

Johnson&Johnson

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. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE TECVAYL 10 mg/mL solution injectable; Un flacon de 3 mL contient 30 mg de teclistamab (10 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 (CHOI) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Excipients : EDTA sel disodique dihydraté. Acide acétique glacial, Polysorbate 20 (E432). Acétate une ignee Ceitaine de manimere (voir au la cere de manimere) (voir d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. 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). 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 dre initié chez les patients présentant une infection active (voir Tableau 3 et rubrique 4.4). Schéma posologique recommandé : Le schéma posologique recommandé de TECVAYLI est présenté dans le Tableau 1. Les doses recommandées de TECVAYLI est présenté dans le Tableau 1. Les doses recommandées de TECVAYLI sont de 1,5 mg/kg par injection sous-cutanée (SC) une fois par semaine, précédées par une escalade de doses de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg. Chez les patients qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois, une fréquence d'administration réduite à 1,5 mg/kg en SC toutes les deux semaines peut être envisagée (voir rubrique 5.1). Le traitement par TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose du Tableau 1 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 symptômes de SRC pendant 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI. 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). Tableau 1 : Schéma posologique de Effets indésirables: Les effets indésirables les plus fréquents de tous grades confondus observés chez les patients comprenaient: une hypogammaglobulinémie (75 %), un syndrome de relargage des cytokines (72 %), une neutropénie (71 %), une anémie (55 %), des douleurs musculosquelettiques (52 %), une fatigue (41 %), Schéma posologique Dose' Tous les patie Palier 1 de l'escalade de

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable - TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouve

0,06 mg/kg en SC, dose unique Paller 2 de l'escalade de Schéma d'escalade de dose^b 0,3 mg/kg en SC, dose unique es 2

		9990	
	Jour 5 ^d	Première dose d'entretien	1,5 mg/kg en SC, dose unique
Schéma posologique hebdomadaire ^b	Une semaine après la première dose d'entretien et une fois par semaine par la suite'	Doses d'entretien ultérieures	1,5 mg/kg en SC une fois p semaine
Patients qui présentent une r	éponse complète ou mieux	pendant au moins 6 mois	
Schéma posologique toutes	Envisager une réduction d	le la fréquence d'administrati	ion à 1,5 mg/kg en SC toutes les
les deux semaines ^b	semaines		
* La dose est basée sur le poid recommandations de réintroduct administré entre deux et set; los entre deux et set poins après le * Maintenir un minimum de cinq j Se référer aux Tableaux 9, 1	tion de TECVAYLI après des rs après le paller 1 de l'escali paller 2 de l'escalade de dos ours entre les doses d'entre 10 et 11 pour déterminer	s reports de dose. ^c Le paller ade de dose. ^d La première do se. C'est la première dose con tien hebdomadaires.	2 de l'escalade de dose peut ê se d'entretien peut être administr nplète de traitement (1,5 mg/kg)

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. <u>Prémédication</u>: La prémédication suivante doit être administrée 1 à 3 heures avant chaque dose du schéma d'escalade de dose de TECVAYLI (voir Tableau 1) afin de réduire le risque de syndrome de relargage des cytokines. Corticoïde (dexaméthasone 16 mg par voie orale ou intraveineuse): Antihistaminique (diphenhydramine 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 2), ou Patients qui ont présenté un SRC suite à la dose précédente (Tableau 3). *Prévention de la réactivation du virus du zona* : Avant de commencer le traitement par TECVAYLI, une prophylaxie antivirale doit être envisagée pour prévenir la réactivation du virus du zona conformément aux recommandations locales en vigueur. <u>Réintroduction de TECVAYLI après un report de dose</u>: Si une dose de TECVAYLI est reportée, le traitement doit être réintroduit en suivant les

recommandations listées dans le Tableau 2 et repris selon le schéma posologique de TECVAYLI (voir Tableau 1). Les prémédications doivent être administrées comme indiqué dans le Tableau 2. Les patients doivent être surveillés en conséquence. **Tableau 2 : Recommandations de réintroduction du traitement** par TECVAYLI après un report de dose Durée du délai depuis la dernière dose administrée nitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI au Plus de 7 iours paller 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)*. Répéter le paller 2 de l'escalade de dose (0 Répéter le palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)* et poursuivre le schéma d'escalade de dose de TECVAYII. Réinitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYII au 8 à 28 jours Plus de 28 jours palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)^a. Poursuivre TECVAYLI à la dernière dose d'entretien selo le dernier schéma posologique (1,5 mg/kg une fois par 8 à 62 jours semaine ou 1,5 mg/kg toutes les deux semaines). Réinitier le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI au Toutes doses d'entretien Réinitier le scriema d'escalade (0,3 mg/kg)*.
palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg)*. 63 à 111 jours palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg)^a.

Les prémédications doivent être administrées avant la dose Consequence. Modifications de dose : TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose du Tableau 1. Les diminutions de dose de TECVAYLI ne sont pas recommandées. Des reports de dose peuvent être nécessaires pour gérer les toxicités liées à TECVAYLI (voir rubrique 4.4). Les recommandations sur la réintroduction de TECVAYLI après un report de dose sont listées dans le Tableau 2. Les recommandations après la survenue des effets indésirables après l'administration de TECVAYLI sont listées dans le Tableau 3. Tableau 3 :Recommandations de prise en charge des effets indésirables survenues après l'administration Actions de relargage des l'administration TECVAYU jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu. cytokines* (voir rubrique 4.4) Température ≥ 38 °C^b

Consulter le Tableau 4 pour la prise en charge du syndrome de relargage des

TECVAYLI jusqu'à ce que le nombre

TECVAYLI jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit de 8 g/dL ou plus.

de 25 000/µL ou plus et qu'il n'y ait

TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet

s'améliore

jusqu'au

IC à 95 % (%)

pas de signe de saignement. Suspendre l'administrati

grade 2 ou inférieur.

disparaisse.

TECVAYLI

neutrophiles de 1,0210°/L ou plus et que la fièvre

l'administration

l'administration

jusqu'à ce que

ı			١.	Administrer la prémédication recommandée avant la dose suivante de TECVAYU.
ı		Grade 2 • Température ≥ 38 °C ^b avec soit :	ŀ	Suspendre l'administration de TECVAYU jusqu'à ce que l'effet
ı		 Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas 	١.	indésirable soit résolu. Consulter le Tableau 4 pour la prise en
ı		de vasopresseurs, ou Besoin en oxygène par canule nasale		charge du syndrome de relargage des cytokines.
ı		à faible débit ^c ou insufflateur.	١.	Administrer la prémédication recommandée avant la dose suivante
ı		Grade 3 (Durée : moins de 48 heures) • Température ≥ 38 °C ^b avec soit :	١.	de TECVAYLI. Surveiller le patient quotidiennement
ı		 Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans 		pendant 48 heures après la dose suivante de TECVAYLI. Demander aux
ı		vasopressine, ou Besoin en oxygène par canule nasale		patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la
ı		à haut débit ¹ , masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque		surveillance quotidienne.
		Venturi. Grade 3 (Récurrent ou durée : plus	•	Arrêter définitivement le traitement
		de 48 heures) Température ≥ 38 °C° avec soit :	١.	par TECVAYU. Consulter le Tableau 4 pour la prise en
		 Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans 		charge du syndrome de relargage des cytokines.
		vasopressine, ou Besoin en oxygène par canule nasale		
		à haut débit ^s , masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque		
		Venturi. Grade 4		
		 Température ≥ 38 °C^a 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).		
	Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices	Grade 1	•	Suspendre l'administration de TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet
	immunitaires (ICANS : Immune effector cell-associated		١.	indésirable soit résolu. Voir le Tableau 5 pour la prise en
	neurotoxicity syndrome) ^s (voir rubrique 4.4)		ľ	charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices
	,	Grade 2		immunitaires.
		Grade 3 (Première apparition)		TECVAYLI jusqu'à ce que l'effet indésirable soit résolu.
			١.	Voir le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité
				associé aux cellules effectrices immunitaires.
			١.	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 TECVAYU.
			١.	Voir le Tableau 5 pour la prise en charge du syndrome de neurotoxicité
	Information had a fine of C	Warra has ann dan		associé aux cellules effectrices immunitaires.
	Infections (voir rubrique 4.4)	Tous les grades	١.	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
		0-4-3		TECVAYU peut se poursuivre après la résolution de l'infection active.
		Grade 3 Grade 4		Suspendre l'administration des doses d'entretien suivantes de TECVAYLI (c
				à-d., les doses administrées après le schéma d'escalade de dose de
				TECVAYU) jusqu'à ce que l'infection s'améliore jusqu'au grade 2 ou l'aférieurs
				inférieur.
Ì	Taxicités hématologiques (voir	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à o SZ10°A	٠	Suspendre l'administration de
	Taxicités hématologiques (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à 0,5210°/L	•	

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. 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

Hémoglobine inférieure à 8 g/dL

et 50 000/µL avec saignement

à 25 000/µL

Autres effets indésirables (voir

plaquettaire

ration plaquettaire entre 25 000/µl

^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, Le 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). ^cLe débit de la canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min. ^c D'après la classification de l'ASTCT pour l'ICANS. ^cD'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.

<u>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. Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les</u>

patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. *Insuffisance hépatique*: Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. <u>Mode d'administration</u>: TECVAYLI est administré par injection sous-cutanée uniquement. Pour les instructions

concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique : Précautions particulières d'élimination et manipulation. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** <u>Traçabilité :</u> 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

étre instauré, en fonction de la sévérité comme indiqué dans le Tableau 4 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 3. Prise en charge du syndrome de relargage des colories de la constitución de la constitu 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 3). Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 4. 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 Peut être envisagé Administrer le tocilizumab^b 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure Sans objet Si aucune amélioration n'est constatée dans les 24 heures Hypotension répondant (sans dépasser 800 mg). solutés de remplissage et ne suivant l'initiation ďu tocilizumab, 1 mg/kg méthylpredi Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit^d ou symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux intraveineuse deux fois par jour ou 10 mg de jour ou dexaméthasone par incuse toutes ou à l'augmentation de l'oxygène 6 heures. pas dépasser un maxim Poursuivre le corticoide jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, période progressivement sur 3 jours. En l'absence d'amélioration administrer 1 mg/kg d Température ≥ 38 °C¹ avec soit Grade 3 Administrer le tocilizumab 8 mg/kg Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans neuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). méthylprednisolone par voie vasopressine, ou intraveineuse deux fois par en oxygène par canule our ou de la dexamétha 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. nasale à haut débitd, masque facial simple, masque sans symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène Poursuivre le corticoide jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur, Ne pas dépasser un maximum puis de 3 doses par de 24 heures ; total progressivement sur 3 jours.

aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes de toxicité neurologique. Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris l'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 ou d'autres toxicités neurologiques, le traitement par TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3. 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. Prise en charge des toxicités neurologiques: Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris l'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 3). Des soins intensifs et un traitement de support doivent être mis en place en cas de toxicité neurologique sévère ou engageant le pronostic vital. La prise en charge générale de la toxicité neurologique (par ex., ICANS avec ou sans SRC concomitant) est résumée dans le Tableau 5 : **Recommandations de prise en charge** du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) Symptômes initiaux* SRC concomitant Pas de SRC concomitant Prise en charge du SRC selon le symptômes Score ICE 7-9 neurologiques et envisager une Tableau 4. consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du

neurologiques et envisager une

consultation et une évaluation en eurologie, à la discrétion du médecin

En l'absence d'amélioration après

intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà d'autres corticoïdes. Continuer la

dexaméthasone jusqu'à la résolution à in grade 1 ou inférieur, puis diminuer

prise en charge du SRC.

administrer 10 mg

dexaméthasone^d

progressivement.

er le tocilizumab ment au Tableau 4 pour la

spontanément.

Score ICE 3-61

Ou niveau de conscience

diminué: : se réveille à la voix.

Grade 2

chez les patients pendant le traitement et doivent être pris en charge rapidement. Il convient de conseiller

consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire. Grade 3 Score ICE 0-21 conformément au Tableau 4 pour la dexaméthasone^d 10 mg voie intraveineuse prise en charge du SRC. les 6 heures. ué: : ne se réveille qu'au stimulus tactile, administrer dexaméthasone^d 10 mg par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose er la dexamétha la résolution à grade inférieur ou égal à 1, puis toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou toutes les 6 heures. Continuer la diminuer progressiv dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer crises non convulsives à progressivement. l'électroencéphalogramm progressventeur.
Envisager des médicaments antiéplieptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises consultation. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire. rée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie^c. Comme ci-dessus ou envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg Grade 4 re ICE 01 tocilizumab conformément au Tableau 4 pour la prise en charge du SRC. diminué^c, soit : par jour par voie intraveineu le patient ne peut pas être pendant 3 jours ; l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la réveillé ou a besoin de ci-dessus. stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s'éveiller, première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour ou crises convulsives¹, soit: par voie intraveineuse pendant 2 jours Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une engageant le pronostic vital du patient, ou crises crises cliniques électriques répétées consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire. En cas de pression retour à l'état initial dans l'intervalle en vigueur pour la prise en charge. faiblesse motrice focale profonde telle qu'une pression intracrânient ie/œdème avec des signes/symptômes gedème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou postures de décérébration ou de décortication, ou ralysie du nerf crânie VI, ou ædème papillaire, ou triade de Cushing. ° La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause. ° Si le patient peut être éveillé et est capable de réaliser l'examen d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE : Immune evenie et est capable de realiser i examen d'encephalopatnie associée aux ceiules entercirces immunitaires (u.C.: immune Effector Cell-Associated Encephalopatniy, évaluer ce qui suit. Orientation (indiquer l'année, le mois, Eulis, l'hôpital e 4 points); Nommer (nommer 3 objets, par ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points); Suivre des ordres (par ex. e montrez-moi 2 doigts s ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point); Écriture (capacité à rédectuer 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. S' autribuable 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. 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. Les traitements antimicrobiens à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux recommandations locales en vigueur. Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI ne doit pas être initié

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 Cirez les patients qui developpent une reactivation du vins periodiri le interiente par TECVAYLI doit être pris en charge conformément aux recommandations locales en vigueur. Hypogammaglobulinémie : Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par TECVAYLI. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement par TECVAYLI. Un traitement d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée a été utilisé pour traiter l'hypogammaglobulinémie chez 39 % des patients. Les patients doivent être traités selon les recommandations locales en vigueur, y compris la prévention des infections, la prophylaxie antibiotique ou antivirale, et l'administration d'immunoglobulines de substitution. <u>Vaccinations</u>: 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. 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 3. Excipients: Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium », 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 d'entretien 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. 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 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. 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

chez les patients présentant une infection active. Pour les doses ultérieures. TECVAYLI doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3. 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.



nouvelle apparition de symptôme neurologique (Tableau 1).

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

TITULAIRE DE L'AMM : Laboratoire MAPHAR sous licence JANSSEN, Boulevard Alkimia n°6-Quartier Industriel - Sidi Bernoussi - Casablanca-MAROC.

tél: +212 522 34 79 14 fax: +212 522 34 79 84 e-mail: pharmacovigilance.maphar@maphar.ma

ou au centre antipoison et de pharmacovigilance Maroc tel : 0801000180 fax : +212 5 37 77 71 79.

Signalez tout éventuel effet indésirable au service de pharmacovigilance Maphar :

TECVAYLI sont exposés à un risque de diminution du niveau de conscience (voir rutique 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

Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Température ≥ 38 °C^c avec soit : administrer 1 000 mg ou réfractaire dans MajesTEC-1 méthylprednisolone par intraveineuse par vasopresseurs plusieurs l'exclusion de la vasopressine), pendant 3 jours à la discrétion Paramètre pharmacocinétique les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ux (μg/mL) positive (par ex., ventilation par in (µg/mL) pression positive continue [CPAP: continuous positive ou si l'état s'aggrave, ou à l'augmentation de l'oxygène positive à deux niveaux [BiPAP pressure], l'intervalle posologique hebdomadaire. Ne pas dépasser un max airway intubation de 3 doses de 3 doses par période de 24 heures ; total maximum oosologique hebdomadaire de 4 doses. Absorption : La biodisponibilité moyenne de teclistamab était de 72% lors d'une administration sous-cutanée. 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 flèvre 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 corticoides). ^c La canule nasale à falbid édèlit est < 6 l/min et la canule nasale à haut débit est < 6 l/min. ^a D'après la classification de l'ASTCT pour le SRC (Lee et al. 2019). T_{max} médian (intervalle) de teclistamab après la première et la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire ent de 139 heures (19 à 168) et de 72 heures (24 à 168) respectivement. *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, avec une réduction maximale moyenne (CV) de 40,8 % (56 %) entre la dose initiale et la 13ªme dose d'entretien hebdomadaire. La moyenne géométrique de la clairance (CV) est de 0,472 L/jour (64 %) à la 13ªme dose d'entretien hebdomadaire. Les patients qui arrêtent le teclistamab après la 13ªme dose Toxicités neurologiques, dont l'ICANS: Des toxicités neurologiques graves ou engageant le pronostic vital, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), sont survenues après le traitement par TECVAYLI. Les signes ou symptômes de toxicité neurologique doivent être surveillés d'entretien hebdomadaire doivent présenter une réduction de 50 % de la concentration de teclistamab depuis la C_{max} à un délai médian (5^{ème} au 95^{ème} percentile) de 15 jours (7 à 33) après le Tmax et une réduction de 97 % de la concentration de teclistamab depuis la Cmax à un délai médian de 69 jours (32 à 163) après

médecin.

les 6 heures.

intraveineuse

grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement.

jusqu'à la résolution

Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives.

de

Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) en prévention de crises convulsives. Envisager

une thrombopénie (40 %), une réaction au site d'injection (38 %), une infection des voies áériennes supérieures (37 %), une lymphopénie (35 %), une diarrhée (28 %), une pneumonie (28 %), des nausées (27 %), une fièvre (27 %), des céphalées (24 %), une toux (24 %), une constipation (21 %) et une douleur (21 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 65 % des patients ayant reçu TECVAYLI notamment : une pneumonie (16 %), une COVID-19 (15 %), un syndrome de relargage des cytokines (8 %), un sepsis (7 %), une fièvre (5 %), des douleurs musculosquelettiques (5 %), une insuffisance rénale aiguë (4,8 %), une diarrhée (3,0 %), une cellulite (2,4 %), une hypoxie (2,4 %), une neutropénie fébrile (2,4 %) et une encéphalopathie (2,4 %). <u>Tableau récapitulatif des effets indésirables</u> Les données de sécurité d'emploi de TECVAYLI ont été évaluées dans l'étude MajesTEC-1, dans laquelle 165 patients adultes atteints de myélome multiple ont reçu le schéma posologique recommandé de TECVAYLI en monothérapie. La durée médiane du traitement par TECVAYLI était de 8,5 mois (intervalle de 0,2 à 24,4 mois). Le Tableau 6 résume les effets indésirables survenus chez les patients ayant reçu TECVAYLI. Les données de sécurité de TECVAYLI ont également été évaluées sur l'ensemble de la population traitée (N=302) sans qu'aucun effet indésirable supplémentaire n'ait été identifié. Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (\geq 1/100 à < 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000 à < 1/100); rare (\geq 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 6 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par TECVAYLI dans MajesTEC-1 à la dose recommandée en monothérapie n (%) Grade 3 ou 4 Pneumonie 32 (19 %) Très fréqu

		Enforcement	12/70%1	
	Sepsis ² Covid-193	Fréquent Très fréquent	13 (7,9 %)	20 (12 %)
	Covid-19 ³ Infections des voies aériennes	Très fréquent	30 (18 %) 61 (37 %)	4 (2,4 %)
	supérieures ⁴	ires frequent	01 (37 76)	4 (2,4 70)
	Celluite	Fréguent	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
	Infection des voies urinaires ^{6, 21}	Très fréquent	23 (14%)	10 (6,1%)
	Leucoencéphalopathie	Peu fréquent	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	multifocale progressive ²¹		- (one-ray	1 (0.0,0)
Affections hématologiques et de		Très fréquent	117 (71 %)	106 (64 %)
système lymphatique	Neutropénie fébrile	Fréquent	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Thrombopénie	Très fréquent	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymphopénie	Très fréquent	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anémie ^s	Très fréquent	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leucopénie	Très fréquent	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogénémie	Fréquent	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)
Affections du système immunitaire			119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinémie ⁷	Très fréquent	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Troubles du métabolisme et de la	Hyperamylasémie	Fréquent	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
nutrition	Hyperkaliémie	Fréquent	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hypercalcémie	Très fréquent	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatrémie	Fréquent	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokaliémie	Très fréquent	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypocalcémie	Fréquent	12 (7,3 %)	0
	Hypophosphatémie	Très fréquent	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminémie	Fréquent	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnésémie	Très fréquent	22 (13 %)	0
	Appétit diminué	Très fréquent	20 (12 %)	1 (0,6 %)
	Hypoglycémie ²³	Fréquent	4 (2,4%)	0
Affections du système nerveux	Syndrome de neurotoxicité	Fréquent	5 (3,0 %)	0
	associé aux cellules effectrices de l'immunité			
	Encéphalopathie ^a	Fréquent	16 (9,7 %)	0
	Neuropathie périphérique ³	Très fréquent	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Céphalée	Très fréquent	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Affections vasculaires	Hémorragie ¹⁰	Très fréquent	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertension ¹¹	Très fréquent	21 (13 %)	9 (5,5 %)
	Hypotension ²¹	Très fréquent	18 (11%)	4 (2,4%)
Affections respiratoires	Hypoxie	Fréquent	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
thoraciques et médiastinales	Dyspnée ¹³	Très fréquent	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Toux ¹³	Très fréquent	39 (24 %)	0
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Douleur abdominale ^{14, 21}	Très fréquent	20 (12%)	2 (1,2%)
	Vomissement	Très fréquent	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Nausée	Très fréquent	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Constipation	Très fréquent	34 (21 %)	0
Affections musculosquelettiques e		Très fréquent Très fréquent	34 (21 %) 85 (52 %)	14 (8,5 %)
du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique ¹⁵ Contracture musculaire ²¹	Très fréquent	85 (52 %)	14 (8,5 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a	Douleur musculosquelettique ¹⁵ Contracture musculaire ²¹	Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%)	14 (8,5 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a	Douleur musculosquelettique ¹⁵ Contracture musculaire ²¹ Fièvre	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a	t Douleur musculosquelettique ¹⁵ Contracture musculaire ¹⁷ Fièvre Réaction au site d'injection ¹⁶	Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a	Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²³ Fièvre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷ Cdème ¹⁸ Fatigue ¹³	Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ Fièrre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷ Gdème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatnine sanguine augmentée	Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²³ Fièvre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷ Güdeme ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁹	Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷ Gédème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Lièvation des transaminases ²⁰ Lipase augmentée	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²³ Fièvre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷ Güdeme ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁹	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filèvre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁹ Gdème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Réaction au site d'injection ¹⁶ Réaction au site d'injection ¹⁶ Gédème ¹⁸ Fatigue ¹⁹ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ²⁰ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitransférase	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²³ Fièvre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁷ Gödeme ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ²⁰ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée augmentée	Très fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filèvre Réaction au site d'injection ¹⁴ Douleur ²⁹ Gdème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élèvation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée augmentée Gamma glutamyltransférase augmentée	Très fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies a site d'administration	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Bouleur ²⁷ Gédème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ²⁰ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé	Très fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 5 (3,0 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies au site d'administration Investigations	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Réaction au site d'injection ¹⁶ Réaction au site d'injection ¹⁶ Réaction des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Roamma glutamyltransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté	Très fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 5 (3,0 %)
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies as site d'administration Investigations Les événements indésirables sont contractions	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Fièvre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ²⁹ Œdème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ²⁹ Ujasse augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée augmentée Gamma gutamyltransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmentée ddés à l'aide de MedDRA Version 2	Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (41 %) 69 (3,5 %) 10 (6,1 %) 69 (3,5 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 0 2 (1,2 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies as site d'administration Investigations Les événements indésirables sont consider de l'ICANS; les symptômes de l'ICANS; l	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ²¹ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Réaction au site d'injection ¹⁶ Godème ¹⁸ Fatigue ¹⁹ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ²⁰ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté USRC ou de l'ICANS sont exclus. 'I	Très fréquent A.O. Remarque : Le r. a pneumonie compr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 36 (24 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 6 (9,1 %) 10 (6,1 %) 6 (9,1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 5 (3,0 %) 1 (1,2 %) 4 (2,4 %) 4 (2,4 %) 5 (3,0 %) 6 (3,0 %) 6 (4 (3,4 %) 6 (4
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies au site d'administration Investigations Les événements indésirables sont co SRC et de l'ICANS; les symptômes de infection des voles aériennes inférir a pneumonie à Pneumocystis Jirove	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ J Filivre Réaction au site d'injection ¹⁶ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Dévation des transaminases ¹³ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée J Gamma glutamyitrandérase augmentée J Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée J Gamma glutamyitrandérase augmentée J G J G J G J G J G J G J G J G J G J G	Très fréquent	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 36 (41 %) 9 (5,5 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 10 (6,1 %) 6 (sulfat compresend la pneumonie à conice bactérient	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 2 (1,2 %) 2 (1,2 %) d le diagnosticnie à Enterobac métapneumovil e, la pneumonie, la preumonie, la preumonie, la preumonie
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies au site d'administration Les événements indésirables sont con services de l'ICANS; les symptômes confinection des voies aériennes inférie a pneumonie à Pneumocystis jirove (lebsiella, la pneumonie à Moraxell	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ Fiètre Réaction au site d'injection ¹⁶ Couleur ¹⁹ Cdème ¹⁸ Fatique ¹³ Créathnine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Temps de alcaline sanguine augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté UNR augmenté UNR augmenté Lis la joneumonie à pneumonie à a, la pneumonie à pneumonie à a, la pneumonie à pneumonie à neumonocque,	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 32 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 69 (10 %) 69 (10 %) 69 (10 %) 69 (10 %) 60	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic le à Enterobac métapneumovire, la pneumoni e volument me la metapneumovire, la pneumoni e à volument e à renterobac métapneumovire, la pneumoni e à volument e à volumen
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies au site d'administration Investigations Les événements indésirables sont construit de l'ICANS; les symptomes inféria pneumonie à Pneumocystis jirove (tebsiella, la pneumonie à Moraxella, la preumonie à Moraxelle sepiratoire syncytial, la pneumonie syncytial, la ppeumonie sepiratoire syncytial, la pneumonie sepiratoire syncytial, la pneumonie au sepirato	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹⁷ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codéme ¹⁸ Fatigue ¹⁹ Créatinine sanguine augmentée Clévation des transaminases ¹⁹ Upase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté USR Ou de l'ICANS sont exclus '1 u SRC ou de l'ICANS sont exclus '1 users, l'infection virale des voies aé cil, la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie que pneumonie à ca	Très fréquent Fréquen	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5.5 %) 10 (6.1 %) 18 (11 %) 10 (6.1 %) 13 (7.9 %) 10 (6.1 %) 10 (6.1 %) 10 (6.1 %) 10 (6.1 %) 11 (7.9 %) 12 (7.9 %) 13 (7.9 %) 13 (7.9 %) 14 (7.9 %) 15 (7.9 %) 16 (7.9 %) 17 (7.9 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 19	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic nie à Enterobac métapneumovii le, la pneumoni onterimène, le à viteriemie, le à viterie
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies as site d'administration Les événements indésirables sont course de l'ICANS; les symptômes d' sirection des voies aériennes inférir a pneumonie à Pneumocystis jirove (debsiella, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie enéningococcique, le sepsis neutre méningococcique, le sepsis neutre méningococcique, le sepsis neutre méningococcique, le sepsis neutre	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codéme ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté Lipase augmentée Temps de céphaline activée allongé Lipase augmentée Lipase augmentée Temps de céphaline activée allongé Lipase augmentée	Très fréquent Fréquen	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) ésultat compreiend la pneumo a pneumonie a derivente de la pneumo a pneumonie adomine bactériente de la pneumo a pneumonie a de la comprenente de la pneumonie a de la comprenente de la pneumonie a de la comprenente de la co	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic nie à Enterobac métapneumovi ne, la pneumoni neumonie à vitériémie, le sep s, le sepsis et
du tissu conjonctif Troubles genéraux et anomalies au interest de d'administration Les événements indésirables sont construction de l'ICANS; les symptômes or l'ICANS; les symptômes in l'ICANS; les symptômes or l'ICANS; les symptômes or l'ICANS; l'ICANS	Content musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ Jeilètre Réaction au site d'injection ¹⁴ Douleur ¹⁹ Cdème ¹³ Fatique ¹³ Créathine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Ramma glutamyltransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté USRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹ Leures, l'infection virale des voles aé cil, la pneumonie à pneumonie à a, la pneumonie à presunoncie à pseud covid-19 comprend la Covid-19 as	Très fréquent Fréquent Fréquent Très fréquen	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5.5 %) 10 (6.1 %) 18 (11 %) 16 (9.7 %) 10 (6.1 %) 6 sultat compresend la pneumo a pneumonia à nonie bactérient eudomonas, la jumprend la bact à Pseudomonas, la comprend la bact à Pseudomonas, la comprend la bact à Pseudomonas, la comprend la bact à Pseudomonas, la control de la c	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 2 (1,2 %) d le diagnosticule à Enterobac métapneumovi re, la pneumon noreumonie à v tériémie, le sepsi, s e sepsis e fection des vo
du tissu conjonctif Troubles généraux et anomalies au site d'administration Les événements indésirables sont cr. SRC et de l'ICANS ; les symptômes confinection des voles aériennes inférir a pneumonie à Pneumocysts jirove (Lebsiella, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie espiratoire syncytial, la pneumonie méningococcique, le sepsis neutre actériémie à staphylocoque. 3 La réfrennes supérieures comprend la direinens supérieures comprend la	t Douleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ J Filevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Douleur ¹⁹ Gédème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Élévation des transaminases ¹⁸ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée INR augmenté INR augmenté Lipase de Céphaline activée allongé INR augmenté Liste de MedDRA Version 2 u SRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹ L'autres, l'infection virale des voies à a a, la pneumonle, la pneumocaque, staphylococcique et la pneumonce pénique, la bactériémie à Pseud Covid-19 comprend la Covid-19 as stonochite, la rhinopharyngite, la pho	Très fréquent Fréquen	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 39 (55 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 64 (10 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (10 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (10 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (10 %) 65 (10 %) 65 (10 %) 65 (10 %) 65 (10 %) 66 (10 %) 67 (10	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 4 (1,2 %) 6 (alignostichie à Enterobac métapneumovine à vitériémie, le systériémie, le sy
du tissu conjonctif Troubles genéraux et anomalies as site d'administration Investigations Les événements indésirables sont co SRC et de l'ICANS ; les symptômes ce infection des voles aériennes inféria a pneumonie à Pneumocystis Jirove (tebsiella, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie méningococique, le sepsis neutre pactériemie à staphylocoque. 3 La iériennes supérieures comprend la actérieme de l'appareil respiratoir	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ Jeilevre Réaction au site d'injection ¹⁶ Couleur ¹⁹ Cidème ¹⁸ Fatigue ¹³ Créathnine sanguine augmentée Lévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmentée Lil, la prica l'iCANS sont exclus. ¹ l'eures, l'infection virale des voies aé Lil, la pneumonie, la pneumonie à a , la pneumonie à pneumocoque, staphylococcique et la pneumonie à pseudocovid-19 comprend la Covid-19 as bronchite, la rhinopharyngite, la phi, la rhinite, l'infection à Rhinovirus,	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 32 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 4 (10 %) 4 (10 %) 4 (10 %) 4 (10 %) 4 (10 %) 5 (10 %) 6	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic nie à Enterobac métapneumovi le, la pneumoni ne viteriémie, le seps, le sepsis, le sepsis enfection des voiratoire, l'infection es voies aérienes voies voies aérienes voies aérienes voies voies aérienes voies voies aérienes voie
de tissu conjonctif Troubles generaux et anomalies as site d'administration Investigations Les événements indésirables sont co SRC et de l'ICANS ; les symptômes co infection des voies aériennes inférir a pneumonie à Pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie espiratoire syncytial, la pneumonie expiratoire syncytial, la pneumonie expiratore syncytial, la pneumonie expiratore syncytial, la pneumonie expiratore syncytial, la pneumonie expiratore syncytial syncytial syncytial expiratore syncytial syncytial expiratore syncytial syncytial expiratore syncytial syncytial expiratore syncytial ex	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ Jefievre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codeme ¹⁸ Fatigue ¹³ Créatinine sanguine augmentée Lévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Comma glutamyltransférase augmentée Temps de céphaline activée ailongé INR augmenté Codes à l'aide de MedDRA Version 2 u SRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹ teures, l'infection virale des voies aé a, a la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie à pneumonie à a bactériéme à Pseud Covid-19 ac sirentes supérieures à L'infection de l'annonchie, la pneumonie à pseud covid-19 comprend la Covid-19 as bronchite, la rhinopharyngile, la phe, la rhinite, l'infection à Rhinovirus, oise aériennes supérieures à L'infection urinaire par colibacille, l'infection urinaire par colibacille.	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 32 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 69 (14 %) 69 (14 %) 10 (6,1 %) 69 (14 %) 69	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d le diagnosticile à Enterobac métapneumovi ne, la pneumoni e, la reputine, le seç soiratoire, l'infectes voies aérieni a cystite, la cys
Les événements indésirables sont contractions de l'idea de l'ICANS; les symptòmes o l'infection des voles áériennes inféria pneumonie à Pneumocystis Jirove (lesbiella, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie à metion de l'idea	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Filipre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codème ¹⁸ Fatique ¹³ Creatinine sanguine augmentée Clévation des transaminases ¹³ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma gutamyitransférase augmentée Gamma gutamyitransférase augmentée Temps de céphaline activée allongé INR augmenté cot si l'aide de MedDRA Version 2 u SRC ou de l'ICANS sont exclus ¹¹ sures, l'infection virale des voies aé cil, la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie, la pneumonie à coid-19 as poronchite, la rhinotpharyngite, la phi , la rhinite, l'infection à Rhinovirus, oles aériennes supérieures. ¹ L'infe infection urinaire par colibacille, l'inf infection urinaire par colibacille, l'inf	Très fréquent Insperieures, la pneumi a pneumonie compriennes inférieures, i dénovirus, la pneumi a pneumonie à Pse virale. 2 Le sepsis comonas, le sepsis virale. Publication des voies urina ection des voies urina ection des voies urina ection des voies urina ne fer et l'anér	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5.5 %) 10 (6.1 %) 18 (11 %) 10 (6.1 %) 13 (7.9 %) 10 (6.1 %) 6 sultat compretend la pneumo a pneumonie à nonie bactérient sudomonas, la jumprend la bac à Pseudomona à Pseudomona la covid-19. 4 L'ile l'apparell respite, l'infection di dires comprendiaires et l'infection di lires et l'infection di lires et l'infection di lires comprendiaires et l'infection di lires et l'infection di lires et l'infection di lires et l'infection di lires et l'infection	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 2 (1,2 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic nie à Enterobac métapneumovi netriémie, le seps, le sepsis et fection des voiratoire, l'infectes voies aériem la cystite, la cystite, la cystite, la cystite, la cystite, la cystite cere ne ferene en ferene
es événements indésirables sont consider d'administration limestigations lim	Couleur musculosquelettique ¹³ Contracture musculaire ¹³ Jélivre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codéme ¹⁸ Fatique ¹³ Créatinine sanguine augmentée Lévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Lipase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Lipase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Lipase augmentée Lévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Gamma glutamyitrandérase augmentée Lévation des déphaline activée allongée INR augmenté Li juine de MedDRA Version 2 u SRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹ L'augmenté Li, la pneumonle, la pneumonie à a a, la pneumonle, la pneumonie à a a, la pneumonle à pneumonoie à a bronchite, la rhinopharyngite, la phe, phenique, la bactériémie à Pseud Covid-19 comprend la Covid-19 as coies aériennes supérieures. ³ L'infé infection urinaire par colibacille, l'inf prend l'anémie, la déficience mol les patients présentant d	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 39 (35 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (ultat compretend la pneumonia à conte bactérient sudomonas, la omprend la baca à Pseudomonas (a l'apparalle par déficies comprendiatres et l'infection di l'apparalle par déficie les d'hypoge	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d led diagnosticile à Enterobac métapneumovine à victériémie, le ser sifection des voiratoire, l'infectes voies aérien de cystite, la cyste la cyst
de tisse conjonctif Troubles genéraux et anomalies as site d'administration Les événements indésirables sont consideration de l'administration Investigations Les événements indésirables sont consideration de l'ICANS ; les symptômes confirection des voles aériennes inférie a pneumonie à Pneumocystis jirove (lesbiella, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie méningococcique, le sepsis neutre pactériemne à staphylocoque. L'a La definence supérieures et l'infection virale des y les cherichia, la cystite à Klebsiella, l'avoir les urinaires. L'anémie compre l'hypoglobulinémie, d'immunoglobulinémie, d'immunoglobulinémie, d'immunoglobulinémie, d'immunoglobulinémie, d'immunoglobulinémie, d'immunoglobulinémie, d'immunoglobulinémie compre	Contracture musculare ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Fatigue ¹³ Codeme ¹⁸ Fatigue ¹³ Creatinine sanguine augmentée Clevation des transaminases ²³ Upase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma gutamyitransférase augmentée Gamma gutamyitransférase augmentée Codes à l'aide de MedDRA Version 2 u SRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹¹ Eures, l'infection virale des voies aé cil, la pneumonie, la pneumonie à a a, a la pneumonie à pneumocque, staphylococcique et la pneumonie pénique, la bactériémie à Pseud Covid-19 comprend la Covid-19 as bronchite, la rhinotpharyngite, la ph , la rhinite, l'infection à Rhinovirus, oles aériennes supérieures. ⁵ L'infection infection urinaire par colibacille, l'inf prend l'anémie, la déficience infection urinaire par colibacille, l'inf prend l'anémie, la déficience ind les patients présentant di lines diminuées; et/ou les patients	Très fréquent Fr	35 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5.5 %) 10 (6.1 %) 18 (11 %) 16 (9.7 %) 10 (6.1 %) 6 sultat compresend la pneumo a pneumonie à nonle bactérient eludomonas, la judicipa de la comprend la bact el covid-19. 4 L'ile l'appareil resite, l'infectite, l'infectite dires comprend dires comprend dires comprend vaires et l'infectite mie par déficile dires d'hypoge in laboratoire sci la companie par déficile mie mie par déficile mie par déficile mie mie par déficile mie mie par déficile mie mie par déficile mie mie mie mie mie mie mie mie mie mi	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic ne à Enterobac métapneumovi re, la pneumoni re, la respis re refection des vo re reference ref
es événements indésirables sont consider d'administration limestigations lim	Contracture musculare ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Filipre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codème 1 Fatique ¹³ Créatinine sanguine augmentée Dévation des transaminases ¹³ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma gutamyitrandérase augmentée L'en de céphaline activée allongé INR augmenté us SRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹ L'eures, l'infection virale des voles aé a, la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie à pneumocaque, staphylococcique et la pneumonie pénique, la bactériémie à Pseud Covid-19 comprend la Covid-19 comprend supénique, la hintophanyagite, la phinte, l'infection à Rhinovirus, coles aériennes supérieures, ° L'infe infection urinaire par colibacille, l'ini prend l'anémie, la déficience and les patients présentant d lines diminuées; et/ou les patients amab. "L'encéphalopathic compre	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 23 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (ultat compreted la pneumonia à conic bactérient sudomonas, la la conic bactérient sudomonas la bacà Pseudomona. Covid-19. ª L'in le l'appareil res jutte, l'infection di uires comprendiaires et l'infection dires et l'infection dires et l'infection dine par déficio les d'hypogen laboratoire so mole, une diminole, une diminole, une diminole, une diminole, une diminole, une diminole, une diminole de l'appareil responsable de l'infection de l'appareil responsable de l'appareil de l'appareil de l'appareil de l'appareil de l'appareil de l'	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 4 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 1 (1,2 %)
Les événements indésirables sont consider de l'Indesirables sont consideration des voies aériennes inférie a pneumonie à Pneumocystis jirove (lebsiella, la pneumonie à Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie a Moraxell espiratoire syncytial, la pneumonie abentienenes supérieures comprend la vactérienne de l'appareil respiratoire syncytial, la preumonie à Escherichia, la cystite à Klebsiella, l'oxides urinaires. L'anémie con compre d'hypoglammaglobulinémie, d'immunoglobungid, après le traitement par teclisi conscience, une léthargie, une attre de l'Indesirable de l'I	Contentine musculare 11 Contracture musculare 11 Faire 2 Feet 12 Feet 12 Feet 12 Feet 13 For a superate 2 Levation au site d'injection 12 Godeme 11 Fatigue 11 Créathine sarguine augmentée Levation des transaminases 12 Levation des des des 12 Levation des 12 Le	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 32 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 69 (14 %) 10 (15 %) 69 (16 %) 69 (16 %) 11 (7,9 %) 11 (7,9 %) 12 (16 %) 13 (7,9 %) 13 (7,9 %) 14 (16 %) 15 (17,9 %) 16 (17,9 %) 17 (18 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 19 (16 %) 19 (17 %) 19 (1	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) d le diagnostic lie à Enterobac métapneumovi ne, la pneumoni en el more moneumonie à vitériémie, le sepsis el fection des vojoiratoire, l'infect objetatoire, l'infect on bactérience en fer inferieurs à Sution du niveau que comprendique
Les événements indésirables sont constitue de l'Icanobies de l'Ica	Contracture musculare 11 Contracture 11 Contra	Très fréquent Tr	35 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 33 (14 %) 67 (41 %) 9 (5.5 %) 10 (6.1 %) 18 (11 %) 16 (9.7 %) 10 (6.1 %) 13 (7.9 %) 10 (6.1 %) 13 (7.9 %) 10 (6.1 %) 12 (7.9 %) 13 (7.9 %) 14 (1.1 %) 15 (1.1 %) 16 (1.1 %) 16 (1.1 %) 16 (1.1 %) 17 (1.1 %) 18 (11 %) 19 (1.1 %)	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 12 (1,2 %) 13 (1,8 %) 15 (3,0 %) 16 le diagnostic nie à Enterobac metropac m
Affections musculosquelettiques ed utissu conjonctif Troubles généraux et anomalies as it et administration Investigations I	Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Contracture musculaire ¹³ Filivre Réaction au site d'injection ¹⁶ Codéme ¹⁸ Fatigue ¹⁹ Créatinine sanguine augmentée Liévation des transaminases ¹⁹ Lipase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma glutamyitransférase augmentée Temps de céphaline activée ailongé INR augmenté des à l'ailed de MedDRA Version 2 u SRC ou de l'ICANS sont exclus. ¹ teures, l'infection virale des voles aé cil, la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie, la pneumonie à a a, la pneumonie à pneumocoque, staphylococcique et la pneumonie pénique, la bactériémie à Pseud Covid-19 comprend la Covid-19 as trainite, l'infection à Rhinovirus, les aériennes supérieures. S' L'infe infection urinaire par colibacille, l'inf prend l'anémie, la déficience ind les patients présentant d lines diminuées ; et/ou les patients amab. B' L'encéphalopathie compre einte de la mémoire et une som esthésie buccale, la névralgie, co	Très fréquent Tr	85 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 33 (14 %) 67 (41 %) 9 (5,5 %) 10 (6,1 %) 18 (11 %) 16 (9,7 %) 10 (6,1 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (31 %) 13 (7,9 %) 10 (6,1 %) 65 (31 %) 12 (11 %) 13 (7,9 %) 13 (7,9 %) 14 (17 %) 15 (17 %) 16 (17 %) 16 (17 %) 17 (17 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 18 (11 %) 19 (17 %) 19 (18 %	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 5 (3,0 %) 5 (3,0 %) 6 (3,0 %) 6 (4) 6 (4) 6 (4) 6 (5) 6 (6) 6 (7) 6
es événements indésirables sont control de l'Icanol de	Contracture musculare 11 Contracture 11 Contra	Très fréquent Tr	35 (52 %) 17 (10%) 45 (27 %) 62 (38 %) 34 (21 %) 33 (14 %) 67 (41 %) 9 (5.5 %) 10 (6.1 %) 18 (11 %) 16 (9.7 %) 10 (6.1 %) 13 (7.9 %) 10 (6.1 %) 6 sultat compretend la pneumo a pneumonie à tomprend la pneumo in presendonas, la justification de production de la control	14 (8,5 %) 0 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 1 (0,6 %) 3 (1,8 %) 0 5 (3,0 %) 0 4 (2,4 %) 2 (1,2 %) 3 (1,8 %) 5 (3,0 %) 2 (1,2 %) 2 (1,2 %) 12 (1,2 %) 14 (1,2 %) 15 (3,0 %) 15 (3,0 %) 16 (1,2 %) 17 (1,2 %) 18 (1,2 %) 19 (1

l'hémorpéritoine, l'hémorragie hémorroïdale, l'hémorragie gastro-intestinale basse, le méléna, l'hémorragie buccale et l'hématome sous-dural." L'hypertension ornprend l'hypertension artérielle essentielle et l'hypertension. La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée et la dyspnée d'effort. "La toux comprend la toux d'origine allergique, la toux, la toux productive et le syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures. "La douleur abdominale comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale net la douleur abdominale haute. "§ Les douleurs musculosqueletitiques comprennent l'arthraigie, les dorsalgies, les cervicalgies et les extrémités douloureuses. "La réaction au site d'injection, comprennent a contusion au site d'injection, la cellulité au site d'injection, la gêne au site d'injection, l'épritème au site d'injection, l'hématome au site d'injection, l'archivale l'archivale de l'injection, l'archivale l'ar Description d'effets indésirables sélectionnés : Syndrome de relargage des cytokines Dans l'étude Dans l'étude MajesTEC-1 (N = 165), un SRC a été observé chez 72 % des patients après le traitement par TECVAYLI. Un tiers (33 %) des patients ont développé plus d'un SRC. La plupart des patients ont présenté un SRC après le palier 1 de l'escalade de dose (44 %), le palier 2 de l'escalade de dose (35 %) ou la dose initiale d'entretien (24 %). Moins de 3 % des patients ont développé une première apparition de SRC après les doses ultérieures de TECVAYLI. Les SRC étaient de grade 1 (50 %) et de grade 2 (21 %) ou de grade 3 (0,6 %). Le délai médian d'apparition du SRC était de 2 jours (intervalle de 1 à 6 jours) après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 jours (intervalle de 1 à 9 jours). Les signes et symptômes les plus fréquents associés au SRC étaient la fièvre (72 %), l'hypoxie (13 %), les frissons (12 %), l'hypotension (12 %), la tachycardie sinusale (7 %), les céphalées (7 %) et des enzymes hépatiques élevés (aspartate aminotransférase augmentée et alanine aminotransférase augmentée) (3,6 % chacune). Dans l'étude MajecTEC-1, le tocilizumab, les corticoïdes et l'association de tocilizumab et de corticoïdes ont été utilisés pour traiter le SRC dans respectivement 32 %, 11 % et 3 % des cas de SRC. Toxicités neurologiques, dont l'ICANS Dans l'étude MajesTEC-1 (N = 165), des événements de toxicité neurologique ont été signalés chez 15 % des patients recevant TECVAYLI. Les événements de toxicité neurologique étaient de grade 1 (8,5 %), de grade 2 (5,5 %) ou de grade 4 (< 1 %). L'événement de toxicité neurologique le plus fréquemment rapporté était les céphalées (8 %). Des cas d'ICANS, y compris de Grade 3 et plus, ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. Les manifestations cliniques les plus fréquentes d'un ICANS étaient un état confusionnel, une diminution du niveau de conscience, une désorientation, une dysgraphie, une aphasie, une apraxie et une somnolence. L'apparition d'une toxicité neurologique peut être concomitante au SRC, faire suite à la résolution du SRC ou se produire en l'absence de SRC. Le délai observé d'apparition d'un ICANS était

compris entre 0 et 21 jours après la dose la plus récente. Immunogénicité : Chez les patients traités par le teclistamab sous-cutané en monothérapie (N = 238) dans le cadre de l'étude MajesTEC-1, le développement d'anticorps anti-teclistamab a été évalué à l'aide d'un immunodosage par électrochimioluminescence. Un sujet (0,4 %) a développé des anticorps neutralisants à un faible titre. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Signalez tout éventuel effet indésirable au service de pharmacovigilance Maphar : tel : +212 522 34 79 14 fax : +212 522 34 79 84 e-mail : pharmacovigilance.maphar@maphar.ma ou au centre antipoison et de pharmacovigilance Maroc tel: 0801000180 fax: +212 5 37 77 71 79. 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. <u>Traitement</u>: 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. **Propriétés pharmacodynamiques**: Classe pharmacothérapeutique: Autres anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués Code ATC: L01FX24. <u>Mécanisme d'action</u>: 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. <u>Effets pharmacodynamiques</u>: 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. <u>Efficacité et sécurité</u> cliniques 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 d'entretien 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 perdant 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 razi, La duter interiorie entre le paier i de l'escalade de dosse et le paier 2 de l'escalade de dosse et la dosse d'entrezien jours (intervalle de 2-7 jours). La durée médiane entre le palier 2 de l'escalade de dosse et la dosse d'entrezien 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 un agent infinitationalateur et à un anticops molectoria aria-coso, Les resultats à entractite 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 7). Tableau 7: Résultats d'efficacité de MajesTEC-1 ous les patients traités (N = 165) Taux de réponse globale (TRG : RCs, RC, TBRP, RP) n(%) (55,2 %, 70,4 %) 54 (32,7 %) 11 (6,7 %) IC à 95 % (%) Réponse complète stringente (RCs) Très bonne réponse partielle (TBRP) 32 (19,4 7 (4,2 %) Réponse partielle (RP) Durée de la réponse (DR) (mois) Nombre de repondeurs DR (Mois) : Médiane (IC à 95 %) Délai avant la première réponse (mois) mervane (0.2:5.5)
Taux de MRD négative² chez tous les patients traités, n (%) [N = 165] 44 (26,7 %)
(7.4.9 % et 41.1) RCs, n (%) [N = 65]

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. <u>Population pédiatrique</u>: 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). Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour. **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 (0,05 à 2,0 fois la dose recommandée). Quatre-vingt-dix pour cent de l'exposition à l'état d'équilibre a été atteinte après 12 doses d'entretien hebdomadaires. Le rapport d'accumulation moyen entre la première et la 13^{ème} dose d'entretien hebdomadaire de teclistamab 1,5 mg/kg était de 4,2 fois pour la C_{max}, de 4,1 fois pour la C_{min} et de 5,3 fois pour l'ASC_{tau}. La C_{max}, la C_{min} et l'ASC_{tau} du teclistamab sont présentées dans le Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques du teclistamab pour la 13ème dose d'entretien hebdomadaire recommandée (1,5 mg/kg)) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute Moyenne géométrique du Teclistamab (CV%) 23,8 (55%) ASC₁₀₀ (Jg M/mL)

3 838 (57%)

C_{max} = Concentration sérique maximale de teclistamab; C_{max} = Concentration sérique de teclistamab avant la dose suivante

CV = coefficient de variation géométrique; ASC₁₀₀ = Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps su c_{min} = Concentration sérique maximale de teclistamab; c_{min} = Concentration sérique de teclistamab avant la dose suivante; cv= coefficient de variation géométrique; ASC $_{min}$ = Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur l'intervalle

le T_{max} L'analyse pharmacocinétique de population (basée sur MajesTEC-1) a montré que le BCMA soluble n'avait pas d'impact sur les concentrations sériques de teclistamab. <u>Populations particulières</u> 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 l'égère (60 mL/min/1,73 m² 4 débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (30 mL/min/1,73 m²) ou partie (30 mL/min/1,73 m²) or 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] de toute valeur ou bilirubine totale < LSN et ASAT > LSN) à pas influencé de manière significative la pharmacocinétique du teclistamab. Aucune donnée n'est disponible chez des

patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. **Données de sécurité préclinique** : Carcinogénicité et mutagénicité ; Aucune étude animale n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène ou génotoxique du teclistamab. <u>Toxicologie sur la reproduction et la fertilité :</u> Aucune étude

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 10⁻⁶) à tout moment après la dose initiale et avant la progression de la maladie (PM) ou un traîtement anti-myélome ultérieur. ³ Scules 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/traîtement ultérieur (exclusif) sont prises en compte.

es 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

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. Incompatibilités: En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation** : <u>Flacon non ouvert</u>; 2 ans. <u>Serinque préparée</u> : Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, la durée de conservation en cours d'utilisation de la seringue préparée ne doit pas dépasser 20 heures entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (15 °C - 30 °C). Jeter la seringue au bout de 20 heures si elle n'a pas été utilisée. **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. **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. **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. Les flacons de TECVAYLI 10 mg/mL et TECVAYLI 90 mg/mL sont réservés à un usage unique. Les d'entretien. 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 9 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 9 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 1 de l'escalade de dose (0,06 mg/kg) ne d'injection mbre de flac (kg) (mg) (mL) (1 flacon= 3 mL) 35-39 40-44 2,5 0,25 45-49 60-69 3,9 0,39 0,51 5,1 (0,06 mg/kg) 90-99 0,57 110-119 6,9 0,69 130-139 0,81 8,1 0.87 0,93 o Utiliser le Tableau 10 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 10 : Volumes d'injection de TECVAYLI (10 mg/mL) pour le palier 2 de l'escalade de dose (0,3 mg/kg) Volume d'injection Nombre de flaco (1 flacon= 3 mL) (mL) (mg) 35-39 40-44 45-49 50-59 60-69 80-89 (0,3 mg/kg) 90-99 100-109 110-119 3,4 120-129 150-160 Utiliser le Tableau 11 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 d'entretien en utilisant le flacon de TECVAYLI 90 mg/mL. Tableau 11 : Volumes d'injection de TECVAYLI (90 mg/mL) pour la dose d'entretien (kg) 35-39 (mg)

m pa ta m es po In: av pa : Iii Al cu m se Ja év 34	anière. Une fois équilibré, agiter doucement le flacon pendant environ 10 secondes pour le mélanger. Ne as secouer. Prélever le volume d'injection requis de TECVAYLI du ou des flacon(s) dans une seringue de secouer. Prélever le volume d'injection requis de TECVAYLI du ou des flacon(s) dans une seringue de lille appropriée en utilisant une aiguille de transfert. Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 2,0 L. Répartir les doses nécessitant plus de 2,0 mL de manière égale dans plusieurs seringues. TECVAYLI st compatible avec les aiguilles d'injection en acier inoxydable et les seringues en polypropylène et en obycarbonate. Remplacer l'aiguille de transfert par une aiguille de taille appropriée pour injection, specter visuellement TECVAYLI pour détecter la présence de particules et d'un changement de couleur vant l'administration. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur, est trouble ou contient des articules étrangères. TECVAYLI solution injectable est incolore à jaune clair. Administration de TECVAYLI dians le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Iternativement, TECVAYLI peut être injecté dans le tissu sous-cutané à d'autres endroits (par exemple, la uisse). Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections de TECVAYLI doivent être espacées d'au oins 2 cm. Ne pas injecter dans les tatouages, les cicatrices ou les zones où la peau est rouge, meurtrie, ensible, dure ou non intacte. TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Maphar sous licence enssen-Cilag International NV- Belgique. Sur la base du RCP Belge du 11 Juillet 2024. Signalez tout ventuel effet indésirable au service de pharmacovigilance Maphar: tel : +212 522 34 79 14 fax : +212 522 47 98 4 e-mail : pharmacovigilance.maphar@maphar.ma ou au centre antipoison et de pharmacovigilance arec tel : 0801000180 fax : +212 5 37 77 71 79.

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

2,6

144

234

45-49

90-99 110-119 120-129

150-160

TECVAYL

10 mg/mL et 90 mg/mL

Déclaration des effets indésirables : Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de: Janssen Pharmacovigilance <u>pharmacovigilancefrance@its.jnj.com</u>

Pour toute question ou information médicale concernant ce produit, vous pouvez

Information médicale:

contacter l'information médicale Janssen au ra-medinfoemmarkets@its.jnj.com Johnson&Johnson

Déclaration des effets indésirables : Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de : Janssen Pharmacovigilance pharmacovigilancefrance@its.inj.com Information médicale: Pour toute question ou information médicale concernant ce produit, vous pouvez contacter l'information médicale Janssen ra-medinfoemmarkets@its.jnj.com