

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Datroway 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de datopotamab déruxtécane. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de datopotamab déruxtécane (voir rubrique 6.6 du RCP). Le datopotamab déruxtécane est un anticorps conjugué contenant un anticorps monoclonal (ACm) de type IgG1 anti-TROP2 humanisé produit dans des cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois), lié de façon covalente au DXd, un dérivé de l'exatécane inhibiteur de la topoisomérase I, par un agent de liaison térapeptidique clivable. Environ 4 molécules de déruxtécane sont liées à chaque molécule d'anticorps. Excipient à effet notable : Chaque flacon de 100 mg contient 1,50 mg de polysorbate 80 (E 433). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour solution à diluer pour perfusion. Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre agglomérée. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Cancer du sein Datroway en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) non résectable ou métastatique qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1 (voir rubrique 5.1 du RCP). Datroway en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résectable ou métastatique ayant reçu une hormonothérapie et au moins une ligne de chimiothérapie pour la maladie au stade avancé (voir rubrique 5.1 du RCP). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Datroway doit être prescrit par un médecin et administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Sélection des patients Les patients traités pour un cancer du sein RH+ et HER2-négatif non résectable ou métastatique doivent avoir un statut tumoral HER2-négatif documenté, déterminé en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE s'il est disponible, ou à l'aide d'un autre test validé. Posologie La dose recommandée de Datroway est de 6 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 540 mg chez les patients pesant ≥ 90 kg), administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Prémédication et prophylaxie Avant chaque perfusion de Datroway, une prémédication pour la prévention des réactions liées à la perfusion consistant en un antihistaminique et du paracétamol (avec ou sans corticoïdes) doit être envisagée (voir rubrique 4.8 du RCP). Il est également recommandé que les patients reçoivent une prophylaxie antiémétique (dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ainsi que d'autres médicaments, par exemple un antagoniste des récepteurs NK1) avant la perfusion de Datroway et les jours suivants si nécessaire. Pour le traitement prophylactique de la kératite et de la stomatite, voir rubrique 4.4 du RCP. Modifications posologiques *Modifications posologiques en cas de réactions liées à la perfusion* Le débit de perfusion de Datroway doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient présente une réaction liée à la perfusion. Le traitement par Datroway doit être arrêté définitivement en cas de réactions liées à la perfusion engageant le pronostic vital. *Modifications posologiques en cas d'effets indésirables* La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par Datroway, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement conformément aux recommandations présentées ci-dessous. La dose de Datroway ne doit pas être ré-augmentée après qu'une réduction de dose a été effectuée. **Réductions de dose en cas d'effets indésirables** Dose initiale recommandée : 6 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 540 mg chez les patients pesant ≥ 90 kg). Première réduction de dose : 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 360 mg chez les patients pesant ≥ 90 kg). Deuxième réduction de dose : 3 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 270 mg chez les patients pesant ≥ 90 kg). Troisième réduction de dose : Arrêter définitivement. **Modifications posologiques en cas d'effets indésirables** **Effet indésirable** : Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : PID/pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1). **Modification posologique** : Interrompre le traitement jusqu'à la résolution au grade 0[#], puis : En cas de résolution dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition, maintenir la dose. En cas de résolution plus de 28 jours après la date d'apparition, diminuer la dose d'un palier (voir ci-dessus). Envisager une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée. **Effet indésirable** : Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : PID/pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2). **Modification**

posologique : Arrêter définitivement le traitement. Instaurer rapidement une corticothérapie dès qu'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspectée. **Effet indésirable** : Kératite [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : Grade 2. **Modification posologique** : Interrompre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 , puis maintenir la dose. **Effet indésirable** : Kératite [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : Grade 3. **Modification posologique** : Interrompre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 , puis réduire la dose d'un palier (voir voir ci-dessus). **Effet indésirable** : Kératite [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : Grade 4. **Modification posologique** : Arrêter définitivement le traitement. **Effet indésirable** : Stomatite [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : Grade 2. **Modification posologique** : Interrompre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 . En cas de première occurrence, reprendre le traitement à la même dose. En cas de récurrence, envisager de reprendre le traitement à une dose réduite (voir ci-dessus). **Effet indésirable** : Stomatite [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : Grade 3. **Modification posologique** : Interrompre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 . Reprendre le traitement à une dose réduite (voir ci-dessus). **Effet indésirable** : Stomatite [voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP]. **Intensité*** : Grade 4. **Modification posologique** : Arrêter définitivement le traitement. *Les grades de toxicité sont définis selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) version 5.0. #Grade 0 : résolution complète de la PID/pneumopathie inflammatoire, y compris disparition des anomalies radiologiques associées à une PID/pneumopathie inflammatoire évolutive. Une formation de tissu fibreux ou une fibrose résiduelle après la guérison de la PID/pneumopathie inflammatoire ne sont pas considérées comme indiquant une maladie évolutive. Oubli ou retard de dose En cas d'oubli ou de retard d'une dose programmée, la dose doit être administrée le plus tôt possible sans attendre le prochain cycle planifié. Le calendrier d'administration doit être ajusté afin de maintenir un intervalle de trois semaines entre les perfusions. Populations particulières Sujets âgés Aucun ajustement de la posologie de Datroway n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données concernant l'utilisation du datopotamab déruxtécan chez les patients âgés de 85 ans et plus sont limitées. Insuffisance rénale Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 et < 90 mL/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). La posologie recommandée de Datroway chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a pas été établie (voir rubrique 5.2 du RCP). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent être étroitement surveillés. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée lors de l'inclusion traités par le datopotamab déruxtécan 6 mg/kg, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Insuffisance hépatique Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] $> \text{LSN}$ ou bilirubine totale > 1 à $1,5 \times \text{LSN}$, quelle que soit la valeur de l'ASAT). Les données permettant de faire une recommandation pour l'ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $3 \times \text{LSN}$, quelle que soit la valeur de l'ASAT) sont limitées. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times \text{LSN}$, quelle que soit la valeur de l'ASAT) sont insuffisantes. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie intraveineuse. Datroway doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus. La première perfusion doit être administrée en 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après l'administration de la dose initiale afin que des signes ou symptômes de réactions liées à la perfusion puissent être détectés. Les perfusions suivantes doivent être administrées en 30 minutes si les perfusions précédentes ont été tolérées. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la perfusion. Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament Ce médicament contient un composant cytotoxique qui est lié de façon covalente à l'anticorps monoclonal (voir les procédures particulières de manipulation et d'élimination à la rubrique 6.6 du RCP). Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Le profil de

sécurité a été évalué à partir des données combinées de quatre études cliniques menées chez 841 patients recevant Datroway à la dose de 6 mg/kg pour le traitement du cancer du sein. L'exposition médiane à Datroway dans cette population était de 6,4 mois (intervalle : 0,7 à 38 mois). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : stomatite (64,3 %), nausées (52,7 %), fatigue (40,4 %), alopecie (36,9 %), constipation (34,7 %), vomissements (25,0 %), sécheresse oculaire (23,9 %), anémie (19,3 %), appétit diminué (17,6 %), kératite (16,6 %), aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée (15,7 %), éruption cutanée (15,2 %), neutropénie (14,9 %), COVID-19 (13,1 %), leucopénie (12,5 %), alanine aminotransférase (ALAT) augmentée (11,9 %) et diarrhée (10,2 %). Les effets indésirables de grades 3/4 les plus fréquents étaient : stomatite (8,1 %), amylase augmentée (3,9 %), fatigue (3,8 %), anémie (3,0 %), ASAT augmentée (1,9 %), pneumonie (1,9 %), kératite (1,8 %), neutropénie (1,8 %), vomissements (1,7 %), ALAT augmentée (1,3 %), nausées (1,1 %) et infection des voies urinaires (1,1 %). Des effets de grade 5 sont survenus chez 0,5 % des patients et étaient dus à une PID/pneumopathie inflammatoire, une dyspnée ou un sepsis. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : pneumonie (1,9 %), COVID-19 (1,5 %), PID/pneumopathie inflammatoire (1,1 %) et vomissements (1,1 %). Le taux d'arrêts du traitement en raison d'effets indésirables était de 3,6 %. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement était la PID/pneumopathie inflammatoire (1,7 %). Le taux de réductions de dose en raison d'effets indésirables était de 22,1 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de dose étaient : stomatite (11,5 %), fatigue (3,4 %), kératite (1,8 %), nausées (1,4 %) et amylase augmentée (1,3 %). Le taux d'interruptions du traitement en raison d'effets indésirables était de 22,7 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement étaient : stomatite (5,0 %), COVID-19 (3,8 %), pneumonie (2,0 %), kératite (1,7 %), fatigue (1,8 %), amylase augmentée (1,8 %), PID/pneumopathie inflammatoire (1,5 %), sécheresse oculaire (1,2 %), neutropénie (1,2 %) et réaction liée à la perfusion (1,2 %).

Liste des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables rapportés avec Datroway. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, où certains des événements pour un effet indésirable donné peuvent avoir d'autres causes que le traitement par le datopotamab déruxécane, par exemple la maladie, l'administration d'autres médicaments ou d'autres étiologies non liées. La sévérité des effets indésirables était évaluée selon la définition des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital et grade 5 = décès. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez les patients traités par le datopotamab déruxécane 6 mg/kg

Infections et infestations Très fréquent : COVID-19^a. Fréquent : Infection des voies urinaires, pneumonie^b. Peu fréquent : Sepsis.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent : Anémie, neutropénie^c, leucopénie^d.

Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Appétit diminué.

Affections du système nerveux : Fréquent : Dysgueusie.

Affections oculaires : Très fréquent : Sécheresse oculaire, kératite^e. Fréquent : Conjonctivite^f, augmentation de la sécrétion lacrymale, kératopathie^g, blépharite, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, vision trouble, photophobie, défauts visuels^h.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : PID/pneumopathie inflammatoireⁱ, dyspnée, rhinorrhée.

Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Stomatite^j, nausées, constipation, vomissements, diarrhée. Fréquent : Bouche sèche.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Alopecie, éruption cutanée^k. Fréquent : Hyperpigmentation cutanée^l, sécheresse cutanée^m, prurit, madarose.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Fatigueⁿ.

Investigations : Très fréquent : Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée. Fréquent : Amylase augmentée^o.

Lésions, intoxications et complications d'interventions : Fréquent : Réaction liée à la perfusion^p.

^aIncluant COVID-19, pneumonie COVID-19, test SARS-CoV-2 positif. ^bIncluant pneumonie, infection des voies aériennes inférieures et infection fongique des voies aériennes inférieures. ^cIncluant neutropénie et neutrophiles diminués. ^dIncluant leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. ^eIncluant kératite, kératite ponctuée et kératite ulcéreuse. ^fIncluant conjonctivite, trouble conjonctival, hyperémie conjonctivale et irritation conjonctivale. ^gIncluant kératopathie, défaut de l'épithélium cornéen, lésion cornéenne et lésion de la cornée.

^hIncluant troubles visuels et baisse de l'acuité visuelle. ⁱIncluant pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie inflammatoire. ^jIncluant stomatite, ulcère aphteux, glossite, ulcération buccale, odynophagie, douleur buccale, douleur oropharyngée et inflammation du pharynx. ^kIncluant éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse et éruption cutanée prurigineuse. ^lIncluant hyperpigmentation cutanée et dyschromie cutanée. ^mIncluant sécheresse cutanée et xérose. ⁿIncluant fatigue et asthénie. ^oIncluant amylase augmentée et hyperamylasémie. ^pLe terme « réaction à la perfusion » inclut toutes les réactions (réaction liée à la perfusion, bronchospasme, frissons, bouffées vasomotrices, hypersensibilité, hypotension, prurit, pyrexie, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, urticaire, respiration sifflante) survenues le jour de la perfusion de Datroway.

Description de certains effets indésirables

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire Une PID/pneumopathie inflammatoire a été rapportée par l'investigateur chez 4,4 % de l'ensemble des patients traités par Datroway 6 mg/kg, dont 3,4 % ont été confirmés par adjudication. Parmi les 3,4 % confirmés par adjudication, 1,0 % étaient de grade 1, 1,7 % étaient de grade 2, 0,6 % étaient de grade 3 et 0,2 % étaient de grade 5. Le délai médian de survenue était de 5,3 mois (intervalle : 1,1 à 19,3 mois). La PID/pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 41 % des patients, avec une durée médiane de 0,9 mois (intervalle : 0,3 à 5,2 mois).

Effets indésirables à la surface oculaire Des effets indésirables à la surface oculaire sont survenus chez 46,3 % de l'ensemble des patients traités par Datroway ; 29,1 % des cas étaient de grade 1, 13,2 % de grade 2, 3,6 % de grade 3 et 0,36 % étaient de grade 4. Une kératite est survenue chez 16,6 % de l'ensemble des patients traités par Datroway ; 10,7 % des cas étaient de grade 1, 4,2 % de grade 2, 1,7 % de grade 3 et 0,1 % de grade 4. Le délai médian de survenue était de 4,4 mois (intervalle : 0,3 à 24 mois). La kératite s'est résolue chez 50 % des patients, avec une durée médiane de 2,3 mois (intervalle : 0,2 à 15,9 mois). Le traitement a été arrêté en raison d'une kératite chez 0,5 % des patients.

Stomatite Une stomatite est survenue chez 64,3 % de l'ensemble des patients traités par Datroway ; 29,1 % des cas étaient de grade 1, 27,1 % de grade 2 et 8,1 % de grade 3. Le délai médian de survenue était de 0,7 mois (intervalle : 0,03 à 19,8 mois) et la durée médiane était de 1,1 mois (intervalle : 0,03 à 25,5 mois). Le traitement a été arrêté en raison d'une stomatite chez 0,2 % des patients.

Événements hématologiques Une neutropénie est survenue chez 14,9 % des patients traités par Datroway (1,8 % des cas étaient de grade ≥ 3). Une leucopénie est survenue chez 12,5 % des patients traités par Datroway (0,7 % étaient de grade ≥ 3). Un facteur de croissance a été utilisé chez 4,0 % des patients traités par Datroway.

Sujets âgés Sur les 841 patients atteints d'un cancer du sein traités par Datroway 6 mg/kg, 22,6 % étaient âgés de 65 ans et plus et 4,5 % étaient âgés de 75 ans et plus. Les données permettant d'établir la sécurité chez les patients âgés de 85 ans et plus sont limitées. Il a été observé un pourcentage plus élevé d'effets indésirables de grades 3/4 (33,7 % contre 29,0 %), d'effets indésirables graves (11,1 % contre 8,4 %) et d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement (4,2 % contre 3,4 %) chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux patients de moins de 65 ans.

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

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/25/1915/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2026 **MODE DE DÉLIVRANCE** Prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>