

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DARZALEX® 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion, Flacon de 5mL (100mg/5mL) DARZALEX® 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion, Flacon de 20mL (400mg/20mL) DCI - Daratumumab Sur la base du RCP EU approuvé par l'EMA le 18/7/2025 (incluant certaines indications non approuvées en Tunisie 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 IgG1 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. Exciptif 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 osmolarité de 310 à 370 mOsm/kg. 4. **DONNÉES CLINIQUES 4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DARZALEX est indiqué : • 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 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. 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 4 ^a	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

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 2 : 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)

La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9. ^a 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. **Débits de perfusion** *Schéma posologique en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (traitement par cycles de 3 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 3 semaines est administrée en Semaine 10. ^c 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. ^d Une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée uniquement en l'absence de réactions liées à la perfusion. ^e 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. ^f 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)** 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. ^f 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)** 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. ^f 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.

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

Volume de dilution	Débit initial (première heure)	Augmentation du débit ^a	Débit maximal
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
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
Semaine 1, jour 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures
Perfusions suivantes (à partir de la semaine 3, 16 mg/kg)^b			
Semaine 3, jour 1 (16 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures
Semaine 3, jour 2 (16 mg/kg)	500 mL	100 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures

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). ^a 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. ^b 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** *Pré-déclaration* Afin de réduire le risque de RLP, une prémédication doit être administrée à tous les patients (à 1 à 3 heures) avant chaque perfusion de DARZALEX, comme suit : • Corticoïdes (la durée d'action prolongée ou intermédiaire) - Monothérapie : 100 mg de méthyprednisolone ou équivalent, par voie intraveineuse. Après la deuxième perfusion, la dose de corticoïde peut être réduite [60 mg de méthyprednisolone 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. ^a Antipyrétiques (650 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale). ^b Antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine 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 méthyprednisolone 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'un faible dose de méthyprednisolone 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. **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 tracabilité 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 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 hypertension, des œdèmes larngés, des œdèmes pulmonaires et des effets indésirables oculaires y compris épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes prédominants comprennent 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 et réduire le risque de RLP. En cas de RLP, quel que soit le grade, la perfusion de DARZALEX doit être interrompue et une prise en charge médicale/l'arrêt de la perfusion doit être instauré dès que possible. 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. Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect) Daratumumab se lie au 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 phénotype peut être envisagé avant l'instauration du traitement par daratumumab conformément à la pratique locale. Le génotype 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 [HFH] ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas de stricte nécessité. Les antécédents détaillés des symptômes de l'HFH 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 au 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 panets 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 phénotype ou le génotype peut être également évalué (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 eu d'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** • **Note** - En Tunisie, **Darzalex IV est indiqué** : - 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 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 nouvellement diagnostiqué et 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 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. Les effets indésirables les plus fréquents, l'anémie, l'œdème périphérique, la gasthénie, la neuropathie périphérique, les infections, des nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la dyspnée, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, une fièvre, l'œdème périphérique, l'asthénie, la neuropathie périphérique, les infections, des nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la dyspnée, la toux, la neutropénie, la diarrhée et la fibrillation auriculaire. **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Le tableau 5 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 standardisés 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 106/kg ; VtD : 7,9 x 106/kg]. Parmi les patients ayant terminé la mobilisation, davantage de patients dans le groupe D-VtD avaient reçu le plerixafo que dans le bras VtD [D-VtD : 21,7 % ; VtD : 17,9 %]. 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 109/L (des leucocytes) > 1,0 x 109/L et des plaquettes > 50 x 109/L (sans transfusion). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100 à <1/10), peu fréquent (>1/1000 à <1/100) et très rare (<1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence	Fréquence (%)		
			Tout grade	Tout grade sévère	
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 ^a	Peu fréquent	-	-	
	Neutropénie ^a	Très fréquent	44	39	
	Thrombopénie ^a		31	19	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^a		27	12	
	Lymphopénie ^a		14	11	
	Leucopénie ^a		12	6	
	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 ^a	Fréquent	7	3
		Hypocalcémie ^a		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
Toux ^a		Très fréquent	25	>1*	
Dyspnée ^a			21	3	
Affections respiratoires, thoraciques et médianales	Gême 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		Fréquent	14	1	
Pancréatite ^a			1	1	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Très fréquent	13	1*
		Prurit	Fréquent	7	<1*
		Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculosquelettique ^a	Très fréquent	37
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Arthralgie		14
	Spasmes musculaires			14	<1*
Gêmes périphériques ^a	Très fréquent		27	1	
Fatigue			26	4	
Fièvre			23	2	
Asthénie			21	2	
Frissons	Fréquent		9	<1*	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion ^c		Très fréquent	40	4

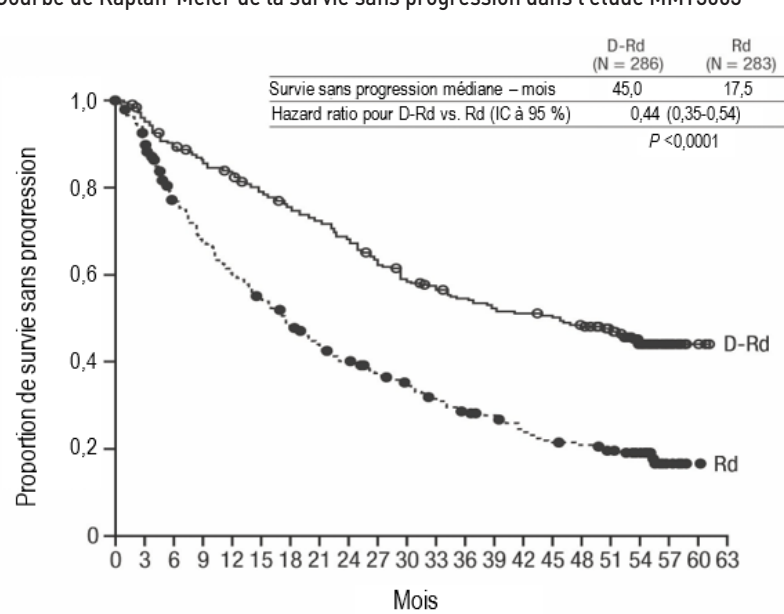
DARZALEX à la dose recommandée, 38 % avait entre 65 et 75 ans, et 15 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence au niveau de l'efficacité n'a été observée en lien avec l'âge. L'incidence des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients plus âgés que chez les 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 (> 75 ans) était la pneumonie. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects 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 le système national de déclaration. **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 détecter 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 : Anticorps pharmacothérapeutique. Anticorps monoclonal et anticorps médicamenteux. **Mode d'action** L'O1FOC01, 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, à une teneur variable, à la surface d'autres types de cellules et de tissus. La protéine CD38 a de multiples fonctions, y compris 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 peut 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 par cellule dépendante des anticorps et de phagocytose cellulaire-troisième des anticorps au sein des tumeurs malignes exprimant le CD38. Une sous-ensemble de cellules myéloïdes suppressives (CD38+MDS), de lymphocytes T régulateurs (CD38+Tregs) et de lymphocytes B sérateurs (CD38+Bregs) 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 bras 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 perturbation 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 actives [CD16+ CD56dim] 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. **Effacité et sécurité clinique** **Traitement en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone [VtD] pour les patients éligibles à une autogre**

Tableau 7 : Données d'efficacité de l'étude MMY2002 évaluées par le comité d'examen indépendant

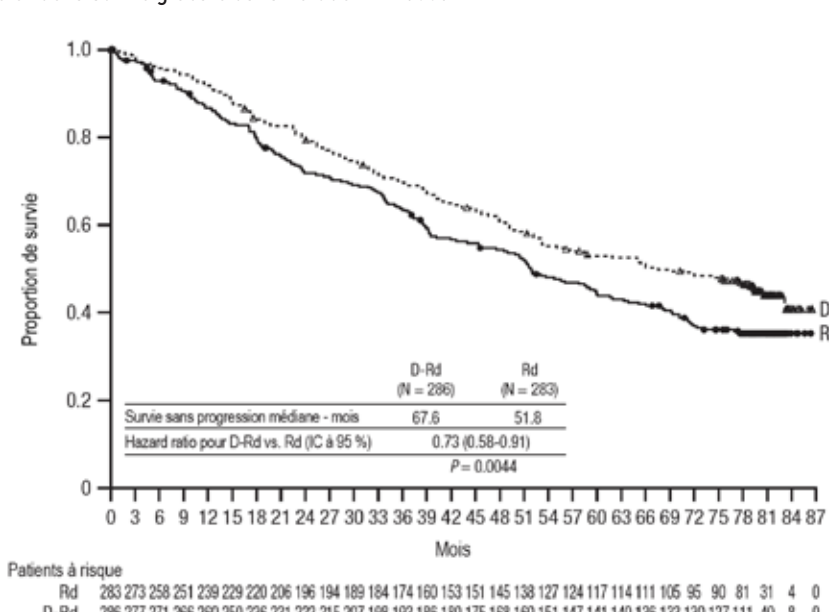
Critère d'efficacité	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Taux de réponse globale ^a (ORR : RCs + RC + TBRP + RP) [n (%)]	31 (29,2)
IC à 95 %	(20,8 à 38,9)
Réponse complète stringente (RCs) [n (%)]	3 (2,8)
Réponse complète (RC) [n]	0
Très bonne réponse partielle (TBRP) [n (%)]	10 (9,4)
Réponse partielle (RP) [n (%)]	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)

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 survie 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) 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 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3003



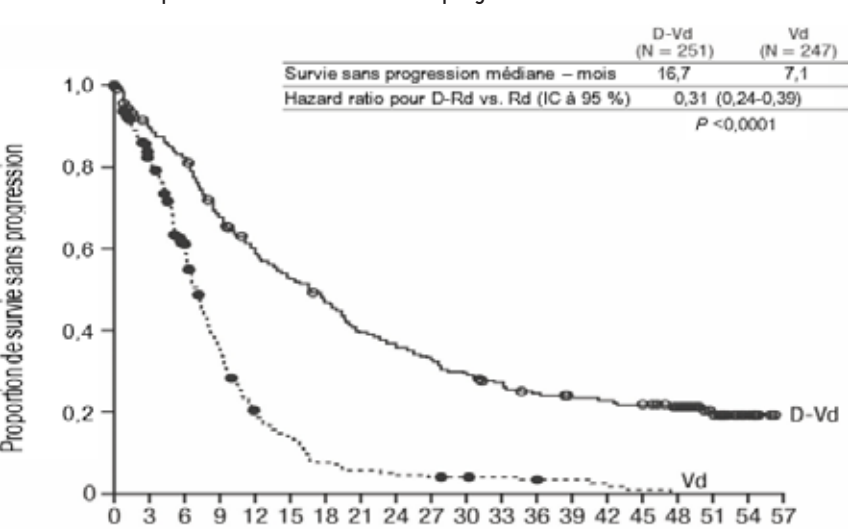
Après un suivi médian de 80 mois, le groupe DRd a montré un avantage en termes de survie globale par rapport au groupe Rd (HR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,91 ; p = 0,0044). La SG médiane était de 67,6 mois dans le groupe DRd et de 51,8 mois dans le groupe Rd. **Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude MMY3003**



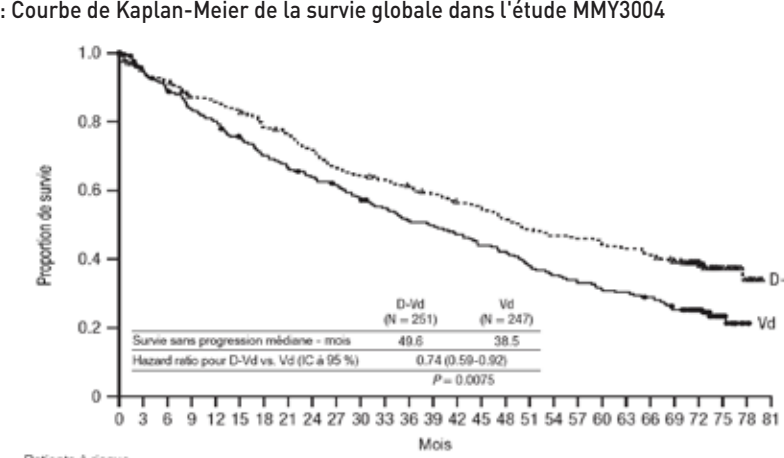
Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003 sont présentées dans le tableau 8 ci-dessous. **Tableau 8 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003**

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 x2 de Cochran-Mantel-Haenszel. ^b Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10-5. 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. ^c 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/m2 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 4 : 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 5 : 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 9 ci-dessous. **Tableau 9 : 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)	17 (6,8)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	96 (40,0)	46 (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 %)	1,3 % (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	

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

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 x2 de Cochran-Mantel-Haenszel. ^b Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10-5. 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. ^c 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 (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 bortézomib-dexaméthasone ; n = 99 pour pomalidomide-dexaméthasone ; n = 11 pour bortézomib-melphalan-prednisone ; et n = 12 pour bortézomib-thalidomide-dexaméthasone). L'analyse 3 incluait 352 patients (bortézomib-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 21^e 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 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 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 constitués 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 polyéthylène sulfoné (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** AMM Tunisie : 15273061H [Flacon 5ml] et 15273062H [Flacon 20ml]. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 19 Octobre 2021 10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. Tableau A – liste 11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Juillet 2025 sur la base du RCP de l'Agence Européenne du Médicament du 18 Juillet 2025 Excluant certaines indications non approuvées localement en Tunisie.

Darzelax 20 mg/ml est disponible en 2 présentations:
Flacon de 100 mL contenant 100 mg de daratumumab
Flacon de 5 mL contenant 400 mg de daratumumab

DARZALEX[®] 1800mg, solution injectable, Flacon de 15 mL (120mg/mL) DCI : Daratumumab RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [RCP] Tunisie approuvé sur la base du RCP EU du 09 Février 2023. Exclut les indications rejetées et ayant reçu décision sursoit. 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). Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 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. Exciipients à effet notable. 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. 4. **DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Myélome multiple. DARZALEX est indiqué : • 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 lenalidomide 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. **Amylose à chaînes 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 chaînes 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. DARZALEX doit être administré par un professionnel de santé, et la première dose doit être administrée dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible. Il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que la formulation (intraveineuse ou sous-cutanée) et la dose appropriées 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 à daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », et la rubrique 4.4 ci-dessous. **Posologie Myélome multiple** *Schéma posologique en association avec le lenalidomide 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 lenalidomide 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.

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 thalidomide et la dexaméthasone [Vd] [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.

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 et la dexaméthasone [Vd] [traitement par cycles de 3 semaines]**

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	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 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 pour l'amylose AL en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone [VdC] : 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 ^b	
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 de 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.

se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant. Dans les études cliniques, une information 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 des 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. • Antihistaminiques (50 à 1000 mg de paracétamol), • Antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse). **Post-médication** Afin de réduire le risque de RLP retardés, une médication post-injection doit être donnée à tous les patients à l'administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée. Le 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 inhalés pourront être interrompus à la discrétion du médecin. **Prophylaxie de la réactivation du virus de la 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. 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, injectée, 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 et précautions d'emploi** 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 9 % des patients (74/832) 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 3,2 heures (intervalle : 0,15 à 83 heures). La plupart des RLP s'est produite le jour du traitement. Des RLP retardés 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 choroidien, 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. 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 retardés, 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). **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 par daratumumab peut persister jusqu'à 6 mois après la dernière administration de daratumumab. Il a été démontré que la liaison de 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 de compatibilité directe (voir rubrique 4.4). Les méthodes permettant d'atténuer l'interférence de daratumumab avec les globules rouges par du diéthyléthylol [DETT] afin d'empêcher la liaison de daratumumab aux globules rouges, ou toute autre méthode valide, sont recommandées. Le phénotype peut être envisagé avant l'instauration du traitement par daratumumab conformément à la pratique locale. Le génotype 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 Ig 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 Ig 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 spécialiste 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 [LHF] 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 lenalidomide, le pomalidomide, le bortézomib, le thalidomide, le melphalan, la prednisone, le cyclophosphamide, 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 de daratumumab avec les globules rouges sont recommandées. Les globules rouges par du diéthyléthylol [DETT] afin d'empêcher la liaison de daratumumab aux globules rouges, ou toute autre méthode valide, sont recommandées. Le système Kell étant également sensible au traitement par le DTT, des concentrés de globules rouges Kell négatifs doivent être utilisés après avoir eu connaissance de la présence d'allo-anticorps ou les avoir identifiés en utilisant un panel de globules rouges traité par le DTT. Alternativement, le phénotype ou le génotype 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 Ig 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 de 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. 4.8 **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables des plus fréquents tous grades confondus ≥20 % des patients) observés avec le daratumumab [soit en formulation par 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 sensitive périphérique et les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, le sepsis, l'œdème pulmonaire, la grippe, 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 MY3012, la neutropénie était le plus fréquemment 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 5 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 639 patients atteints d'un myélome multiple (MM) et les données comprennent 260 patients issus d'une étude de phase III contrôlée versus comparateur actif [étude MM3012] ayant reçu DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée en monothérapie et 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]. 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 le bortézomib, le melphalan et prednisone dans l'étude MY92040 [D-VMP, n = 67], avec lenalidomide et dexaméthasone [D Rd, n = 45] ou avec bortézomib, lenalidomide et dexaméthasone [D VdR, n = 67]. 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-VdC]. 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). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients atteints de 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	Grade 3-4
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	37	2	
	Neutropénie ^b	Fréquent	17	10	
	Bronchite	Fréquent	14	1	
	Infection des voies urinaires	Fréquent	6	1	
	Grippe	Fréquent	4	1 ^a	
	Sepsis ^c	Fréquent	4	3	
	Covid-19	Fréquent	7	4	
	Infection à Cytomegalovirus ^d	Peu fréquent	<1	<1 ^a	
	Réactivation du virus de l'hépatite B ^e	Peu fréquent	<1	<1	
	Neutropénie ^b	Très fréquent	39	33	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie ^f	Très fréquent	29	17	
	Anémie ^g	Fréquent	27	12	
	Lymphopénie ^h	Fréquent	14	11	
	Leucopénie ⁱ	Fréquent	11	6	
Affections du système immunitaire	Hypogammaglobulinémie ^j	Fréquent	22	<1 ^a	
	Réaction anaphylactique ^k	Rare	4	1	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Très fréquent	10	1	
	Hyperglycémie	Fréquent	6	3	
	Hypocalcémie	Fréquent	5	1	
Affections psychiatriques	Constipation	Fréquent	2	1 ^a	
	Déshydratation	Fréquent	15	1 ^a	
	Insomnie	Très fréquent	15	1 ^a	
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive	Très fréquent	26	3	
	Céphalée	Fréquent	10	<1 ^a	
	Sensation vertigineuse	Fréquent	9	<1 ^a	
	Pareshésie	Fréquent	9	<1 ^a	
	Syncope	Fréquent	3	2 ^a	
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Fréquent	3	1	
	Hypertension ^l	Fréquent	9	4	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^m	Très fréquent	21	<1 ^a	
	Dyspnée ⁿ	Fréquent	18	2	
	Œdème pulmonaire ^o	Fréquent	11	<1	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	29	4	
	Constipation	Fréquent	28	4	
	Nausées	Fréquent	22	1 ^a	
	Vomissements	Fréquent	14	1 ^a	
	Pancréatite ^p	Fréquent	1	<1	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent	10	<1 ^a	
	Prurit	Fréquent	6	<1 ^a	
	Dorsalgies	Très fréquent	16	2	
Spasmes musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	Fréquent	11	<1 ^a	
	Arthralgie	Fréquent	10	1 ^a	
	Douleur musculosquelettique du thorax	Fréquent	6	<1 ^a	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent	23	4	
	Œdème périphérique ^q	Fréquent	22	1	
	Fièvre	Fréquent	21	1	
	Acné	Fréquent	18	1	
	Frissons	Fréquent	8	<1 ^a	
	Réactions au site d'injection ^r	Rare	8	0	
Lésions, intoxications et infections d'interventions	Réaction liée à la perfusion ^s	Très fréquent	39	5	
	Daratumumab par voie intraveineuse ^t	Fréquent	9	1 ^a	
	Daratumumab par voie sous-cutanée ^u	Fréquent	9	1 ^a	

^a Aucun cas de grade 4
^b Sur la base d'un regroupement de termes
^c Sur la base des effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit
^d La désignation « Réaction liée à la perfusion » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la perfusion/l'injection de daratumumab.
^e La désignation « Réaction au site d'injection » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à l'injection de daratumumab.
^f Fréquence basée sur des études portant sur le daratumumab par voie intraveineuse uniquement (N = 832).
^g Fréquence basée sur des études portant sur le daratumumab par voie sous-cutanée uniquement (N = 2324).
^h Remarque : basé sur 3156 patients atteints de myélome multiple et d'amylose AL traités par daratumumab par voie intraveineuse ou daratumumab par voie sous-cutanée.
ⁱ L'incidence est basée sur un sous-ensemble de patients ayant des moyns une dose du traitement de l'étude de 400 mg après le 1^{er} février 2020 (début de la pandémie de COVID-19) des études MMY3003, MMY3006, MMY3008 et MMY3013.
âgés > 65 ans) étaient la pneumonie et le sepsis. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, l'effet indésirable grave majoritaire qui apparaissait le plus fréquemment 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 fréquemment observée chez les personnes âgées (> 65 ans) était la pneumonie. **Déclaration des effets indésirables** Les déclarations des effets indésirables suspects après autorisation du médicament sont importantes. Elle peut assurer une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament 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 : Anti-neoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps médicaments conjugués, inhibiteurs de CD38 (clusters de différenciation ou CD38, CD4, ATC : L01BF01. DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée contient de la hyaluronase humaine recombinante (HhPH20). La HhPH20 agit localement à l'endroit de l'injection pour dégrader le hyaluronane [HA], un gly

association avec le lénalidomide et la dexaméthosone [D-Rd] chez des patients atteints de MM de haut risque de 28 jours (4 semaines) a été administrée avec une faible dose de dexaméthosone 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 dexaméthosone [D-Vtd] chez des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et caractérisés par une maladie à inclusion étendue. Le traitement par injection sous-cutanée d'une dose de 1,3 mg/m² 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 dexaméthosone 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; D-Rd; D-Vd; D-Rd; D-Vd]. Les résultats d'efficacité ont été déterminés par un essai de comparaison de D-VMP et D-Rd et son critère principal d'évaluation de TBPR ou mieux

Réponse globale (RCs + RC + TBPR + RP) n (%)	D-VMP (n = 67) 60 (89,6%)	D-Rd (n = 65) 61 (93,8%)	D-Vd (n = 67) 65 (97,0%)
IC à 95 % (%)	(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 (TBPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Réponse partielle (RP)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
TBPR ou mieux (RCs + RC + TBPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
IC à 95 % (%)	(67,6 ; 85,7)	(68,4 ; 86,5)	(61,2 ; 80,6)

D-VMP = Daratumumab-bortézomib-mépalomide-prednisone; D-Rd = Daratumumab-lénalidomide-dexaméthosone; D-Vd = Daratumumab-bortézomib-lénalidomide-dexaméthosone; Daratumumab = DARZALEX en formulation par voie sous-cutanée; IC = intervalle de confiance.
* Basé sur des sujets traités

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 dexaméthosone étaient administrés comme prémédication et le reste était administré le lendemain de l'administration de DARZALEX. Le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthosone 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 (1-2 ans) à partir de la première dose de traitement. Des ajustements de dose pour le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthosone ont été effectués conformément aux RCP du fabricant. Un total de 389 patients a été randomisé : 195 dans le bras D-Vd et 193 dans le bras Vd. 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; 44% de stade II, 35% de stade III, et 2% de stade IIB. 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 douleur 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 MMY3001 a démontré une amélioration de la RC-Hém dans le bras D-Vd comparée au bras Vd. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 10. **Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3001**

Réponse complète hématologique (RC-Hém), n (%)	D-Vd (n=195) 104 (53,3%)	Vd (n=193) 35 (18,1%)	Valeur de P
IC à 95 % (%)	(49,25 ; 57,34)	(60,31 ; 61,16)	<0,0001*
Très bonne réponse partielle (TBPR), n (%)	49 (25,1%)	30 (15,5%)	
Réponse partielle (RP), n (%)	26 (13,3%)	33 (17,1%)	
TBPR hématologique ou mieux (RC-Hém + TBPR), n (%)	153 (78,5%)	93 (49,2%)	<0,0001*
Survie sans progression de la détérioration d'un organe majeur (SSP-DM), Hazard Ratio avec IC 95 % ^a	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211*

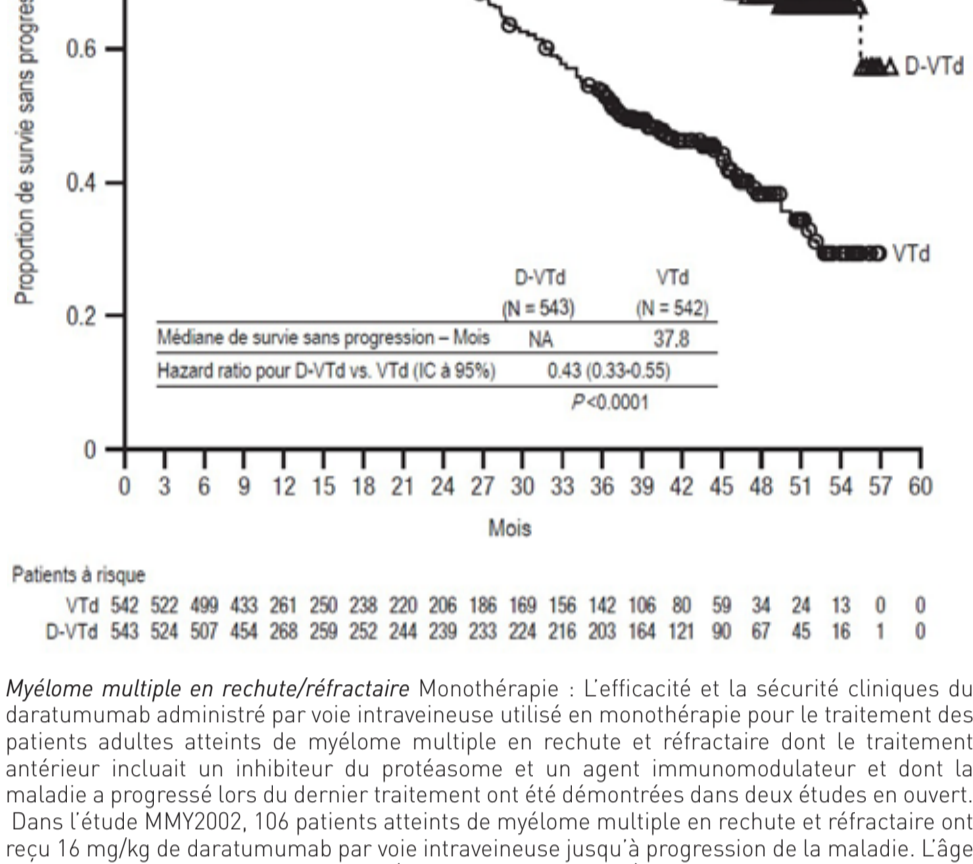
D-Vd = daratumumab-bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthosone; Vd = bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthosone.
* Basé sur la population en intention de traiter
* Valeur de p issue du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.
* SSP-DM définit comme une progression hémodynamique, une détérioration d'un organe majeur (cardiaque ou rénal) ou le décès.
^a Valeur nominale de la mesure de la probabilité inconnue concernant le test du log-rank pondéré.
* Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés.

Après 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 montrant 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, montrant 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 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans l'étude MMY3006**

Évaluation de la réponse au jour 100 après la greffe	D-VTd (n = 543)	Vd (n = 542)	Valeur de P ^a
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 (RCs + RC + TBPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
n patients avec MRD négative ^b (%)	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 % ^c	2,27 (1,67 ; 2,90)		
n patients avec MRD négative et ayant atteint une RC ou mieux ^d	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-dexaméthosone; Vd = bortézomib-thalidomide-dexaméthosone; MRD = maladie résiduelle minimale; IC = intervalle de confiance.
* Basé sur la population en intention de traiter
* Valeur de P issue du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.
* Basé sur le test de χ^2
* Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun pour les tableaux stratifiés.

Après 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 montrant 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, montrant 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 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans l'étude MMY3006**



Patients à risque

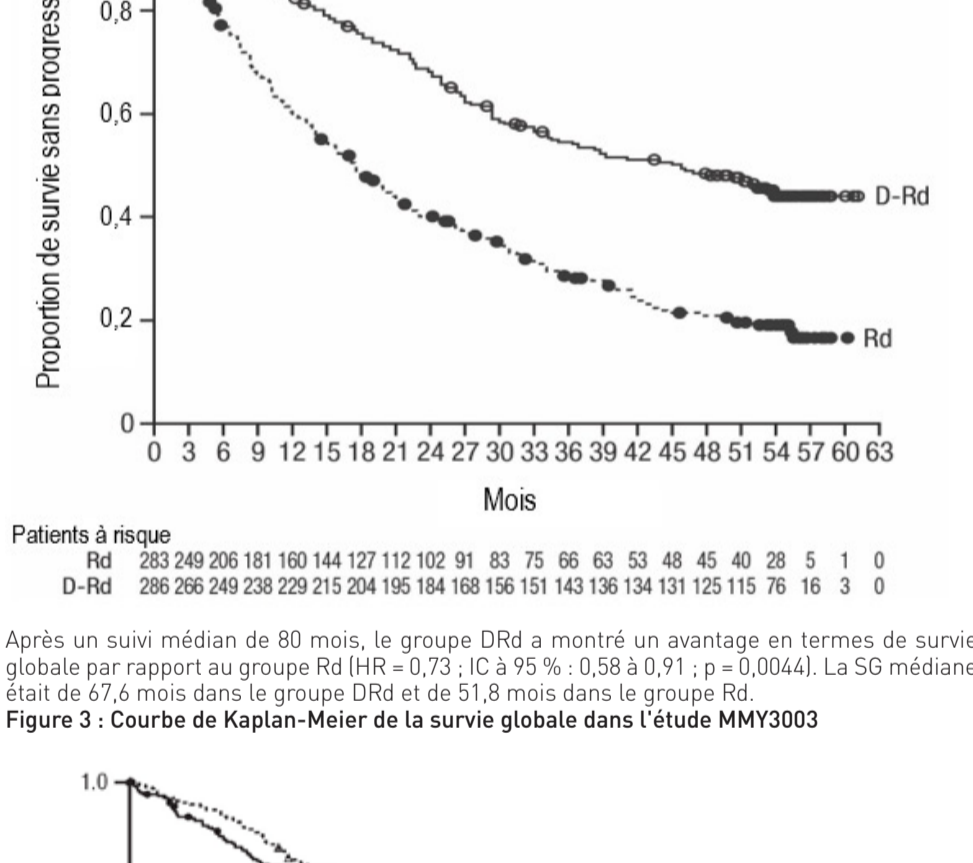
Vtd	542	522	489	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-Vtd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	223	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Myélome multiple en rechute/réfractaire Monothérapie : L'efficacité et la sécurité cliniques du daratumumab administré par voie intraveineuse 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 10 ci-dessous. **Tableau 10 : Données d'efficacité de l'étude MMY2002 évaluées par le comité d'examen indépendant**

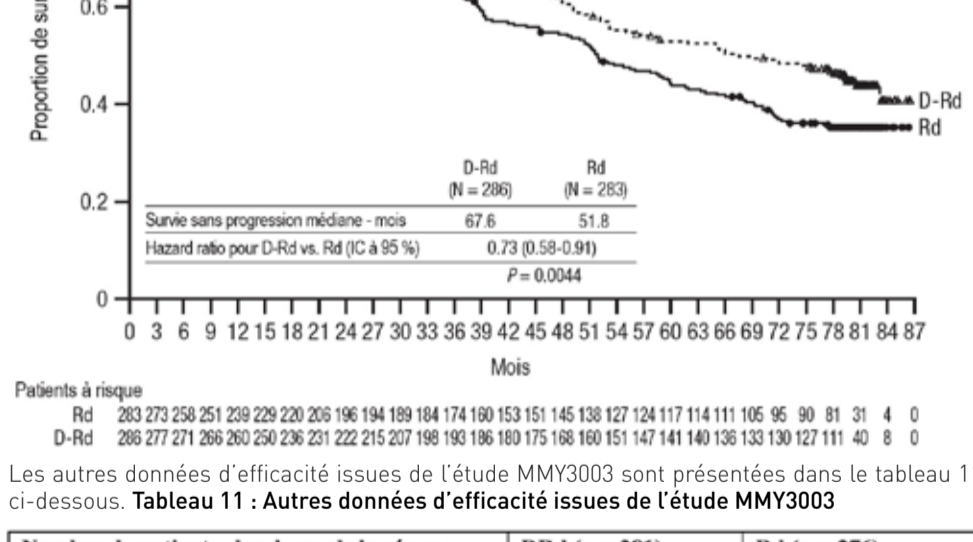
Critère d'efficacité	Daratumumab par voie intraveineuse 16 mg/kg (N = 106)	Daratumumab par voie intraveineuse Médiane (95% percentile)
Taux de réponse globale ^a (ORR : RCs + RC + TBPR + RP) [n (%)]	21 (20,2%)	39 (38,9%)
Réponse complète stringente (RCs) [n (%)]	3 (2,8%)	0
Réponse complète (RC) [n (%)]	10 (9,4%)	0
Très bonne réponse partielle (TBPR) [n (%)]	18 (17,0%)	0
Réponse partielle (RP) [n (%)]	36 (34,0%)	0
Taux de bénéfice clinique (ORR + RM) [n (%)]	16 (15,1%)	36 (34,0%)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95%) ^b]	7,4 (5,5 à NE)	1,0 (0,9 à 5,0)
Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)]	1,0 (0,9 à 5,0)	1,0 (0,9 à 5,0)

IC = intervalle de confiance; NE = non évaluable; RM = réponse mineure.
* Basé sur la population en intention de traiter.
* Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10⁻⁵.
* Une estimation de Mantel-Haenszel est utilisée pour l'Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par D-Rd.
* La valeur de p est issue d'un test exact de Fisher.

Le taux de réponse globale (ORR) de l'étude MMY2002 était similaire quel que soit le type de traitement reçu contre le myélome. Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 14,7 mois, la SS 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 quatre 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 QRR de 36% avec 5% de RC et 5% de TBPR. Le délai médian de réponse était de 1,1 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. **Tableau 11 : Données d'efficacité de 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 SS médiane était de 67,6 mois dans le groupe DRd et de 51,8 mois dans l'étude MMY3003. **Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude MMY3003**

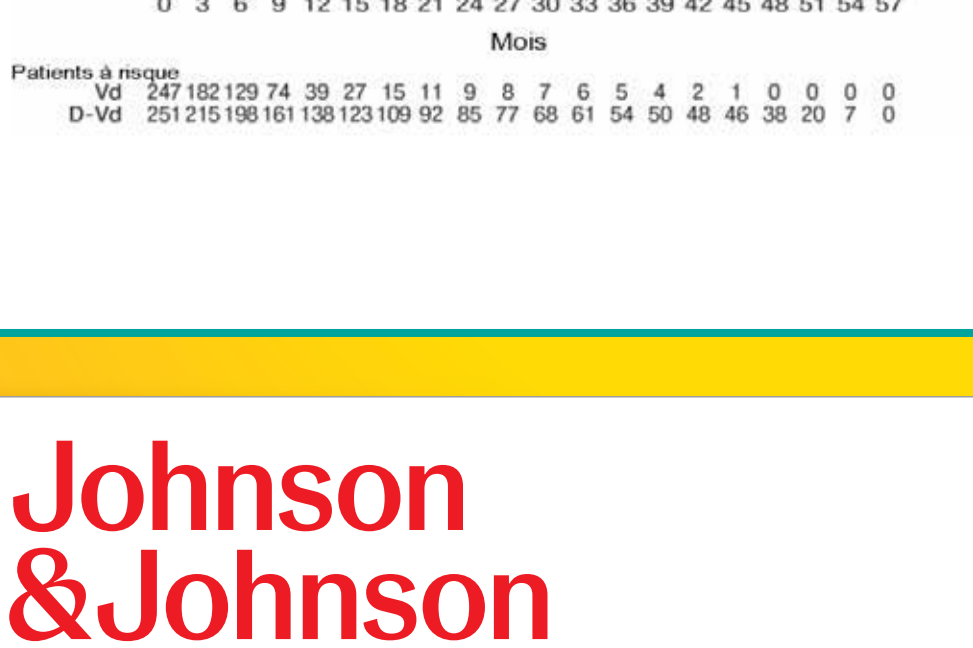


Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003 sont présentées dans le tableau 11 ci-dessous. **Tableau 11 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003**

Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Réponse globale (RCs + RC + TBPR + 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 (TBPR)	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%) ^b]	1,0 (1,0 à 1,1)	1,3 (1,1 à 1,9)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95%) ^c]	NE (NE à NE)	17,4 (17,4 à NE)
Taux de sujets 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 % ^d	9,31 (4,31 à 20,09)	
Valeur de p ^e	<0,0001	

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthosone; Rd = lénalidomide-dexaméthosone; MRD = maladie résiduelle minimale; IC = intervalle de confiance; NE = non évaluable.
* Basé sur la population en intention de traiter.
* Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10⁻⁵.
* 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.
* 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 associée au bortézomib et à la dexaméthosone (DVI) en comparaison au traitement par le bortézomib et à la dexaméthosone (DV) 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/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant les deux premiers semaines [J1, 4, 8 à 11] des cycles de traitement répétés de 21 jours (3 semaines), pour un total de 8 cycles. La dexaméthosone a été administrée par voie orale à la dose de 20 mg/j à J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chacun des 8 cycles de traitement par le bortézomib (ou 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 dexaméthosone 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, 498 patients ont été randomisés, dont 251 dans le groupe DVI et 247 dans le groupe DV. 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 DV comparateur. L'âge des patients était de 64 ans [intervalle : 30 à 88 ans] et 12,6% 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 le 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 de la maladie et de la durée de survie sans progression dans le groupe DVI par rapport au groupe DV [voir la figure 4]. Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3004

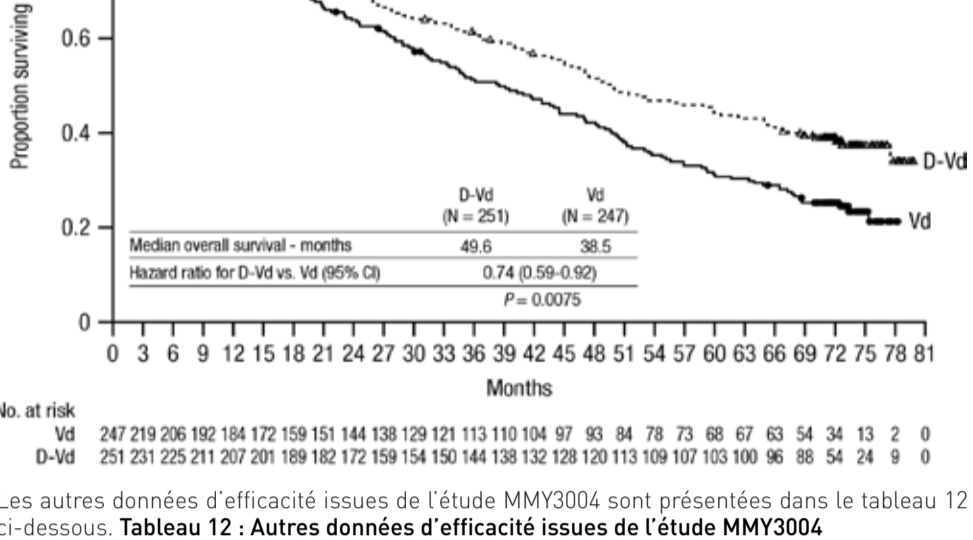


reçue ou réfractaire. Le lénalidomide [25 mg une fois par jour par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle] a été administré à 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/semaine pour les patients âgés de > 75 ans) ou ayant un IMC < 18,5]. Le traitement par DARZALEX, administré par voie sous-cutanée, a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable - en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthosone [D-Vtd] chez des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et caractérisés par une maladie à inclusion étendue. Le traitement par injection sous-cutanée d'une dose de 1,3 mg/m² 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 dexaméthosone 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; D-Rd; D-Vd; D-Rd; D-Vd]. Les résultats d'efficacité ont été déterminés par un essai de comparaison de D-VMP et D-Rd et son critère principal d'évaluation de TBPR ou mieux

Traitement en association au bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthosone 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 dexaméthosone (D-Vd) au traitement par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthosone (Vd) 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 IIB et IV étaient exclus. Le bortézomib (5C : 1,3 mg/m² de surface corporelle), le cyclophosphamide (par voie orale ou IV : 300 mg/m² de surface corporelle; dose maximale 500 mg) et la dexaméthosone (par voie orale ou IV : 40 mg 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 dexaméthosone étaient administrés comme prémédication et le reste était administré le lendemain de l'administration de DARZALEX. Le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthosone 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 (1-2 ans) à partir de la première dose de traitement. Des ajustements de dose pour le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthosone ont été effectués conformément aux RCP du fabricant. Un total de 389 patients a été randomisé : 195 dans le bras D-Vd et 193 dans le bras Vd. 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; 44% de stade II, 35% de stade III, et 2% de stade IIB. 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 douleur 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-Vd comparée au bras Vd. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 10. **Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY3001**

Chez les répondeurs, le délai médian jusqu'à la RC-Hém était de 60 jours [intervalle : 8 à 299 jours] dans le groupe D-Vd et de 85 jours [intervalle : 14 à 340 jours] dans le groupe Vd. Le délai médian jusqu'à une TBPR ou mieux était de 17 jours [intervalle : 5 à 336 jours] dans le groupe D-Vd et de 25 jours [intervalle : 8 à 171 jours] dans le groupe Vd. La durée médiane de la RC-Hém n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Le suivi médian par l'étude est de 11,4 mois. La médiane de la survie sans progression de la détérioration d'un organe majeur (SSP-DM) n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Les données de la survie globale (SG) n'étaient pas matures. Un total de 56 décès a été observé [n = 27 (13,8%) dans le groupe D-Vd contre n = 29 (15%) dans le groupe Vd]. L'expérience clinique avec la solution à diluer pour perfusion de daratumumab (formulation intraveineuse) Myelome multiple nouvellement diagnostiqué - Traitement en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthosone (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 dexaméthosone [D-Vtd] par rapport au traitement par bortézomib, thalidomide et dexaméthosone [Vtd] chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. La phase de consolidation du patient suffisamment rétabli et la prise de greffe complète. Dans la seconde partie de l'étude, les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ont été randomisés, contrôlé versus comparateur actif, à une dose de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines [jours 1, 4, 8 à 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 à 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 dexaméthosone (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 20 mg aux jours 1, 2 et 20 mg aux jours 8, 9, 15 et 16 des cycles 3 et 4. Le bortézomib a été administré par injection sous-cutanée ou injection intraveineuse en prémédication. Les adaptations posologiques du bortézomib, du thalidomide et de la dexaméthosone ont été réalisées selon le RCP du fabricant. Au total, 1085 patients ont été randomisés, dont 543 dans le bras D-Vtd et 542 dans le bras Vd. 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 > 60-65 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], 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**



Après un suivi médian de 73 mois, le groupe DVI a montré un avantage en termes de survie globale par rapport au groupe VD [HR = 0,74; IC à 95% : 0,57 à 0,92; p = 0,0075]. La SS médiane était de 67,6 mois dans le groupe DVI et de 51,8 mois dans le groupe VD. **Figure 5 : 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	DVI (n = 240)	VD (n = 234)
Réponse globale (RCs + RC + TBPR + RP) n (%)	199 (82,9%)	148 (63,2%)
Valeur de p ^a	<0,0001	
Réponse complète stringente (RCs)	11 (4,6%)	5 (2,1%)
R		