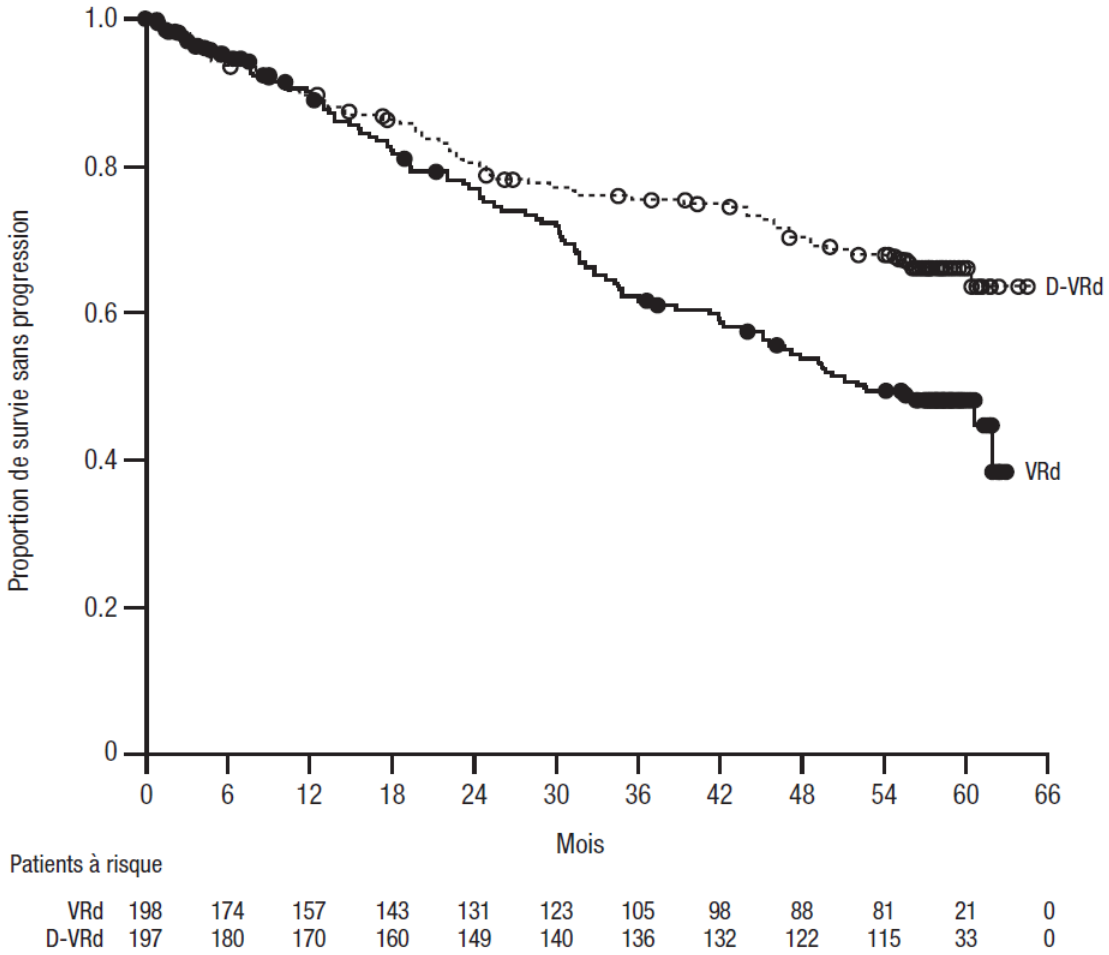
Au total, 395 patients ont été randomisés : 197 au bras D-VRd et 198 au bras VRd. Les données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 70 ans (intervalle : de 31 à 80 ans) ; 50 % étaient des hommes, 39 % avaient un indice de performance ECOG de 0, 51 % un indice de performance ECOG de 1 et 9 % un indice de performance ECOG de 2. Dix-huit pour cent étaient âgés de moins de 70 ans et inéligibles à une autogreffe de cellules souches et 27 % étaient âgés de moins de 70 ans et leur greffe a été différée. En outre, 34 % avaient une maladie de stade ISS (International Staging System) I, 38 % de stade ISS II et 28 % de stade ISS III, 75 % avaient un risque cytogénétique standard, 13 % avaient un risque cytogénétique élevé (del17p, t[4;14], t[14;16]), et 11 % avaient un risque cytogénétique indéterminé.

Avec un suivi médian de 22,3 mois, l'analyse primaire de la MRD dans l'étude MMY3019 a démontré une amélioration du taux global de MRD négative (par NGS à un seuil inférieur ou égal à $10^{-5}$) pour les patients atteignant une RC ou mieux dans le bras D-VRd par rapport au bras VRd. Les taux globaux de MRD négative étaient de 53,3 % (IC à 95 % : 46,1 ; 60,4) dans le bras D-VRd et de 35,4 % (IC à 95 % : 28,7 ; 42,4) dans le bras VRd (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2,07 avec un IC à 95 % : 1,38 ; 3,10 ; p = 0,0004).

Au moment de l'analyse primaire de la MRD, une amélioration du taux global de RC ou mieux a été observée dans le bras D-VRd par rapport au bras VRd. Les taux globaux de RC ou mieux étaient de 76,6 % (IC à 95 % : 70,1 ; 82,4) dans le bras D-VRd et de 59,1 % (IC à 95 % : 51,9 ; 66,0) dans le bras VRd (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2,31 ; IC à 95 % : 1,48 ; 3,60 ; p = 0,0002).

Avec un suivi médian de 39 mois, une analyse intermédiaire de la SSP de l'étude MMY3019 a montré une amélioration de la SSP dans le bras D-VRd par rapport au bras VRd. Le traitement par D-VRd a entraîné une réduction du risque de progression ou de décès de 39 % par rapport au VRd seul (HR : 0,61 ; IC à 95 % : 0,42 ; 0,90 ; p = 0,0104). La SSP médiane n'a pas été atteinte dans chacun des deux bras. Avec des données de SSP plus matures lors de l'analyse finale de la SSP, le traitement a amélioré la SSP avec un hazard ratio de 0,57 (IC à 95 % : 0,41 ; 0,79). La SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras D-VRd et était de 52,6 mois dans le bras VRd.

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier à l'analyse finale de la SSP dans l'étude MMY3019**




Au moment de l'analyse intermédiaire de la SSP, une amélioration du taux de MRD négative maintenue à 1 an (par NGS à un seuil inférieur ou égal à $10^{-5}$) pour les patients obtenant une RC ou mieux a été observée dans le bras D-VRd par rapport au bras VRd. Les taux de MRD négative maintenue étaient de 42,6 % (IC à 95 % : 35,6 ; 49,9) dans le bras D-VRd et de 25,3 % (IC à 95 % : 19,4 ; 31,9) dans le bras VRd (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2,18 avec IC à 95 % : 1,42 ; 3,34 ; p = 0,0003).

Des résultats d'efficacité supplémentaires provenant de l'étude MMY3019 sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

**Tableau 12 : Résultats d'efficacité d'après l'analyse finale de la SSP de l'étude MMY3019[a]**

| | **D-VRd (n = 197)** | **VRd (n = 198)** |
|---|---|---|
| **Taux global de MRD négative[b]** | 120 (60,9 %) | 78 (39,4 %) |

| | | |
|---|---|---|
| Odds ratio (IC à 95 %)[c] | 2,37 (1,58, 3,55) _ | |
| Taux global de MRD négative maintenue[d] | 96 (48,7 %) | 52 (26,3 %) |
| Odds ratio (IC à 95 %)[c] | 2,63 (1,73, 4,00) | |
| RC globale ou mieux (RCs + RC) | 160 (81,2 %) | 122 (61,6 %) |
| Odds ratio (IC à 95 %)[c] | 2,73 (1,71, 4,34) | |
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)[a] | 191 (97,0 %) | 184 (92,9 %) |
| Réponse complète stringente (RCs) | 128 (65,0 %) | 88 (44,4 %) |
| Réponse complète (RC) | 32 (16,2 %) | 34 (17,2 %) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 23 (11,7 %) | 50 (25,3 %) |
| Réponse partielle (RP) | 8 (4,1 %) | 12 (6,1 %) |
| Très bonne réponse partielle ou mieux (RCs + RC + TBRP) | 183 (92,9 %) | 172 (86,9 %) |

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

[a] Basée sur la population en intention de traiter, suivi médian de 59 mois

[b] Les patients ont obtenu à la fois une MRD négative (seuil inférieur ou égal à $10^{-5}$) et une RC ou mieux.

[c] L'estimation de Mantel-Haenszel du rapport commun pour les tableaux stratifiés est utilisée. Les facteurs de stratification sont les suivants : stades ISS (I, II, III), âge/éligibilité à la greffe (âge < 70 ans non éligible ou âge < 70 ans et refus de greffe, ou âge ≥ 70 ans) comme randomisé. Un odds ratio > 1 indique un avantage pour D-VRd.

[d] La MRD négative maintenue est définie comme une MRD négative confirmée à au moins un an d'intervalle sans MRD positive entre deux.

*Thérapies combinées dans le myélome multiple*

L'étude MMY2040 est une étude en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de DARZALEX en formulation sous-cutanée à la dose de 1 800 mg :

- en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP) chez des patients atteints d'un myélome multiple (MM) nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas éligibles à une greffe. Le bortézomib était administré par injection sous-cutanée à une dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pour le premier cycle de 6 semaines (cycle 1 ; 8 doses), suivi d'une administration hebdomadaire aux semaines 1, 2, 4 et 5 pour huit autres cycles de 6 semaines (cycles 2 à 9 ; 4 doses par cycle). Le melphalan à 9 mg/m$^2$ et la prednisone à 60 mg/m$^2$ étaient administrés par voie orale aux jours 1 à 4 des neuf cycles de 6 semaines (cycles 1 à 9). Le traitement par DARZALEX, administré par voie sous-cutanée, a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (D-Rd) chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaire. Le lénalidomide (25 mg une fois par jour par voie orale les jours 1 à 21 de cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) a été administré avec une faible dose de dexaméthasone à 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/semaine pour les patients âgés de > 75 ans ou ayant un IMC < 18,5). Le traitement par DARZALEX, administré par voie sous-cutanée, a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.
- en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (D-VRd) chez des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et éligibles à une greffe. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée à une dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine aux semaines 1 et 2. Le lénalidomide a été administré par voie orale à la dose de 25 mg une fois par jour les jours 1 à 14 ; de la dexaméthasone à faible dose a été administrée à 40 mg/semaine en cycles de 3 semaines. La durée totale du traitement était de 4 cycles.

Au total, 199 patients ont été inclus (D-VMP : 67 ; D-Rd : 65 ; D-VRd : 67). Les résultats d'efficacité ont été déterminés par un algorithme informatique utilisant les critères de l'IMWG. L'étude a atteint son critère principal d'évaluation du TRG pour D-VMP et D-Rd et son critère principal d'évaluation de TBRP ou mieux pour D-VRd (voir le tableau 13).

**Tableau 13 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY2040**

| | D-VMP (n = 67) | D-Rd (n = 65) | D-VRd (n = 67) |
|---|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)[a] | 60 (89.6%) | 61 (93,8 %) | 65 (97,0 %) |
| IC à 90 % (%) | (81,3 % ; 95,0 %) | (86,5 % ; 97,9 %) | (90,9 % ; 99,5 %) |
| Réponse complète stringente (RCs) | 13 (19,4 %) | 12 (18,5 %) | 6 (9,0 %) |
| Réponse complète (RC) | 19 (28,4 %) | 13 (20,0 %) | 5 (7,5 %) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 20 (29,9 %) | 26 (40,0 %) | 37 (55,2 %) |
| Réponse partielle (RP) | 8 (11,9 %) | 10 (15,4 %) | 17 (25,4 %) |
| | | | |
| TBRP ou mieux (RCs + RC + TBRP) | 52 (77,6 %) | 51 (78,5 %) | 48 (71,6 %) |
| IC à 90 % (%) | (67,6 % ; 85,7 %) | (68,4 % ; 86,5 %) | (61,2 % ; 80,6 %) |

D-VMP = Daratumumab-bortézomib-melphalan-prednisone ; D-Rd = Daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; D-VRd = Daratumumab-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone ; Daratumumab = DARZALEX en formulation par voie sous-cutanée ; IC = intervalle de confiance.

[a] Basé sur des sujets traités

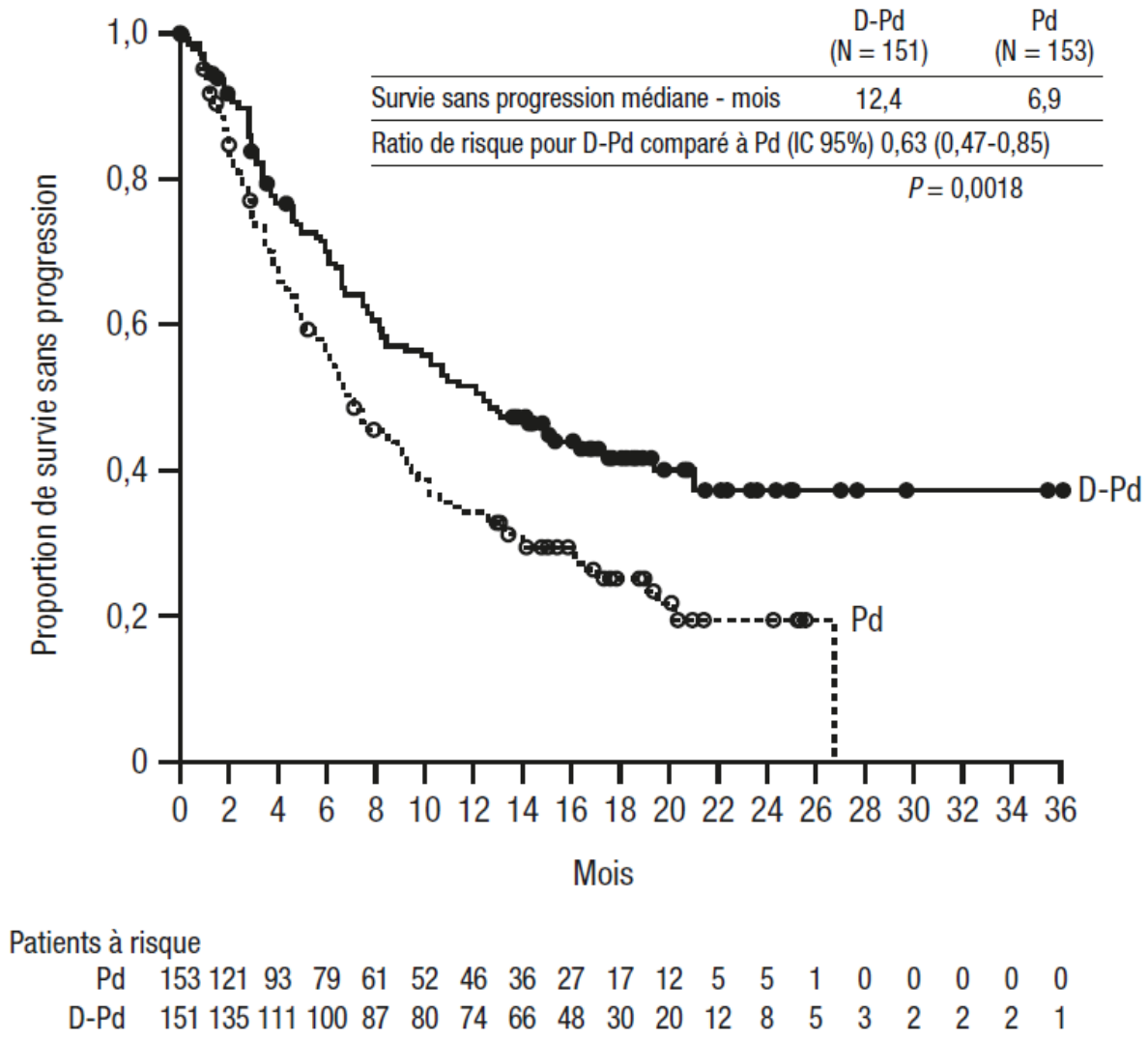
*Traitement en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Pd) :*
L'étude MMY3013 était une étude de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée versus comparateur actif, comparant le traitement par DARZALEX (1800 mg) en formulation sous-cutanée en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone à faible dose (D-Pd) au traitement par pomalidomide et dexaméthasone à faible dose (Pd) chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP). Le pomalidomide (4 mg une fois par jour par voie orale les jours 1 à 21 des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) était administré avec la dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse à faible dose de 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/semaine pour les patients > 75 ans). Lors des jours d'administration de DARZALEX en formulation sous-cutanée, 20 mg de dexaméthasone étaient administrés comme prémédication, le reste étant donné le lendemain de l'administration. Pour les patients recevant une dose réduite de dexaméthasone, la totalité de la dose de 20 mg était administrée comme prémédication avant l'administration de DARZALEX en formulation sous-cutanée. Les ajustements de dose pour le pomalidomide et la dexaméthasone étaient appliqués conformément aux RCP du fabricant. Le traitement était poursuivi dans les deux bras jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Un total de 304 patients a été randomisé : 151 dans le bras D-Pd et 153 dans le bras Pd. Les patients présentant des signes documentés de progression de la maladie au cours ou après le dernier traitement ont été inclus dans l'étude. Les patients présentant une éruption cutanée ≥ grade 3 pendant le traitement antérieur étaient exclus, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit du pomalidomide. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 67 ans (intervalle de 35 à 90 ans), 18% étaient âgés de 75 ans ou plus, 53% étaient des hommes et 89% étaient caucasiens. Les patients avaient reçu une médiane de deux lignes de traitement antérieures. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome (IP) et par lénalidomide, et 56% des patients avaient reçu une autogreffe antérieure des cellules souches. Quatre-vingt seize pourcent (96%) de patients avaient reçu un traitement antérieur avec bortézomib. La majorité des patients étaient réfractaires au lénalidomide (80%), à un IP (48%) ou à la fois à un immunomodulateur et à un IP (42%). Onze pour cent des patients avaient reçu une ligne de traitement antérieure ; tous étaient réfractaires au lénalidomide et 32,4% étaient réfractaires à la fois au lénalidomide et à un IP. L'efficacité a été évaluée par la survie sans progression (SSP) basée sur les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Avec un suivi médian de 16,9 mois, l'analyse principale de la SSP dans l'étude MMY3013 a démontré une amélioration statistiquement significative dans le bras D-Pd comparé au bras Pd ; la SSP médiane était de 12,4 mois dans le bras D-Pd et de 6,9 mois dans le bras Pd (HR [IC 95%]: 0,63 [0,47, 0,85];

valeur de p = 0,0018), représentant une réduction de 37% du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par D-Pd comparativement à Pd.

**Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3013**




Une analyse de suivi supplémentaire planifiée de la SG après un suivi médian de 39,6 mois a été réalisée. À une maturité de SG de 57%, la médiane de SG était de 34,4 mois dans le bras D-Pd et de 23,7 mois dans le bras Pd (HR [95% CI] : 0,82 [0,61, 1,11]).

Des résultats d'efficacité supplémentaires provenant de l'étude MMY3013 sont présentés dans le tableau 14 ci-dessous.

**Tableau 14 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3013[a]**

| | **D-Pd (n=151)** | **Pd (n=153)** |
|---|---|---|
| **Réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP) n(%)[a]** | 104 (68,9%) | 71 (46,4%) |
| Valeur de p[b] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 14 (9,3%) | 2 (1,3%) |
| Réponse complète (RC) | 23 (15,2%) | 4 (2,6%) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 40 (26,5%) | 24 (15,7%) |
| Réponse partielle (RP) | 27 (17,9%) | 41 (26,8%) |
| **Taux de patients avec MRD négative[c] n(%)** | 13 (8,7%) | 3 (2,0%) |
| IC 95% (%) | (4.7%, 14.3%) | (0.4%, 5.6%) |
| Valeur de p[d] | 0,0102 | |

D-Pd = daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone ; Pd = pomalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance

[a] Basée sur la population en intention de traiter

[b] Valeur de p extraite du test de $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel, ajusté pour les facteurs de stratification

[c] Le taux de MRD négative se base sur la population en intention de traiter et un seuil de $10^{-5}$

[d] Valeur de p extraite du test exact de Fisher.

Chez les répondeurs, le délai médian jusqu'à la réponse était de 1 mois (intervalle : de 0,9 à 9,1 mois) dans le groupe D-Pd, et de 1,9 mois (intervalle : 0,9 à 17,3 mois) dans le groupe Pd. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe D-Pd (intervalle : 1 à plus de 34,9 mois) et était de 15,9 mois (intervalle : 1 à 24,8 mois) dans le groupe Pd.

*Monothérapie – myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple*
SMM3001, une étude de phase III, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement par la formulation sous-cutanée de DARZALEX (1 800 mg) à la surveillance active des patients atteints de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple. Pour les patients randomisés dans le bras de traitement, la formulation sous-cutanée de DARZALEX (1 800 mg) a été administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine (jours 1, 8, 15 et 22) lors des cycles 1 et 2, puis toutes les 2 semaines (jours 1 et 15) lors des cycles 3 à 6, et par la suite, toutes les 4 semaines jusqu'à 39 cycles, ou jusqu'à 36 mois ou jusqu'à progression confirmée de la maladie.

Au total, 390 patients ont été randomisés : 194 dans le bras formulation sous-cutanée de DARZALEX et 196 dans le bras de surveillance active. Les caractéristiques démographiques et de la maladie au départ étaient comparables entre les deux bras de l'étude. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 31 à 86 ans) ; 12 % étaient âgés de ≥ 75 ans ; 48 % étaient de sexe masculin ; 83 % étaient Caucasiens, 8 % Asiatiques et 3 % Afro-Américains. Quatre-vingt-trois pourcents avaient un indice de performance ECOG de 0 et 17 % avaient un indice de performance ECOG de 1. Le pourcentage médian de plasmocytes dans la moelle osseuse était de 20 % et le délai médian entre la date du diagnostic initial de myélome multiple indolent et la randomisation était de 0,7 an. Quatre-vingts pourcents de patients avaient moins de 3 facteurs de risque de progression en myélome multiple. Les facteurs de risque étaient protéine M sérique ≥ 30 g/L ; IgA SMM, immunoparésie avec réduction de 2 isotypes d'immunoglobuline non impliqués ; rapport CLL impliquées :non impliquées sériques ≥ 8 et < 100, plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse (PCMO) > 50 % à < 60 % avec maladie mesurable. Pour être éligible à l'inclusion dans l'étude SMM3001, les patients devaient présenter au moins l'un de ces trois facteurs de risque et des PCMO ≥ 10 %. Dix-neuf pourcents des patients avaient une protéine M sérique ≥ 30 g/L, 25 % avaient des IgA SMM, 60 % avaient une immunoparésie avec réduction de 2 isotypes d'immunoglobuline non impliqués, 72 % avaient un rapport de CLL impliquées: non impliquées sériques ≥ 8 et < 100, et 3 % des PCMO clonaux > 50 % et < 60 % avec maladie mesurable.

L'objectif principal de l'étude était la PFS telle qu'évaluée par le comité d'examen indépendant (IRC). La courbe de Kaplan-Meier pour la PFS est présentée dans la figure 4 et les résultats d'efficacité de l'étude SMM3001 sont présentés dans le tableau 15 ci-dessous.

**Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude SMM3001**

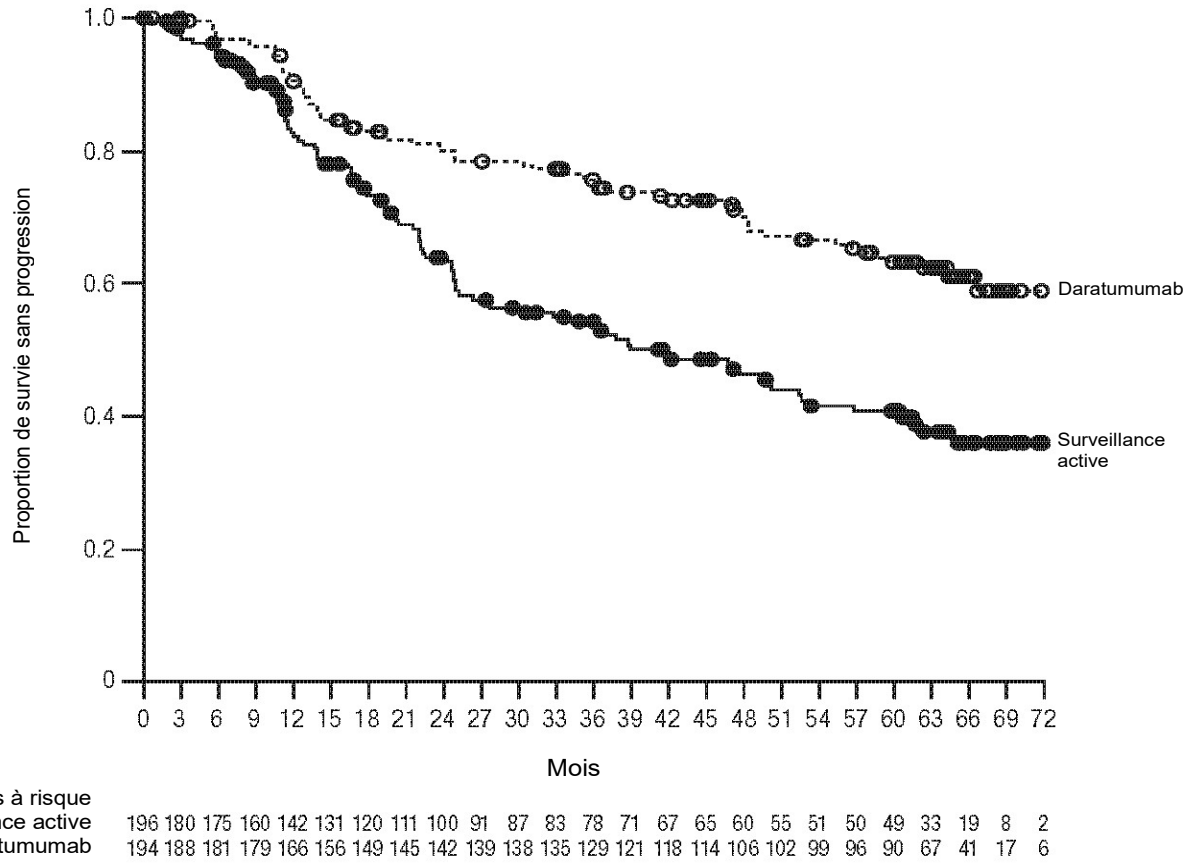



**Tableau 15: Résultats d'efficacité de l'étude SMM3001[a]**

| | **DARZALEX formulation sous-cutanée (n=194)** | **Surveillance active (n=196)** | **Rapport de cotes (IC à 95 %)[b]** |
|---|---|---|---|
| **Survie sans progression (SSP), mois[c]** | | | |
| Médiane (IC à 95 %) | NE (66,7-NE) | 41,5 (26,4-53,3) | |
| Risque relatif (IC à 95 %) | 0,49 (0,36, 0,67) | | |
| Valeur de p[d] | < 0,0001 | | |
| **Réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP), n(%)[a]** | 123 (63,4 %) | 4 (2,0 %) | 83,80 (29,69, 236,54), p < 0,0001 |
| Réponse complète stringente(RCs) | 5 (2,6 %) | 0 | |
| Réponse complète (RC) | 12 (6,2 %) | 0 | |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 41 (21,1 %) | 2 (1,0 %) | |
| Réponse partielle (RP) | 65 (33,5 %) | 2 (1,0 %) | |

Abréviation : IC = intervalle de confiance ; NE = Non évaluable

[a] Basé sur la population en intention de traiter.

[b] L'estimation de Mantel-Haenszel du rapport de cotes pour les tableaux stratifiés est utilisée.

[c] Le suivi médian s'élevait à 65,2 mois.

[d] Valeur de p basée sur le test log-rank stratifié par le facteur de stratification.

*Traitement en association au bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL*
L'étude AMY3001, une étude de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée versus comparateur actif, comparait le traitement par DARZALEX en formulation sous-cutanée (1 800 mg) en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (D-VCd) au traitement par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCd) seuls, chez des patients atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée. La randomisation était stratifiée par le Système de stadification cardiaque de l'amylose AL, par pays proposant généralement une autogreffe de cellules souches pour les patients atteints d'amylose AL, et par la fonction rénale.

Tous les patients inclus dans l'étude AMY3001 avaient une amylose AL nouvellement diagnostiquée avec au moins un organe affecté, une maladie hématologique mesurable, une atteinte cardiaque de stade I-IIIA (basée sur la Modification Européenne des Stades cardiaques Mayo 2004) et NYHA de classe I-IIIA. Les patients atteints de NYHA de classe IIIB et IV étaient exclus.

Le bortézomib (SC ; 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle), le cyclophosphamide (par voie orale ou IV ; 300 mg/m$^2$ de surface corporelle ; dose maximale 500 mg) et la dexaméthasone (par voie orale ou IV ; 40 mg ou une dose réduite de 20 mg pour les patients > 70 ans ou présentant un indice de masse corporelle [IMC] < 18,5 ou ceux atteints d'hypervolémie, d'un diabète mal contrôlé ou présentant des antécédents d'intolérance au traitement par corticoïdes) ont reçu une administration hebdomadaire les jours 1, 8, 15 et 22 des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]. Les jours de l'administration de DARZALEX, 20 mg de la dose de dexaméthasone étaient administrés comme prémédication et le reste était administré le lendemain de l'administration de DARZALEX. Le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone ont été administrés pendant six cycles de 28 jours [4 semaines] dans les deux bras de traitement, tandis que le traitement par DARZALEX était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'instauration d'un traitement ultérieur, ou un maximum de 24 cycles (~ 2 ans) à partir de la première dose de traitement. Des ajustements de dose pour le bortézomib, le cyclophosphamide, et la dexaméthasone ont été appliqués conformément aux RCP du fabricant.

Un total de 388 patients a été randomisé : 195 dans le bras D-VCd et 193 dans le bras VCd. Les données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement. La majorité (79%) des patients étaient atteints d'amylose à chaînes légères lambda. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle: 34 à 87) ; 47% avaient ≥ 65 ans ; 58% étaient des hommes; 76% étaient caucasiens, 17% asiatiques, et 3% afro-américains ; 23% étaient atteints d'amylose AL de stade cardiaque clinique I, 40% de stade II, 35% de stade IIIA, et 2% de stade IIIB. Tous les patients présentaient une atteinte d'un ou plusieurs organes, et le nombre médian d'organes atteints était de 2 (intervalle : 1 à 6) et 66% des patients avaient au moins 2 organes atteints. L'atteinte des organes vitaux était la suivante : 71% cardiaque, 59% rénale, 8% hépatique. Les patients atteints de neuropathie périphérique sensorielle de grade 2 ou douloureuse de grade 1 étaient exclus. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse complète hématologique (RC-Hém), tel que déterminé par le Comité de revue indépendant, sur la base des Critères de consensus international. L'étude AMY3001 a démontré une amélioration de la RC-Hém dans le bras D-VCd comparée au bras VCd. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 16.

**Tableau 16 : Résultats d'efficacité de l'étude AMY3001[a]**

| | **D-VCd (n=195)** | **VCd (n=193)** | **Valeur de P** |
|---|---|---|---|
| Réponse complète hématologique (RC-Hém), n (%) | 104 (53,3%) | 35 (18,1%) | <0,0001[b] |
| Très bonne réponse partielle (TBRP), n (%) | 49 (25,1%) | 60 (31,1%) | |
| Réponse partielle (RP), n (%) | 26 (13,3%) | 53 (27,5%) | |
| TBRP hématologique ou mieux (RC-Hém + TBRP), n (%) | 153 (78,5%) | 95 (49,2%) | <0,0001[b] |
| Survie sans progression de la détérioration d'un organe majeur (SSP-DOM), Hazard Ratio avec IC 95 % [c] | 0,58 (0,36, 0,93) | | 0,0211[d] |

D-VCd = daratumumab-bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone ; VCd = bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone ; IC = intervalle de confiance

[a] Tous les résultats issus de l'analyse prévue après un suivi médian de 11,4 mois sont basés sur la population en intention de traiter

[b] valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

[c] SSP-DOM définie comme une progression hématologique, une détérioration d'un organe majeur (cardiaque ou rénal) ou le décès

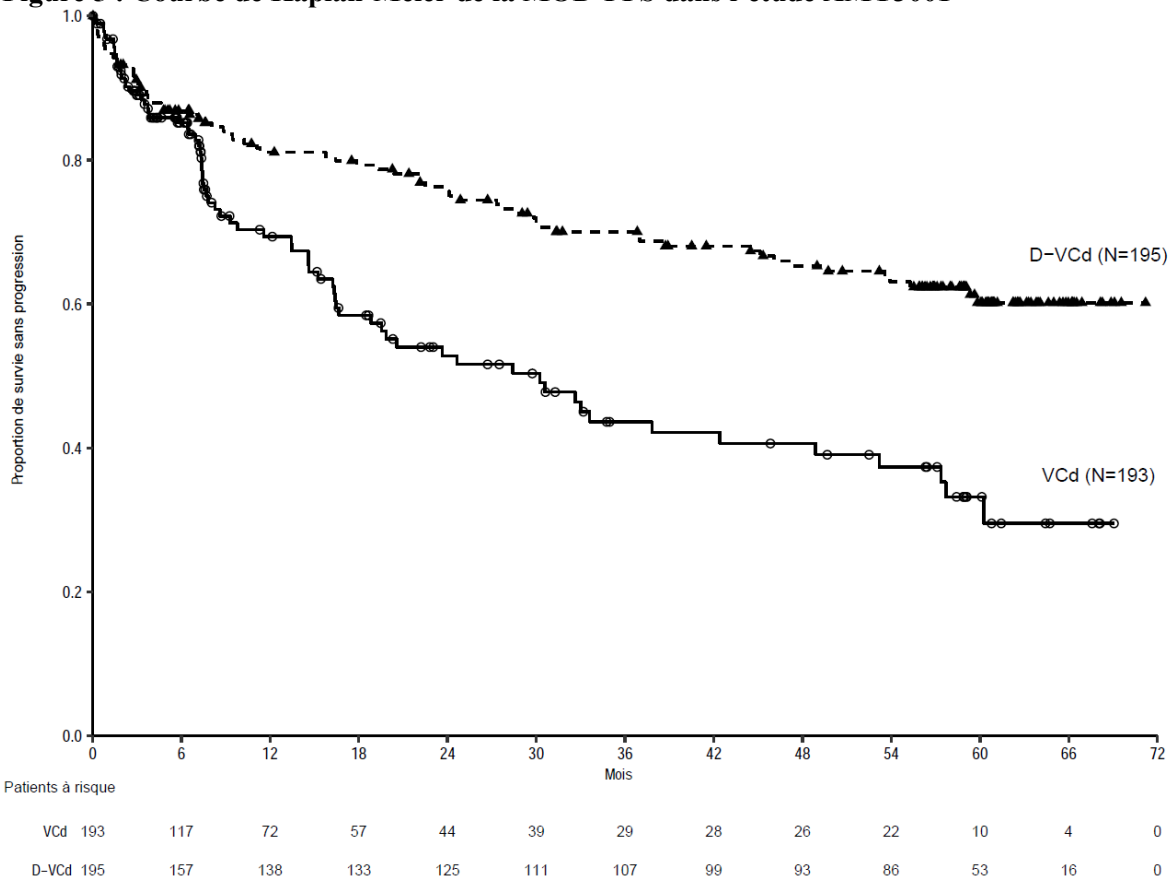
[d] Valeur nominale de p issue de la probabilité inverse censurant le test du log-rank pondéré

Avec un suivi médian de 11,4 mois, chez les répondeurs, le délai médian jusqu'à la RC-Hém était de 60 jours (intervalle : 8 à 299 jours) dans le groupe D-VCd et de 85 jours (intervalle : 14 à 340 jours) dans le groupe VCd. Le délai médian jusqu'à une TBRP ou mieux était de 17 jours (intervalle : 5 à 336 jours) dans le groupe D-VCd et 25 jours (intervalle : 8 à 171 jours) dans le groupe VCd. La durée médiane de la RC-Hém n'a été atteinte dans aucun des deux bras.

Après un suivi médian de 61,4 mois, les taux globaux de RC-Hém étaient de 59,5% (IC à 95% : 52,2 ; 66,4) dans le groupe D-VCd et de 19,2% (IC à 95% : 13,9 ; 25,4) dans le groupe VCd (odds ratio [D-VCd versus VCd] 6,03 avec un IC à 95% : 3,80 ; 9,58).

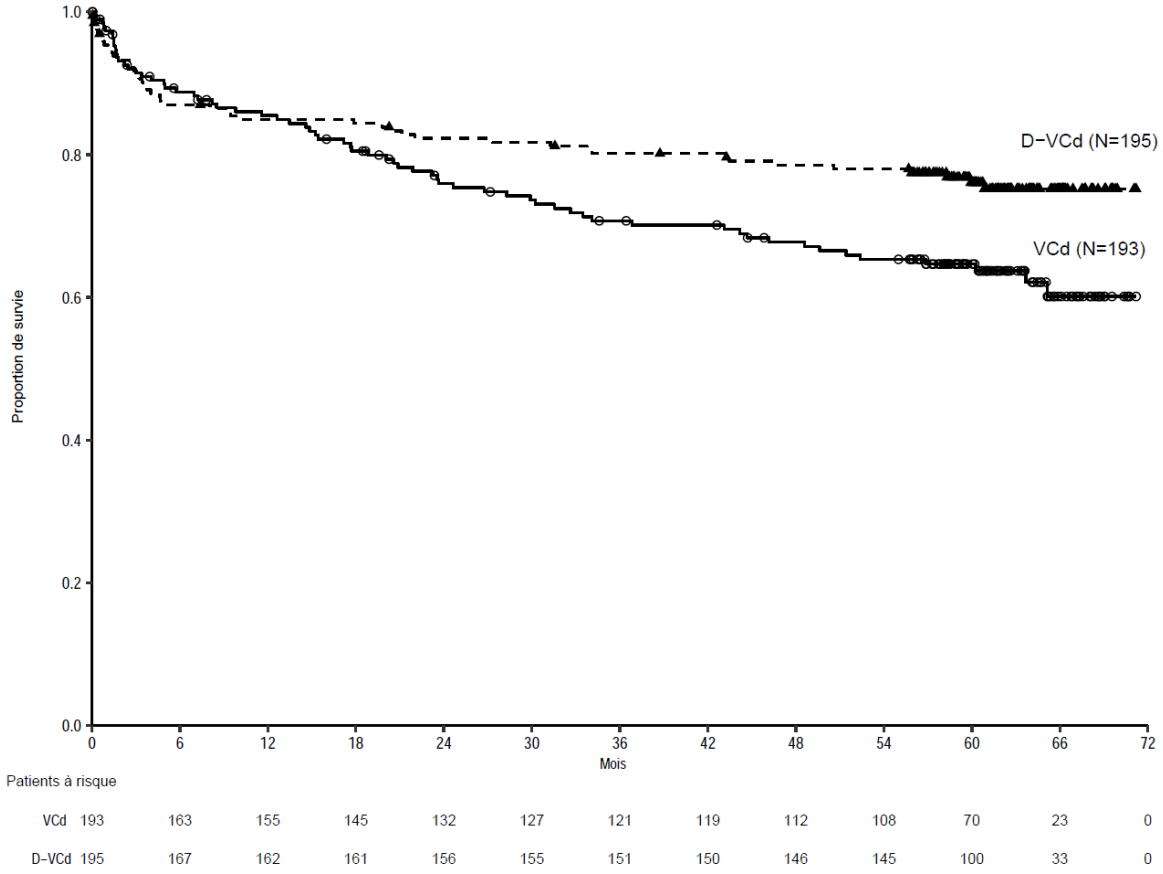
Les résultats de l'analyse de la MOD-PFS après un suivi médian de 61,4 mois ont montré une amélioration de la MOD-PFS pour les patients du groupe D-VCd par rapport au groupe VCd. Le hazard ratio (HR) pour la MOD-PFS était de 0,44 (IC à 95% : 0,31 ; 0,63) et la valeur de p était < 0,0001. La médiane de la MOD-PFS n'a pas été atteinte dans le bras D-VCd et était de 30,2 mois dans le bras VCd. Le taux estimé de MOD-PFS à 60 mois par Kaplan-Meier était de 60% (IC à 95% : 52 ; 67) dans le bras D-VCd et était de 33% (IC à 95% : 23 ; 44) dans le bras VCd.

**Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la MOD-PFS dans l'étude AMY3001**




Après un suivi médian de 61,4 mois, un total de 112 décès a été observé [n=46 (23,6 %) dans le groupe D-VCd contre n=66 (34,2 %) dans le groupe VCd]. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras ; cependant, le hazard ratio (HR) pour la SG était de 0,62 (IC à 95% : 0,42 ; 0,90) et la valeur de p était de 0,0121. Le taux de survie globale à 60 mois était de 76% (IC à 95% : 69 ; 82) dans le bras D-VCd et était de 65% (IC à 95% : 57 ; 71) dans le bras VCd.

**Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude AMY3001**




Expérience clinique avec la solution à diluer pour perfusion de daratumumab (formulation intraveineuse)

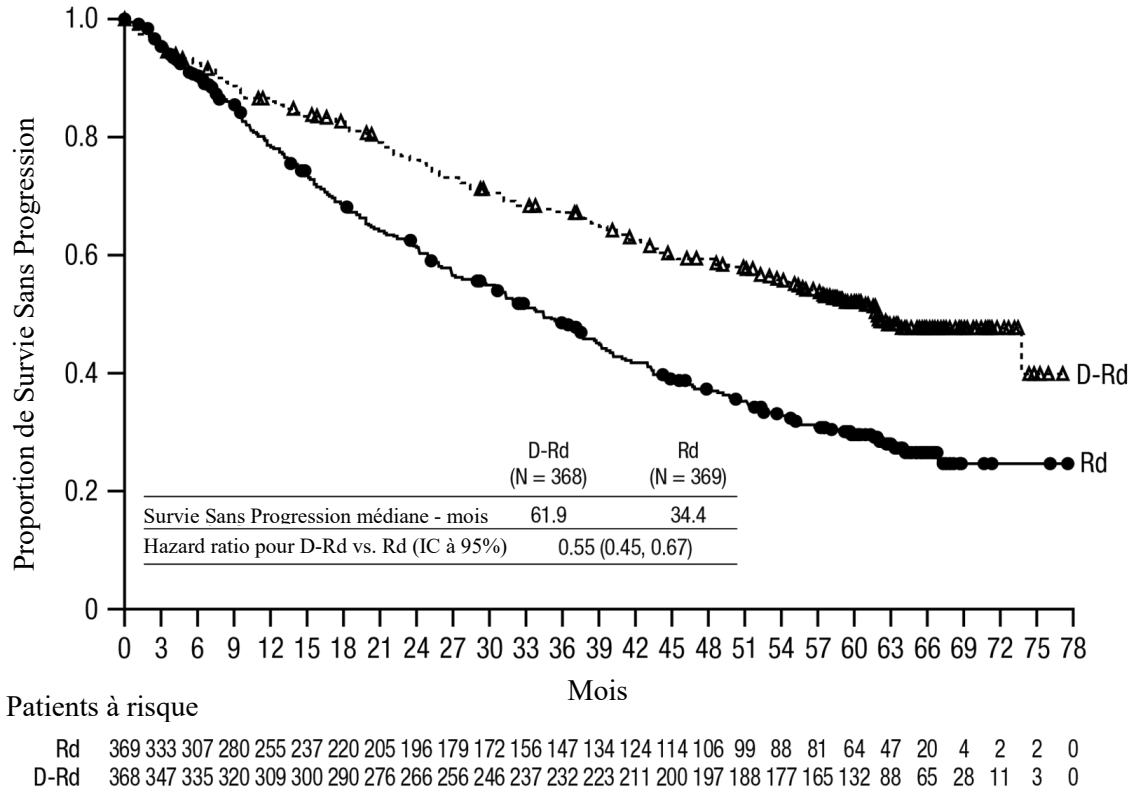
*Myélome multiple nouvellement diagnostiqué*
Traitement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches :
L'étude MMY3008, une étude de phase III en ouvert, randomisée, contrôlée versus comparateur actif, a évalué le traitement par daratumumab administré par voie intraveineuse à la dose de 16 mg/kg en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (DRd) par rapport au traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Le lénalidomide (à 25 mg une fois par jour, par voie orale, de J1 à J21 au cours des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) a été administré avec une faible dose de dexaméthasone de 40 mg/semaine par voie orale ou par voie intraveineuse (ou une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans ou présentant un indice de masse corporelle [IMC] < 18,5). Les jours de la perfusion de daratumumab par voie intraveineuse, la dose de dexaméthasone a été administrée en prémédication. Les ajustements posologiques du lénalidomide et de la dexaméthasone ont été réalisés selon les informations des Résumés des Caractéristiques du Produit. Dans les deux bras, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 737 patients ont été randomisés, dont 368 dans le bras DRd et 369 dans le bras Rd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 73 ans (intervalle : 45 à 90 ans) et 44 % étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (92 %) et était des hommes (52 %) ; 34 % des patients avaient un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 49,5 % avaient un score ECOG de 1, et 17 % avaient un score ECOG ≥ 2. Vingt-sept pour cent des patients avaient une maladie de stade ISS (International Staging System) I, 43 % de stade ISS II, 29 % de stade ISS III. L'efficacité a été évaluée par la survie sans

progression (SSP) d'après les critères IMWG (International Myeloma Working Group) et la survie globale (SG).

Avec un suivi médian de 28 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3008 a montré une amélioration dans le bras DRd en comparaison au bras Rd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras DRd et a été de 31,9 mois dans le bras Rd ([HR] = 0,56 ; IC à 95 % : 0,43 - 0,73 ; p < 0,0001), représentant 44 % de diminution du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DRd. Les résultats d'une analyse de la SSP après un suivi médian de 64 mois continuent de montrer une amélioration de la SSP pour les patients du bras DRd en comparaison avec le bras Rd. La SSP médiane était de 61,9 mois dans le bras DRd et de 34,4 mois dans le bras Rd (HR = 0,55 ; IC à 95% : 0,45 – 0,67).

**Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3008**

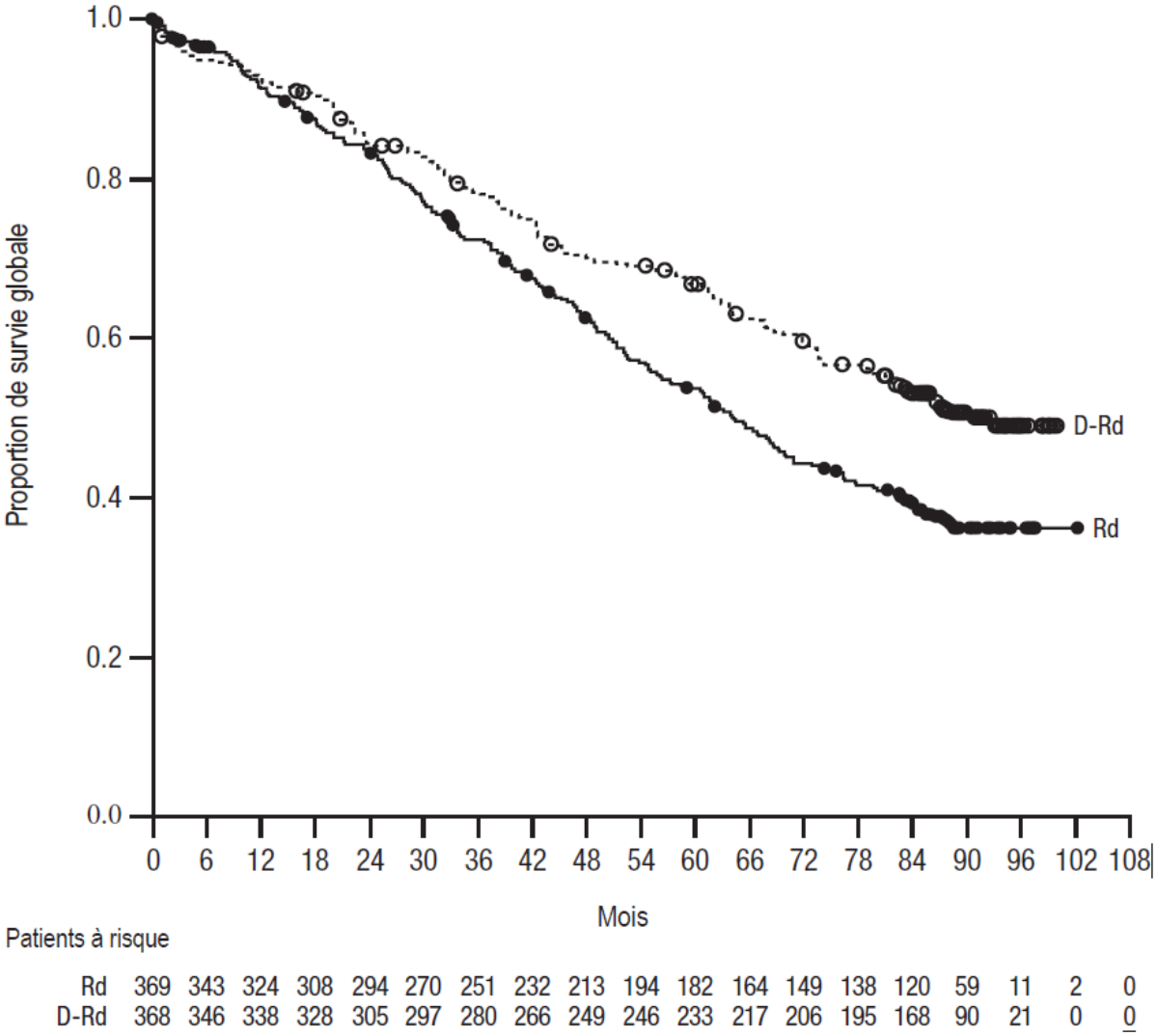



Patients à risque

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rd | 369 | 333 | 307 | 280 | 255 | 237 | 220 | 205 | 196 | 179 | 172 | 156 | 147 | 134 | 124 | 114 | 106 | 99 | 88 | 81 | 64 | 47 | 20 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| D-Rd | 368 | 347 | 335 | 320 | 309 | 300 | 290 | 276 | 266 | 256 | 246 | 237 | 232 | 223 | 211 | 200 | 197 | 188 | 177 | 165 | 132 | 88 | 65 | 28 | 11 | 3 | 0 |

Avec un suivi médian de 56 mois, le bras DRd a montré un avantage de SG par rapport au bras Rd (HR = 0,68 ; IC à 95% : 0,53 - 0,86 ; p = 0,0013). Les résultats d'une analyse de la SG mise à jour après un suivi médian de 89 mois continuent de montrer une amélioration de la SG pour les patients du bras DRd en comparaison au bras Rd. La SG médiane était de 90,3 mois dans le bras DRd et de 64,1 mois dans le bas Rd (HR= 0,67 ; IC à 95% : 0,55 - 0,82).

**Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude MMY3008**




Les autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3008 sont présentés dans le tableau 17 ci-dessous.

**Tableau 17 : Autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3008[a]**

| | **DRd (n = 368)** | **Rd (n = 369)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n (%)[a] | 342 (92,9 %) | 300 (81,3 %) |
| Valeur de p[b] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 112 (30,4 %) | 46 (12,5 %) |
| Réponse complète (RC) | 63 (17,1 %) | 46 (12,5 %) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 117 (31,8 %) | 104 (28,2 %) |
| Réponse partielle (RP) | 50 (13,6 %) | 104 (28,2 %) |
| RC ou mieux (RCs + RC) | 175 (47,6 %) | 92 (24,9 %) |
| Valeur de p[b] | <0,0001 | |
| TBRP ou mieux (RCs + RC + TBRP) | 292 (79,3 %) | 196 (53,1 %) |
| Valeur de p[b] | < 0,0001 | |
| Taux de patients avec MRD négative[a,c] n (%) | 89 (24,2 %) | 27 (7,3 %) |
| IC à 95 % (%) | (19,9 % - 28,9 %) | (4,9 % - 10,5 %) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[d] | 4,04 (2,55 - 6,39) | |
| Valeur de p[e] | <0,0001 | |

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance.

[a] Basé sur la population en intention de traiter.

[b] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Basé sur le seuil de $10^{-5}$.

[d] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés. Un Odds ratio >1 indique un avantage en faveur du traitement par DRd.

[e] Valeur de p issue du test exact de Fisher.

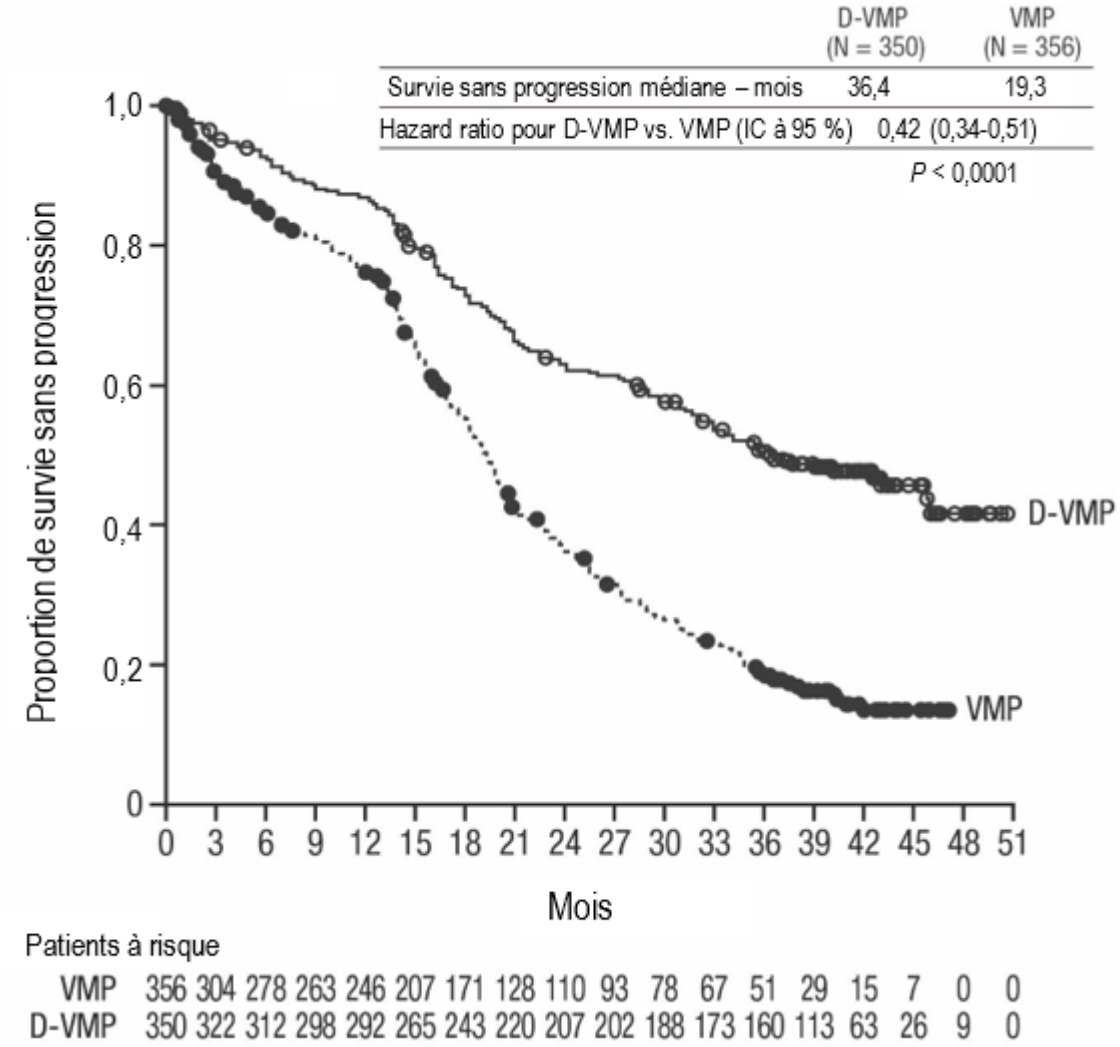
Chez les répondeurs, le délai médian de réponse était de 1,05 mois (intervalle : 0,2 à 12,1 mois) dans le groupe DRd et de 1,05 mois (intervalle : 0,3 à 15,3 mois) dans le groupe Rd. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe DRd et était de 34,7 mois (IC à 95 % :30,8 - non évaluable) dans le groupe Rd.

*Traitement en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (VMP) pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches :*
L'étude MMY3007, étude de phase III, randomisée, en ouvert, contrôlée versus comparateur actif, a évalué le traitement par daratumumab administré par voie intraveineuse 16 mg/kg en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP), par rapport au traitement par VMP chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée (SC) à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle, deux fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pendant le premier cycle de 6 semaines (cycle 1 ; 8 doses), puis une fois par semaine aux semaines 1, 2, 4 et 5 pour les 8 cycles de 6 semaines suivants (cycles 2-9 ; 4 doses par cycle). Le melphalan à la dose de 9 mg/m$^2$ et la prednisone à la dose de 60 mg/m$^2$, ont été administrés par voie orale aux jours 1 à 4 des 9 cycles de 6 semaines (cycles 1-9). Le traitement par daratumumab administré par voie intraveineuse a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Au total, 706 patients ont été randomisés : 350 dans le bras D-VMP et 356 dans le bras VMP. Les caractéristiques initiales des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 71 ans (intervalle : 40-93), dont 30 % des patients âgés de ≥ 75 ans. La majorité était de type caucasien (85 %) et était des femmes (54 %), 25 % avaient un score de performance ECOG de 0, 50 % avaient un score ECOG de 1, et 25 % avaient un score ECOG de 2. Les patients avaient un myélome à IgG/IgA/chaînes légères dans 64 %/22 %/10 % des cas, 19 % avaient une maladie de stade ISS I, 42 % de stade ISS II, 38 % de stade ISS III, et 84 % avaient un risque cytogénétique standard. L'efficacité a été évaluée par la SSP d'après les critères IMWG et la survie globale (SG).

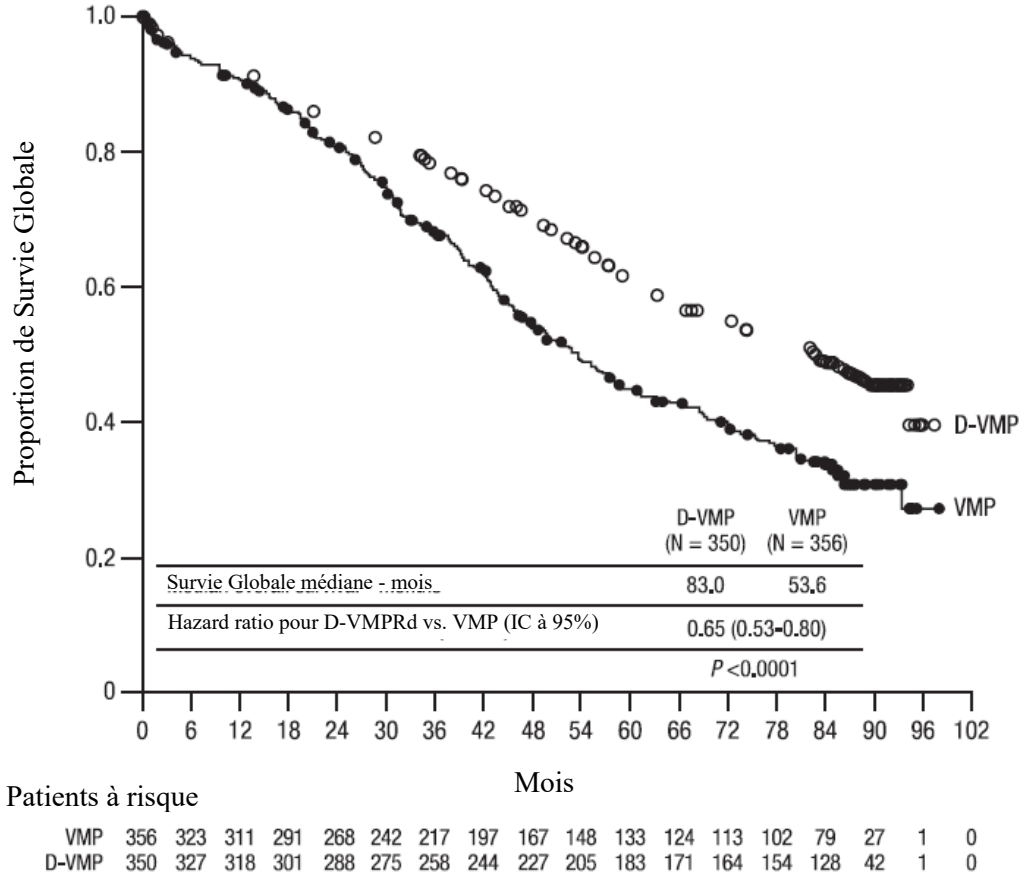
Avec un suivi médian de 16,5 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3007 a montré une amélioration dans le bras D-VMP par rapport au bras VMP ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le bras D-VMP et était de 18,1 mois dans le bras VMP (HR = 0,5 ; IC à 95 % : 0,38 - 0,65 ; p<0,0001). Les résultats d'une analyse de la SSP actualisée réalisée après un suivi médian de 40 mois ont continué à montrer une amélioration de la SSP pour les patients du bras D-VMP en comparaison avec le bras VMP. La SSP médiane était de 36,4 mois dans le bras D-VMP et de 19,3 mois dans le bras VMP (HR = 0,42 ; IC à 95 % : 0,34 - 0,51 ; p< 0,0001), ce qui représente une diminution de 58 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par D-VMP.

**Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3007**




Après un suivi médian de 40 mois, D-VMP a montré un avantage de SG par rapport au bras VMP (HR = 0,60 ; IC à 95 % : 0,46 - 0,80; p = 0,0003), ce qui représente une réduction de 40 % du risque de décès chez les patients traités dans le bras D-VMP. Après un suivi médian de 87 mois, la SG médiane était de 83 mois (IC à 95% : 72,5-NA) dans le bras D-VMP et de 53,6 mois (IC à 95% : 46,3 – 60,9) dans le bras VMP.

**Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude MMY3007**




Les autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3007 sont présentés dans le Tableau 18 ci-dessous.

**Tableau 18 : Autres résultats d'efficacité de l'étude MMY3007[a]**

| | **D-VMP (n = 350)** | **VMP (n = 356)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) [n (%)] | 318 (90,9) | 263 (73,9) |
| Valeur de p[b] | < 0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) [n(%)] | 63 (18,0) | 25 (7,0) |
| Réponse complète (RC) [n (%)] | 86 (24,6) | 62 (17,4) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) [n(%)] | 100 (28,6) | 90 (25,3) |
| Réponse partielle (RP) [n(%)] | 69 (19,7) | 86 (24,2) |
| Taux de patients avec MRD négative (IC à 95 %)[c] (%) | 22,3 (18,0 - 27,0) | 6,2 (3,9 - 9,2) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[d] | 4,36 (2,64 - 7,21) | |
| Valeur de p[e] | < 0,0001 | |

D-VMP = daratumumab-bortézomib-melphalan-prednisone ; VMP = bortézomib-melphalan-prednisone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance

[a] Basé sur la population en intention de traiter

[b] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Basé sur le seuil de $10^{-5}$

[d] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés. Un Odds ratio >1 indique un avantage en faveur du traitement par D-VMP.

[e] Valeur de p issue du test exact de Fisher.

Chez les répondeurs, le délai médian de réponse était de 0,79 mois (intervalle : 0,4 à 15,5 mois) dans le groupe D-VMP et de 0,82 mois (intervalle : 0,7 à 12,6 mois) dans le groupe VMP. La durée

médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe D-VMP et était de 21,3 mois (intervalle : 18,4, non estimable) dans le groupe VMP.

Une analyse en sous-groupes a été réalisée chez les patients âgés de 70 ans et plus, les patients âgés de 65 à 69 ans avec un score de performance ECOG de 2, et les patients âgés de moins de 65 ans avec des comorbidités significatives ou un statut de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=273, VMP : n=270). Les résultats d'efficacité dans ce dernier sous-groupe étaient cohérents avec l'ensemble de la population de l'étude. Dans ce sous-groupe, la médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe D-VMP et était de 17,9 mois dans le groupe VMP (HR = 0,56 ; IC 95% : 0,42 - 0,75 ; p< 0,0001). Le taux de réponse globale était de 90 % dans le groupe D-VMP et de 74 % dans le groupe VMP (taux de TBRP : 29 % dans le groupe D-VMP et 26 % dans le groupe VMP ; RC : 22% dans le groupe D-VMP et 18% dans le groupe VMP ; Taux de RCs : 20% dans le groupe D-VMP et 7% dans le groupe VMP). Les résultats de tolérance de ce sous-groupe étaient également cohérents avec l'ensemble de la population de l'étude. De plus, des analyses de tolérance du sous-groupe de patient présentant un score de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=89, VMP n=84), étaient aussi cohérentes avec l'ensemble de la population de l'étude.

*Traitement en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (VTd) pour les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches :*
L'étude MMY3006 est une étude de phase III, en deux parties, en ouvert, randomisée, contrôlée versus comparateur actif. La première partie a évalué le traitement d'induction et de consolidation par daratumumab administré par voie intraveineuse à la dose de 16 mg/kg en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (D-VTd) par rapport au traitement par bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. La phase de consolidation du traitement a commencé au minimum 30 jours après l'autogreffe de cellules souches, une fois le patient suffisamment rétabli et la prise de greffe complète. Dans la seconde partie de l'étude, les patients ayant obtenu au moins une réponse partielle (RP) au jour 100 après la greffe faisaient l'objet d'une seconde randomisation avec un ratio 1 :1 entre daratumumab en entretien et observation seule. Seuls les résultats de la première partie sont détaillés ici.

Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) lors de cycles répétés de 28 jours (4 semaines) de traitement avec quatre cycles d'induction (cycles 1-4) et deux cycles de consolidation (cycles 5 et 6) après une autogreffe de cellules souches suivant le cycle 4. Le thalidomide a été administré par voie orale à la dose de 100 mg par jour pendant les six cycles de traitement par bortézomib. La dexaméthasone (par voie orale ou intraveineuse) a été administrée à la dose de 40 mg aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 des cycles 1 et 2, et à la dose de 40 mg aux jours 1-2 et de 20 mg aux jours d'administration suivants (Jours 8, 9, 15 et 16) des cycles 3-4. La dexaméthasone 20 mg a été administrée aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 des cycles 5 et 6. Les jours de la perfusion de daratumumab par voie intraveineuse, la dose de dexaméthasone a été administrée par voie intraveineuse en prémédication. Les adaptations posologiques du bortézomib, du thalidomide et de la dexaméthasone ont été réalisés selon les RCP du fabricant.

Au total, 1085 patients ont été randomisés, dont 543 dans le bras D-VTd et 542 dans le bras VTd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 58 ans (intervalle : 22 à 65 ans). Tous les patients avaient ≤ 65 ans : 43 % appartenaient au groupe d'âge ≥ 60-65 ans, 41 % appartenaient au groupe d'âge ≥ 50-60 ans et 16 % avaient moins de 50 ans. La majorité des patients étaient des hommes (59 %) ; 48 % avaient un indice de performance ECOG de 0, 42 % avaient un indice de performance ECOG de 1 et 10 % avaient un indice de performance ECOG de 2. Quarante pour cent des patients avaient une maladie de stade ISS (International Staging System) I, 45 % de stade ISS II et 15 % de stade ISS III.

L'efficacité a été évaluée par le taux de réponse complète stringente (RCs) au jour 100 après la greffe et la SSP.

**Tableau 19 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3006[a]**

| | D-VTd (n = 543) | VTd (n = 542) | Valeur de *P*[b] |
|---|---|---|---|
| Évaluation de la réponse au jour 100 après la greffe | | | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 157 (28,9 %) | 110 (20,3 %) | 0,0010 |
| RC ou mieux (RCs + RC) | 211 (38,9 %) | 141 (26,0 %) | < 0,0001 |
| Très bonne réponse partielle ou mieux (RCs + RC + TBRP) | 453 (83,4 %) | 423 (78,0 %) | |
| n patients avec MRD négative[c, d] (%) | 346 (63,7 %) | 236 (43,5 %) | < 0,0001 |
| IC à 95 % (%) | (59,5 % - 67,8 %) | (39,3 % - 47,8 %) | |
| Odds ratio avec IC à 95 %[e] | 2,27 (1,78 ; 2,90) | | |
| n patients avec MRD négative et ayant atteint une RC ou mieux[c] (%) | 183 (33,7 %) | 108 (19,9 %) | < 0,0001 |
| IC à 95 % (%) | (29,7 % - 37,9 %) | (16,6 % - 23,5 %) | |
| Odds ratio avec IC à 95 %[e] | 2,06 (1,56 - 2,72) | | |

D-VTd = daratumumab-bortézomib-thalidomide-dexaméthasone ; VTd = bortézomib-thalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance

[a] Basé sur la population en intention de traiter

[b] Valeur de *P* issue du test du $\chi^2$ de Cochran Mantel-Haenszel.

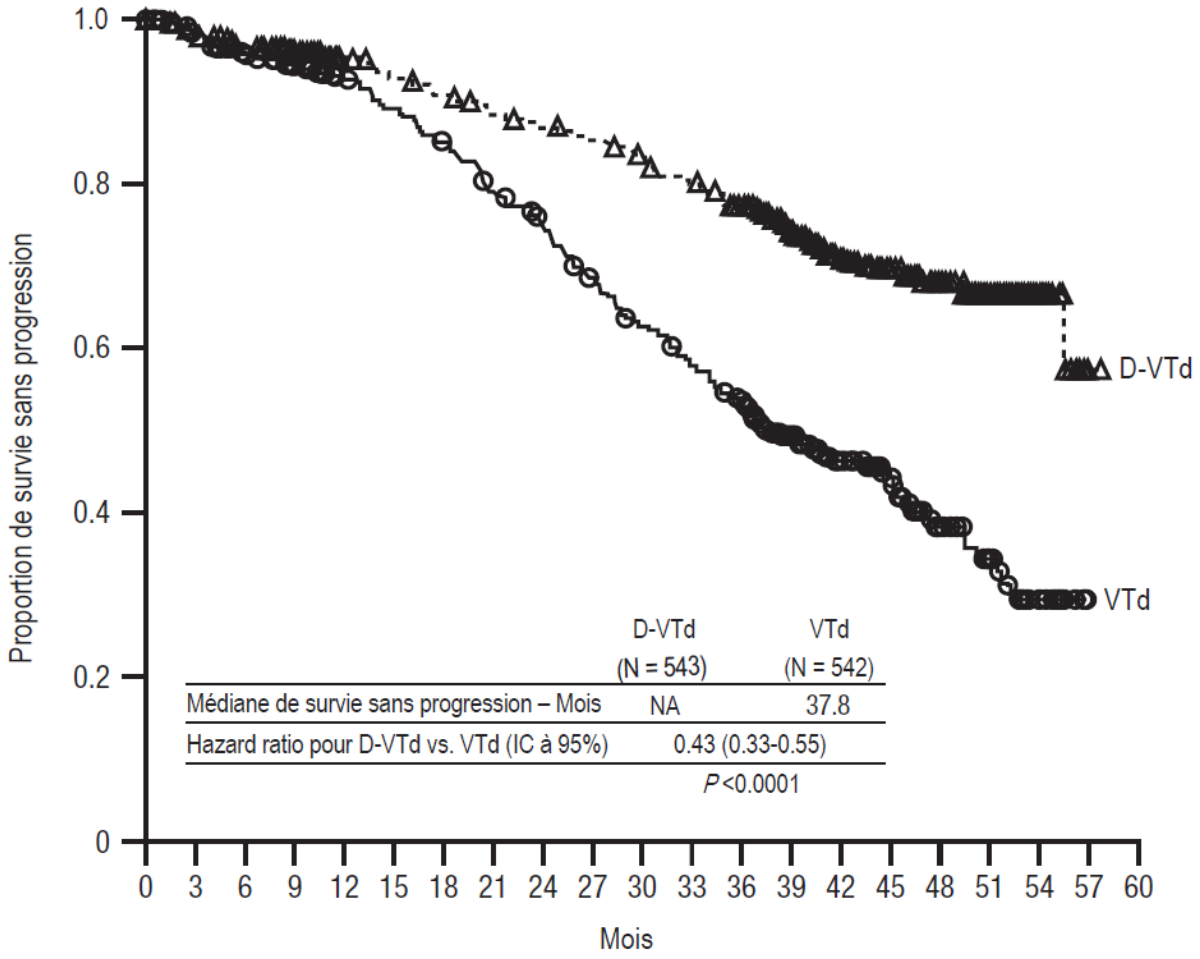
[c] Basé sur le seuil de $10^{-5}$

[d] Peu importe la réponse selon l'IMWG

[e] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés.

Avec un suivi médian de 18,8 mois, l'analyse primaire de la PFS en censurant les patients qui étaient randomisés pour daratumumab en entretien lors de la seconde randomisation montrent un HR = 0,50 ; IC à 95%: 0,34 - 0,75 ; p = 0,0005. Les résultats mis à jour de la PFS avec un suivi médian de 44,5 mois, en censurant les patients qui étaient randomisés pour daratumumab en entretien lors de la seconde randomisation, montrent un HR=0,43 ; IC à 95% : 0,33, 0,55 ; p<0,0001. La médiane de PFS n'était pas atteinte dans le bras D-VTd et était de 37,8 mois dans le bras VTd.

**Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans l'étude MMY3006**




*Myélome multiple en rechute/réfractaire*
Monothérapie :
L'efficacité et la sécurité cliniques du daratumumab administré par voie intraveineuse utilisé en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire dont le traitement antérieur incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ont été démontrées dans deux études en ouvert.

Dans l'étude MMY2002, 106 patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu 16 mg/kg de daratumumab par voie intraveineuse jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 63,5 ans (intervalle : 31 à 84 ans) ; 11 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus ; 49 % étaient de sexe masculin et 79 % étaient caucasiens. Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 lignes de traitement antérieures. Au total, 80 % des patients avaient reçu précédemment une autogreffe de cellules souches. Les traitements antérieurs incluaient le bortézomib (99 %), le lénalidomide (99 %), le pomalidomide (63 %) et le carfilzomib (50 %). À l'inclusion, 97 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue ; 95 % étaient réfractaires à la fois à un inhibiteur du protéasome (IP) et à un agent immunomodulateur (IMiD) ; 77 % étaient réfractaires aux agents alkylants ; 63 % étaient réfractaires au pomalidomide et 48 % étaient réfractaires au carfilzomib.

Les données d'efficacité issues de l'analyse intermédiaire programmée, basée sur l'évaluation d'un comité de revue indépendant, sont présentées dans le tableau 20 ci-dessous.

**Tableau 20 : Données d'efficacité de l'étude MMY2002 évaluées par le comité d'examen indépendant**

| **Critère d'efficacité** | **Daratumumab par voie intraveineuse 16 mg/kg N = 106** |
|---|---|
| Taux de réponse globale[1] (ORR : RCs + RC + TBRP + RP) [n (%)]<br>IC à 95 % (%) | 31 (29,2)<br>(20,8 à 38,9) |
| Réponse complète stringente (RCs) [n (%)] | 3 (2,8) |
| Réponse complète (RC) [n] | 0 |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) [n (%)] | 10 (9,4) |
| Réponse partielle (RP) [n (%)] | 18 (17,0) |
| Taux de bénéfice clinique (ORR + RM) [n (%)] | 36 (34,0) |
| Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)] | 7,4 (5,5 à NE) |
| Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)] | 1 (0,9 à 5,6) |

[1] Critère principal d'évaluation de l'efficacité (critères de l'International Myeloma Working Group)
IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; RM = réponse mineure

Le taux de réponse globale (ORR) de l'étude MMY2002 était similaire quel que soit le type de traitement antérieur reçu contre le myélome.
Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 14,7 mois, la SG médiane était de 17,5 mois (IC à 95 % : 13,7 – non évaluable).

Dans l'étude GEN501, 42 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu 16 mg/kg de daratumumab par voie intraveineuse jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 44 à 76 ans) ; 64 % étaient de sexe masculin et 76 % étaient caucasiens. Les patients de l'étude avaient reçu un nombre médian de 4 lignes de traitement antérieures. 74 % des patients avaient reçu précédemment une autogreffe de cellules souches. Les traitements antérieurs incluaient le bortézomib (100 %), le lénalidomide (95 %), le pomalidomide (36 %) et le carfilzomib (19 %). À l'inclusion, 76 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue ; 64 % étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD ; 60 % étaient réfractaires aux agents alkylants ; 36 % étaient réfractaires au pomalidomide et 17 % étaient réfractaires au carfilzomib.

L'analyse intermédiaire programmée a montré que le traitement par daratumumab à la dose de 16 mg/kg a conduit à une ORR de 36 %, avec 5 % de RC et 5 % de TBRP. Le délai médian de réponse a été de 1 mois (intervalle : 0,5 à 3,2). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,6 mois – non évaluable).

Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 15,2 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 19,9 mois – non évaluable), 74 % des sujets étant toujours en vie.

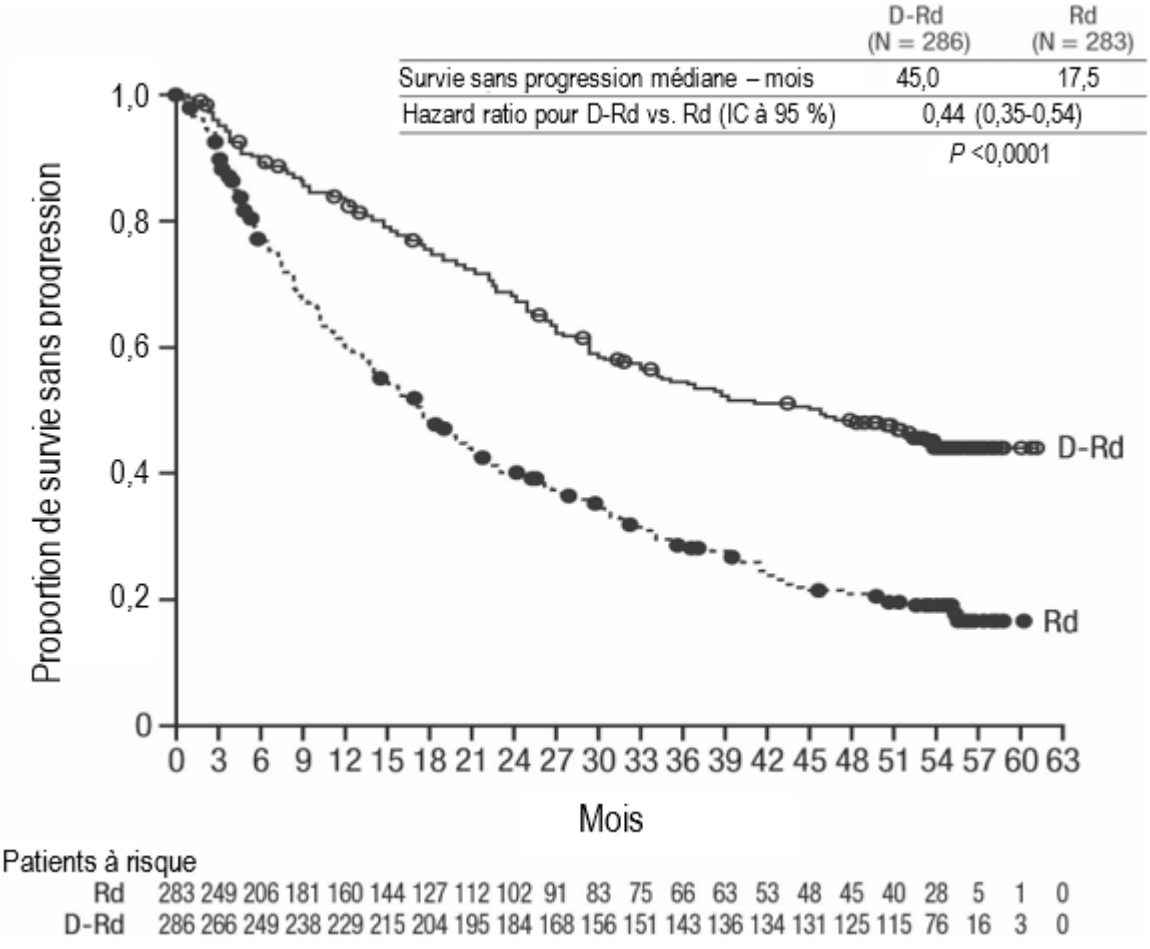
*Traitement en association avec le lénalidomide*
L'étude MMY3003, une étude de phase III en ouvert, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, a évalué le traitement par daratumumab administré par voie intraveineuse à la dose de 16 mg/kg associé au lénalidomide et à la dexaméthasone à faible dose (DRd) en comparaison au traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Le lénalidomide (à 25 mg une fois par jour, par voie orale, de J1 à J21 au cours des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) a été administré en association avec une faible dose de dexaméthasone de 40 mg/semaine (ou une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans ou présentant un IMC < 18,5). Le jour de la perfusion de daratumumab par voie intraveineuse, 20 mg de dexaméthasone ont été administrés en prémédication et le reste de la dose a été administré le

lendemain de la perfusion. Dans les deux groupes, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 569 patients ont été randomisés, dont 286 dans le groupe DRd et 283 dans le groupe Rd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe daratumumab administré par voie intraveineuse et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 65 ans (intervalle : 34 à 89 ans) et 11 % étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients (86 %) avaient reçu précédemment un IP ; 55 % des patients avaient reçu précédemment un IMiD, dont 18 % ayant reçu précédemment du lénalidomide, et 44 % des patients avaient reçu précédemment à la fois un IP et un IMiD. À l'inclusion, 27 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 18 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IP uniquement et 21 % étaient réfractaires au bortézomib. Les patients réfractaires au lénalidomide n'ont pas été inclus dans l'étude.

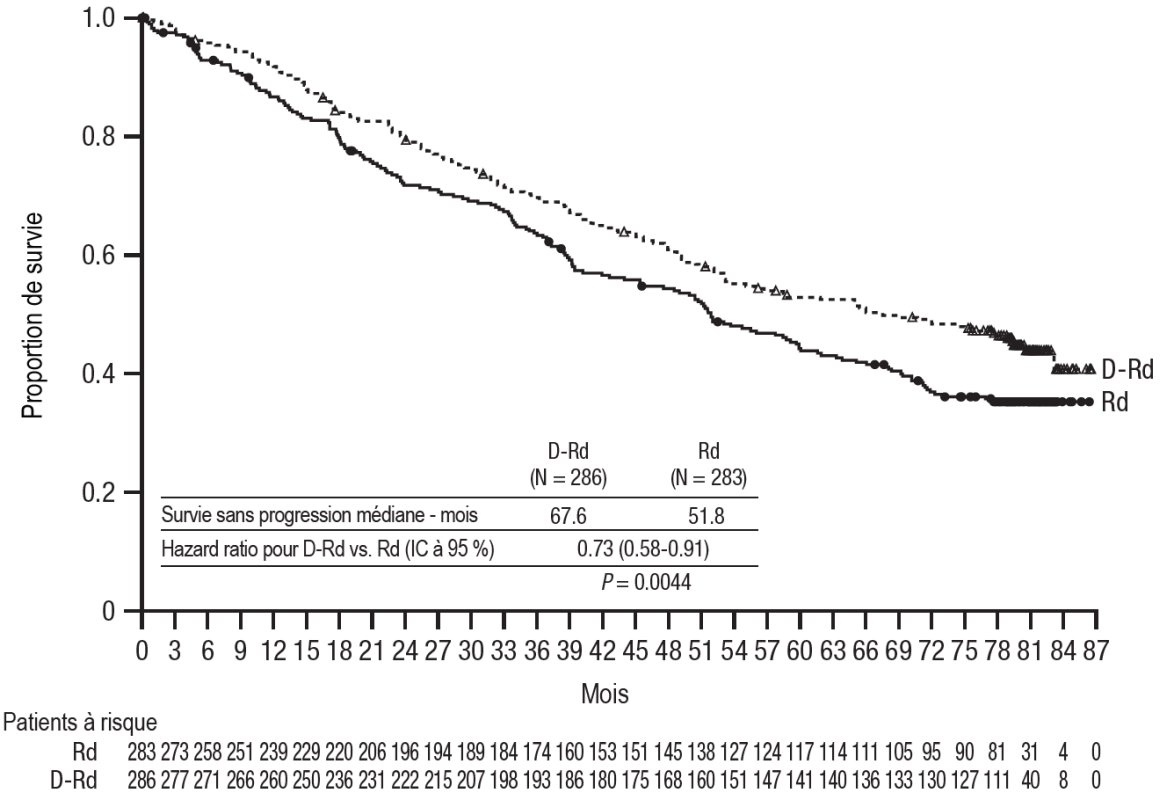
Avec un suivi médian de 13,5 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3003 a démontré une amélioration dans le groupe DRd en comparaison au groupe Rd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DRd et a été de 18,4 mois dans le groupe Rd (HR = 0,37 ; IC à 95 % : 0,27 - 0,52 ; p<0,0001). Les résultats d'une analyse de la SSP actualisée réalisée après un suivi médian de 55 mois ont continué à montrer une amélioration de la SSP pour les patients du bras DRd en comparaison avec le bras Rd. La SSP médiane était de 45,0 mois dans le bras DRd et de 17,5 mois dans le bras Rd (HR = 0,44 ; IC à 95 % : 0,35 - 0,54 ; p< 0,0001), ce qui représente une diminution de 56 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DRd (voir la figure 12).

**Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3003**



Après un suivi médian de 80 mois, le groupe DRd a montré un avantage en termes de survie globale par rapport au groupe Rd (HR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,91 ; p = 0,0044). La SG médiane était de 67,6 mois dans le groupe DRd et de 51,8 mois dans le groupe Rd.

**Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude MMY3003**




Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003 sont présentées dans le tableau 21 ci-dessous.

**Tableau 21 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003**

| **Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable** | **DRd (n = 281)** | **Rd (n = 276)** |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%) | 261 (92,9) | 211 (76,4) |
| Valeur de p[a] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 51 (18,1) | 20 (7,2) |
| Réponse complète (RC) | 70 (24,9) | 33 (12,0) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 92 (32,7) | 69 (25,0) |
| Réponse partielle (RP) | 48 (17,1) | 89 (32,2) |
| Délai médian d'obtention de la réponse [mois (IC à 95 %)] | 1,0 (1,0 à 1,1) | 1,3 (1,1 à 1,9) |
| Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)] | NE (NE à NE) | 17,4 (17,4 à NE) |
| Taux de patients avec MRD négative (IC à 95 %)[b] (%) | 21,0 (16,4 à 26,2) | 2,8 (1,2 à 5,5) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[c] | 9,31 (4,31 à 20,09) | |
| Valeur de p[d] | <0,0001 | |

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

[a] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran-Mantel-Haenszel.

[b] Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de $10^{-5}$

[c] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DRd.

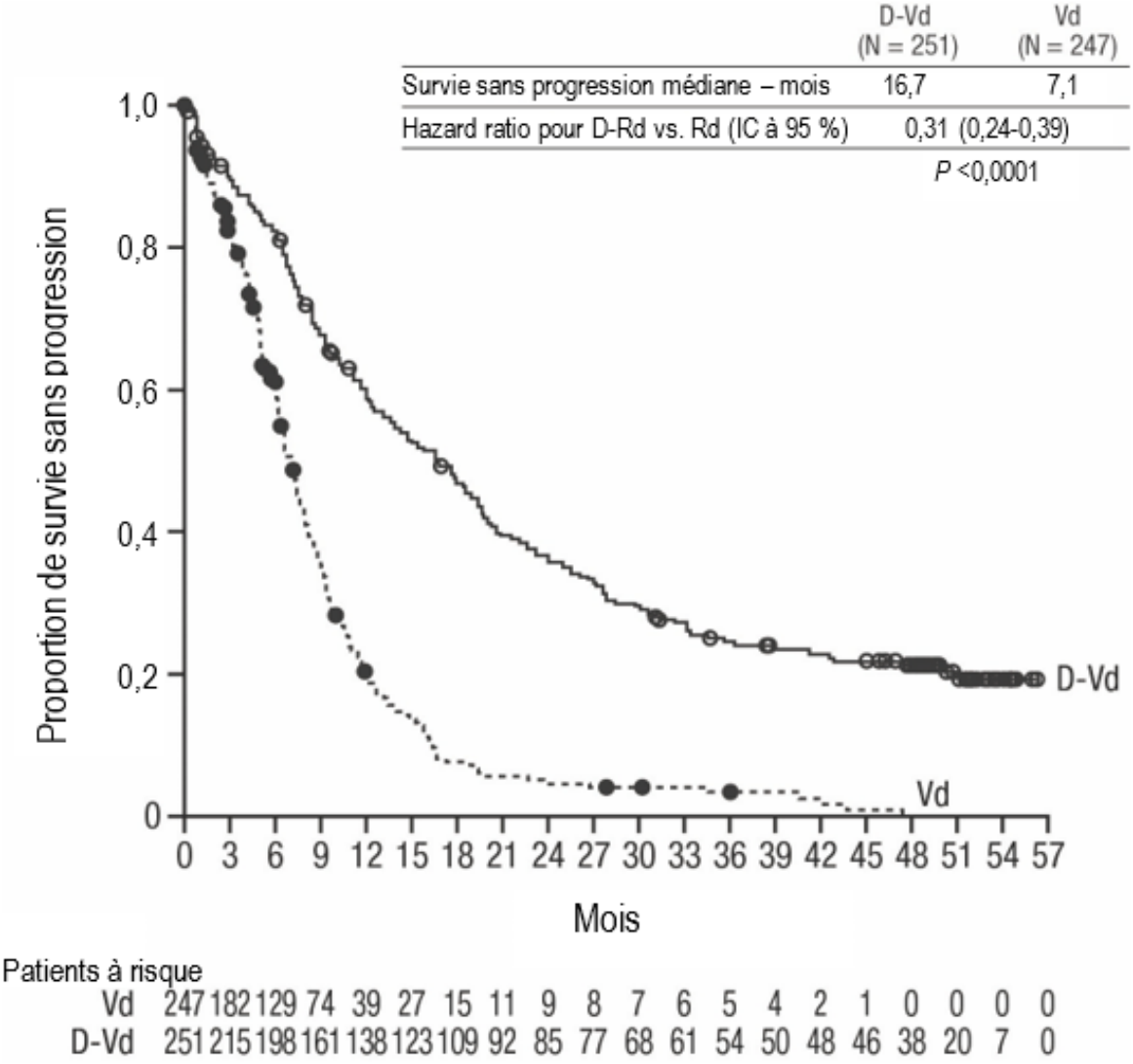
[d] La valeur de p est issue d'un test exact de Fisher.

*Traitement en association avec le bortézomib :*
L'étude MMY3004, une étude de phase III en ouvert, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, a évalué le traitement par daratumumab administré par voie intraveineuse à la dose de 16 mg/kg associé au bortézomib et à la dexaméthasone (DVd) en comparaison au traitement par le bortézomib et la dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse à la dose de 1,3 mg/m$^2$ de surface corporelle deux fois par semaine pendant les deux premières semaines (J1, 4, 8 et 11) des cycles de traitement répétés de 21 jours (3 semaines), pour un total de 8 cycles. La dexaméthasone a été administrée par voie orale à la dose de 20 mg à J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chacun des 8 cycles de traitement par le bortézomib (80 mg/semaine sur deux des trois semaines du cycle de traitement par le bortézomib) ou à une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans et ceux présentant un IMC < 18,5, un diabète mal contrôlé ou des antécédents d'intolérance aux corticoïdes. Le jour de la perfusion de daratumumab par voie intraveineuse, 20 mg de dexaméthasone ont été administrés à titre de prémédication. Le traitement par daratumumab administré par voie intraveineuse a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 498 patients ont été randomisés, dont 251 dans le groupe DVd et 247 dans le groupe Vd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe daratumumab administré par voie intraveineuse et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 30 à 88 ans) et 12 % étaient âgés de ≥ 75 ans. Au total, 69 % des patients avaient reçu précédemment un IP (66 % avaient reçu du bortézomib) et 76 % des patients avaient reçu un IMiD (42 % avaient reçu du lénalidomide). À l'inclusion, 32 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 33 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IMiD uniquement et 28 % étaient réfractaires au lénalidomide. Les patients réfractaires au bortézomib n'ont pas été inclus dans l'étude.

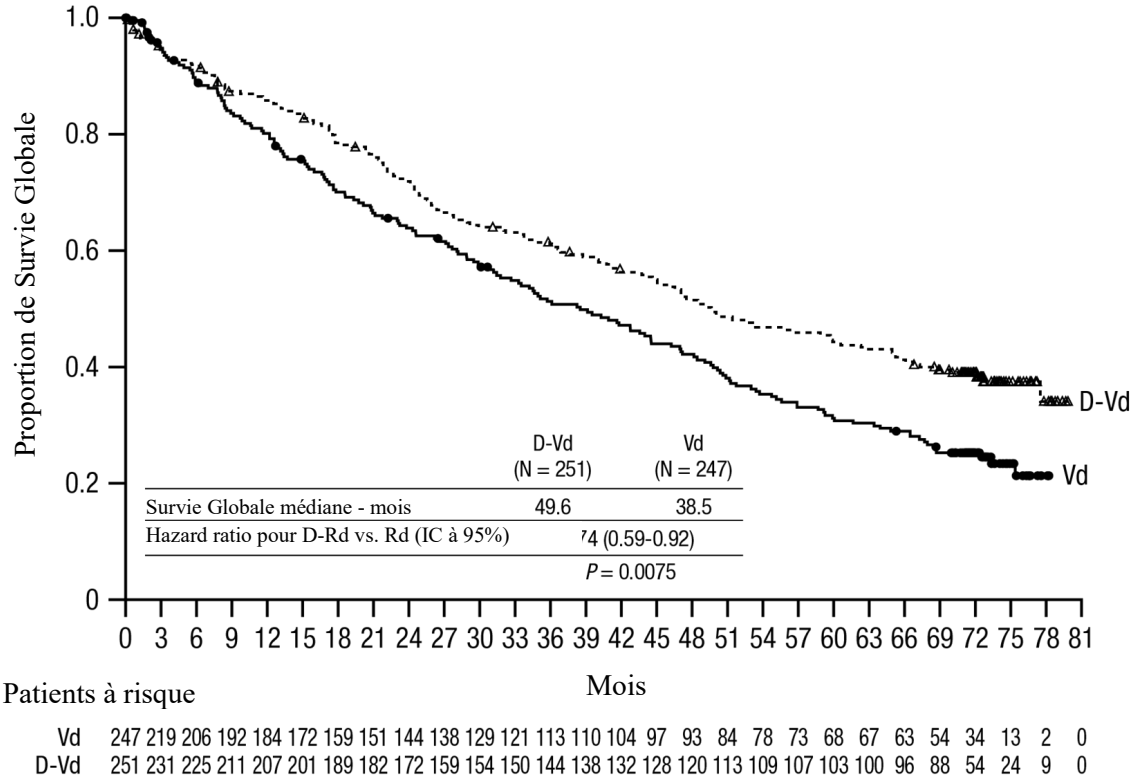
Avec un suivi médian de 7,4 mois, l'analyse primaire de la SSP dans l'étude MMY3004 a démontré une amélioration de la survie sans progression dans le groupe DVd en comparaison au groupe Vd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DVd et a été de 7,2 mois dans le groupe Vd (hazard ratio [HR] = 0,39 ; IC à 95 % : 0,28 - 0,53 ; p<0,0001). Les résultats d'une analyse de la SSP actualisée réalisée après un suivi médian de 50 mois ont continué à montrer une amélioration de la SSP chez les patients du bras DVd en comparaison avec le bras Vd. La médiane de SSP était de 16,7 mois dans le bras DVd et de 7,1 mois dans le bras Vd (HR [IC à 95 %] : 0,31 [0,24 ; 0,39] ; p < 0,0001), ce qui représente une diminution de 69 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DVd par rapport aux patients traités par Vd (voir la figure 14).

**Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3004**




Après un suivi médian de 73 mois, le groupe DVd a montré un avantage en termes de survie globale par rapport au groupe Vd (HR = 0,74 ; IC à 95 % : 0,59 à 0,92 ; p = 0,0075). La SG médiane était de 49,6 mois dans le groupe DVd et de 38,5 mois dans le groupe Vd.

**Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude MMY3004**




Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004 sont présentées dans le tableau 22 ci-dessous.

**Tableau 22 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004**

| Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable | DVd (n = 240) | Vd (n = 234) |
|---|---|---|
| Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%) | 199 (82,9) | 148 (63,2) |
| Valeur de p[a] | <0,0001 | |
| Réponse complète stringente (RCs) | 11 (4,6) | 5 (2,1) |
| Réponse complète (RC) | 35 (14,6) | 16 (6,8) |
| Très bonne réponse partielle (TBRP) | 96 (40,0) | 47 (20,1) |
| Réponse partielle (RP) | 57 (23,8) | 80 (34,2) |
| Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)] | 0,9 (0,8 à 1,4) | 1,6 (1,5 à 2,1) |
| Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)] | NE (11,5 à NE) | 7,9 (6,7 à 11,3) |
| Taux de patients avec MRD négative (IC à 95 %)[b] | 8,8 % (5,6 % à 13,0 %) | 1,2 % (0,3 % à 3,5 %) |
| Odds ratio avec IC à 95 %[c] | 9,04 (2,53 à 32,21) | |
| Valeur de p[d] | 0,0001 | |

DVd = daratumumab-bortézomib-dexaméthasone ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; MRD = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

[a] Valeur de p issue du test du $\chi^2$ de Cochran-Mantel-Haenszel.

[b] Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de $10^{-5}$

[c] Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour le Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DVd.

[d] La valeur de p est issue d'un test exact de Fisher.

Électrophysiologie cardiaque

Daratumumab, étant une grande protéine, a une faible probabilité d'interagir directement avec les canaux ioniques. L'effet du daratumumab sur l'intervalle QTc a été évalué après la perfusion de daratumumab (4 à 24 mg/kg) dans une étude en ouvert (GEN501) conduite chez 83 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire. Les analyses des modèles PK/PD linéaires mixtes n'ont indiqué aucune augmentation majeure dans l'intervalle QTcF moyen (c.-à-d. supérieure à 20 ms) à la $C_{max}$ de daratumumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec DARZALEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'exposition au daratumumab dans une étude en monothérapie suite à l'administration recommandée de 1800 mg de DARZALEX par voie sous-cutanée (une fois par semaine pendant 8 semaines, toutes les deux semaines pendant 16 semaines, mensuellement par la suite) par rapport à 16 mg/kg de daratumumab par voie intraveineuse selon le même schéma posologique, a montré une non-infériorité pour le co-critère principaux d'évaluation de la $C_{min}$ maximum (cycle 3 jour 1 avant la dose), avec une moyenne ± ET de 593 ± 306 µg/mL par rapport à 522 ± 226 µg/mL pour le daratumumab administré par voie intraveineuse, avec un rapport de moyennes géométriques de 107,93 % (IC à 90 % : 95,74-121,67).

Dans une étude en association, AMY3001, chez les patients atteints d'amylose AL, la $C_{min}$ maximum (cycle 3, jour 1 avant la dose), était similaire à celle du myélome multiple avec une moyenne ± ET de 597 ± 232 µg/ml suivant l'administration recommandée de 1800 mg de DARZALEX en formulation sous-cutanée (administration hebdomadaire pendant 8 semaines, bihebdomadaire pendant 16 semaines, et mensuelle par la suite).

Suite à la dose recommandée de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, les concentrations maximales ($C_{max}$) ont augmenté de 4,8 fois et l'exposition totale ($ASC_{0\text{-}7\ jours}$) a augmenté de 5,4 fois entre la première dose et la dernière dose hebdomadaire ($8^{e}$ dose). Les concentrations minimales les plus élevées pour DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée sont généralement observées à la fin des schémas posologiques hebdomadaires en monothérapie et en association.

Chez les patients atteints de myélome multiple, les concentrations minimales simulées après 6 doses hebdomadaires de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée en traitement d'association étaient similaires à celles observées avec 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée en monothérapie.

Chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches, l'exposition au daratumumab dans l'étude en association au bortézomib, au lénalidomide et à la déxaméthasone (MMY3014) était similaire à celle en monothérapie, la $C_{min}$ maximum (cycle 3, jour 1 avant la dose) moyenne ± ET de 526 ± 209 µg/ml suivant l'administration recommandée de 1800 mg de DARZALEX en solution pour injection sous-cutanée (administration hebdomadaire pendant 8 semaines, bihebdomadaire pendant 16 semaines, et mensuelle par la suite)

Chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué pour lesquels une autogreffe de cellules souches n'était pas prévue comme traitement initial ou qui n'étaient pas éligibles à une autogreffe de cellules souches, l'exposition au daratumumab dans une étude en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (MMY3019) était similaire à celle observée en monothérapie et dans d'autres associations de traitements suivant un schéma posologique similaire,

avec une $C_{min}$ maximum (cycle 3 jour 1, avant la dose) moyenne ± ET de 407 ± 183 µg/ml suivant l'administration recommandée de 1 800 mg de DARZALEX en solution pour injection sous-cutanée (hebdomadaire pendant 6 semaines, toutes les trois semaines pendant 18 semaines, puis mensuelle par la suite).

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'exposition au daratumumab dans une étude en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (étude MMY3013), était similaire à celle en monothérapie, la $C_{min}$ maximum (cycle 3, jour 1 avant la dose) moyenne ± ET de 537 ± 277 µg/ml suivant l'administration recommandée de 1800 mg de DARZALEX en solution pour injection sous-cutanée (administration hebdomadaire pendant 8 semaines, bihebdomadaire pendant 16 semaines, et mensuelle par la suite).

Chez les patients atteints de myélome multiple indolent à haut risque d'évoluer en myélome multiple, l'exposition au daratumumab dans une étude en monothérapie (SMM3001) était similaire à celle de la monothérapie en cas de myélome multiple, la $C_{min}$ maximum (cycle 3, jour 1 avant la dose) moyenne ± ET de 654 ± 243 µg/ml suivant l'administration recommandée de 1 800 mg de DARZALEX en solution pour injection sous-cutanée (administration hebdomadaire pendant 8 semaines, bimensuelle pendant 16 semaines, et mensuelle par la suite).

Absorption et distribution

À la dose recommandée de 1 800 mg chez les patients atteints de myélome multiple, la biodisponibilité absolue de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée est de 69 %, avec une vitesse d'absorption de 0,012 heure$^{-1}$, avec des concentrations maximales survenant entre 70 et 72 h ($T_{max}$). À la dose recommandée de 1 800 mg chez les patients atteints d'amyose AL, la biodisponibilité absolue n'a pas été estimée, la constante du taux d'absorption était de 0,77 jour$^{-1}$ (8,31% CV) et les pics de concentration sont survenus à 3 jours.

Le modèle prévoyait une estimation moyenne du volume de distribution pour le compartiment central de 5,25 L (36,9 % CV) et pour le compartiment périphérique (V2) de 3,78 L pour le daratumumab en monothérapie, et l'estimation moyenne modélisée du volume de distribution pour V1 était de 4,36 L (28,0% CV) et pour V2 de 2,80 L, lorsque le daratumumab était administré en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple. Chez les patients atteints d'amylose AL, le volume de distribution apparent estimé du modèle, après une administration sous-cutanée est de 10,8 L (3,1% CV). Ces résultats suggèrent que le daratumumab est principalement localisé dans le système vasculaire avec une distribution tissulaire extravasculaire limitée.

Biotransformation et élimination

Le daratumumab présente une pharmacocinétique dépendante à la fois de la concentration et du temps avec une élimination linéaire et non linéaire (saturable) parallèle, ce qui est caractéristique d'une clairance médiée par la cible. Le modèle PK de population a estimé la valeur de clairance moyenne du daratumumab à 4,96 mL/h (CV de 58,7 %) pour le daratumumab en monothérapie et 4,32 mL/h (43,5 CV) lorsque le daratumumab est administré en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple. Chez les patients atteints d'amylose AL, la clairance apparente après l'administration sous-cutanée est de 210 mL/jour (4,1% CV). La moyenne géométrique basée sur le modèle pour la demi-vie associée à l'élimination linéaire est de 20,4 jours (22,4 % CV) pour le daratumumab en monothérapie, de 19,7 jours (15,3% CV) lorsque le daratumumab était administré en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple et de 27,5 jours (74,0% CV) chez les patients atteints d'amyloïdose AL. Pour les schémas de monothérapie et d'association, l'état d'équilibre est atteint à environ 5 mois dans l'administration toutes les 4 semaines à la dose et selon le calendrier recommandés (1 800 mg ; une fois par semaine pendant 8 semaines, toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 4 semaines par la suite).

Des analyses de la PK de population ont été réalisées à l'aide des données sur le myélome multiple étudiant DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, en monothérapie ou en association,

y compris le myélome indolent, et les expositions PK attendues sont résumées dans le tableau 23. Les expositions au daratumumab étaient similaires entre les patients traités par DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée en monothérapie et les thérapies combinées.

**Tableau 23 : Exposition au daratumumab suite à l'administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée (1 800 mg) ou de daratumumab par voie intraveineuse (16 mg/kg) en monothérapie chez les patients atteints de myélome multiple, y compris le myélome multiple indolent**

| Paramètres PK | Cycles | Daratumumab par voie sous-cutanée Médiane (5e ; 95e percentile) dans le myélome multiple | Daratumumab par voie sous-cutanée Médiane (5e ; 95e percentile) dans le myélome multiple indolent | Daratumumab par voie intraveineuse Médiane (5e ; 95e percentile) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{min}$ (µg/mL) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 123 (36 ; 220) | 155 (104 ; 235) | 112 (43 ; 168) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire ($C_{min}$ au Cycle 3 jour 1) | 563 (177 ; 1 063) | 690 (269 ; 1 034) | 472 (144 ; 809) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 132 (54 ; 228) | 158 (106 ; 241) | 256 (173 ; 327) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire | 592 (234 ; 1 114) | 780 (340 ; 1 152) | 688 (369 ; 1 061) |
| $ASC_{0\text{-}7\ jours}$ (µg/mL•jour) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 720 (293 ; 1 274) | 861 (529 ; 1 325) | 1187 (773 ; 1 619) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire | 4 017 (1 515 ; 7 564) | 5 043 (2 242 ; 7 426) | 4019 (1 740; 6 370) |

Les expositions PK prévues pour 526 patients atteints de myélome multiple éligibles à la greffe qui ont reçu du DARZALEX en solution injectable pour voie sous-cutanée en association avec VRd sont résumées dans le tableau 24.

**Tableau 24 : Exposition au daratumumab suite à l'administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée (1 800 mg) en association avec VRd chez les patients atteints de myélome multiple éligibles à la greffe**

| Paramètres PK | Cycles | Daratumumab par voie sous-cutanée Médiane (5e ; 95e percentile) |
|---|---|---|
| $C_{min}$ (µg/mL) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 113 (66 ; 171) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire ($C_{min}$ au Cycle 3 jour 1) | 651 (413 ; 915) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 117 (67 ; 179) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire | 678 (431 ; 958) |
| $ASC_{0\text{-}7\ jours}$ (µg/mL jour) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 643 (322 ; 1027) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire | 4 637 (2 941 ; 6 522) |

Une analyse PK de la population, utilisant les données issues du traitement par DARZALEX en solution pour injection sous-cutanée en association chez des patients atteints d'amylose AL, a été menée avec les données de 211 patients. À la dose recommandée de 1800 mg, les concentrations

prévues de daratumumab étaient légèrement supérieures, bien que généralement dans le même intervalle, en comparaison avec les patients atteints de myélome multiple.

**Tableau 25 : Exposition au daratumumab suite à l'administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée (1 800 mg) chez les patients atteints d'amylose AL**

| Paramètres PK | Cycles | Daratumumab par voie sous-cutanée Médiane (5ème; 95ème percentile) |
|---|---|---|
| $C_{min}$ (µg/mL) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 138 (86 ; 195) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire (Cycle 3 jour 1 $C_{min}$) | 662 (315 ; 1037) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 151 (88 ; 226) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire | 729 (390 ; 1105) |
| $ASC_{0\text{-}7\ jours}$ (µg/mL•jour) | Cycle 1, 1ère dose hebdomadaire | 908 (482 ; 1365) |
| | Cycle 2, dernière dose hebdomadaire | 4855 (2 562 ; 7 522) |

Populations particulières

*Âge et sexe*
D'après les analyses PK de population réalisées chez des patients (âgés de 33 à 92 ans) traités par daratumumab en monothérapie ou dans diverses associations, l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la PK du daratumumab. Aucune individualisation n'est nécessaire pour les patients en fonction de leur âge.

Le sexe a eu un effet statistiquement significatif sur le paramètre PK chez les patients atteints de myélome multiple, mais pas chez les patients atteints d'amylose AL. Une exposition légèrement plus élevée chez les femmes que chez les hommes était observée, mais la différence d'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative. Aucune individualisation n'est nécessaire pour les patients en fonction de leur sexe.

*Insuffisance rénale*
Aucune étude formelle n'a été réalisée avec DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des analyses PK de population ont été effectuées à partir des données préexistantes sur la fonction rénale de patients atteints de myélome multiple traités par DARZALEX administré par voie sous-cutanée en monotherapie ou dans diverses associations chez des patients atteints de myélome multiple et d'amylose AL. Aucune différence clinique importante concernant l'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients ayant une insuffisance rénale et ceux ayant une fonction rénale normale.

*Insuffisance hépatique*
Aucune étude formelle n'a été réalisée avec DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
Des analyses PK de population ont été effectuées chez des patients atteints de myélome multiple traités par DARZALEX administré par voie sous-cutanée en monothérapie ou dans diverses associations chez des patients atteints de myélome multiple et d'amylose AL. Aucune différence cliniquement importante en termes d'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients ayant une fonction hépatique normale et ceux atteints d'insuffisance hépatique légère. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère étaient trop peu nombreux pour permettre de tirer des conclusions significatives pour ces populations.

*Origine ethnique*
D'après les analyses PK de population menées chez des patients traités par DARZALEX administré par voie sous-cutanée en monothérapie ou dans diverses associations, l'exposition au daratumumab a été similaire parmi les diverses origines ethniques.

*Poids corporel*
L'administration d'une dose fixe de 1800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée en monothérapie a permis une exposition adéquate pour tous les sous-groupes de poids corporel. Chez les patients atteints de myélome multiple, la $C_{min}$ au cycle 3-jour 1 dans le sous-groupe de poids corporel inférieur (≤ 65 kg) était 60 % plus élevée, et dans le sous-groupe de poids corporel supérieur (> 85 kg) de 12% inférieure, par rapport à celles du sous-groupe de daratumumab par voie intraveineuse. Chez certains patients ayant un poids corporel > 120 kg, une exposition plus faible a été observée, ce qui peut entraîner une efficacité réduite. Cependant, cette observation est basée sur un nombre limité de patients.

Chez les patients atteints d'amylose AL, aucune différence significative n'a été observée dans la $C_{min}$ en fonction du poids corporel.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de toxicologie sont issues d'études effectuées avec le daratumumab chez des chimpanzés et d'études effectuées avec un anticorps anti-CD38 analogue chez des singes cynomolgus. Aucun test de toxicité chronique n'a été réalisé.

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du daratumumab.

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels du daratumumab sur les fonctions de reproduction ou le développement, ou pour déterminer les effets potentiels du médicament sur la fertilité masculine ou féminine.

Aucune étude de carcinogénicité, de génotoxicité ou de fertilité n'a été menée sur la hyaluronidase humaine recombinante. Aucun effet sur les tissus reproducteurs et la fonction de reproduction et aucune exposition systémique à la hyaluronidase n'a été observé chez des singes ayant reçu 22000 U/kg/semaine par voie sous-cutanée (dose 12 fois plus élevée que la dose humaine) pendant 39 semaines. La hyaluronidase étant une forme recombinante de la hyaluronidase humaine endogène, aucune carcinogénicité, aucune mutagénèse ou aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-méthionine
Polysorbate 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres substances à l'exception de celles mentionnées dans la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans.

Pendant la durée de conservation, le produit contenu dans des flacons non perforés peut être conservé à température ambiante (≤ 30°C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 24 heures. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, il ne doit pas être remis au réfrigérateur (voir rubrique 6.6).

Seringue préparée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation dans la seringue a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur (2°C-8°C), suivi d'un maximum de 12 heures à 15°C-25°C et à la lumière ambiante. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture n'empêche le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si la seringue n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 mL de solution dans un flacon en verre de type I muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 1800 mg de daratumumab. Boîte de 1 flacon.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée est à usage unique strict et est prêt à l'emploi.

DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée doit être une solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Ne pas utiliser en présence de particules opaques, de changement de couleur ou d'autres particules étrangères.

DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée est compatible avec le matériel de seringues en polypropylène ou en polyéthylène ; les kits de perfusion sous-cutanée en polypropylène, polyéthylène ou polychlorure de vinyle (PVC) ; et les aiguilles de transfert et d'injection en acier inoxydable.

Flacon non ouvert :

Sortir le flacon de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée du lieu de conservation réfrigéré (2°C – 8°C) et atteindre à température ambiante (≤30°C). Le flacon non perforé peut être conservé à température ambiante et à la lumière ambiante pendant un maximum de 24 heures dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil. Ne pas secouer.

Seringue préparée :

Préparer la seringue d'administration dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Prélever 15 mL du flacon dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert de calibre 18G – 22G à biseau régulier pour minimiser le risque de perforation du bouchon. Insérer l'aiguille dans le flacon avec un angle de 90° dans l'anneau du bouchon et minimiser le nombre de perforations pour éviter la fragmentation du bouchon. Inspecter le contenu de la seringue pour s'assurer de l'absence de particules, de décoloration ou d'autres corps étrangers. Une fois transféré du flacon dans la seringue, conserver DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée pendant une durée maximale

de 24 heures au réfrigérateur suivi d'un maximum de 12 heures à 15°C-25°C et à la lumière ambiante (voir la rubrique 6.3). Si la seringue préparée est conservée au réfrigérateur, laisser la solution revenir à température ambiante avant l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1101/004

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 mai 2016
Date du dernier renouvellement : 6 janvier 2022

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.