RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable
TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable
Un flacon de 3 mL contient 30 mg de teclistamab (10 mg/mL).

TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable
Un flacon de 1,7 mL contient 153 mg de teclistamab (90 mg/mL).

Le teclistamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) et le récepteur CD3, produit dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois [CHO]) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire
Chaque flacon de 3 mL contient 1,2 mg (0,4 mg/mL) de polysorbate 20.
Chaque flacon de 1,7 mL contient 0,68 mg (0,4 mg/mL) de polysorbate 20.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est incolore à jaune clair, avec un pH de 5,2 et une osmolarité d'environ 296 mOsm/L (10 mg/mL solution injectable), et d'environ 357 mOsm/L (90 mg/mL solution injectable).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TECVAYLI est indiqué
- en association avec le daratumumab pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur.

- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur.

4.2 Posologie et mode d'administration

TECVAYLI doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

TECVAYLI doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (SRC) (voir rubrique 4.4).

Posologie

Une prémédication doit être administrée avant chaque dose de TECVAYLI durant le schéma d'escalade de dose (voir ci-dessous).

Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI ne doit pas être initié chez les patients présentant une infection active (voir Tableau 4 et rubrique 4.4).

Le traitement par TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose des Tableaux 1 et 2 afin de réduire l'incidence et la sévérité du syndrome de relargage des cytokines. En raison du risque de syndrome de relargage des cytokines, il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômespendant 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (voir rubrique 4.4).

Le non-respect des doses ou du schéma posologique recommandés pour l'initiation du traitement ou la ré-initiation du traitement après un report de dose peut entraîner une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables liées au mécanisme d'action, en particulier le syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4.4).

Schéma posologique recommandé pour le traitement en association avec le daratumumab

Le schéma posologique de TECVAYLI dans le Tableau 1 concerne le traitement en association avec le daratumumab.

Tableau 1 : Schéma posologique de TECVAYLI pour le traitement en association avec le daratumumab.

Schéma posologique[a]	**Semaine/Jour**	**Dose**[b]	
	Jour 1	Administration du daratumumab uniquement	
Schéma d'escalade de dose[c]	Jour 2[d]	Palier 1 de l'escalade de dose	0,06 mg/kg
	Jour 4[e]	Palier 2 de l'escalade de dose	0,3 mg/kg
	Jour 8[f]	Première dose de traitement	1,5 mg/kg
Schéma posologique hebdomadaire[c]	Semaines 3 à 8[g]	Doses de traitement ultérieures	1,5 mg/kg
Schéma posologique Q2S (toutes les deux semaines)[c]	Semaines 9 à 24[h]	Doses de traitement ultérieures	3 mg/kg
Schéma posologique Q4S (toutes les quatre semaines)[c]	A partir de la Semaine 25[h]	Doses de traitement ultérieures	3 mg/kg

[a] TECVAYLI doit être administré au moins 3 heures après le daratumumab pour la première dose de traitement et par la suite, TECVAYLI doit être administré au moins 15 minutes après le daratumumab.

[b] La dose est basée sur le poids corporel réel et doit être administrée par voie sous-cutanée.

[c] Voir le tableau 3 pour les recommandations de réintroduction de TECVAYLI après des reports de dose.

[d] Le palier 1 de l'escalade de dose doit être administré 20 heures ou plus après le daratumumab.

[e] Le palier 2 de l'escalade de dose peut être administré entre 2 et 7 jours après le palier 1 de l'escalade de dose.

[f] La première dose de traitement peut être administrée entre 2 et 7 jours après le palier 2 de l'escalade de dose. C'est la première dose complète de traitement (1,5 mg/kg)

[g] Maintenir un minimum de 5 jours entre les doses de traitement de 1,5 mg/kg.

[h] Maintenir un minimum de 12 jours entre les doses de traitement de 3 mg/kg.

Pour les instructions relatives à la posologie et à l'administration du daratumumab, voir la rubrique 5.1 et se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du daratumumab solution injectable par voie sous-cutanée en monothérapie, excepté pour la prémédication par dexaméthasone (ou équivalent), qui ne doit pas être administrée après le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI.

Schéma posologique recommandé pour la monothérapie

Le schéma posologique recommandé de TECVAYLI en monothérapie est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Schéma posologique de TECVAYLI pour le traitement en monothérapie

Schéma posologique	**Semaine/Jour**	**Dose[a]**	
Schéma d'escalade de dose[b]	Jour 1	Palier 1 de l'escalade de dose	0,06 mg/kg
	Jour 3[c]	Palier 2 de l'escalade de dose	0,3 mg/kg
	Jour 5[d]	Première dose de traitement	1,5 mg/kg
Schéma posologique hebdomadaire[b]	Semaines 2 à 8[e]	Doses de traitement ultérieures	1,5 mg/kg
Q2S Schéma posologique toutes les deux semaines[b]	Semaines 9 à 24[f]	Doses de traitement ultérieures	3 mg/kg
Pour les patients qui présentent une très bonne réponse partielle ou mieux, passer à la dose de traitement toutes les quatre semaines avant la semaine 25 doit être envisagé			
Q4S Schéma posologique toutes les quatre semaines[b]	À partir de la semaine 25[f]	Doses de traitement ultérieures	3 mg/kg

[a] La dose est basée sur le poids corporel réel et doit être administrée par voie sous-cutanée.

[b] Voir le tableau 3 pour les recommandations de réintroduction de TECVAYLI après des reports de dose.

[c] Le palier 2 de l'escalade de dose peut être administré entre 2 et 7 jours après le palier 1 de l'escalade de dose.

[d] La première dose de traitement peut être administrée entre 2 et 7 jours après le palier 2 de l'escalade de dose. C'est la première dose complète de traitement (1,5 mg/kg)

[e] Maintenir un minimum de 5 jours entre les doses de traitement 1,5 mg/kg.

[f] Maintenir un minimum de 12 jours entre les doses de traitement 3 mg/kg.

Se référer aux Tableaux 12, 13, 14 et 15 pour déterminer la dose en fonction de l'intervalle de poids corporel (voir rubrique 6.6).

Durée du traitement

Les patients doivent être traités par TECVAYLI jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Prémédication

La prémédication suivante doit être administrée 1 à 3 heures avant chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (voir Tableaux 1 et 2) afin de réduire le risque de syndrome de relargage des cytokines (voir rubriques 4.4 et 4.8).

- Corticoïde (dexaméthasone 16 à 20 mg mg ou équivalent par voie orale ou intraveineuse)
- Antihistaminique (diphenhydramine 25 à 50 mg ou équivalent par voie orale ou intraveineuse)
- Antipyrétiques (paracétamol 650 à 1 000 mg ou équivalent par voie orale ou intraveineuse)

L’administration d'une prémédication peut également être nécessaire avant l’administration des doses ultérieures de TECVAYLI chez les patients suivants :

- Patients dont les doses sont répétées durant le schéma d’escalade de dose de TECVAYLI en raison de reports de dose (Tableau 3), ou
- Patients qui ont présenté un SRC suite à la dose précédente (Tableau 4).

Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique des infections est décrit dans la rubrique 4.4.

Réintroduction de TECVAYLI après un report de dose

Si une dose de TECVAYLI est reportée, le traitement doit être réintroduit en suivant les recommandations listées dans le Tableau 3 et repris selon le schéma posologique de TECVAYLI (voir Tableaux 1 et 2). Les prémédications doivent être administrées conformément aux indications figurant dans la rubrique « Prémédication ».

Tableau 3 : Recommandations de réintroduction du traitement par TECVAYLI après un report de dose

Dernière dose administrée	Durée du délai depuis la dernière dose administrée	Action
Palier 1 de l’escalade de dose	Supérieur à 1 semaine (> 7 jours)	Réinitier le schéma d’escalade de dose de TECVAYLI au palier 1 de l’escalade de dose (0,06 mg/kg)[a].
Palier 2 de l’escalade de dose	Entre 1 semaine et 4 semaines (8 jours à ≤ 28 jours)	Répéter le palier 2 de l’escalade de dose (0,3 mg/kg)[a] et poursuivre le schéma d’escalade de dose de TECVAYLI.
	Supérieur à 4 semaines (> 28 jours)	Réinitier le schéma d’escalade de dose de TECVAYLI au palier 1 de l’escalade de dose (0,06 mg/kg)[a].
Toutes doses de traitement	Entre 1 semaine et 9 semaines (8 jours à ≤ 63 jours)	Poursuivre TECVAYLI à la dernière dose de traitement selon le dernier schéma posologique.
	Entre 9 semaines et 16 semaines (64 à ≤ 112 jours)	Réinitier le schéma d’escalade de dose de TECVAYLI au palier 2 de l’escalade de dose (0,3 mg/kg)[a].
	Supérieur à 16 semaines (> 112 jours)	Réinitier le schéma d’escalade de dose de TECVAYLI au palier 1 de l’escalade de dose (0,06 mg/kg)[a].

[a] Les prémédications doivent être administrées avant la dose de TECVAYLI.

Modifications de dose

TECVAYLI doit être initié selon le schéma d’escalade de dose des Tableaux 1 et 2.

Les diminutions des doses de TECVAYLI administrées durant l’escalade de dose et la première dose de traitement à 1,5 mg/kg ne sont pas recommandées. Les recommandations pour la prise en charge des toxicités lors des administrations ultérieures sont décrites dans la rubrique 4.4.

Pour toute information relative aux adaptations posologiques du daratumumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du daratumumab solution injectable par voie sous-cutanée.

Les recommandations sur la réintroduction de TECVAYLI après un report de dose sont décrites dans le Tableau 3.

Les recommandations après la survenue des effets indésirables après l'administration de TECVAYLI sont listées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Recommandations de prise en charge des effets indésirables survenues après l'administration de TECVAYLI

Effets indésirables	Grade	Actions
Syndrome de relargage des cytokines[a] (voir rubrique 4.4)	Grade 1 • Température ≥ 38 °C[b]	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Consulter le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines.
	Grade 2 • Température ≥ 38 °C[b] avec soit : • Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit[c] ou insufflateur. Grade 3 (Durée : moins de 48 heures) • Température ≥ 38 °C[b] avec soit : • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit[c], masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi.	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Consulter le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines. • Administrer la prémédication recommandée avant la dose suivante de TECVAYLI. • Surveiller le patient quotidiennement pendant 48 heures après la dose suivante de TECVAYLI. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance quotidienne.

	Grade 3 (Récurrent ou durée : plus de 48 heures) • Température ≥ 38 °C[b] avec soit : • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit[c], masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi. Grade 4 • Température ≥ 38 °C[b] avec soit : • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), ou • Besoin en oxygène par pression positive (par ex., ventilation par pression positive continue [CPAP: continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [BiPAP: bilevel positive airway pressure], intubation et ventilation mécanique).	• Arrêter définitivement le traitement par TECVAYLI. • Consulter le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines.
Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)[d] (voir rubrique 4.4)	Grade 1	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Voir le Tableau 6 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité.
	Grade 2 Grade 3 (Première apparition)	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. • Voir le Tableau 6 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité. • Surveiller le patient quotidiennement pendant 48 heures après la dose suivante de TECVAYLI. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance quotidienne.

	Grade 3 (Récurrent) Grade 4	• Arrêter définitivement le traitement par TECVAYLI. • Voir le Tableau 6 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité.
Infections (voir rubrique 4.4)	Tous les grades	• Ne pas débuter le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI chez les patients présentant une infection active. Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI peut se poursuivre après la résolution de l'infection active.
	Grade 3 Grade 4	• Suspendre l'administration des doses de traitement suivantes de TECVAYLI (c.-à-d., les doses administrées après le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI) jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de signe d' infection active.
Toxicités hématologiques (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5\times10^9$/L	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $0,5\times10^9$/L ou plus.
	Neutropénie fébrile	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $1,0\times10^9$/L ou plus et que la fièvre disparaisse.
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit de 8 g/dL ou plus.
	Monothérapie : Numération plaquettaire inférieure à 25 000/µL Numération plaquettaire entre 25 000/µl et 50 000/µL avec saignement Traitement en association : Numération plaquettaire inférieure à 50 000/µL	Monothérapie • Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit de 25 000/µL ou plus et qu'il n'y ait pas de signe de saignement. Traitement en association • Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit de 50 000/µL ou plus et qu'il n'y ait pas de signe de saignement.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)[e]	Grade 3 Grade 4	• Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable s'améliore jusqu'au grade 2 ou inférieur.

[a] D'après la classification de la société américaine de transplantation et de thérapie cellulaire (ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy) pour le SRC (Lee et al. 2019).

[b] Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., le tocilizumab ou les corticoïdes).

[c] Le débit de la canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min ; celui de la canule nasale à haut débit est >6 L/min.

[d] D'après la classification de l'ASTCT pour l'ICANS.

[e] D'après les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national du cancer (NCI-CTACE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de TECVAYLI dans la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

TECVAYLI est administré par injection sous-cutanée uniquement.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un syndrome de relargage des cytokines, incluant des réactions d'issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital, peut survenir chez les patients recevant TECVAYLI.

Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, une fièvre, une hypoxie, des frissons, une hypotension, une tachycardie, une céphalée et une élévation des enzymes hépatiques. Les complications du SRC pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital peuvent inclure un dysfonctionnement cardiaque, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, une toxicité

neurologique, une insuffisance rénale et/ou hépatique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le traitement par TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose afin de réduire le risque de SRC. Une prémédication (corticoïdes, antihistaminiques et antipyrétiques) doit être administrée avant chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.2).

Dans les cas suivants, il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et d'être surveillés quotidiennement pendant 48 heures :
- Si le patient a reçu une dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (pour un SRC).
- Si le patient a reçu TECVAYLI après avoir présenté un SRC de grade 2 ou plus.

Les patients qui présentent un SRC suite à la dose précédente doivent recevoir une prémédication avant la dose suivante de TECVAYLI.

Il est recommandé de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes de SRC. Dès le premier signe de SRC, les patients doivent être immédiatement évalués en vue d'une hospitalisation. Un traitement par soins de support, tocilizumab et/ou corticoïdes, doit être instauré, en fonction de la sévérité comme indiqué dans le Tableau 5 ci-dessous. L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF : granulocyte macrophage-colony stimulating factor), est susceptible d'aggraver les symptômes du SRC et doit être évitée pendant le SRC. Le traitement par TECVAYLI doit être suspendu jusqu'à la résolution du SRC comme indiqué dans le Tableau 4 (voir rubrique 4.2).

Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Le SRC doit être identifié à partir de manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.

Si un SRC est suspecté, TECVAYLI doit être suspendu jusqu'à la résolution de l'effet indésirable (voir Tableau 4). Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 5. Les soins de support pour le SRC (y compris, mais sans s'y limiter, les traitements antipyrétiques, l'administration de solutés de remplissage par voie intraveineuse, les vasopresseurs, l'oxygène d'appoint, etc.) doivent être administrés comme il convient. Il faut envisager des analyses biologiques pour surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Tableau 5 : Recommandations de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines par le tocilizumab et les corticoïdes

Grade[e]	**Symptômes initiaux**	**Tocilizumab[a]**	**Corticoïdes[b]**
Grade 1	Température ≥ 38 °C[c]	Peut être envisagé	Peut être envisagé
Grade 2	Température ≥ 38 °C[c] avec soit : • Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit[d] ou insufflateur	Administrer le tocilizumab[b] 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par	Si aucune amélioration n'est constatée dans les 24 heures suivant l'initiation du tocilizumab, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre le corticoïde jusqu'à ce que

		période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.	l'événement soit de grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
Grade 3	Température ≥ 38 °C[c] avec soit : • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit[d], masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi.	Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.	En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou de la dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
Grade 4	Température ≥ 38 °C[c] avec soit : • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), ou • Besoin en oxygène par pression positive (par ex., ventilation par pression positive continue [CPAP: continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [BiPAP : bilevel positive airway pressure], intubation et ventilation mécanique).	Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum de 4 doses.	Comme ci-dessus ou administrer 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours à la discrétion du médecin. En l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave, envisager d'autres immunosuppresseurs [b].

[a] Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails.

[b] Traiter les SRC non répondeurs selon les recommandations en vigueur.

[c] Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., le tocilizumab ou les corticoïdes).

[d] La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

[e] D'après la classification de l'ASTCT pour le SRC (Lee et al. 2019).

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Des syndromes de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) graves, engageants le pronostic vital ou d'évolution fatale, sont survenues après le traitement par TECVAYLI.

Les signes ou symptômes d'ICANS doivent être surveillés chez les patients pendant le traitement et doivent être pris en charge rapidement.

Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes d'ICANS. Dès le premier signe d'ICANS, les patients doivent être immédiatement évalués et traités en

fonction de la sévérité. Il convient de demander aux patients qui ont présenté lors de la dose précédente de TECVAYLI un ICANS de grade 2 ou plus, ou un ICANS de grade 3 pour la première fois, de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes de SRC pendant 48 heures.

En cas d'ICANS, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 4 (voir rubrique 4.2).

En raison du risque d'ICANS, il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser des machines lourdes pendant le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et pendant 48 heures après la fin du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et en cas de nouvelle apparition de symptômes neurologiques (voir rubrique 4.7).

Prise en charge des ICANS

Dès le premier signe d'ICANS, une évaluation neurologique doit être envisagée. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. L'administration de TECVAYLI doit être suspendue jusqu'à la résolution de l'effet indésirable (voir Tableau 4). Des soins intensifs et un traitement de support doivent être mis en place en cas d'ICANS sévère ou engageant le pronostic vital. La prise en charge générale des ICANS avec ou sans SRC concomitant est décrite dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Recommandations de prise en charge du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

<table>
<tr><th>Grade</th><th>Symptômes initiaux[a]</th><th>SRC concomitant</th><th>Pas de SRC concomitant</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 1</td><td rowspan="2">Score ICE 7-9[b]

Ou niveau de conscience diminué[c] : se réveille spontanément.</td><td>Prise en charge du SRC selon le Tableau 5.

Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.</td><td>Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 2</td><td rowspan="2">Score ICE 3-6[b]

Ou niveau de conscience diminué[c] : se réveille à la voix.</td><td>Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 5 pour la prise en charge du SRC.

En l'absence d'amélioration après l'initiation du tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone[d] par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà d'autres corticoïdes. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</td><td>Administrer de la dexaméthasone[d] 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures.

Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) en prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Grade 3</td><td rowspan="2">Score ICE 0-2[b]

Ou niveau de conscience diminué[c] : ne se réveille qu’au stimulus tactile,

ou crises convulsives[c], soit :
• toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou
• crises non convulsives à l’électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, ou

pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie[c].</td><td>Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 5 pour la prise en charge du SRC.

En outre, administrer de la dexaméthasone[d] 10 mg par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</td><td>Administrer de la dexaméthasone[d] 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures.

Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d’autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>Score ICE 0[b]

Ou niveau de conscience diminué[c], soit :
• le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s’éveiller, ou
• stupeur ou coma,</td><td>Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 5 pour la prise en charge du SRC.

Comme ci-dessus ou envisager l’administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus.</td><td>Comme ci-dessus ou envisager l’administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d’amélioration, traiter comme ci-dessus.</td></tr>
</table>

	ou crises convulsives[c], soit : • crise prolongée (> 5 min) engageant le pronostic vital du patient, ou • crises cliniques ou électriques répétées sans retour à l'état initial dans l'intervalle, ou troubles moteurs[c] : • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral[c], avec des signes/symptômes tels que : • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou • postures de décérébration ou de décortication, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing.	Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire. En cas de pression intracrânienne élevée/œdème cérébral, se référer aux recommandations en vigueur pour la prise en charge.

[a] La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause.

[b] Si le patient peut être éveillé et est capable de réaliser l'examen d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE : Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy), évaluer ce qui suit: **Orientation** (indiquer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; **Nommer** (nommer 3 objets, par ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; **Suivre des ordres** (par ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; **Écriture** (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; et **Attention** (compter à rebours par dix à partir de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

[c] Attribuable à aucune autre cause.

[d] Toutes les références relatives à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

Infections

Des infections sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant TECVAYLI (voir rubrique 4.8). Des infections virales nouvelles ou réactivées sont survenues pendant le traitement par TECVAYLI.

Les signes et symptômes d'infection doivent être surveillés chez les patients avant et pendant le traitement par TECVAYLI et doivent être pris en charge de manière appropriée. Une prophylaxie anti-infectieuse (y compris par des vaccinations) et des traitements prophylactiques antimicrobiens (notamment pour prévenir les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*), incluant des antibiotiques ou des antiviraux (notamment pour prévenir la réactivation du zona) doivent être administrés conformément aux recommandations locales en vigueur. Le taux d'infections avec TECVAYLI est plus élevé lors des premiers mois de traitement et diminue avec le temps.

Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI ne doit pas être initié chez les patients présentant une infection active. Pour les doses ultérieures, TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 4 (voir rubrique 4.2).

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), qui peut être fatale, a également été signalée chez des patients recevant TECVAYLI. Les patients doivent être surveillés pour toute apparition nouvelle ou tout changement dans les signes ou symptômes neurologiques préexistants. Si une LEMP est suspectée, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu et des tests diagnostiques appropriés doivent être initiés. Si une LEMP est confirmée, TECVAYLI doit être interrompu.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B et, dans certains cas, peut entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.

Les patients présentant une sérologie VHB positive doivent être surveillés afin de détecter les signes cliniques et biologiques de réactivation du VHB pendant le traitement par TECVAYLI et pendant au moins six mois après la fin du traitement par TECVAYLI.

Chez les patients qui développent une réactivation du VHB pendant le traitement par TECVAYLI, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 4 et le patient doit être pris en charge conformément aux recommandations locales en vigueur (voir rubrique 4.2).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par TECVAYLI (voir rubrique 4.8).

Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés avant et pendant le traitement par TECVAYLI. Un traitement d'immunoglobulines, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, doit être administré pour maintenir les concentrations sériques d'IgG $\geq$ 400 mg/dl. Une prophylaxie anti-infectieuse et des traitements prophylactiques antimicrobiens, incluant des antibiotiques ou des antiviraux doivent être administrés conformément aux recommandations locales en vigueur.

Vaccinations

La réponse immunitaire aux vaccins peut être réduite lors de la prise de TECVAYLI.

La sécurité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant pendant ou après le traitement par TECVAYLI n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement, pendant le traitement et au moins 4 semaines après le traitement.

Neutropénie

Des neutropénies et des neutropénies fébriles ont été rapportées chez des patients ayant reçu TECVAYLI (voir rubrique 4.8).

La numération de la formule sanguine doit être contrôlée au début du traitement et périodiquement pendant celui-ci. Les soins de support doivent être fournis conformément aux recommandations locales en vigueur.

Les patients présentant une neutropénie doivent être surveillés pour détecter des signes d'infection.

Le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 4 (voir rubrique 4.2).

Poussée tumorale

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez des patients traités par TECVAYLI (voir rubrique 4.8). Les manifestations comprenaient des douleurs localisées et des symptômes de compression nerveuse et médullaire dus à une augmentation transitoire du volume tumoral. La poussée tumorale n'implique pas un échec du traitement et ne constitue pas une progression tumorale. La surveillance et l'évaluation des poussées tumorales sont recommandées chez les patients traités par TECVAYLI et leur prise en charge doit être adaptée en fonction des manifestations cliniques.

Excipients

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Polysorbate
Ce médicament contient 0,4 mg de polysorbate 20 par mL, équivalent à 1,2 mg par flacon de 3 mL et 0,68 mg par flacon de 1,7 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec TECVAYLI.

Le relargage initial des cytokines en début de traitement par TECVAYLI pourrait inhiber les enzymes du CYP450. Le risque le plus élevé d'interaction est attendu entre l'initiation du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et 7 jours après la première dose de traitement ou pendant un SRC. Pendant cette période, la toxicité ou les concentrations de médicaments (par exemple, la ciclosporine) doivent être surveillées chez les patients qui reçoivent de manière concomitante des substrats du CYP450 ayant un index thérapeutique étroit. La dose du médicament concomitant doit être ajustée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de vérifier le statut de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par TECVAYLI.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant cinq mois après la dernière dose de TECVAYLI. Dans les études cliniques, les patients de sexe masculin ayant une partenaire en âge de procréer ont utilisé une contraception efficace pendant le traitement et pendant les trois mois suivant la dernière dose de teclistamab.

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du teclistamab chez la femme enceinte ni de données chez l'animal permettant d'évaluer le risque du teclistamab pendant la grossesse. Les IgG humaines traversent le placenta après le premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, le teclistamab, un anticorps humanisé à base d'IgG4, peut potentiellement être transmis de la mère au fœtus en développement. TECVAYLI n'est pas recommandé chez la femme enceinte. TECVAYLI est associé à une hypogammaglobulinémie. Par conséquent, l'évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés de mères traitées par TECVAYLI doit être envisagée.

Allaitement

On ne sait pas si le teclistamab est excrété dans le lait humain ou animal, s'il affecte les nourrissons allaités ou s'il affecte la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves de TECVAYLI chez les nourrissons allaités, il est conseillé aux patientes de ne pas allaiter pendant le traitement par TECVAYLI et pendant au moins cinq mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du teclistamab sur la fertilité. Les effets du teclistamab sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études menées chez l'animal.

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

TECVAYLI a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison du risque d'ICANS, les patients recevant TECVAYLI sont exposés à un risque de diminution du niveau de conscience (voir rubrique 4.8). Il convient de demander aux patients d'éviter de conduire et d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant et 48 heures après la fin du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI et en cas de nouvelle apparition de symptôme neurologique (Tableaux 1 et 2) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, comprennent : hypogammaglobulinémie, neutropénie, syndrome de relargage des cytokines, infection des voies aériennes supérieures, douleurs musculosquelettiques, diarrhée, anémie, toux, fatigue, réaction au site d'injection, thrombopénie, pneumonie, COVID-19, lymphopénie, fièvre, douleur, nausée, céphalée et hypokaliémie.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 65 % des patients ayant reçu TECVAYLI notamment : pneumonie (22 %), COVID-19 (14 %), syndrome de relargage des cytokines (11 %), infection des voies aériennes supérieures (7 %), sepsis (6 %), fièvre (3,5 %), neutropénie fébrile (3,1 %), diarrhée (2,3 %) et douleurs musculosquelettiques (2,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables, toutes causes confondues, observées chez des patients atteints de myélome multiple exposés au teclistamab, lorsqu'après une évaluation approfondie, un lien de causalité entre le médicament et l'événement indésirable est considérée comme possible.

Les données de sécurité de TECVAYLI ont été évaluées chez 739 patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, dont 456 patients des études MajesTEC-1 et MajesTEC-9 ayant reçu TECVAYLI en monothérapie par voie sous-cutanée, avec une durée médiane de traitement de 9 mois (intervalle : 0,20 à 41 mois) et de 13 mois (intervalle : 0,10 à 28 mois), respectivement, ainsi que 283 patients de l'étude MajesTEC-3 ayant reçu TECVAYLI par voie sous-cutanée en association avec le daratumumab administré par voie sous-cutanée, avec une durée médiane de traitement de 32 mois (intervalle : 0,03 à 43 mois).

Le Tableau 7 résume les effets indésirables survenus chez les patients dans les études MajesTEC-1, MajesTEC-9 et MajesTEC-3 et en post-commercialisation.

Les effets indésirables sont indiqués dans le Tableau 7 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence 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) ; très rare (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 7: Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par TECVAYLI dans les essais cliniques et en post-commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (tous grades confondus)	N = 739	
			Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures[1]	Très fréquent	60	9
	Pneumonie[2]		34	24
	COVID-19[3]		31	13
	Infection des voies urinaires[4]		15	4,1
	Sepsis[5]	Fréquent	9	6
	Cellulite		2	1,1
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent	0,1	0,1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Poussée tumorale*	Fréquence indéterminée		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	71	65
	Anémie[6]		44	23
	Thrombopénie		34	17
	Lymphopénie		26	24
	Leucopénie		19	10
	Neutropénie fébrile	Fréquent	4,9	4,6
Affections du système immunitaire	Hypogammaglobulinémie[7]	Très fréquent	76	3,8
	Syndrome de relargage des cytokines		65	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Très fréquent	20	7
	Diminution de l'appétit		14	0,7
	Hypophosphatémie	Fréquent	9	2,4
	Hyponatrémie		7	2
	Hyperkaliémie		3,5	0,8
	Hyperamylasémie		3,2	0,9
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	21	0,9
	Neuropathie périphérique[8]		15	0,4
	Encéphalopathie[9]	Fréquent	6	0,5
	Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité		2,7	0,3
Affections vasculaires	Hémorragie[10]	Très fréquent	10	1,8
	Hypertension[11]		10	4,9
	Hypotension	Fréquent	7	1,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux[12]	Très fréquent	40	0,5
	Dyspnée[13]		11	2,4
	Hypoxie	Fréquent	3,9	1,8
Affections gastro-intestinales	Diarrhée[14]	Très fréquent	45	4,2
	Nausées		22	0,4
	Constipation		16	0,1

	Vomissement		16	0,5
	Douleur abdominale[15]		12	0,5
Affections musculosquelettiques et du tissus conjonctif	Douleur musculosquelettique[16]	Très fréquent	45	3,4
	Contracture musculaire	Fréquent	6	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection[17]	Très fréquent	37	0,1
	Fatigue[18]		37	3,2
	Fièvre		25	0,7
	Douleur[19]		24	0,9
	Œdème[20]		12	0,3
Investigations	Élévation des transaminases[21]	Très fréquent	16	2,8
	Perte de poids		13	2
	Gamma glutamyltransférase augmentée	Fréquent	10	2,3
	Lipase augmentée		8	1,1

Remarque : Les événements indésirables sont gradés selon les critères du NCI-CTCAE, version 5.0, à l'exception de l'ICANS et du SRC, qui ont été classés selon le système de gradation consensuel de l'ASTCT (Lee et al., 2019).

[1] Infection des voies respiratoires supérieures comprend les termes : sinusite aiguë, infection des voies respiratoires supérieures à adénovirus, rhinite bactérienne, bronchiolite, bronchite, bronchite bactérienne, bronchite chronique, bronchite à Haemophilus, bronchite virale, sinusite chronique, bronchite à virus Herpes simplex, rhinopharyngite, pharyngite, pharyngite streptococcique, infection par le virus respiratoire syncytial, infection des voies respiratoires, infection bactérienne des voies respiratoires, infection fongique des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, rhinite, infection à rhinovirus, sinobronchite, sinusite, sinusite bactérienne, trachéite, trachéobronchite, infection fongique des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires supérieures, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, rhinite virale, sinusite virale et infection virale des voies respiratoires supérieures.

[2] Pneumonie comprend les termes : pneumonie atypique, pneumonie à Candida, pneumonie à coronavirus, pneumonie à Enterobacter, infection des voies respiratoires inférieures, infection bactérienne des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires inférieures, pneumonie à métapneumovirus, pneumonie à Pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à Chlamydia, pneumonie à Cryptococcus, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à Escherichia, pneumonie fongique, pneumonie à Haemophilus, pneumonie grippale, pneumonie à Klebsiella, pneumonie à Legionella, pneumonie à Moraxella, pneumonie à Mycoplasma, pneumonie virale à virus parainfluenza, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à Pseudomonas, pneumonie virale à virus respiratoire syncytial, pneumonie à staphylocoque, pneumonie à streptocoque, pneumonie virale et pneumonie à Stenotrophomonas maltophilia.

[3] COVID-19 comprend les termes : COVID-19 et pneumonie à COVID-19.

[4] Infection des voies urinaires comprend les termes: cystite, cystite à Escherichia, cystite hémorragique, cystite à Klebsiella, infection des voies urinaires à Escherichia, infection des voies génito-urinaires, infection des voies urinaires à Klebsiella, pyélonéphrite, pyélonéphrite aiguë, pyurie, candidose des voies urinaires, infection des voies urinaires, infection bactérienne des voies urinaires, infection à entérocoques des voies urinaires, infection fongique des voies urinaires et infection des voies urinaires à staphylocoques.

[5] Sepsis comprend les termes : sepsis abdominal, bactériémie à Acinetobacter, bactériémie à Bacillus, bactériémie, sepsis bactérien, bactériémie à Campylobacter, sepsis à Campylobacter, bactériémie à Citrobacter, bactériémie à Corynebacterium, bactériémie liée à un dispositif médical, bactériémie à entérocoques, sepsis à entérocoques, bactériémie à Escherichia, sepsis à Escherichia, sepsis à Haemophilus, sepsis à Klebsiella, sepsis à méningocoques, sepsis neutropénique, bactériémie à Pseudomonas, sepsis à Pseudomonas, sepsis pulmonaire, sepsis, choc septique, bactériémie à staphylocoques, sepsis à staphylocoques, sepsis à streptocoques et urosepsis.

[6] Anémie comprend les termes : anémie, anémie ferriprive, anémie leuco-érythroblastique et anémie microcytaire.

[7] Hypogammaglobulinémie inclut les patients présentant des effets indésirables d'hypogammaglobulinémie, d'hypoglobulinémie, d'une diminution des immunoglobulines diminuées ; et/ou les patients présentant des taux d'IgG mesurés en laboratoire inférieurs à 400 mg/dL après traitement par TECVAYLI.

[8] Neuropathie périphérique inclut les termes : dysesthésie, hypoesthésie, hypoesthésie orale, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, paresthésie orale, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitive périphérique et sciatique.

[9] Encéphalopathie inclut les termes : amnésie, brouillard cérébral, trouble cognitif, état confusionnel, altération du niveau de conscience, léthargie, troubles de la mémoire et somnolence.

[10] Hémorragies incluent les termes : hémorragie anale, hémorragie conjonctivale, épistaxis, hémorragie oculaire, saignement de la paupière, hématome de la paupière, hémorragie gastro-intestinale, saignement gingival, hématochézie, hématome, hématurie, hémopéritoine, hémoptysie, hémorragie hémorroïdaire, hémorroïdes, hémorragie hépatique, hémorragie gastro-intestinale basse, méléna, hémorragie buccale, hémorragie post-interventionnelle, hémorragie postménopausique, hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie rectale, hématome sous-dural, hémorragie gastro-intestinale haute et hémorragie du vitré.

[11] Hypertension comprend les termes : augmentation de la tension artérielle, hypertension essentielle, hypertension, crise hypertensive, augmentation de la tension artérielle moyenne et hypertension systolique.

[12] Toux comprend les termes : toux allergique, toux, toux productive et syndrome de toux des voies aériennes supérieures.

[13] Dyspnée comprend les termes : insuffisance respiratoire aiguë, dyspnée, dyspnée d'effort et insuffisance respiratoire.

[14] Diarrhée comprend les termes : diarrhée bactérienne, diarrhée et diarrhée virale.

[15] Douleur abdominale comprend les termes : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne épigastrique et douleur gastro-intestinale.

[16] Douleur musculosquelettique comprend les termes : arthralgie, dorsalgie, douleur osseuse, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, douleur aux extrémités et douleur sacrale.

[17] Réaction au site d'injection comprend les termes: prurit au site d'administration, réaction au site d'administration, érythème au site d'application, ecchymose au site d'injection, cellulite au site d'injection, décoloration au site d'injection, gêne au site d'injection, eczéma au site d'injection, érythème au site d'injection, hématome au site d'injection, hyperesthésie au site d'injection, induration au site d'injection, inflammation au site d'injection, irritation au site d'injection, œdème au site d'injection, douleur au site d'injection, paresthésie au site d'injection, prurit au site d'injection, éruption cutanée au site d'injection, réaction au site d'injection, gonflement au site d'injection, vésicules au site d'injection et chaleur au site d'injection.

[18] Fatigue comprend les termes : asthénie, fatigue et malaise.

[19] Douleur comprend les termes : douleur axillaire, douleur mammaire, douleur liée au cancer, douleur thoracique, douleur auriculaire, douleur oculaire, douleur faciale, douleur du flanc, douleur gingivale, douleur inguinale, douleur laryngée, douleur thoracique non cardiaque, douleur œsophagienne, douleur buccale, douleur oropharyngée, douleur,

douleur de la mâchoire, douleur cutanée, douleur pelvienne, douleur périnéale, douleur périorbitaire, douleur sinusienne, douleur rachidienne, douleur testiculaire, la douleur dentaire et la douleur tumorale.

[20] Œdème comprend les termes : œdème palpébral, œdème du visage, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique, œdème cutané, gonflement, gonflement du visage et gonflement testiculaire.

[21] Élévation des transaminases comprend les termes : élévation de l'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, hypertransaminasémie et élévation des transaminases.

[*] Basé sur l'expérience post-commercialisation.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines

Dans les essais cliniques (monothérapie et traitement associé ; N = 739), un SRC a été observé chez 65 % des patients après le traitement par TECVAYLI. Vingt-sept pour cent des patients ont développé plus d'un SRC. La plupart des patients ont présenté un SRC pendant le schéma d'escalade de dose initiale (palier 1 de l'escalade de dose (37 %), palier 2 de l'escalade de dose (33 %) ou la dose de traitement initiale (21 %)). Les SRC étaient de grade 1 (47 %) et de Grade 2 (17 %) ou de Grade 3 (0,4 %). Le délai médian d'apparition du SRC était de 2 jours (intervalle de 1 à 9 jours) après la dose la plus récente, et la durée médiane du SRC était de 2 jours (intervalle de 1 à 22 jours).

Les signes et symptômes les plus fréquents associés au SRC étaient la fièvre (65 %), l'hypotension (13 %), l'hypoxie (8 %), les frissons (6 %), et les céphalées (4 %).

Dans les essais cliniques, le tocilizumab, les corticoïdes et l'association de tocilizumab et de corticoïdes ont été utilisés pour traiter le SRC dans respectivement 33 %, 6 % et 3 % des cas de SRC.

ICANS

Dans les essais cliniques (monothérapie et traitement en association ; N = 739), un ICANS a été rapporté chez 2,7 % des patients recevant TECVAYLI. Un ICANS de grade 3 ou 4 est survenu chez 0,2 % des patients. Les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'ICANS étaient l'état confusionnel (1,2 %) et la dysgraphie (0,8 %). L'apparition de l'ICANS peut être concomitante au SRC, faire suite à la résolution du SRC ou se produire en l'absence de SRC. Le délai médian d'apparition d'un ICANS était de 3 jours (intervalle de 1 à 11 jours) après la dose la plus récente.

Infections

Dans les essais cliniques (en monothérapie et traitement en association ; N = 739), chez les patients ayant reçu TECVAYLI, des infections graves sont survenues chez 46 % des patients, des infections de grade 3 ou 4 chez 49 % des patients et des infections d'issue fatale chez 7 % des patients.

Personnes âgées

Dans les essais cliniques en monothérapie (MajesTEC-1 et MajesTEC-9), 186 patients étaient âgés de moins de 65 ans, 165 patients étaient âgés de 65 à moins de 75 ans et 105 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Des événements indésirables graves sont survenus chez 65 % des patients âgés de moins de 65 ans, contre 63 % chez ceux âgés de 65 à moins de 75 ans et 52 % chez ceux âgés de 75 ans ou plus.

Dans l'essai clinique en association (MajesTEC-3), 141 patients étaient âgés de moins de 65 ans, 112 patients étaient âgés de 65 à moins de 75 ans et 30 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Des événements indésirables graves sont survenus chez 63 % des patients âgés de moins de 65 ans, contre 77 % chez ceux âgés de 65 à moins de 75 ans et 83 % chez ceux âgés de 75 ans ou plus.

Dans les essais cliniques en monothérapie et en association (MajesTEC-1, MajesTEC-9 et MajesTEC-3), des infections (grade 3 ou 4) sont survenues chez 42 % des patients âgés de moins de 65 ans, contre 47 % chez ceux âgés de 65 à moins de 75 ans et 38 % chez ceux âgés de 75 ans ou plus. Des infections

d'évolution fatale sont survenues chez 7 % des patients âgés de moins de 65 ans, contre 6 % chez ceux âgés de 65 à moins de 75 ans et 8 % chez ceux âgés de 75 ans ou plus.

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

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

La dose maximale tolérée de teclistamab n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées.

Traitement

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: Autres anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués
Code ATC: L01FX24

Mécanisme d'action

Le teclistamab est un anticorps bispécifique de type IgG4-PAA complet, qui cible le récepteur CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des cellules malignes de la lignée B du myélome multiple, ainsi que des lymphocytes B à un stade de différenciation avancé et des plasmocytes. Avec ses deux sites de liaison, le teclistamab est capable d'attirer les lymphocytes T $CD3^+$ à proximité des cellules $BCMA^+$, entraînant l'activation des lymphocytes T, puis la lyse et la mort des cellules $BCMA^+$ médiée par la sécrétion de perforine et de diverses granzymes stockées dans les vésicules sécrétoires des lymphocytes T cytotoxiques. Cet effet se produit sans tenir compte de la spécificité des récepteurs des lymphocytes T ou de la présence de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 à la surface des cellules présentant l'antigène.

Effets pharmacodynamiques

Au cours du premier mois de traitement, une activation des lymphocytes T, une redistribution des lymphocytes T, une réduction des lymphocytes B et une induction des cytokines sériques ont été observées.

Après un mois de traitement par teclistamab, la majorité des répondeurs présentait une réduction du BCMA soluble, et une plus grande réduction du BCMA soluble a été observée chez les sujets présentant des réponses plus profondes au teclistamab.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (ADA) ont été très rarement détectés. Aucun impact des ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la tolérance n'a été observé.

Efficacité clinique

Traitement en association avec le daratumumab - MajesTEC-3
L'efficacité de TECVAYLI en association avec le daratumumab (Tec-Dara), comparativement au bras témoin recevant soit le daratumumab, le pomalidomide et la dexaméthasone (DPd), soit le daratumumab, le bortézomib et la dexaméthasone (DVd), chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, en ouvert et randomisée (MajesTEC-3). L'étude incluait des patients qui avaient déjà reçu un à trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome (IP) et du lénalidomide. Les patients qui n'avaient reçu qu'un seul traitement antérieur devaient avoir été réfractaires au lénalidomide. L'étude excluait les patients présentant une maladie réfractaire à un traitement antérieur par un anticorps monoclonal anti-CD38, ou ceux ayant reçu un traitement antérieur ciblant le BCMA, ainsi que les patients présentant une atteinte du système nerveux central ou méningée due au myélome multiple, ou d'autres affections neurologiques sévères. Les patients présentant une faible fraction d'éjection cardiaque ou des formes plus rares de néoplasies à plasmocytes, telles qu'une leucémie à plasmocytes, une amylose primitive systémique à chaînes légères, une macroglobulinémie de Waldenström ou un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale et anomalies cutanées), étaient également exclus.

Les patients ont reçu TECVAYLI administré par voie sous-cutanée selon un schéma comprenant des doses d'escalade initiales de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg, suivies d'une dose de traitement de 1,5 mg/kg une fois par semaine jusqu'à la semaine 8, puis de 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 24, puis de 3 mg/kg une fois toutes les quatre semaines par la suite, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le daratumumab a été administré par voie sous-cutanée à la dose de 1 800 mg une fois par semaine de la semaine 1 à la semaine 8, puis à la dose de 1 800 mg une fois toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 24, puis une fois toutes les quatre semaines par la suite, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2).

Au total, 587 patients ont été randomisés : 291 dans le bras Tec-Dara et 296 dans le bras témoin (269 dans le bras DPd et 27 dans le bras DVd). La randomisation a été stratifiée selon le choix de l'investigateur entre DPd et DVd, le stade de la maladie à la sélection selon le Système international de stadification (ISS) (I vs II vs III), l'exposition antérieure à un anticorps monoclonal anti-CD38 (oui vs non) et le nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs 2 ou 3). Les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires entre le bras Tec-Dara et le bras témoin. L'âge médian était de 64 ans (intervalle : 25 à 88 ans) avec 10 % âgés de ≥ 75 ans ; 55 % étaient des hommes, 65 % étaient blancs, 6 % étaient noirs ou afro-américains, et 22 % étaient asiatiques. L'ISS était de 62,5 % au stade I, de 29,5 % au stade II et de 8,0 % au stade III. Une cytogénétique à haut risque (présence de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) était présente chez 35,9 % des patients. En outre, 14 % des patients présentaient des plasmocytomes des tissus mous.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 2 (intervalle : 1 à 3), 37,8 % de patients ayant reçu une ligne de traitement antérieure. Tous les patients avaient déjà reçu du lénalidomide et 99,8 % avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome ; 83,6 % étaient réfractaires au lénalidomide. En outre, 5,3 % des patients avaient reçu un anticorps monoclonal anti-CD38 antérieur.
MajesTEC-3 a démontré une amélioration statistiquement significative dans le bras Tec-Dara par rapport au bras contrôle en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG).

Les résultats d'efficacité ont été déterminés par l'évaluation du Comité de Revue Indépendant (IRC) selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) de 2016 (voir Tableau 8 et Figures 1 et 2).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de MajesTEC-3

	Bras Tec-Dara (N = 291)	**Bras témoin (N = 296)**
Survie sans progression (SSP)[a]		
Nombre d'événements, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (NE, NE)	18,10 (14,6, 22,8)
Rapport de risque (IC à 95 %)[b] ; valeur p[c]	0,17 (0,12 ; 0,23) ; < 0,0001	
Taux de SSP à 24 mois, % (IC à 95 %)	85,2 (80,4 ; 88,9)	42,2 (36,3 ; 48,0)
Taux de SSP à 36 mois, % (IC à 95 %)	83,4 (78,2 ; 87,4)	29,7 (23,6 ; 36,0)
Réponse complète ou meilleure (RCs + RC)[a], n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
IC à 95 % (%)	(76,9 ; 86,0)	(26,8 ; 37,7)
Rapport de cotes (IC à 95 %)[d] ; valeur p[e]	9,56 (6,47 ; 14,14); < 0,0001	
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP)[a], n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
IC à 95 % (%)	(84,8 ; 92,4)	(70,0 ; 80,1)
Rapport de cotes (IC à 95 %)[d] ; valeur p[e]	2,65 (1,68 ; 4,18) ; < 0,0001	
Négativité de la MRD[f,g], n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
IC à 95 % (%)	(52,2 ; 64,4)	(12,8 ; 22,1)
Rapport de cotes (IC à 95 %)[d] ; valeur p[h]	6,78 (4,53 ; 10,15) ; < 0,0001	
Survie globale (SG)[a]		
Nombre d'événements, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (NE, NE)	NA (41,40 ; NE)
Rapport de risque (IC à 95 %)[b] ; valeur p[c]	0,46 (0,32 ; 0,65) ; < 0,0001	
Taux de survie à 24 mois, % (IC à 95 %)	86,5 (81,9 ; 90,0)	76,4 (71,1 ; 80,9)
Taux de survie à 36 mois, % (IC à 95 %)	83,3 (78,3 ; 87,2)	65,0 (58,8 ; 70,5)

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable ; NA = non atteint ; RCs = réponse complète stringente ; RC = réponse complète ; TBRP = très bonne réponse partielle ; RP = réponse partielle ; MRD = maladie résiduelle minimale ; Bras témoin = DPd ou DVd

Durée du suivi médian = 34,5 mois

[a] Basé sur l'ensemble d'analyse en intention de traiter

[b] Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Pour toutes les analyses stratifiées, la stratification reposait sur le stade selon l'ISS (I vs II ou III) et le nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs 2 ou 3), définis lors de la randomisation.

[c] Test du log-rank stratifié

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

[e] Test Cochran Mantel-Haenszel de chi-carré (χ^2)

[f] Sur la base de l'ensemble d'analyse principal de la MRD évaluée par séquençage de nouvelle génération (NGS), défini comme l'ensemble des patients randomisés de l'étude, à l'exception de ceux recrutés en Chine.

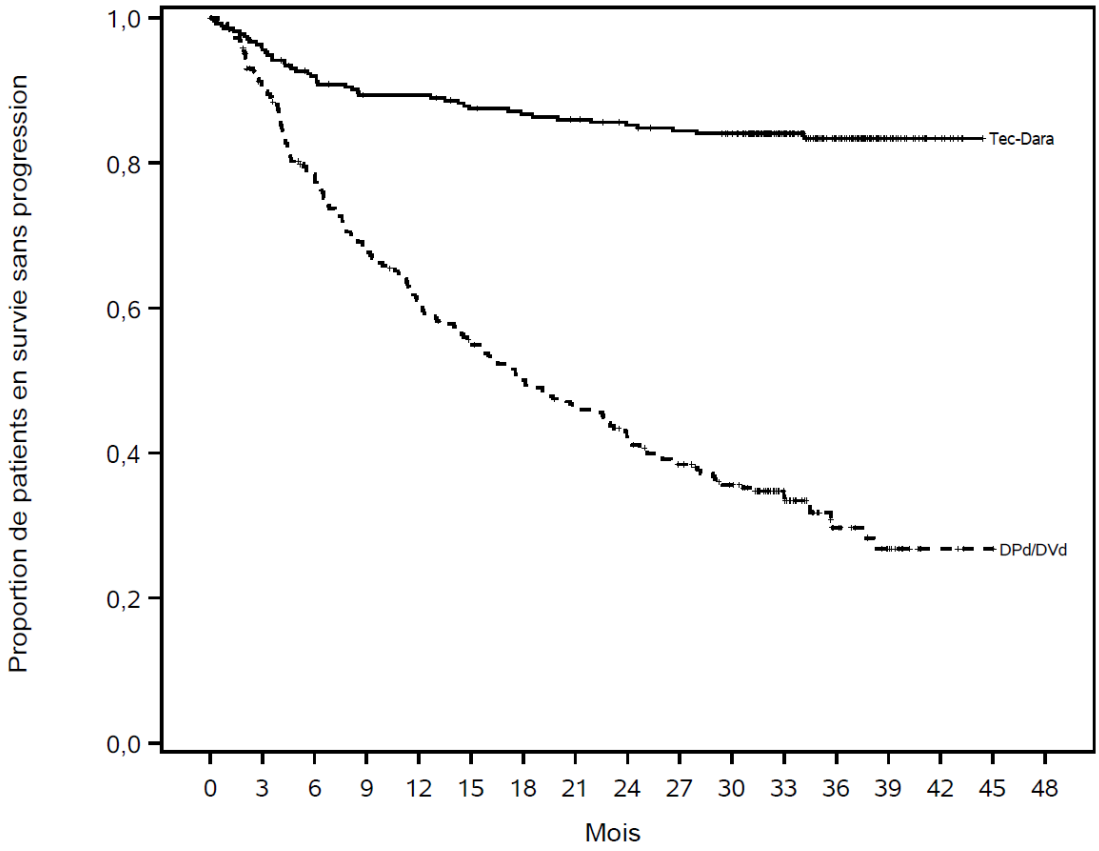
[g] Basé sur un seuil de 10^{-5} à l'aide d'un test de séquençage de nouvelle génération (clonoSEQ).

[h] Test exact de Fisher

Dans l'étude MajesTEC-3, chez les patients ayant déjà reçu un anticorps monoclonal anti-CD38 (n = 15), le TRG était de 93,3 % (IC à 95 % : 68,1–99,8).

Chez les répondeurs, le délai médian de réponse était de 1,2 mois (intervalle : 0,9 à 25,0 mois) dans le bras Tec-Dara et de 1,2 mois (intervalle : 0,7 à 6,3 mois) dans le bras témoin.

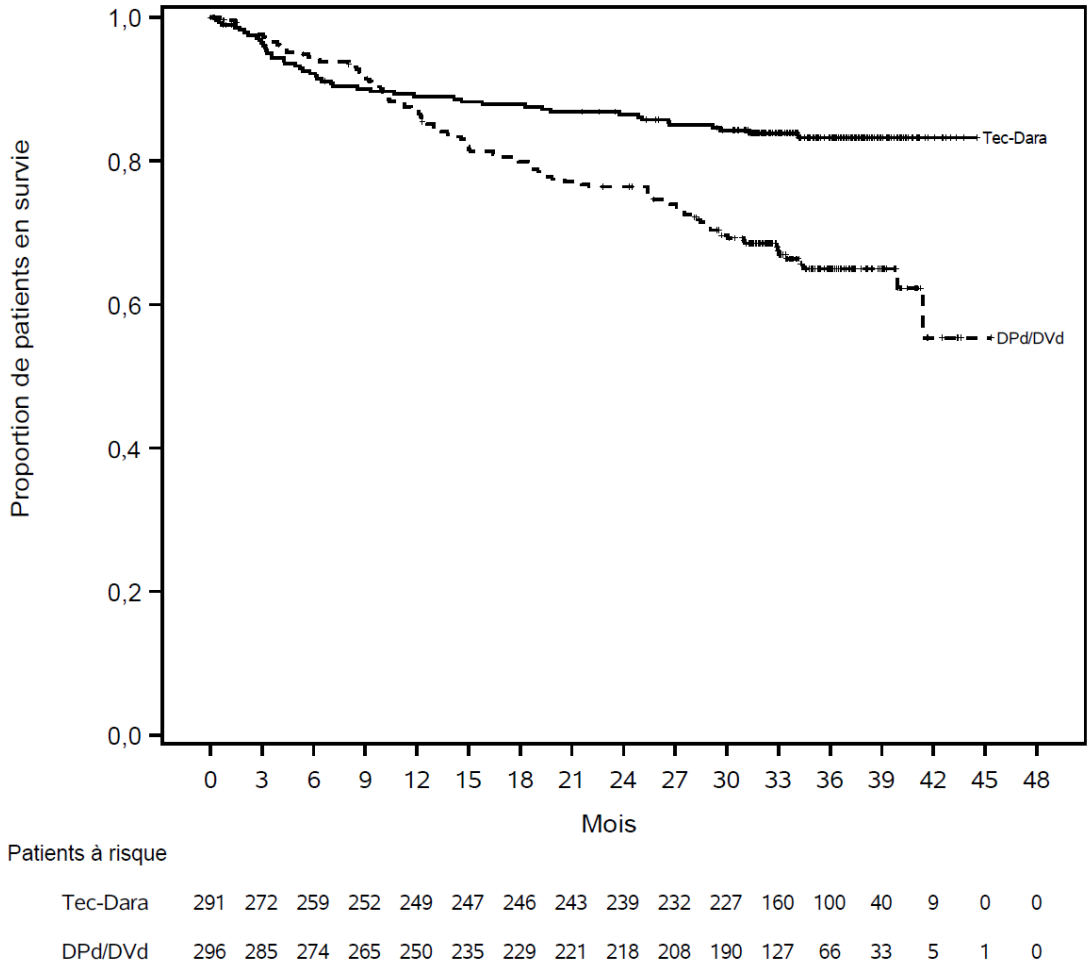
Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans MajesTEC-3



Patients à risque

Tec-Dara	291	262	249	240	240	233	230	227	222	218	214	142	89	34	9	0	0
DPd/DVd	296	254	218	188	167	149	135	124	112	99	87	52	26	14	3	1	0

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans MajesTEC-3



Monothérapie- MajesTEC-9

L'efficacité de TECVAYLI en monothérapie, comparativement au bras témoin recevant soit le pomalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone (PVd), soit le carfilzomib et la dexaméthasone (Kd), chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, en ouvert et randomisée (MajesTEC-9). L'étude incluait des patients qui avaient déjà reçu un à trois traitements antérieurs, incluant un anticorps monoclonal anti-CD38 et du lénalidomide. L'étude excluait les patients ayant reçu un traitement antérieur ciblant le BCMA, ainsi que les patients présentant une atteinte du système nerveux central ou méningée due au myélome multiple, ou d'autres affections neurologiques sévères. Les patients présentant une faible fraction d'éjection cardiaque ou des formes plus rares de néoplasies à plasmocytes, telles qu'une leucémie à plasmocytes, une amylose primitive systémique à chaînes légères, une macroglobulinémie de Waldenström ou un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale et anomalies cutanées), étaient également exclus.

Les patients ont reçu TECVAYLI administré par voie sous-cutanée selon un schéma comprenant des doses d'escalade initiales de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg, suivies d'une dose de traitement de 1,5 mg/kg une fois par semaine jusqu'à la semaine 8, puis de 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 24, puis de 3 mg/kg une fois toutes les quatre semaines par la suite, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux pouvaient passer à une administration toutes les quatre semaines avant la semaine 25 (voir rubrique 4.2).

Au total, 593 patients ont été randomisés : 296 dans le bras TECVAYLI et 297 dans le bras témoin. La randomisation a été stratifiée selon le choix de l'investigateur entre PVd ou Kd, le stade de la maladie à la sélection selon le Système international de stadification (ISS) (I vs II/III), le statut réfractaire à un anticorps monoclonal anti-CD38 (oui vs non) et le nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs 2 ou 3).

Les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires entre le bras TECVAYLI et le bras témoin. L'âge médian était de 70 ans (intervalle : 34 à 86 ans) avec 29 % âgés de ≥ 75 ans ; 51 % étaient des hommes ; 65 % étaient blancs, 3,4 % étaient noirs ou afro-américains, et 20 % étaient asiatiques. Quarante-neuf pour cent des patients avaient un score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 44 % avaient un score de performance ECOG de 1 et 7 % avaient un score de performance ECOG de 2. Cinquante sept pour cent (57 %) des patients avaient une maladie de stade ISS I, 28 % de stade ISS II et 15 % de stade ISS III. Une cytogénétique à haut risque (présence de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) était présente chez 35 % des patients. En outre, 20 % des patients présentaient des plasmocytomes des tissus mous.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 2 (intervalle : 1 à 3), avec 22 % de patients ayant reçu 1 ligne de traitement antérieure. Tous les patients avaient déjà été exposés au lénalidomide et à un anticorps monoclonal anti-CD38. En outre, 92 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement, 85 % des patients étaient réfractaires aux anticorps monoclonaux anti-CD38 et 80 % étaient réfractaires au lénalidomide.

La durée médiane du suivi était de 17,3 mois dans la population en intention de traiter (ITT). La dose-intensité relative médiane globale de TECVAYLI était de 98,3 %.

MajesTEC-9 a démontré une amélioration statistiquement significative dans le bras TECVAYLI par rapport au bras témoin en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG).
Les résultats d'efficacité ont été déterminés par l'évaluation du Comité de Revue Indépendant (IRC) selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) de 2016 (voir Tableau 9 et Figures 3 et 4).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de MajesTEC-9

	Bras TECVAYLI (N = 296)	**Bras témoin (N = 297)**
Survie sans progression (SSP)[a]		
Nombre d'événements, n (%)	88 (29,7)	191 (64,3)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (26,35 ; NE)	8,21 (7,03 ; 9,36)
Rapport de risque (IC à 95 %)[b] ; valeur p[c]	0,29 (0,23 ; 0,38) ; < 0,0001	
Taux de SSP à 12 mois, % (IC à 95 %)	75,4 (70,0 ; 80,1)	36,7 (30,8 ; 42,6)
Taux de SSP à 18 mois, % (IC à 95 %)	69,8 (63,7 ; 75,1)	26,9 (21,1 ; 33,0)
Réponse complète ou meilleure (RCs + RC)[a], n (%)	195 (65,9)	50 (16,8)
IC à 95 % (%)	(60,2 ; 71,3)	(12,8 ; 21,6)
Rapport de cotes (IC à 95 %)[d] ; valeur p[e]	10,42 (6,89 ; 15,76) ; < 0,0001	
Très bonne réponse ou mieux (RCs + RC + TBRP)[a], n (%)	237 (80,1)	108 (36,4)
IC à 95 % (%)	(75,1 ; 84,5)	(30,9 ; 42,1)
Rapport de cotes (IC à 95 %)[d]	6,98 (4,80 ; 10,16)	
Survie globale (SG)[a]		
Nombre d'événements, n (%)	60 (20,3)	88 (29,6)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (NE, NE)	NA (NE ; NE)
Rapport de risque (IC à 95 %)[b] ; valeur p[c]	0,60 (0,43 ; 0,83) ; 0,0020	
Taux de survie à 12 mois, % (IC à 95 %)	85,3 (80,6 ; 88,9)	74,6 (69,1 ; 79,4)
Taux de survie à 18 mois, % (IC à 95 %)	79,2 (73,5 ; 83,8)	68,6 (62,4 ; 74,0)

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable ; NA = non atteint ; RCs = réponse complète stringente ; RC = réponse complète ; TBRP = très bonne réponse partielle ; RP = réponse partielle ; Bras témoin = PVd ou Kd
Durée du suivi médian = 17,3 mois

[a] Basé sur l'ensemble d'analyse en intention de traiter

[b] Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Pour toutes les analyses stratifiées, la stratification reposait sur le choix de l'investigateur (PVd vs Kd), le stade selon l'ISS (I vs II/III), le nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs 2/3) et le statut réfractaire à l'anticorps monoclonal anti-CD38 (oui vs non), définis lors de la randomisation.

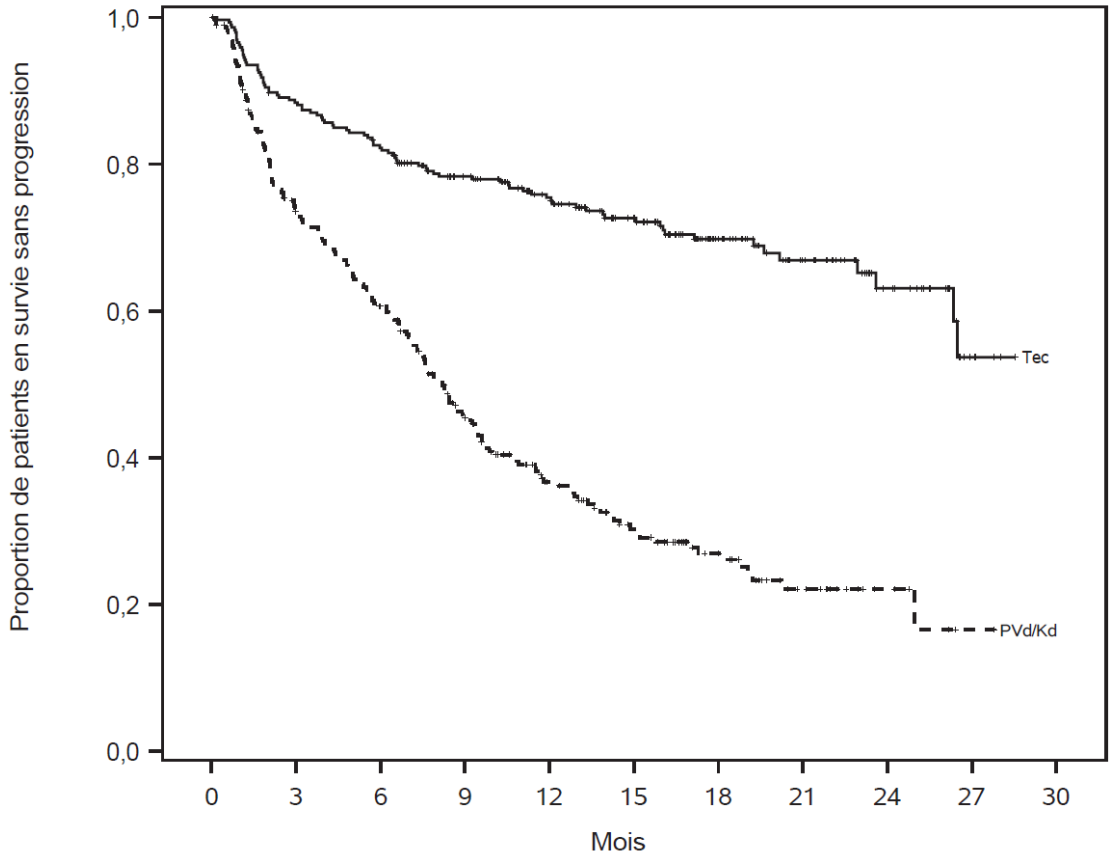
[c] Test du log-rank stratifié

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

[e] Test Cochran Mantel-Haenszel de chi-carré (χ^2)

Chez les répondeurs, le délai médian de réponse était de 1,2 mois (intervalle : 0,9 à 7,9 mois) dans le bras TECVAYLI et de 1,15 mois (intervalle : 0,7 à 11,1 mois) dans le bras témoin. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le bras TECVAYLI et était de 13,4 mois (IC à 95 % : 10,4 ; 17,3) dans le bras témoin. Le délai médian jusqu'à l'obtention d'une très bonne réponse partielle ou mieux était de 2,96 mois (intervalle : 1,0 à 17,7 mois) dans le bras TECVAYLI et de 2,46 mois (intervalle : 0,7 à 20,9 mois) dans le bras témoin.

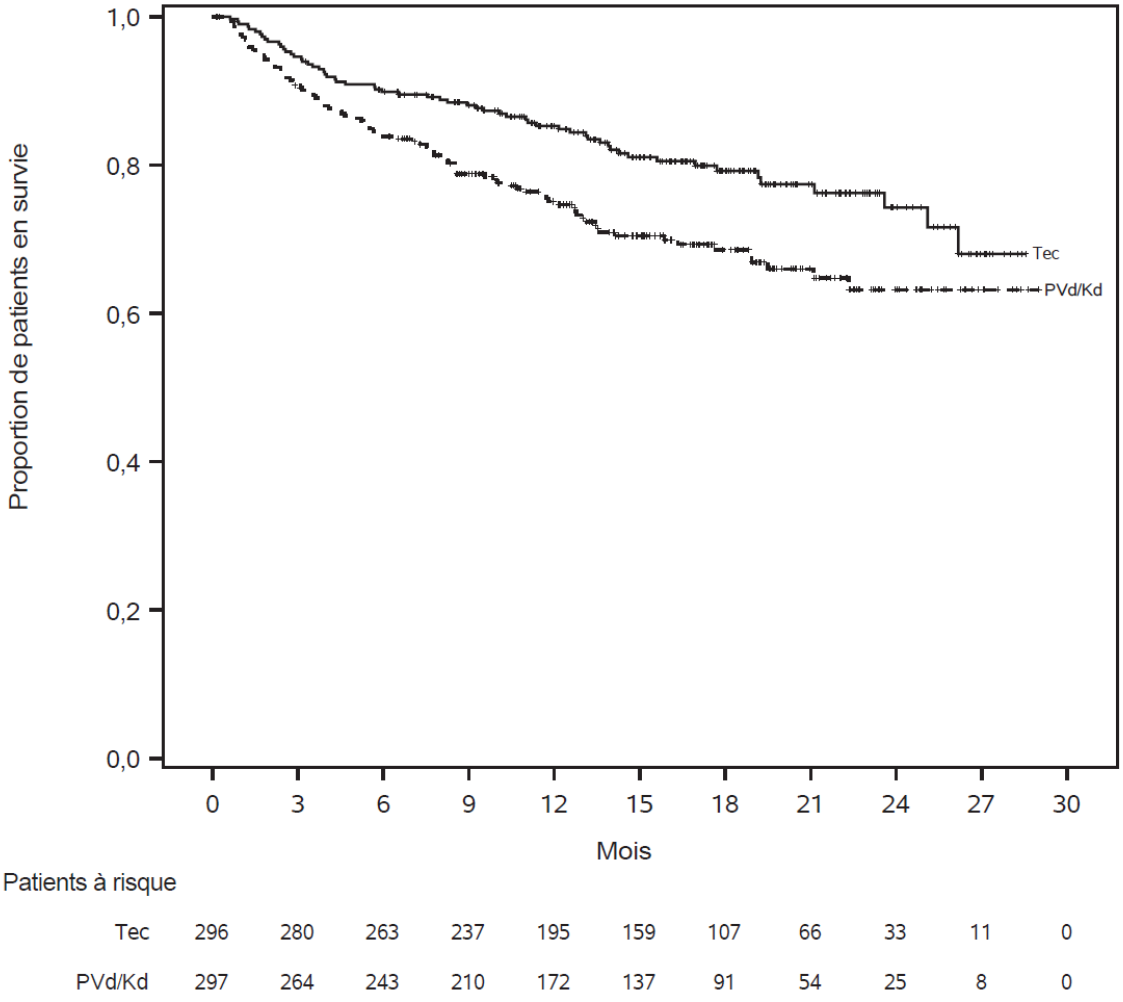
Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans MajesTEC-9



Patients à risque

Tec	296	258	239	206	172	141	92	57	27	6	0
PVd/Kd	297	199	162	112	74	51	33	16	6	1	0

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans MajesTEC-9



Monothérapie - MajesTEC-1

L'efficacité de TECVAYLI en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, dans une étude de phase 1/2 (MajesTEC-1), en ouvert, multicentrique et à un seul bras. L'étude incluait des patients qui avaient déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. L'étude excluait les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ou une crise d'épilepsie au cours des 6 derniers mois, et les patients avec un indice de performance (IP) du groupe coopératif des spécialistes en oncologie de l'Est des États-Unis (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2, les patients atteints d'une leucémie à plasmocytes, les patients présentant une atteinte active connue du SNC ou des signes cliniques d'atteinte méningée du myélome multiple ou présentant des antécédents actifs ou documentés de maladie auto-immune, à l'exception du vitiligo, du diabète de type 1 et d'une thyroïdite auto-immune antérieure.

Les patients ont reçu des escalades de doses initiales de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg de TECVAYLI administrées par voie sous-cutanée, suivies de la dose de traitement de 1,5 mg/kg de TECVAYLI administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients qui ont présenté une réponse complète (RC) ou mieux pendant au moins 6 mois étaient éligibles à une réduction de la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2). La durée médiane entre le palier 1 de l'escalade de dose et le palier 2 de l'escalade de dose était de 2,9 jours (intervalle de 2-7 jours). La durée médiane entre le palier 2 de l'escalade de dose et la dose de traitement initiale était de 3,1

jours (intervalle de 2-9 jours). Les patients ont été hospitalisés pour être surveillés pendant au moins 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI.

La population d'efficacité incluait 165 patients. L'âge médian était de 64 ans (intervalle de 33-84 ans) dont 15 % des patients étaient de 75 ans ou plus ; 58 % étaient des hommes ; 81 % étaient caucasiens, 13 % étaient afro-américains, 2 % étaient asiatiques. Le système international de stadification (ISS : International Staging System) au début de l'étude indiquait que 52% des patients étaient au stade I, 35 % au stade II et 12 % au stade III. Une cytogénétique à haut risque (présence de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) était présente chez 26 % des patients. Dix-sept pour cent des patients présentaient des plasmocytomes extramédullaires.

Le délai médian entre le diagnostic initial du myélome multiple et l'inclusion était de 6 ans (intervalle de 0,8-22,7 ans). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 5 (intervalle de 2-14), 23 % des patients ayant reçu 3 traitements antérieurs. Quatre-vingt-deux pour cent des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches et 4,8 % des patients avaient déjà reçu une greffe allogénique. Soixante-dix-huit pour cent des patients étaient réfractaires aux 3 classes thérapeutiques (réfractaires à un inhibiteur du protéasome, à un agent immunomodulateur et à un anticorps monoclonal anti-CD38).

Les résultats d'efficacité étaient basés sur le taux de réponse globale déterminé par l'évaluation du comité de revue indépendant (IRC : Independent Review Committee) selon les critères 2016 du groupe de travail international sur le myélome (IMWG : International Myeloma Working Group) (voir Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de MajesTEC-1

	Tous les patients traités (N = 165)
Taux de réponse globale (TRG : RCs, RC, TBRP, RP) n(%)	104 (63,0 %)
IC à 95 % (%)	(55,2 %, 70,4 %)
Réponse complète stringente (RCs)	54 (32,7 %)
Réponse complète (RC)	11 (6,7 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	32 (19,4 %)
Réponse partielle (RP)	7 (4,2 %)
Durée de la réponse (DR) (mois)	
Nombre de répondeurs DR (Mois) : Médiane (IC à 95 %)	104 18,4 (14,9, NE)[1]
Délai avant la première réponse (mois)	
Nombre de répondeurs Médiane Intervalle	104 1,2 (0,2 ; 5,5)
Taux de MRD négative[2] chez tous les patients traités, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
IC à 95 % (%)	(20,1 %, 34,1 %)
Taux de MRD négative[2,3] chez les patients obtenant une RC ou une RCs, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
IC à 95 % (%)	(33,7 %, 59,0 %)

1 NE = non estimable

2 Le taux de MRD négative est défini comme la proportion de participants ayant atteint un statut MRD négative (seuil de test à 10^{-5}) à tout moment après la dose initiale et avant la progression de la maladie (PM) ou un traitement anti-myélome ultérieur.

3 Seules les évaluations de la MRD (seuil de test à 10^{-5}) dans les 3 mois suivant l'obtention d'une RC/RCs jusqu'au décès/progression/traitement ultérieur (exclusif) sont prises en compte.

Les résultats d'une analyse d'efficacité mise à jour après un suivi médian de 30,6 mois parmi les répondeurs (n=104) ont montré une proportion plus élevée de patients en RC (7,3%) et en RCs (38,8%) par rapport à l'analyse initiale. Les taux de MRD négative ont également augmenté chez tous

les patients traités (29,1%) et chez les patients en RC ou RCs (51,3%). La médiane de la DR était de 24,0 mois (17,0 ; NE).

Le suivi médian après le changement de schéma posologique était de 12,6 mois (intervalle entre 1,0 et 24,7) chez les patients qui sont passés à 1,5 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le teclistamab a présenté une pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose administrée par voie sous-cutanée dans une gamme de doses allant de 0,08 mg/kg à 3 mg/kg en monothérapie.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du teclistamab étaient cohérentes, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association avec le daratumumab.

La C_{max}, la C_{min} et la C_{moy} du teclistamab sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques du teclistamab pour la dose recommandée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire

	C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)	C_{moy} (µg/mL)
Première dose de 1,5 mg/kg	5,84 (58,9 %)	5,21 (66,5 %)	4,51 (59,4 %)
Fin de l'administration hebdomadaire de 1,5 mg/kg[a]	17,2 (56,7 %)	15,0 (66,6 %)	16,2 (59,2 %)
Fin de l'administration Q2S de 3,0 mg/kg[b]	27,0 (56,6 %)	17,3 (90,3 %)	23,3 (64,1 %)
État d'équilibre de l'administration Q4S de 3,0 mg/kg[c]	18,3 (53,4 %)	4,89 (164 %)	12,2 (68,3 %)

C_{moy} = concentration sérique moyenne de teclistamab au cours d'un intervalle d'administration ; C_{max} = concentration sérique maximale de teclistamab ; C_{min} = concentration sérique minimale de teclistamab avant l'administration de la dose suivante ; Q2S = toutes les 2 semaines, Q4S = toutes les 4 semaines.

[a] Exposition pour la 7ème dose hebdomadaire.

[b] Exposition pour la 8ème dose Q2S.

[c] exposition à l'état d'équilibre pour la 5ème dose Q4S.

Remarque : Les données sont présentées sous forme de moyenne géométrique (% CV).

Absorption

La biodisponibilité moyenne de teclistamab était de 72% lors d'une administration sous-cutanée. Le T_{max} médian (intervalle) de teclistamab après la première dose de 1,5 mg/kg de traitement en monothérapie par teclistamab était de 139 heures (19 à 168).

Distribution

Le volume moyen de distribution était de 5,63 L (CV [coefficient de variation] de 29%).

Elimination

La clairance du teclistamab diminue dans le temps. La moyenne géométrique de la clairance (CV%) à l'inclusion et à l'état d'équilibre était respectivement de 0,898 L/jour (86 %) et de 0,434 L/jour (67 %). La demi-vie terminale moyenne (± ET) du teclistamab à l'état d'équilibre était de 26,7 ± 8,8 jours.

L’analyse pharmacocinétique de population a montré que le BCMA soluble n’avait pas d’impact sur les concentrations sériques de teclistamab.

Populations particulières

La pharmacocinétique de TECVAYLI chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n’a pas été étudiée.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l’âge (24 à 84 ans) et le sexe n’ont pas influencé la pharmacocinétique du teclistamab.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle de TECVAYLI chez les patients souffrant d’insuffisance rénale n’a été réalisée.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l’insuffisance rénale légère (60 mL/min ≤= débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 90 mL/min) ou modérée (30 mL/min ≤= DFGe < 60 mL/min) n’a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique du teclistamab. Des données limitées sont disponibles chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle de TECVAYLI chez les patients souffrant d’insuffisance hépatique n’a été réalisée.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l’insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN) n’a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique du teclistamab. Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d’insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude animale n’a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène ou génotoxique du teclistamab.

Toxicologie sur la reproduction et la fertilité

Aucune étude animale n’a été menée pour évaluer les effets du teclistamab sur la reproduction et le développement fœtal. Dans l’étude de toxicité à doses répétées de 5 semaines chez le singe cynomolgus, il n’y a pas eu d’effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles à des doses allant jusqu’à 30 mg/kg/semaine (environ 22 fois la dose maximale recommandée chez l’homme, sur la base de l’exposition de l’ASC) par voie intraveineuse pendant 5 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

EDTA sel disodique dihydraté
Acide acétique glacial
Polysorbate 20 (E432)

Acétate de sodium trihydraté
Saccharose
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Après ouverture

La stabilité physico-chimique après ouverture du flacon, y compris en cas de conservation du produit dans des seringues, a été démontrée pendant 8 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et pendant 24 heures à température ambiante (15 °C - 30 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la préparation ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 mL de solution injectable dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible contenant 30 mg de teclistamab (10 mg/mL). Conditionnement de 1 flacon.

1,7 mL de solution injectable dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible contenant 153 mg de teclistamab (90 mg/mL). Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est très important que les instructions de préparation et d'administration fournies dans cette rubrique soient strictement respectées afin de minimiser les erreurs potentielles de dosage avec les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL.

TECVAYLI doit être administré par injection sous-cutanée uniquement. Ne pas administrer TECVAYLI par voie intraveineuse.

TECVAYLI doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4.4).

Les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL sont réservés à un usage unique.

Les flacons de TECVAYLI de concentrations différentes ne doivent pas être combinés pour obtenir la dose de traitement.

Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer et administrer TECVAYLI.

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

Préparation de TECVAYLI

- Vérifiez la dose prescrite pour chaque injection de TECVAYLI. Pour minimiser les erreurs, utilisez les tableaux suivants pour préparer l'injection de TECVAYLI.
    - Utiliser le Tableau 12 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour le palier 1 de l'escalade de dose en utilisant le flacon de TECVAYLI 10 mg/mL.

Tableau 12 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)

	Poids corporel (kg)	**Dose totale (mg)**	**Volume d'injection (mL)**	**Nombre de flacons (1 flacon= 3 mL)**
Palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

    - Utiliser le Tableau 13 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour le palier 2 de l'escalade de dose en utilisant le flacon de TECVAYLI 10 mg/mL.

Tableau 13 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)

	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon= 3 mL)
Palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Utiliser le Tableau 14 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour la dose de traitement de 1,5 mg/kg en utilisant le flacon de TECVAYLI 90 mg/mL.

Tableau 14 : Volumes d'injection de TECVAYLI (90 mg/mL) pour la dose de traitement (1,5 mg/kg)

	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,7 mL)
Dose de traitement (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Utiliser le Tableau 15 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel du patient pour la dose de traitement de 3 mg/kg, en utilisant le flacon de TECVAYLI 90 mg/mL.

Tableau 15 : Volumes d'injection de TECVAYLI (90 mg/mL) pour la dose de traitement (3 mg/kg)

	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,7 mL)
Dose de traitement (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1

	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

- Sortir le flacon adéquat de TECVAYLI du réfrigérateur (2 °C-8 °C) et le laisser s'équilibrer à température ambiante (15 °C-30 °C) si nécessaire pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer TECVAYLI d'une autre manière.
- Une fois équilibré, agiter doucement le flacon pendant environ 10 secondes pour le mélanger. Ne pas secouer.
- Prélever le volume d'injection requis de TECVAYLI du ou des flacon(s) dans une seringue de taille appropriée en utilisant une aiguille de transfert.
    - Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 2,0 mL. Répartir les doses nécessitant plus de 2,0 mL de manière égale dans plusieurs seringues.
- TECVAYLI est compatible avec les aiguilles d'injection en acier inoxydable et les seringues en polypropylène et en polycarbonate.
- Remplacer l'aiguille de transfert par une aiguille de taille appropriée pour injection.
- Inspecter visuellement TECVAYLI pour détecter la présence de particules et d'un changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur, est trouble ou contient des particules étrangères.
    - TECVAYLI solution injectable est incolore à jaune clair.

Administration de TECVAYLI

- Injecter le volume requis de TECVAYLI dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Alternativement, TECVAYLI peut être injecté dans le tissu sous-cutané à d'autres endroits (par exemple, la cuisse).
- Si plusieurs injections sont nécessaires (en monothérapie ou en association), les injections de TECVAYLI doivent être espacées d'au moins 2 cm.
- Ne pas injecter dans les tatouages, les cicatrices ou les zones où la peau est rouge, meurtrie, sensible, dure ou non intacte.

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

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

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

EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml)
EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml)

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

Date de première autorisation : 23 août 2022
Date du dernier renouvellement : 12 juin 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

22/10/2026

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