RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TALVEY 2 mg/mL solution injectable
TALVEY 40 mg/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TALVEY 2 mg/mL solution injectable
Un flacon de 1,5 mL contient 3 mg de talquetamab (2 mg/mL).

TALVEY 40 mg/mL solution injectable
Un flacon de 1 mL contient 40 mg de talquetamab (40 mg/mL).

Le talquetamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) dirigé contre les récepteurs couplés aux protéines G, de la famille C, groupe 5, membre D (GPRC5D) et les récepteurs CD3, produit dans les cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est incolore à jaune clair, avec un pH de 5,2 et une osmolalité de 287 à 290 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TALVEY est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

TALVEY doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour prendre en charge les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et la toxicité neurologique, dont le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Posologie

Une prémédication doit être administrée avant chaque dose de TALVEY durant la période d'escalade de dose (voir ci-dessous).
TALVEY doit être administré par voie sous-cutanée selon un schéma posologique hebdomadaire ou toutes les 2 semaines conformément au Tableau 1. Les patients qui ont reçu talquetamab selon le schéma posologique de 0,4mg/kg une fois par semaine et qui ont atteint une réponse clinique adéquate confirmée par au moins deux évaluations consécutives de la maladie peuvent être éligibles à un schéma posologique de 0,8mg/kg toutes les deux semaines.

Tableau 1 : Dose recommandée de TALVEY

Schéma posologique	Période	Jour	Dose de TALVEY[a]
Schéma posologique hebdomadaire	Période d'escalade de dose	Jour 1	0,01 mg/kg
		Jour 3[b]	0,06 mg/kg
		Jour 5[b]	0,4 mg/kg
	Période de traitement	Une fois par semaine par la suite[c]	0,4 mg/kg
Schéma posologique toutes les 2 semaines	Période d'escalade de dose	Jour 1	0,01 mg/kg
		Jour 3[b]	0,06 mg/kg
		Jour 5[b]	0,4 mg/kg
		Jour 7[b]	0,8mg/kg
	Période de traitement	Une fois toutes les 2 semaines par la suite[c]	0,8 mg/kg

[a] La dose est basée sur le poids corporel réel et administrée par voie sous-cutanée.
[b] La dose peut être administrée entre 2 et 4 jours après la dose précédente et peut être administrée jusqu'à 7 jours après la dose précédente pour permettre la résolution des effets indésirables.
[c] Maintenir un minimum de 6 jours entre les doses hebdomadaires et un minimum de 12 jours entre les doses toutes les 2 semaines.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent rester à proximité d'un établissement de santé et être surveillés pendant 48 heures après l'administration de toutes les doses de la période d'escalade de dose de TALVEY afin de détecter les signes et symptômes de SRC et d'ICANS (voir rubrique 4.4).

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

Prémédication

La prémédication suivante doit être administrée 1 à 3 heures avant chaque dose de la période d'escalade de dose de TALVEY afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.4).

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

Une prémédication doit être administrée avant les doses ultérieures chez les patients dont les doses sont répétées durant la période d'escalade de dose de TALVEY en raison de reports de dose (voir Tableau 2) ou chez les patients qui ont présenté un SRC (voir Tableau 3).

Prévention des infections
Avant de commencer le traitement par TALVEY, une prophylaxie doit être envisagée pour prévenir les infections, conformément aux recommandations locales en vigueur.

Reports de dose

Si une dose de TALVEY est reportée, le traitement doit être réintroduit en suivant les recommandations du Tableau 2 et l'administration hebdomadaire ou toutes les 2 semaines doit être reprise en conséquence (voir la rubrique Posologie ci-dessus). Les prémédications doivent être administrées avant la réintroduction de TALVEY et les patients doivent être surveillés en conséquence (voir rubrique 4.2).

Tableau 2 : Recommandations de réintroduction de TALVEY après un report de dose

Schéma posologique	**Dernière dose administrée**	**Délai depuis la dernière dose administrée**	**Recommandation concernant TALVEY***
Schéma posologique hebdomadaire	0,01 mg/kg	Plus de 7 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 à 28 jours	Répéter 0,06 mg/kg
		Plus de 28 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 à 35 jours	Répéter 0,4 mg/kg
		36 à 56 jours	Reprendre à 0,06 mg/kg
		Plus de 56 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
Schéma posologique toutes les 2 semaines	0,01 mg/kg	Plus de 7 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 à 28 jours	Répéter 0,06 mg/kg
		Plus de 28 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 à 35 jours	Répéter 0,4 mg/kg
		36 à 56 jours	Reprendre à 0,06 mg/kg
		Plus de 56 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 à 35 jours	Répéter 0,8 mg/kg
		36 à 56 jours	Reprendre à 0,4 mg/kg
		Plus de 56 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg

* Les prémédications doivent être administrées avant la réintroduction de TALVEY. Après la réintroduction de TALVEY, reprendre la posologie hebdomadaire ou toutes les 2 semaines en conséquence (voir rubrique 4.2).

Modifications de la dose en raison d'effets indésirables

Des reports de dose peuvent être nécessaires pour gérer les toxicités liées à TALVEY (voir rubrique 4.4). Voir le Tableau 2 pour les recommandations sur la réintroduction de TALVEY après un report de dose.

Les recommandations pour la prise en charge du SRC et de l'ICANS sont listées dans les Tableaux 3 et 4. Les modifications de dose recommandées en cas d'autres effets indésirables sont listées dans le Tableau 6.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Il convient d'identifier le SRC sur la base des signes cliniques (voir rubrique 4.4). Les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension doivent être évaluées et traitées. Si un SRC est suspecté, l'administration de TALVEY doit être suspendue jusqu'à résolution du SRC, et une prise en charge doit être mise en place selon les recommandations du Tableau 3. En cas de SRC, des traitements de support doivent être administrés, et peuvent inclure des soins intensifs en cas de SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. Des analyses biologiques pour surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique doivent être envisagées.

Tableau 3 : Recommandations de prise en charge du SRC

Grade du SRC[a]	Mesures à prendre avec TALVEY	Tocilizumab[b]	Corticoïdes[c]
Grade 1 Température ≥ 38 °C[d]	Suspendre TALVEY jusqu'à la résolution du SRC. Administrer la prémédication avant la dose suivante de TALVEY.	Peut être envisagé.	Sans objet
Grade 2 Température ≥ 38 °C[d] avec soit : • Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit[e] ou insufflateur.	Suspendre TALVEY jusqu'à la résolution du SRC. Administrer la prémédication avant la dose suivante de TALVEY. Surveiller le patient pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance.	Administrer le tocilizumab[c] 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total de 4 doses maximum.	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures suivant l'initiation du tocilizumab, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour, ou 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Maintenir le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
Grade 3 Température ≥ 38 °C[d] avec soit : • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit[e], masque facial, masque sans réinhalation ou masque Venturi	<u>Durée < 48 heures</u> Conformément au grade 2. <u>Récurrent ou durée ≥ 48 heures</u> Arrêter définitivement le traitement par TALVEY.	Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, s'il ne répond pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Limiter à un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total de 4 doses maximum.	En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou de la dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Maintenir le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement sur 3 jours.

Grade 4 Température ≥ 38 °C[d] avec soit : • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), ou • Besoin en oxygène de pression positive (par ex., ventilation à pression positive continue [CPAP : continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [bilevel positive airway pressure, BiPAP], intubation et ventilation mécanique)	Arrêter définitivement le traitement par TALVEY.	Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, s'il ne répond pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Limiter à un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total de 4 doses maximum.	Comme ci-dessus ou administrer 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours à la discrétion du médecin. En l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave, envisager d'autres immunosuppresseurs[c]

[a] D'après la classification de l'ASTCT pour le SRC (Lee *et al.* 2019).
[b] Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails.
[c] Traiter les SRC non répondeurs selon les recommandations en vigueur.
[d] Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., tocilizumab ou corticoïdes).
[e] La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

Toxicité neurologique, dont l'ICANS
Au premier signe de toxicité neurologique, dont d'ICANS, TALVEY doit être suspendu et une évaluation neurologique doit être envisagée. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. Un traitement de support, pouvant inclure des soins intensifs, doit être mis en place en cas d'ICANS sévère ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4). Les recommandations de prise en charge de l'ICANS sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Recommandations de prise en charge de l'ICANS

Grade de l'ICANS[a, b]	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
Grade 1 Score ICE[c] 7-9 ou niveau de conscience diminué[d] : se réveille spontanément.	Prise en charge du SRC selon le Tableau 3. Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.	Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.
	Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à résolution de l'ICANS. Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives.	

<table>
<tr><td rowspan="2">Grade 2

Score ICE[c] 3-6

ou niveau de conscience diminué[d] : se réveille à la voix.</td><td>Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 3 pour la prise en charge du SRC.

En l'absence d'amélioration après l’initiation du tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone[e] par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà d'autres corticoïdes. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</td><td>Administrer de la dexaméthasone[e] 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Suspendre l’administration de TALVEY jusqu’à résolution de l’ICANS.

Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.

Surveiller le patient pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY. Demander aux patients de rester à proximité d’un établissement de santé pendant la surveillance.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 3

Score ICE[c] 0-2
(Si le score ICE est de 0, mais que le patient peut être réveillé [par ex., éveillé avec une aphasie globale] et en mesure d’effectuer l’évaluation)

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

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

ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie[d].</td><td>Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 3 pour la prise en charge du SRC.

Administrer de la dexaméthasone[e] 10 mg par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</td><td>Administrer de la dexaméthasone[e] 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.

<u>Première apparition :</u>
Suspendre l’administration de TALVEY jusqu’à résolution de l’ICANS.

Surveiller le patient pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY. Demander aux patients de rester à proximité d’un établissement de santé pendant la surveillance.

<u>Récurrence :</u>
Arrêter définitivement le traitement par TALVEY.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Grade 4

Score ICE[c] 0
(Le patient ne peut pas être réveillé et n’est pas en mesure d’effectuer l’évaluation ICE)

ou niveau de conscience diminué[d], soit :
• le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s’éveiller, ou
• stupeur ou coma,

ou crises convulsives[d], soit :
• crise prolongée (> 5 minutes) engageant le pronostic vital du patient, ou
• crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l’état initial dans l’intervalle,

ou troubles moteurs[d] :
• faiblesse motrice focale profonde telle qu’une hémiparésie ou une paraparésie,

ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral[d], avec des signes/symptômes tels que :
• œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou
• postures de décérébration ou de décortication, ou
• paralysie du nerf crânien VI, ou
• œdème papillaire, ou
• triade de Cushing.</td><td>Administrer le tocilizumab conformément au Tableau 3 pour la prise en charge du SRC.

Administrer de la dexaméthasone[e] 10 mg par voie intraveineuse et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.

En solution alternative, envisager l’administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus.</td><td>Administrer de la dexaméthasone[e] 10 mg par voie intraveineuse et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu’à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.

En solution alternative, envisager l’administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d’amélioration, traiter comme ci-dessus.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Arrêter définitivement le traitement par TALVEY.

Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.

En cas de pression intracrânienne élevée/œdème cérébral, se référer aux recommandations locales en vigueur pour la prise en charge.</td></tr>
</table>

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

[b] D’après la classification de l’ASTCT 2019 pour l’ICANS.

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

[d] Attribuable à aucune autre cause.

[e] Toutes les références à l’administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

Tableau 5 : Recommandations pour la prise en charge de la toxicité neurologique (hors ICANS)

Effet indésirable	Sévérité[a]	Mesures à prendre
Toxicité neurologique[a] (hors ICANS)	Grade 1	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à la résolution ou la stabilisation des symptômes de toxicité neurologique[b].
	Grade 2 Grade 3 (première survenue)	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à l'amélioration des symptômes de toxicité neurologique au Grade 1 ou inférieur[b]. • Fournir des traitements de support.
	Grade 3 (récurrente) Grade 4	• Arrêter définitivement l'administration de TALVEY. • Fournir un traitement de support, qui peut inclure des soins intensifs.

[a] Basée sur les critères communs de terminologie de l'institut national du cancer pour les événements indésirables (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), Version 4.03.

[b] Voir le Tableau 2 pour les recommandations de réintroduction de TALVEY après des reports de dose.

Autres effets indésirables

Les modifications de dose recommandées en cas d'autres effets indésirables sont indiquées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Modifications de dose recommandées en cas d'autres effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
Infections graves (voir rubrique 4.4)	Tous grades confondus	• Ne pas administrer le schéma d'escalade de dose de TALVEY chez les patients atteints d'infection active. • Suspendre l'administration de TALVEY dans la période d'escalade de dose jusqu'à la résolution de l'infection.
	Grades 3-4	• Suspendre l'administration de TALVEY pendant la période de traitement jusqu'à ce que l'infection s'améliore jusqu'au grade 2 ou mieux.
Cytopénies (voir rubrique 4.4)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9$/L	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $0,5 \times 10^9$/L ou plus.
	Neutropénie fébrile	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $1,0 \times 10^9$/L ou plus et que la fièvre disparaisse.
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit de 8 g/dL ou plus.
	Numération plaquettaire inférieure à 25 000/µL Numération plaquettaire comprise entre 25 000/µL et 50 000/µL avec saignement	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit de 25 000/µL ou plus sans signe de saignement.
Toxicité orale, y compris perte de poids (voir rubrique 4.4)	Toxicité ne répondant pas aux soins de support	Interrompre TALVEY jusqu'à la stabilisation ou l'amélioration, et envisager une réintroduction selon le schéma modifié comme suit : • Si la posologie en cours est de 0,4 mg/kg toutes les semaines, passer à 0,4 mg/kg toutes les deux semaines • Si la posologie en cours est de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines, passer à 0,8 mg/kg toutes les quatre semaines

Réactions cutanées, dont troubles unguéaux (voir rubrique 4.4)	Grades 3-4	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à ce que l'effet indésirable s'améliore jusqu'au grade 1 ou jusqu'à l'état initial.
Autres effets indésirables non hématologiques[a] (voir rubrique 4.8)	Grades 3-4	• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à ce que l'effet indésirable s'améliore jusqu'au grade 1 ou jusqu'à l'état initial.

[a] Basés sur les critères communs de terminologie de l'institut national du cancer pour les événements indésirables (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), Version 4.03.

Populations particulières

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de TALVEY dans la population pédiatrique pour le traitement du myélome multiple.

Personnes âgées (65 ans et plus)
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

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

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Aucune donnée ou des données limitées sont disponibles pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Mode d'administration

TALVEY est administré par voie sous-cutanée.

Le volume requis de TALVEY doit être injecté dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Alternativement, TALVEY peut être injecté dans le tissu sous-cutané à d'autres endroits (par ex., la cuisse). Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections de TALVEY doivent être espacées d'au moins 2 cm.

TALVEY ne doit pas être injecté dans les tatouages, les cicatrices ou les zones où la peau est rouge, meurtrie, sensible, dure ou non intacte.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un SRC, y compris des réactions mettant en jeu le pronostic vital ou d'issue fatale, peut survenir chez les patients recevant TALVEY (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent

inclure, sans s'y limiter, une fièvre, une hypotension, des frissons, une hypoxie, une céphalée, une tachycardie et une élévation des transaminases. Les complications du SRC pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital peuvent inclure un dysfonctionnement cardiaque, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une toxicité neurologique, une insuffisance rénale et/ou hépatique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le traitement par TALVEY doit être initié selon le schéma d'escalade de dose et les prémédications (corticoïdes, antihistaminiques et antipyrétiques) doivent être administrées avant chaque dose de la période d'escalade de dose de TALVEY afin de réduire le risque de SRC. Les patients doivent être surveillés en conséquence après l'administration. Les patients qui ont présenté un SRC lors de l'administration de la dose précédente doivent recevoir une prémédication avant la dose suivante de TALVEY (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant présenté un SRC de grade 3 ou supérieur avec tout traitement antérieur de redirection des lymphocytes T étaient exclus des études cliniques. On ne peut exclure qu'un SRC sévère antérieur sous un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy) ou autres activateurs de lymphocytes T puisse avoir un impact sur la sécurité d'emploi de TALVEY. Les bénéfices potentiels du traitement doivent être soigneusement évalués par rapport au risque d'événements neurologiques, et des précautions accrues doivent être prises lors de l'administration de TALVEY à ces patients.

Il convient de demander aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes de SRC. Au premier signe de SRC, les patients doivent être immédiatement évalués en vue d'une hospitalisation et un traitement par soins de support, tocilizumab et/ou corticoïdes, doit être instauré en fonction de la sévérité. L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), doit être évitée pendant le SRC. TALVEY doit être suspendu jusqu'à la résolution du SRC (voir rubrique 4.2).

<u>Toxicité neurologique, dont l'ICANS</u>

Des toxicités neurologiques graves ou mettant en jeu le pronostic vital, y compris des ICANS, sont survenues après le traitement par TALVEY (voir rubrique 4.8).

Des ICANS, y compris des réactions d'issue fatale, sont survenus après le traitement par TALVEY. L'apparition d'un ICANS peut être simultanée au SRC, faire suite à la résolution du SRC ou survenir en l'absence de SRC. Les signes et symptômes cliniques de l'ICANS peuvent inclure, sans s'y limiter, un état confusionnel, une diminution du niveau de conscience, une désorientation, une somnolence, une léthargie et une bradyphrénie.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes de toxicité neurologique et traités rapidement. Il convient de demander aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes de toxicité neurologique y compris d'ICANS. Au premier signe de toxicités neurologiques, y compris d'ICANS, le patient doit être immédiatement évalué et traité par des soins de support en fonction de la sévérité. Les patients qui présentent un ICANS de grade 2 ou plus doivent être informés de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance des signes et des symptômes pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY.

En cas d'ICANS ou d'autres toxicités neurologiques, TALVEY doit être suspendu ou arrêté en fonction de la sévérité, et les recommandations de prise en charge doivent être suivies comme indiqué dans le Tableau 4 (voir rubrique 4.2).

Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du talquetamab chez les patients atteints de myélome avec atteinte du SNC ou une autre pathologie du SNC cliniquement pertinente, l'étude excluant ces patients en raison du risque potentiel d'ICANS.

En raison de la possibilité de survenue d'ICANS, il convient de demander aux patients d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines pendant la période d'escalade de dose et pendant 48 heures

suivant la fin de cette période, et en cas de nouvelle apparition de tout symptôme neurologique, jusqu'à résolution des symptômes (voir rubrique 4.7).

Prise en charge des toxicités neurologiques
Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris d'ICANS, une évaluation neurologique doit être envisagée. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. L'administration de TALVEY doit être suspendue jusqu'à la résolution de l'effet indésirable (voir Tableau 4). Des soins intensifs et un traitement de support doivent être mis en place en cas de toxicité neurologique sévère ou engageant le pronostic vital.

Toxicité orale

Des toxicités orales, notamment une dysgueusie, une sécheresse buccale, une dysphagie et une stomatite surviennent très fréquemment lors d'un traitement par TALVEY (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une toxicité orale. Il convient de demander aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes de toxicité orale, et des traitements de support doivent être instaurés. Les traitements de support peuvent inclure des agents stimulant la salive, des bains de bouche à base de corticoïdes ou la consultation d'un nutritionniste. TALVEY doit être interrompu ou une administration moins fréquente doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

Au fil du temps, une perte de poids notable peut survenir (voir rubrique 4.8). La modification du poids doit être surveillée régulièrement pendant le traitement. Une perte de poids cliniquement significative doit être évaluée plus en détail. TALVEY doit être interrompu ou une administration moins fréquente doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

Infections graves

Des infections graves, y compris des infections engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients recevant TALVEY (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'infection avant et pendant le traitement par TALVEY et être pris en charge de manière appropriée. Les traitements antibiotiques à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux recommandations locales. TALVEY ne doit pas être administré aux patients présentant une infection grave active. TALVEY doit être suspendu comme indiqué (voir rubrique 4.2). Il convient de demander aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes suggérant l'apparition d'une infection.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients recevant TALVEY (voir rubrique 4.8). Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement par TALVEY. Un traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée a été utilisé pour traiter les patients atteints d'hypogammaglobulinémie. Les patients doivent être traités selon les recommandations locales en vigueur, comprenant les précautions contre les infections, la prophylaxie antibiotique ou antivirale, et l'administration d'immunoglobulines de substitution.

Cytopénies

Des cas de neutropénie, de neutropénie fébrile et de thrombopénie de grade 3 ou 4, apparus au cours du traitement, ont été observés chez des patients ayant reçu TALVEY. La majorité des cytopénies sont survenues durant les 8 à 10 premières semaines. Les numérations sanguines complètes doivent être contrôlées à l'inclusion et de façon périodique pendant le traitement. 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. TALVEY doit être suspendu si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

TALVEY peut provoquer des réactions cutanées, notamment un rash, un rash maculo-papuleux, un érythème, un rash érythémateux, ainsi que des troubles unguéaux (voir rubrique 4.8). Les réactions cutanées comprenant une progression de rash doivent être surveillées pour une intervention précoce et un traitement par corticoïdes. En cas d'éruption cutanée de grade 3 ou supérieur, ou d'aggravation d'une éruption cutanée de grade 1 ou 2, des corticoïdes oraux doivent également être administrés. Pour les réactions cutanées hors rash, une modification de la dose peut être envisagée (voir Tableau 6). Pour les réactions cutanées et les troubles unguéaux, TALVEY doit être suspendu en fonction de la sévérité, et les recommandations locales en vigueur doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Vaccinations

La réponse immunitaire aux vaccins peut être réduite lors de la prise de TALVEY. La sécurité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant pendant ou après le traitement par TALVEY n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins à virus vivants 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.
Dans le cas d'une grossesse inattendue pendant l'exposition, voir rubrique 4.6.

Femmes en âge de procréer/Contraception

Il convient de vérifier le statut de grossesse des femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par TALVEY. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de TALVEY (voir rubrique 4.6).

Excipients

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le talquetamab entraîne le relargage de cytokines (voir rubrique 5.1), ce qui pourrait inhiber l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP), entraînant potentiellement une augmentation de l'exposition des substrats du CYP. Le risque le plus élevé d'interaction médicamenteuse est attendu entre l'initiation de la période d'escalade de dose du talquetamab et 9 jours après la première dose de traitement, ainsi que pendant et après un SRC (voir rubrique 4.4). Surveiller la toxicité ou les concentrations des médicaments qui sont des substrats du CYP (par ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) lorsque des variations minimes de concentration peuvent entraîner des effets indésirables graves. La dose des médicaments concomitants substrats du CYP (par ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) doit être ajustée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de TALVEY.

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de TALVEY chez la femme enceinte ni de données chez l'animal permettant d'évaluer le risque de TALVEY pendant la grossesse. On sait que les IgG humaines traversent le placenta après le premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, le talquetamab peut potentiellement être transmis de la mère au fœtus en développement. Les effets de TALVEY sur le développement du fœtus sont inconnus. TALVEY n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si TALVEY est pris pendant la grossesse, une réponse immunitaire réduite aux vaccins peut être attendue chez les nouveau-nés. Par conséquent, les vaccinations des nouveau-nés avec des vaccins vivants tels que le vaccin BCG doivent être reportées jusqu'à 4 semaines.

Allaitement

On ne sait pas si le talquetamab est excrété dans le lait maternel. En raison du risque inconnu d'effets indésirables graves de TALVEY chez les nourrissons allaités, les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par TALVEY et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité

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

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

TALVEY 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 TALVEY sont exposés à un risque de diminution du niveau de conscience (voir rubrique 4.4). Il convient de demander aux patients d'éviter de conduire et d'utiliser des machines pendant la période d'escalade de dose et 48 heures après la fin de cette période (voir rubrique 4.2) et en cas de nouvelle apparition de tout symptôme neurologique, jusqu'à résolution des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient le SRC (77 %), la dysgueusie (72 %), l'hypogammaglobulinémie (67 %), les troubles unguéaux (56 %), les douleurs musculosquelettiques (48 %), l'anémie (47 %), les troubles cutanés (43 %), la fatigue (43 %), la perte de poids (40 %), le rash (39 %), la sécheresse buccale (36 %), la neutropénie (35 %) la fièvre (33 %), la xérose (32 %), la thrombopénie (30 %), l'infection des voies aériennes supérieures (29 %) ; la lymphopénie (27 %), la dysphagie (24 %), la diarrhée (25 %), le prurit (23 %), la toux (23 %), des douleurs (22 %), un appétit diminué (22 %) et des céphalées (20 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients comprenaient : SRC (13 %), fièvre (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infection bactérienne (2,4 %), pneumonie (2,4 %), infection virale (2,4 %), neutropénie (2,1 %) et douleurs (2,1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient l'ICANS (1,1 %) et la perte de poids (0,9 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité d'emploi de TALVEY a été évaluée chez 339 patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, y compris des patients traités par TALVEY selon le schéma

posologique recommandé avec ou sans traitement antérieur de redirection des lymphocytes T dans MonumenTAL-1. La durée médiane du traitement était de 7,4 mois (intervalle : 0,0 à 32,9).

Le Tableau 7 résume les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu TALVEY. Les données de sécurité de TALVEY ont également été évaluées dans toute la population traitée (N=501) sans identification d'autre effet indésirable supplémentaire.

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 (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 7 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par TALVEY dans MonumenTAL-1 (N = 339)

Classe de système d'organe Effet indésirable	**Fréquence Catégorie**	**Tout grade (%)**	**Grade 3 ou 4 (%)**
Infections et infestations			
Infection bactérienne[*]	Très fréquent	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Infection fongique[*]	Très fréquent	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19[*#]	Très fréquent	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infection des voies aériennes supérieures[*]	Très fréquent	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis[*#]	Fréquent	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumonie[*]	Fréquent	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Infection virale[*]	Fréquent	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie[*]	Très fréquent	119 (35 %)	103 (30 %)
Anémie[*]	Très fréquent	158 (47 %)	99 (29 %)
Thrombopénie	Très fréquent	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymphopénie	Très fréquent	91 (27 %)	83 (25 %)
Leucopénie	Très fréquent	62 (18 %)	38 (11 %)
Hémorragie[1]	Fréquent	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Neutropénie fébrile	Fréquent	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Affections du système immunitaire			
Syndrome de relargage des cytokines	Très fréquent	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinémie[2]	Très fréquent	227 (67 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Appétit diminué	Très fréquent	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokaliémie	Très fréquent	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypophosphatémie[*]	Très fréquent	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnésémie	Très fréquent	35 (11 %)	0
Affections du système nerveux			
Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité[*]	Très fréquent	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encéphalopathie[3]	Très fréquent	36 (11 %)	0
Céphalée[*]	Très fréquent	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Dysfonction motrice[4]	Très fréquent	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Sensation vertigineuse [*]	Très fréquent	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Neuropathie sensorielle[5]	Très fréquent	34 (10 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux[*]	Très fréquent	78 (23 %)	0
Dyspnée[6#]	Très fréquent	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Douleur buccale[*]	Très fréquent	42 (12 %)	0
Affections gastro-intestinales			
Dysgueusie[‡7]	Très fréquent	245 (72 %)	0
Sécheresse buccale[‡]	Très fréquent	122 (36 %)	0

Dysphagie	Très fréquent	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diarrhée	Très fréquent	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatite[8]	Très fréquent	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Nausées	Très fréquent	64 (19 %)	0
Constipation	Très fréquent	61 (18 %)	0
Douleurs abdominales*	Très fréquent	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Vomissements	Très fréquent	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			
Rash*	Très fréquent	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Trouble de la peau*	Très fréquent	145 (43 %)	0
Xérose[9]	Très fréquent	109 (32 %)	0
Prurit	Très fréquent	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Trouble unguéal*	Très fréquent	191 (56 %)	0
Alopécie	Fréquent	30 (9 %)	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur musculo-squelettique*	Très fréquent	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue*	Très fréquent	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Poids diminué	Très fréquent	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Fièvre*	Très fréquent	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Douleur*	Très fréquent	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Œdème[10]	Très fréquent	59 (17 %)	0
Réaction au site d'injection[11]	Très fréquent	45 (13 %)	0
Frissons	Très fréquent	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Investigations			
Fibrinogène diminué	Très fréquent	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Temps de céphaline activée (TCA) allongé	Très fréquent	49 (15 %)	0
Transaminases augmentées[12]	Très fréquent	48 (14 %)	12 (3,5 %)
INR augmenté	Très fréquent	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	Très fréquent	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Les effets indésirables sont codés à l'aide de MedDRA Version 24.0.

‡ Selon les critères CTCAE v4.03, le grade maximal de toxicité pour la dysgueusie est de 2 et le grade maximal de toxicité pour la sécheresse buccale est de 3.

* Terme groupé

\# Contient une ou plusieurs issue(s) fatale(s)

1 L'hémorragie inclut : l'hémorragie conjonctivale, l'épistaxis, l'hématome, l'hématurie, l'hémorragie gastro-intestinale basse, l'hémorragie périorbitaire, les pétéchies, l'hémorragie rectale, l'hématome sous-dural, et l'hémorragie vaginale.

2 L'hypogammaglobulinémie comprend : hypogammaglobulinémie et/ou patients présentant des taux d'IgG en laboratoire inférieurs à 500 mg/dL après un traitement par le talquetamab.

3 L'encéphalopathie comprend : agitation, amnésie, aphasie, bradyphrénie, état confusionnel, délire, désorientation, encéphalopathie, hallucination, léthargie, atteinte de la mémoire, impatiences, troubles du sommeil et somnolence.

4 La dysfonction motrice comprend : dysgraphie, dysphonie, troubles de la démarche, contractures musculaires, faiblesse musculaire et tremblements.

5 La neuropathie sensorielle comprend : dysesthésie, hypoesthésie, hypoesthésie buccale, névralgie, neuropathie périphérique sensitive, sciatique et névrite vestibulaire.

6 La dyspnée comprend : insuffisance respiratoire aiguë, dyspnée, dyspnée d'effort, insuffisance respiratoire et tachypnée.

7 La dysgueusie comprend : agueusie, dysgueusie, hypogueusie et trouble du goût.

8 La stomatite comprend : chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, gêne buccale, érythème de la muqueuse buccale, douleur buccale, stomatite, langue gonflée, gêne linguale, érythème de la langue, œdème de la langue et ulcération linguale.

9 La xérose inclut la sécheresse oculaire, la sécheresse cutanée et la xérose.

10 L'œdème comprend : rétention liquidienne, gonflement gingival, hypervolémie, tuméfaction articulaire, gonflement des lèvres, œdème, œdèmes périphériques, œdème périorbitaire, gonflement périphérique et tuméfaction.

11 La réaction au site d'injection comprend : gêne au site d'injection, érythème au site d'injection, hémorragie au site d'injection, inflammation au site d'injection, irritation au site d'injection, plaque au site d'injection, prurit au site d'injection, rash au site d'injection et réaction au site d'injection.

12 L'élévation des transaminases comprend : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et transaminases augmentées.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines
Dans l'étude MonumenTAL-1 (N = 339), un SRC a été observé chez 77 % des patients. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, et des événements de grade 3 sont survenus chez 1,5 % des patients. Trente-et-un pour cent (31 %) des patients ont présenté plusieurs événements de SRC. La plupart des événements sont survenus au cours du schéma d'escalade de dose après la dose de 0,01 mg/kg (29 %), la dose de 0,06 mg/kg (44 %), la dose de 0,3 mg/kg (pour les patients ayant reçu une dose toutes les 2 semaines ; 33 %) ou de la dose initiale du traitement (0,4 mg/kg [30 %] ou 0,8 mg/kg [12 %]). Moins de 4 % des événements de SRC sont survenus à partir de la semaine 5 ; tous les événements étaient de grade 1. Le délai médian d'apparition du SRC était de 27 heures à compter de la dernière dose, 91 % des événements sont survenus dans les 48 heures à compter de la dernière dose, et la durée médiane était de 17 heures. Le tocilizumab, les corticoïdes et le tocilizumab en association avec les corticoïdes ont été utilisés pour traiter le SRC dans 39 %, 5 % et 3,5 % des événements de SRC, respectivement. Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, la fièvre (76 %), l'hypotension (15 %), les frissons (12 %), l'hypoxie (7 %), la céphalée (4,7 %), la tachycardie (5 %) et les transaminases augmentées (aspartate aminotransférase [1,5 %] et l'alanine aminotransférase [0,9 %]).

Toxicités neurologiques

Dans l'étude MonumenTAL-1 (N = 339), des événements de toxicité neurologique ont été signalés chez 29% des patients recevant TALVEY. Les événements de toxicité neurologique étaient de grade 1 (17 %), de grade 2 (11 %), de grade 3 (2,3 %) ou de grade 4 (0,3 %). L'événement de toxicité neurologique le plus fréquemment rapporté était la céphalée (9 %).

Des ICANS n'ont été signalés que dans la phase 2 dans MonumenTAL-1. Sur les 265 patients de la phase 2, un ICANS est survenu chez 9,8 % (n = 26) des patients. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, et des événements de grade 3 et 4 sont survenus chez 2,3 % des patients. La manifestation clinique de l'ICANS la plus fréquemment rapportée était l'état confusionnel (3,8 %), la désorientation (1,9 %), la somnolence (1,9 %) et la diminution du niveau de conscience (1,9 %). Soixante-huit pour cent (68 %) des cas étaient concomitants avec un SRC (pendant ou dans les 7 jours suivant la résolution du SRC). Trois pour cent (3 %) des patients ont connu plusieurs événements d'ICANS. De plus, un événement d'ICANS fatal a été rapporté dans MonumenTAL-1. La plupart des patients ont présenté un ICANS pendant la période d'escalade, après la dose de 0,01 mg/kg, la dose de 0,06 mg/kg ou la dose initiale du traitement (0,4 mg/kg et 0,8 mg/kg) (3 % chacun). Le délai médian d'apparition de l'ICANS était de 28 heures après la dernière dose, 68 % des événements ont commencé dans les 48 heures suivant la dernière dose, 32 % des événements sont survenus après 48 heures et la durée médiane de l'ICANS était de 9 heures.

Toxicité orale
Dans MonumenTAL-1 (N = 339) soixante-dix-huit pour cent (78 %) des patients ont présenté des événements de grade 1 ou 2, et 2 % des patients ont présenté des événements de grade 3. Des événements de toxicité orale comprenant une dysgueusie, une bouche sèche, une dysphagie et une stomatite ont été rapportés.

Infections graves
Dans l'étude MonumenTAL-1 (N = 339), des infections de grade 3 ou de grade 4 sont survenues chez 19 % des patients, et des infections fatales sont survenues chez 1,5 % des patients – pneumonie COVID-19, sepsis fongique, infection et choc septique. L'infection de grade 3 ou 4 la plus fréquemment rapportée (≥ 2 %) était la pneumonie. Une neutropénie fébrile a été observée chez 1 % des patients, dont 1,2 % ont présenté une neutropénie fébrile grave. Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie
Des valeurs d'IgG post-inclusion inférieures à 500 mg/dL, compatibles avec une hypogammaglobulinémie ont été rapportées chez 64 % des patients traités par le talquetamab à la dose

hebdomadaire de 0,4 mg/kg, chez 66 % des patients à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines et chez 71 % des patients ayant reçu un traitement antérieur par redirection des lymphocytes T (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanées
Dans l'étude MonumenTAL-1 (N = 339), la majorité des cas d'éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2, et des événements de grade 3 sont survenus chez 3,5 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'éruption cutanée à compter de la première dose de traitement était de 22 jours. La majorité des toxicités cutanées hors rash étaient de grade 1 ou 2, un prurit de grade 3 survenant chez 0,3 % des patients. Des troubles unguéaux sont survenus chez 56 % des patients et étaient de grade 1 ou 2. Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

La dose maximale tolérée de talquetamab n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 1,2 mg/kg une fois toutes les 2 semaines et 1,6 mg/kg tous les mois ont été administrées.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le talquetamab est un anticorps bispécifique de type immunoglobuline G4 proline, alanine, alanine (IgG4 PAA) dirigé contre le GPRC5D et le récepteur CD3 sur les lymphocytes T.

Le talquetamab favorise une cytotoxicité médiée par les lymphocytes T en redirigeant les lymphocytes T exprimant CD3 vers les cellules exprimant GPRC5D. Cela conduit à l'activation des lymphocytes T et induit ainsi une lyse des cellules exprimant GPRC5D, grâce à la sécrétion de perforine et de diverses granzymes stockées dans les vésicules sécrétoires des lymphocytes T cytotoxiques. Sur la base de l'expression de GPRC5D sur les cellules plasmatiques avec une

expression minimale ou nulle détectée sur les lymphocytes B et les précurseurs des lymphocytes B, le talquetamab cible particulièrement les cellules du myélome multiple.

Effets pharmacodynamiques

Au cours du premier mois de traitement par le talquetamab, il a été observé une activation et une redistribution des lymphocytes T et une induction des cytokines sériques.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de TALVEY en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire dans le cadre d'une étude monobras, en ouvert, multicentrique, MonumenTAL-1. L'étude incluait des patients qui avaient déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. L'étude excluait les patients ayant reçu un traitement de redirection des lymphocytes T dans les 3 mois précédents, un SRC antérieur de grade 3 ou supérieur lié à tout traitement de redirection des lymphocytes T, une allogreffe de cellules souches au cours des 6 mois précédents, une autogreffe de cellules souches au cours des 3 mois précédents, un AVC ou des convulsions au cours des 6 derniers mois, une atteinte du SNC ou des signes cliniques d'atteinte méningée du myélome multiple, une leucémie à plasmocytes, des antécédents actifs ou documentés de maladie auto-immune, à l'exception du vitiligo, une dermatite atopique infantile résolue, un syndrome POEMS, une amylose à chaînes légères primitives et une maladie de Basedow antérieure qui était euthyroïdienne d'après les symptômes cliniques et les analyses biologiques.
Les patients ont reçu TALVEY à raison de 0,4 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine, après deux doses de la période d'escalade (0,01 et 0,06 mg/kg) au cours de la première semaine de traitement, ou TALVEY à raison de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée en administration toutes les 2 semaines, après trois doses de la période d'escalade (0,01, 0,06 et 0,3 mg/kg), jusqu'à la progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients ont été hospitalisés pour être surveillés pendant au moins 48 heures après chaque dose de TALVEY pendant la période d'escalade de dose.

Parmi les 143 patients traités par TALVEY 0,4 mg/kg par semaine et qui n'avaient pas été exposés à une thérapie antérieure de redirection des lymphocytes T, l'âge médian était de 67 ans (intervalle de 46 à 86 ans), 55 % étaient des hommes, 90 % étaient blancs et 8 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient reçu une médiane de 5 traitements antérieurs (intervalle de 2 à 13), et 78 % des patients avaient reçu une autogreffe de cellules souches (AGCS) antérieure. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement et 74 % étaient réfractaires à un IP, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38. Sur les 132 patients pour lesquels des données cytogénétiques à l'inclusion étaient disponibles, une cytogénétique à haut risque (présence de t(4:14), t(14:16) et/ou del(17p)) était présente chez 31 % des patients. Vingt-trois pour cent (23 %) des patients présentaient des plasmocytomes extramédullaires.

Parmi les 145 patients traités par TALVEY 0,8 mg/kg en administration toutes les 2 semaines qui n'avaient pas été exposés à un traitement antérieur de redirection des lymphocytes T, l'âge médian était de 67 ans (intervalle : 38 à 84 ans), 57 % étaient des hommes, 86 % étaient blancs et 6 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient reçu une médiane de 5 traitements antérieurs (intervalle de 2 à 17), et 79 % des patients avaient reçu une autogreffe de cellules souches (AGCS) antérieure. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement, et 69 % étaient réfractaires à un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38. Sur les 128 patients pour lesquels des données cytogénétiques à l'inclusion étaient disponibles, une cytogénétique à haut risque (présence de t(4:14), t(14:16) et/ou del(17p)) était présente chez 29 % des patients. Vingt-six pour cent (26 %) des patients présentaient des plasmocytomes extramédullaires.

Les résultats d'efficacité étaient basés sur le taux de réponse globale tel que déterminé par l'évaluation du comité de revue indépendant selon les critères de l'IMWG. La durée médiane du suivi chez les

patients recevant TALVEY 0,4 mg/kg par semaine était de 18,8 mois ; on estime que 51,5 % des répondeurs ont maintenu une réponse pendant au moins 9 mois.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de MMY1001 (MonumenTAL-1) chez les patients recevant TALVEY 0,4 mg/kg une fois par semaine

	0,4 mg/kg une fois par semaine[a] (N = 143)
Taux de réponse globale (TRG = RCs+RC+TBRP+RP)	106 (74,1 %)
IC à 95 % (%)	(66,1, 81,1)
Réponse complète stringente (RCs)	23,8 %
Réponse complète (RC)	9,8 %
Très bonne réponse partielle (TBRP)	25,9 %
Réponse partielle (RP)	14,7 %
Durée de la réponse (DR)	
Nombre de répondeurs	106
DR médiane (IC à 95 %) (mois)	9,5 (6,7, 13,3)
Délai avant la première réponse	
Nombre de répondeurs	106
Médiane (intervalle) (mois)	1,2 (0,2, 10,9)
Taux de MRD négative[a,]	
Taux de MRD négative chez tous les patients traités, n (%)	44 (30,8 %)
IC à 95 % (%)	(23,3, 39,0)
Taux de MRD[b] négative chez les patients ayant obtenu une RC ou une RCS	
Nombre de patients avec RC ou mieux	N = 48
Taux de MRD négative, n (%)	26 (54,2 %)
IC à 95 % (%)	(39,2, 68,6)

IC = intervalle de confiance ; MRD = maladie résiduelle minimale (minimal residual disease).

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

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

La durée médiane du suivi chez les patients recevant TALVEY 0,8 mg/kg toutes les deux semaines était de 12,7 mois ; on estime que 76,3 % des répondeurs ont maintenu une réponse pendant au moins 9 mois.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de MMY1001 (MonumenTAL-1) chez les patients recevant TALVEY 0,8 mg/kg en administration toutes les 2 semaines

	0,8 mg/kg en administration toutes les 2 semaines[a] (N = 145)
Taux de réponse globale (TRG = RCs+RC+TBRP+RP)	104 (71,7 %)
IC à 95 % (%)	(63,7, 78,9)
Réponse complète stringente (RCs)	29,7 %
Réponse complète (RC)	9,0 %
Très bonne réponse partielle (TBRP)	22,1 %
Réponse partielle (RP)	11,0 %
Durée de la réponse (DR)	
Nombre de répondeurs	104
DR médiane (IC à 95 %) (mois)	NE (13,0, NE)
Délai avant la première réponse	
Nombre de répondeurs	104
Médiane (intervalle) (mois)	1,3 (0,2, 9,2)
Taux de MRD négative[a]	
Taux de MRD négative chez tous les patients traités, n (%)	43 (29,7 %)
IC à 95 % (%)	(22,4, 37,8)
Taux de MRD[b] négative chez les patients ayant obtenu une RC ou une RCS	
Nombre de patients avec RC ou mieux	N = 56
Taux de MRD négative, n (%)	24 (42,9 %)

IC à 95 % (%)	(29,7, 56,8)

IC = intervalle de confiance ; MRD = maladie résiduelle minimale (minimal residual disease); NE = non estimable.

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

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

Les résultats de TRG étaient cohérents entre les sous-groupes pré-spécifiés, y compris le nombre de lignes de traitement antérieures, le caractère réfractaire au traitement antérieur et le risque cytogénétique à l'inclusion.

Immunogénicité

Dans l'étude MonumenTAL-1, 328 patients traités par le talquetamab en monothérapie par voie sous-cutanée à la dose de 0,4 mg/kg une fois par semaine ou de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines, avec ou sans traitement antérieur de redirection des lymphocytes T, ont été évalués pour la recherche d'anticorps contre le talquetamab. Après un traitement de 0,4 mg/kg une fois par semaine ou de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines, 106 des 328 patients (32,3 %) ont développé des anticorps anti-talquetamab.
Le nombre limité de patients testés positifs aux anticorps anti-talquetamab (ADA : anticorps anti-médicament) ainsi que le manque d'information sur le pouvoir neutralisant des anticorps ADA empêche de tirer une conclusion quant à l'effet neutralisant des anticorps ADA sur les paramètres cliniques.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TALVEY dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

0,4 mg/kg une fois par semaine

Le talquetamab a présenté une pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose après une administration sous-cutanée d'une dose allant de 0,005 à 0,8 mg/kg par semaine (0,0125 à 2 fois la dose hebdomadaire recommandée de 0,4 mg/kg). Le rapport d'accumulation moyen entre la 1ère et la 7ème dose hebdomadaire de talquetamab 0,4 mg/kg était de 3,9 et 4,5 fois pour la C_{max} et l'ASC_{tau}, respectivement.

Les paramètres pharmacocinétiques du talquetamab après la 1ère et la 7ème dose hebdomadaire recommandée de 0,4 mg/kg sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques du talquetamab après l'administration de la première et de la septième dose hebdomadaire recommandée (0,4 mg/kg) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire dans MonumenTAL-1

Paramètres pharmacocinétiques	1ère dose de 0,4 mg/kg	7ème dose de 0,4 mg/kg
T_{max} (jours)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
C_{max} (ng/mL)	1 568 ± 1 185 (n = 21)	3 799 ± 2 411 (n = 13)
C_{min} (ng/mL)	178 ± 124 (n = 19)	2 548 ± 1 308 (n = 13)

ASC_{tau} (ng·h/mL)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ; C_{max} = concentration sérique maximale observée de talquetamab ; C_{min} = concentration sérique de talquetamab observée avant la dose suivante ; ASC_{tau} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur l'intervalle posologique hebdomadaire. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type, sauf pour le T_{max} qui est présenté sous forme de médiane (minimum- maximum).

Dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines

Le talquetamab a présenté une pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose après une administration sous-cutanée à une dose allant de 0,8 mg/kg à 1,2 mg/kg toutes les deux semaines (1,0 à 1,5 fois la dose recommandée de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines). Le rapport d'accumulation moyen entre la 1ère et la 5ème dose de talquetamab 0,8 mg/kg toutes les deux semaines était de 2,3 et 2,2 fois pour la C_{max} et l'ASC_{tau}, respectivement.

Les paramètres pharmacocinétiques du talquetamab après la 1ère et la 5ème dose d'entretien recommandée de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques du talquetamab après administration de la première et de la cinquième dose recommandée en administration toutes les 2 semaines (0,8 mg/kg) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire dans MonumenTAL-1

Paramètres pharmacocinétiques	1ère dose de 0,8 mg/kg	5ème dose de 0,8 mg/kg
T_{max} (jours)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C_{max} (ng/mL)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C_{min} (ng/mL)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
ASC_{tau} (ng·h/mL)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ; C_{max} = concentration sérique maximale observée de talquetamab ; C_{min} = concentration sérique de talquetamab observée avant la dose suivante ; ASC_{tau} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur l'intervalle posologique toutes les deux semaines. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type, sauf pour le T_{max} qui est présenté sous forme de médiane (minimum-maximum).

Absorption

Sur la base du modèle pharmacocinétique de population, la valeur typique de la biodisponibilité du talquetamab était de 62 % lors d'une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse.

Avec un schéma posologique hebdomadaire de 0,4 mg/kg, le T_{max} médian (intervalle) du talquetamab après la 1ère et la 7ème dose de traitement était de 3 jours (1 à 8) et de 2 jours (1 à 6), respectivement.

Avec un schéma posologique de 0,8 mg/kg en administration toutes les 2 semaines, le T_{max} médian (intervalle) du talquetamab après la 1ère et la 5ème dose de traitement était de 3 jours (2 à 14) et de 3 jours (1 à 8), respectivement.

Distribution

D'après le modèle pharmacocinétique de population, la valeur typique du volume de distribution était de 4,3 L (CV [coefficient de variation] de 22 %) pour le compartiment central et de 5,8 L (CV de 83 %) pour le compartiment périphérique.

Élimination

Le talquetamab présentait à la fois une clairance linéaire indépendante du temps et dépendante du temps. D'après le modèle pharmacocinétique de population et les paramètres post-hoc des participants recevant des doses SC (n = 392), la clairance totale médiane est de 1,64 L/jour au moment du

traitement initial et de 0,80 L/jour à l'état d'équilibre. La clairance en fonction du temps représentait 48,8 % de la clairance totale au moment du traitement initial, puis diminuait de façon exponentielle jusqu'à < 5 % autour de la semaine 16. Le profil de concentration en fonction du temps à la semaine 16 atteindrait 90 % de la concentration à l'état d'équilibre pour les deux schémas de 0,4 mg/kg une fois par semaine et de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines. La demi-vie médiane en phase terminale était de 7,56 jours lors du traitement initial et de 12,2 jours à l'état d'équilibre.

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique comprend 86 % de caucasiens (n = 424), 9 % de afro-américains (n = 43), 2,2 % d'asiatiques (n = 11) et 2,8 % d'autres (n = 14). D'après l'analyse PK de la population, l'origine ethnique, le sexe et le poids corporel (intervalle : 40 à 143 kg) n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du talquetamab.

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'âge (33 à 86 ans) n'a pas influencé la pharmacocinétique du talquetamab. Seules des données limitées pour les patients âgés de ≥ 85 ans étaient disponibles (voir Tableau 12).

Tableau 12 : Proportion de patients âgés dans les études pharmacocinétiques (PK) réalisées sur le talquetamab

	Âge de 65 à 74 ans (nombre de patients âgés/nombre total)	**Âge de 75 à 84 ans (nombre de patients âgés/nombre total)**	**Âge de 85 ans et plus (nombre de patients âgés/nombre total)**
Études PK	181/492	73/492	1/492

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle du talquetamab n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'insuffisance rénale légère (60 mL/min ≤ débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé < 90 mL/min) ou modérée (30 mL/min ≤ DFG estimé < 60 mL/min) n'a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique du talquetamab. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle du talquetamab n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
En utilisant la classification du NCI, 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) n'avait pas d'influence significative sur la pharmacocinétique du talquetamab. Des données limitées (n = 2) sont disponibles pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée tandis qu'aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

La molécule a été bien tolérée dans les études de toxicité générale chez les singes cynomolgus, mais les résultats de ces études menées chez des singes normaux en bonne santé ont une transposabilité limitée aux patients atteints de myélome multiple.

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Toxicologie sur la reproduction et la fertilité

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets du talquetamab sur la reproduction et le développement fœtal. Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du talquetamab sur la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

EDTA sel disodique dihydraté
Acide acétique glacial
Polysorbate 20
Acétate de sodium trihydraté
Saccharose
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Seringue préparée

La stabilité physico-chimique de la seringue préparée a été démontrée jusqu'à 24 heures entre 2 et 8°C, suivi d'une durée maximale de 24 heures à une température de 15°C à 30°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la préparation a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Jeter s'il est conservé plus de 24 heures au réfrigérateur ou plus de 24 heures à température ambiante.

La seringue préparée doit être conservée à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

TALVEY 2mg/mL solution injectable
1,5 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 vert clair contenant 3 mg de talquetamab.

Conditionnement de 1 flacon.

TALVEY 40mg/mL solution injectable
1 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 violette contenant 40 mg de talquetamab.

Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons de TALVEY sont fournis sous forme de solution injectable prête à l'emploi ne nécessitant pas de dilution avant administration.

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

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

Préparation de TALVEY

- Se référer aux tableaux de référence suivants pour la préparation de TALVEY
  - Utiliser le Tableau 13 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,01 mg/kg en utilisant le flacon de TALVEY 2 mg/mL.

Tableau 13 : Dose de 0,01 mg/kg : volumes d'injection en utilisant le flacon de TALVEY 2 mg/mL

	Poids corporel (kg)	Dose totale[a] (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,5 mL)
Dose de 0,01 mg/kg	35 à 39	0,38	0,19	1
	40 à 45	0,42	0,21	1
	46 à 55	0,5	0,25	1
	56 à 65	0,6	0,3	1
	66 à 75	0,7	0,35	1
	76 à 85	0,8	0,4	1
	86 à 95	0,9	0,45	1
	96 à 105	1,0	0,5	1
	106 à 115	1,1	0,55	1
	116 à 125	1,2	0,6	1
	126 à 135	1,3	0,65	1
	136 à 145	1,4	0,7	1
	146 à 155	1,5	0,75	1
	156 à 160	1,6	0,8	1

[a] La dose totale (en mg) est calculée en fonction du volume d'injection arrondi (en mL)

  - Utiliser le Tableau 14 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,06 mg/kg en utilisant le flacon de TALVEY 2 mg/mL.

Tableau 14 : Dose de 0,06 mg/kg : volumes d'injection en utilisant le flacon de TALVEY 2 mg/mL

	Poids corporel (kg)	Dose totale[a] (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,5 mL)
Dose de 0,06 mg/kg	35 à 39	2,2	1,1	1
	40 à 45	2,6	1,3	1
	46 à 55	3	1,5	1
	56 à 65	3,6	1,8	2
	66 à 75	4,2	2.1	2
	76 à 85	4,8	2,4	2
	86 à 95	5,4	2,7	2
	96 à 105	6	3	2
	106 à 115	6,6	3,3	3
	116 à 125	7,2	3,6	3
	126 à 135	7,8	3,9	3
	136 à 145	8,4	4,2	3
	146 à 155	9	4,5	3
	156 à 160	9,6	4,8	4

[a] La dose totale (en mg) est calculée en fonction du volume d'injection arrondi (en mL)

- Utiliser le Tableau 15 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,4 mg/kg en utilisant le flacon de TALVEY 40 mg/mL.

Tableau 15 : Dose de 0,4 mg/kg : volumes d'injection en utilisant le flacon de TALVEY 40 mg/mL

	Poids corporel (kg)	Dose totale[a] (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,0 mL)
Dose de 0,4 mg/kg	35 à 39	14,8	0.37	1
	40 à 45	16	0,4	1
	46 à 55	20	0,5	1
	56 à 65	24	0,6	1
	66 à 75	28	0,7	1
	76 à 85	32	0,8	1
	86 à 95	36	0,9	1
	96 à 105	40	1	1
	106 à 115	44	1,1	2
	116 à 125	48	1,2	2
	126 à 135	52	1,3	2
	136 à 145	56	1,4	2
	146 à 155	60	1,5	2
	156 à 160	64	1,6	2

[a] La dose totale (en mg) est calculée en fonction du volume d'injection arrondi (en mL)

- Utiliser le Tableau 16 pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de flacons nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,8 mg/kg en utilisant le flacon de TALVEY 40 mg/mL.

Tableau 16 : Dose de 0,8 mg/kg : volumes d'injection en utilisant le flacon de TALVEY 40 mg/mL

	Poids corporel (kg)	Dose totale[a] (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de flacons (1 flacon = 1,0 mL)
Dose de 0,8 mg/kg	35 à 39	29,6	0,74	1
	40 à 45	34	0,85	1
	46 à 55	40	1	1
	56 à 65	48	1,2	2
	66 à 75	56	1,4	2
	76 à 85	64	1,6	2
	86 à 95	72	1,8	2
	96 à 105	80	2	2
	106 à 115	88	2,2	3
	116 à 125	96	2,4	3
	126 à 135	104	2,6	3
	136 à 145	112	2,8	3
	146 à 155	120	3	3
	156 à 160	128	3,2	4

[a] La dose totale (en mg) est calculée en fonction du volume d'injection arrondi (en mL)

- Vérifier que la solution injectable de TALVEY est incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution est décolorée, trouble, ou si des particules étrangères sont présentes.
- Sortir le flacon adéquat de TALVEY du réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et le laisser s'équilibrer à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer le flacon de TALVEY d'une autre manière.
- Une fois équilibré, agiter doucement le flacon pendant environ 10 secondes pour le mélanger. Ne pas secouer.
- Prélever le volume d'injection requis de TALVEY du ou des flacon(s) dans une seringue de taille appropriée à l'aide d'une aiguille de transfert.
  - Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 2,0 mL. Répartir les doses nécessitant plus de 2,0 mL de manière égale dans plusieurs seringues.
- TALVEY est compatible avec les aiguilles d'injection en acier inoxydable et les seringues en polypropylène ou en polycarbonate.
- Remplacer l'aiguille de transfert par une aiguille de taille appropriée pour l'injection.
- Si la seringue préparée est conservée au réfrigérateur, laisser la solution revenir à la température ambiante avant de l'administrer.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/23/1748/001 (2 mg/ml)
EU/1/23/1748/002 (40 mg/ml)

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

Date de première autorisation : 21 août 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/03/2024

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