

ANNEXE I

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

Tepkinly 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 0,8 mL contient 4 mg d'epcoritamab à une concentration de 5 mg/mL.

Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement de la quantité indiquée.

L'epcoritamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), dirigé contre les antigènes CD3 et CD20, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de Tepkinly contient 21,9 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer injectable (solution à diluer stérile)

Solution incolore à légèrement jaune, à un pH de 5,5 et une osmolalité d'environ 211 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tepkinly en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tepkinly doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de SRC doit être disponible avant l'administration d'epcoritamab lors du Cycle 1. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'utilisation de la dose précédente de tocilizumab doit être possible.

Posologie

Prémédication et schéma posologique recommandés

Tepkinly doit être administré en cycles de 28 jours conformément au schéma posologique suivant mentionné dans le Tableau 1.

Tableau 1 Schéma posologique

Schéma posologique	Cycle de traitement	Jours	Dose d'epcoritamab (mg) ^a
Hebdomadaire	Cycle 1	1	0,16 mg (dose 1 de l'escalade de dose)
		8	0,8 mg (dose 2 de l'escalade de dose)
		15	48 mg (première dose complète)
		22	48 mg
Hebdomadaire	Cycles 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Toutes les deux semaines	Cycles 4 - 9	1, 15	48 mg
Toutes les quatre semaines	Cycles 10 +	1	48 mg
^a 0,16 mg est une dose d'amorçage, 0,8 mg est une dose intermédiaire et 48 mg est une dose complète.			

Tepkinly doit être administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les détails sur la prémédication recommandée pour le syndrome de relargage de cytokines (SRC) sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Prémédication d'epcoritamab

Cycle	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1	Tous les patients	Prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou dexaméthasone (15 mg par voie orale ou intraveineuse) ou équivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 120 minutes avant chaque administration hebdomadaire d'epcoritamab Et pendant trois jours consécutifs après chaque administration hebdomadaire d'epcoritamab au Cycle 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphénhydramine (50 mg par voie orale ou intraveineuse) ou équivalent Paracétamol (650 à 1 000 mg par voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 120 minutes avant chaque administration hebdomadaire d'epcoritamab
Cycle 2 et suivants	Patients ayant présenté un SRC de grade 2 ou 3 ^a avec la dose précédente	Prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou dexaméthasone (15 mg par voie orale ou intraveineuse) ou équivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 120 minutes avant l'administration suivante d'epcoritamab après un événement de SRC de grade 2 ou 3^a Et pendant trois jours consécutifs après l'administration suivante d'epcoritamab, jusqu'à ce que l'epcoritamab soit

Cycle	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
			administré sans survenue d'un SRC de grade 2 ou plus
^a Les patients arrêteront définitivement l'epcoritamab après un événement de SRC de grade 4.			

Une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) et contre les infections à herpèsvirus est fortement recommandée, surtout en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes.

Tepkinly doit être administré à des patients bien hydratés. Il est recommandé d'hydrater les patients présentant un risque accru de syndrome de lyse tumorale clinique (SLTC) et de leur administrer un traitement prophylactique à base d'un agent hypo-uricémiant.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'un SRC et/ou d'un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) après l'administration d'epcoritamab. Les patients doivent être hospitalisés pendant 24 heures après l'administration de la dose de 48 mg du Cycle 1 Jour 15 afin de surveiller l'apparition de signes et symptômes de SRC et/ou ICANS. Les patients doivent être avertis des signes et symptômes associés au SRC et à l'ICANS et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes à tout moment (voir rubrique 4.4).

Modifications posologiques et prise en charge des effets indésirables

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Les patients traités par epcoritamab peuvent présenter un SRC.

Rechercher et traiter les autres causes éventuelles de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. En cas de suspicion d'un SRC, prendre en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 3. Les patients qui présentent un SRC doivent être surveillés plus fréquemment au cours de l'administration suivante d'epcoritamab.

Tableau 3 Définition des grades de SRC et prise en charge recommandée

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
Grade 1 <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) 	Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse La dexaméthasone ^b peut être initiée En cas d'âge avancé, de charge tumorale élevée, de cellules tumorales circulantes, de fièvre réfractaire aux antipyrétiques <ul style="list-style-type: none"> un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, doit être envisagé Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4	Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement de SRC
Grade 2 <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) et	Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse La dexaméthasone ^b doit être envisagée	Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement de SRC

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie^e à bas débit par canule nasale ou insufflateur 	<p>Un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, est recommandé</p> <p>Si le SRC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'autres immunosuppresseurs^g et de la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour par voie intraveineuse doivent être administrés jusqu'à l'amélioration clinique <p>Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4</p>	
<p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie^f à haut débit par canule nasale, masque facial, masque sans réinspiration ou masque Venturi 	<p>Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse</p> <p>La dexaméthasone^c doit être administrée</p> <p>Un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, est recommandé</p> <p>Si le SRC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'autres immunosuppresseurs^g et de la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour par voie intraveineuse doivent être administrés jusqu'à l'amélioration clinique <p>Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4</p>	<p>Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement de SRC</p> <p>En cas de SRC de Grade 3 qui dure plus de 72 heures, l'epcoritamab doit être interrompu.</p> <p>En cas de plus de 2 événements distincts de SRC de Grade 3, même si chaque événement s'est résolu en Grade 2 dans les 72 heures, l'epcoritamab doit être interrompu.</p>
<p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant ≥ 2 vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie nécessitant une ventilation en pression positive (ex : CPAP, 	<p>Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse</p> <p>La dexaméthasone^c doit être administrée</p> <p>Un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, est recommandé</p> <p>Si le SRC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'autres immunosuppresseurs^g et de la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour par voie intraveineuse doivent être 	<p>Arrêter définitivement l'epcoritamab</p>

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
BiPAP, intubation et ventilation artificielle)	administrés jusqu'à l'amélioration clinique Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4	
^a Grades du SRC déterminés selon les critères de consensus de l'ASTCT ^b La dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 à 20 mg par jour (ou équivalent) ^c La dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ^d Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg par dose). Répéter l'administration de tocilizumab après au moins 8 heures si nécessaire. Maximum de 2 doses par période de 24 heures ^e Une oxygénothérapie à bas débit fournit < 6 L d'oxygène/minute ^f Une oxygénothérapie à haut débit fournit ≥ 6 L d'oxygène/minute ^g Riegler L <i>et al</i> (2019)		

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

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'un ICANS. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être exclues. En cas de suspicion d'un ICANS, prendre en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 4.

Tableau 4 Recommandations de prise en charge selon le grade d'ICANS

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
Grade 1^b Score ICE ^c 7-9 ^b ou, diminution du niveau de conscience ^b : s'éveille spontanément	Traitement par dexaméthasone ^d Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS Pas de SRC concomitant : <ul style="list-style-type: none"> • traitement anti-cytokinique non recommandé Pour un ICANS avec un SRC concomitant : <ul style="list-style-type: none"> • traitement par dexaméthasone^d • choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement
Grade 2^b Score ICE ^c 3-6 ou, diminution du niveau de conscience ^b : s'éveille à la voix	Traitement par dexaméthasone ^f Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS Pas de SRC concomitant : <ul style="list-style-type: none"> • traitement anti-cytokinique non recommandé Pour un ICANS avec un SRC concomitant : <ul style="list-style-type: none"> • traitement par dexaméthasone^d 	Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
	<ul style="list-style-type: none"> choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	
<p>Grade 3^b Score ICE^c 0-2 ou, diminution du niveau de conscience^b : s'éveille seulement au stimulus tactile, ou</p> <p>convulsions^b, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, qui disparaît rapidement, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> des crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, ou augmentation de la pression intracrânienne : œdème focal/local^b sur neuro-imagerie^c 	<p>Traitement par dexaméthasone^g</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS</p> <p>Pas de SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> traitement anti-cytokinique non recommandé <p>Pour un ICANS avec un SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> traitement par dexaméthasone <ul style="list-style-type: none"> En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	<p>Arrêter définitivement l'epcoritamab</p>
<p>Grade 4^b Score ICE^{c, b} 0 ou, diminution du niveau de conscience^b soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour se réveiller, ou stupeur ou coma, ou <p>convulsions^b, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsions prolongées mettant en jeu le pronostic vital (> 5 minutes), ou convulsions cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre-temps, ou <p>troubles moteurs^b :</p> <ul style="list-style-type: none"> faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou 	<p>Traitement par dexaméthasone^g</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS</p> <p>Pas de SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> traitement anti-cytokinique non recommandé <p>Pour un ICANS avec un SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> traitement par dexaméthasone <ul style="list-style-type: none"> En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	<p>Arrêter définitivement l'epcoritamab</p>

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral ^b , avec des signes/symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou • posture de décérébration ou de décortication, ou <ul style="list-style-type: none"> • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de cushing 		
<p>^aGrades ICANS déterminés selon les critères de consensus de l'ASTCT pour l'ICANS</p> <p>^bLe grade ICANS est déterminé par l'événement le plus grave (score ICE, niveau de conscience, convulsions, troubles moteurs, PIC élevée/œdème cérébral) non attribuable à une autre cause</p> <p>^cSi le patient est éveillé et capable d'effectuer l'évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICE), évaluer : orientation (année, mois, ville, hôpital = 4 points) ; dénomination (nommer 3 objets, ex : montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; suivre des ordres (ex : « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; écriture (capacité à écrire une phrase standard = 1 point) ; et attention (compter à rebours à partir de 100 par dix = 1 point). Si le patient n'est pas éveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.</p> <p>^dLa dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures</p> <p>^eRiegler <i>et al</i> (2019)</p> <p>^fDexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures</p> <p>^gDexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures</p>		

Tableau 5 Modifications de la dose recommandée en cas d'autres effets indésirables

Effet indésirable ¹	Sévérité ¹	Action
Infections (voir rubrique 4.4)	Grades 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration d'epcoritamab chez les patients atteints d'une infection active, jusqu'à ce que l'infection soit résolue • En cas de Grade 4, envisager l'arrêt définitif de Tepkinly
Neutropénie ou neutropénie fébrile (voir rubrique 4.8)	Numération absolue des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration d'epcoritamab jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit supérieure ou égale à $0,5 \times 10^9/L$
Thrombopénie (voir rubrique 4.8)	Nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration d'epcoritamab jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit supérieur ou égal à $50 \times 10^9/L$
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou plus	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration d'epcoritamab jusqu'à ce que la toxicité revienne au Grade 1 ou à l'état initial
¹ Selon les critères National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Omission ou retard de dose

Un cycle de réamorçage (identique au Cycle 1, avec une prophylaxie standard du SRC) est nécessaire :

- si plus de 8 jours se sont écoulés entre la dose d'amorçage (0,16 mg) et la dose intermédiaire (0,8 mg), ou
- si plus de 14 jours se sont écoulés entre la dose intermédiaire (0,8 mg) et la première dose complète (48 mg), ou
- si plus de 6 semaines se sont écoulées entre deux doses complètes (48 mg)

Après le cycle de réamorçage, le patient doit reprendre le traitement par le Jour 1 du cycle de traitement suivant prévu (cycle suivant celui au cours duquel la dose a été retardée).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Des ajustements de la posologie ne sont pas considérés comme nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'epcoritamab n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou terminale.

Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Des ajustements de la posologie ne sont pas considérés comme nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'epcoritamab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT) et les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (définie par une bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT). Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés ≥ 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tepkinly chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Tepkinly est destiné à une utilisation sous-cutanée. Ce médicament doit être administré par injection sous-cutanée uniquement, de préférence dans la partie inférieure de l'abdomen ou dans la cuisse. Il est recommandé d'alterner le site d'injection du côté gauche au côté droit ou inversement, notamment pendant le schéma d'administration hebdomadaire (c'est-à-dire pendant les Cycles 1 à 3).

Pour les instructions concernant la dilution 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 de cytokines (SRC)

Un SRC, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être d'issue fatale, est survenu chez des patients recevant l'epcoritamab. Les signes et symptômes de SRC les plus fréquents incluent de la fièvre, une hypotension et une hypoxie. Les autres signes et symptômes de SRC survenus chez plus de deux patients incluent des frissons, une tachycardie, des céphalées et une dyspnée.

La plupart des événements de SRC sont survenus au cours du Cycle 1 et ils ont été associés à l'administration de la première dose complète d'epcoritamab. Administrer des corticoïdes en prophylaxie afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes éventuels d'un SRC après l'administration d'epcoritamab. Les patients doivent être hospitalisés pendant 24 heures après l'administration de la dose de 48 mg du Cycle 1 Jour 15 afin de surveiller l'apparition de signes et symptômes de SRC. Dès les premiers signes ou symptômes de SRC, un traitement par soins de support incluant du tocilizumab et/ou des corticoïdes doit être instauré, selon le cas (voir rubrique 4.2, Tableau 3). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes associés au SRC et du fait qu'ils doivent contacter leur professionnel de santé et consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes à tout moment. La prise en charge du SRC peut nécessiter le report temporaire ou l'arrêt du traitement par l'epcoritamab en fonction de la sévérité du SRC (voir rubrique 4.2).

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

Un ICANS, incluant un événement d'issue fatale, est survenu chez des patients recevant l'epcoritamab. L'ICANS peut se manifester sous forme d'aphasie, d'altération du niveau de conscience, d'altération des facultés cognitives, de faiblesse motrice, de convulsions et d'œdème cérébral.

La majorité des cas d'ICANS se sont produits au cours du Cycle 1 du traitement par l'epcoritamab, bien que certains cas soient survenus de façon retardée.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'un ICANS après l'administration d'epcoritamab. Les patients doivent être hospitalisés pendant 24 heures après l'administration de la dose de 48 mg du Cycle 1 Jour 15 afin de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'ICANS. Dès les premiers signes ou symptômes d'ICANS, un traitement par corticoïdes et médicaments anticonvulsivants non sédatifs doit être instauré, selon le cas (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes de l'ICANS et du fait que l'apparition des événements peut être retardée. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter leur professionnel de santé et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes à tout moment. Le traitement par l'epcoritamab doit être reporté ou arrêté conformément aux recommandations (voir rubrique 4.2).

Infections graves

Le traitement par l'epcoritamab peut être associé à un risque accru d'infections. Des infections graves ou d'issue fatale ont été observées chez des patients traités par l'epcoritamab dans les études cliniques (voir rubrique 4.8).

L'administration d'epcoritamab doit être évitée chez les patients présentant des infections systémiques actives cliniquement significatives.

Le cas échéant, une prophylaxie antimicrobienne doit être administrée avant et pendant le traitement par l'epcoritamab (voir rubrique 4.2). L'apparition de signes et symptômes d'infection, avant et après l'administration d'epcoritamab, doit être surveillée, et les patients doivent être traités de manière appropriée. En cas de neutropénie fébrile, les patients doivent faire l'objet d'un bilan infectieux et être traités par des antibiotiques, des solutés de remplissage et d'autres soins de support, conformément aux recommandations locales.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de SLT ont été rapportés chez des patients recevant l'epcoritamab (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'hydrater les patients présentant un risque accru de SLT et de leur administrer un traitement prophylactique à base d'un agent hypo-uricémiant. Les patients doivent être surveillés afin que des signes et symptômes de SLT puissent être détectés, en particulier les patients présentant une charge tumorale élevée ou des tumeurs à prolifération rapide et les patients présentant une fonction rénale réduite. Les paramètres de la biochimie sanguine doivent être contrôlés et les anomalies traitées rapidement.

Poussée tumorale

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez des patients traités par l'epcoritamab (voir rubrique 4.8). Les manifestations peuvent inclure des douleurs et des gonflements localisés. Compte tenu du mécanisme d'action d'epcoritamab, la poussée tumorale est probablement due à l'afflux de lymphocytes T vers les sites tumoraux après l'administration d'epcoritamab.

Il n'a pas été identifié de facteurs de risque spécifiques de la poussée tumorale. Cependant, il existe un risque accru de lésions et de morbidité en raison d'un effet de masse lié à la poussée tumorale chez les patients présentant des tumeurs volumineuses situées à proximité étroite des voies respiratoires et/ou d'un organe vital. Les patients traités par l'epcoritamab doivent être surveillés afin que les poussées tumorales au niveau des sites anatomiques critiques soient détectées et évaluées.

LDGCB n'exprimant pas le CD20

Les données disponibles concernant les patients atteints de LDGCB CD20-négatif traités par Tepkinly sont limitées, et il est possible que les patients atteints de LDGCB CD20-négatif puissent présenter un bénéfice moindre par rapport aux patients atteints de LDGCB CD20-positif. Les risques et bénéfices potentiels associés au traitement par Tepkinly des patients atteints d'un LDGCB CD20-négatif doivent être pris en compte.

Carte patient

Le médecin doit informer le patient du risque de SRC et d'ICANS et de tout signe et symptôme de SRC et d'ICANS. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et symptômes de SRC et/ou d'ICANS. Les patients doivent recevoir une carte patient et être tenus de la garder sur eux en permanence. Cette carte décrit les symptômes du SRC et de l'ICANS qui, s'ils sont ressentis, doivent inciter le patient à consulter immédiatement un médecin.

Vaccination

Les vaccins vivants et/ou vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'epcoritamab. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant reçu des vaccins vivants.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient 21,9 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 27,33 mg/mL.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'élévation transitoire de certaines cytokines pro-inflammatoires induite par l'epcoritamab peut supprimer les activités enzymatiques du CYP450. Lors de l'instauration d'un traitement par l'epcoritamab chez des patients traités par des substrats du CYP450 à marge thérapeutique étroite, une surveillance thérapeutique doit être envisagée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'epcoritamab et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose. Vérifier l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant d'initier le traitement par l'epcoritamab.

Grossesse

Sur la base de son mécanisme d'action, l'epcoritamab peut avoir des effets délétères chez le fœtus, y compris une lymphopénie à cellules B et des altérations des réponses immunitaires normales, en cas d'administration à des femmes enceintes. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'epcoritamab chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec l'epcoritamab. Les anticorps IgG1, tels que l'epcoritamab, peuvent traverser la barrière placentaire, et ainsi induire une exposition fœtale. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

L'epcoritamab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'epcoritamab est excrété dans le lait maternel et son effet sur la production de lait n'est pas connu. On sait que les IgG sont excrétées dans le lait maternel ; une exposition du nouveau-né à l'epcoritamab pourrait donc se produire *via* le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'epcoritamab et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée avec l'epcoritamab (voir rubrique 5.3). L'effet de l'epcoritamab sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

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

L'epcoritamab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison du risque d'ICANS, il faut conseiller aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent, circulent à vélo ou utilisent des machines lourdes ou potentiellement dangereuses (ou d'éviter ces activités s'ils sont symptomatiques).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de l'epcoritamab a été évaluée dans le cadre d'une étude mono-bras, non randomisée, conduite chez 167 patients atteints de LGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, incluant tous les patients destinés à recevoir la dose de 48 mg et ayant reçu au moins une dose d'epcoritamab.

La durée médiane d'exposition à l'epcoritamab a été de 3,7 mois (intervalle : 0 à 25 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été le SRC, la fatigue, la neutropénie, les réactions au site d'injection, les douleurs musculosquelettiques, les douleurs abdominales, la fièvre, les nausées et la diarrhée.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 52 % des patients. L'effet indésirable grave le plus fréquent (≥ 10 %) a été le syndrome de relargage de cytokines (31 %). Sept patients (4,2 %) ont présenté un effet indésirable d'issue fatale (pneumonie chez 3 patients [1,8 %], infection virale chez 3 patients [1,8 %] et ICANS chez 1 patient [0,6 %]).

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 6,6 % des patients. Un arrêt de l'epcoritamab a été nécessaire en raison d'une pneumonie chez 6 patients (3,6 %), d'une infection virale chez 3 patients (1,8 %) et d'un SRC, d'un ICANS ou d'une fatigue chez 1 patient dans chaque cas (0,6 %).

Des reports de dose en raison d'effets indésirables ont été nécessaires chez 32 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné des reports de dose (≥ 3 %) ont été les infections virales (9,6 %), le SRC (7,2 %), la neutropénie (4,8 %), la fièvre (3,0 %) et la thrombopénie (3,0 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques portant sur l'epcoritamab (Tableau 6) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 6 Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LGCB, en rechute ou réfractaire, traités par l'epcoritamab dans l'étude GCT3013-01

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou effet indésirable	Tous grades	Grade 3-4
Infections et infestations		
Infection virale ^a	Très fréquent	Fréquent
Pneumonie ^b	Très fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	Fréquent	Fréquent
Infections fongiques ^d	Fréquent	
Sepsis ^e	Fréquent	Fréquent
Cellulite	Fréquent	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
Poussée tumorale	Fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie ^f	Très fréquent	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou effet indésirable	Tous grades	Grade 3-4
Anémie ^g	Très fréquent	Très fréquent
Thrombopénie ^h	Très fréquent	Fréquent
Lymphopénie ⁱ	Fréquent	Fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Syndrome de relargage de cytokines ^j	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Peu fréquent
Hypophosphatémie	Fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Peu fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	
Syndrome de lyse tumorale ^k	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité ^j	Fréquent	
Affections cardiaques		
Arythmies cardiaques ^l	Très fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Epanchement pleural	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales ^m	Très fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Fréquent
Diarrhée	Très fréquent	
Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ⁿ	Fréquent	
Prurit	Fréquent	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculosquelettiques ^o	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^p	Très fréquent	Fréquent
Réactions au site d'injection ^q	Très fréquent	
Fièvre ^r	Très fréquent	Peu fréquent
Œdème ^s	Très fréquent	Fréquent
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	Fréquent	
Diminution du sodium sanguin ^t	Fréquent	Peu fréquent
Phosphatase alcaline augmentée	Fréquent	

Les grades des effets indésirables ont été déterminés selon les critères NCI CTCAE, version 5.0

^aL'infection virale inclut la COVID-19 asymptomatique, la COVID-19, l'infection à cytomégalovirus, la réactivation de l'infection à cytomégalovirus, la gastro-entérite virale, l'infection à Herpès simplex, le zona et l'herpès buccal

^bLa pneumonie inclut la pneumonie à COVID-19 et la pneumonie

^eL'infection des voies respiratoires supérieures inclut la laryngite, la pharyngite, l'infection par virus respiratoire syncytial, la rhinite, l'infection à rhinovirus et l'infection des voies respiratoires supérieures

^dL'infection fongique inclut les infections à Candida, les candidoses œsophagiennes et les candidoses buccales

^eLe sepsis inclut la bactériémie, le sepsis et le choc septique

^fLa neutropénie inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles

^gL'anémie inclut l'anémie et la diminution de la ferritine sérique

^hLa thrombopénie inclut la diminution du nombre de plaquettes et la thrombopénie

ⁱLa lymphopénie inclut la diminution du nombre de lymphocytes et la lymphopénie

^jLes grades des effets indésirables de SRC et d'ICANS ont été déterminés selon les critères de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kLes grades du syndrome de lyse tumorale ont été déterminés selon la classification de Cairo-Bishop

^lLes arythmies cardiaques incluent la bradycardie, la bradycardie sinusale, la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie

^mLes douleurs abdominales incluent l'inconfort abdominal, les douleurs abdominales, les douleurs abdominales inférieures, les douleurs abdominales supérieures et la sensibilité abdominale

ⁿLe rash inclut le rash, le rash érythémateux, le rash maculopapuleux et le rash pustuleux

^oLes douleurs musculosquelettiques incluent les douleurs dorsales, les douleurs osseuses, les douleurs au niveau du flanc, les douleurs thoraciques musculosquelettiques, les douleurs musculosquelettiques, la myalgie, les douleurs cervicales, les douleurs thoraciques non cardiaques, les douleurs, les douleurs au niveau des extrémités et les douleurs rachidiennes

^pLa fatigue inclut l'asthénie, la fatigue et la léthargie

^qLes réactions au site d'injection incluent la contusion au site d'injection, l'érythème au site d'injection, l'hypertrophie au site d'injection, l'inflammation au site d'injection, la tuméfaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, le prurit au site d'injection, le rash au site d'injection, la réaction au site d'injection, le gonflement au site d'injection et l'urticaire au site d'injection.

^rLa fièvre inclut une augmentation de la température corporelle et la fièvre

^sL'œdème inclut l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème, l'œdème périphérique et le gonflement périphérique

^tDiminution du sodium sanguin inclut la diminution du sodium sanguin et l'hyponatrémie

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage de cytokines

Un SRC de tout grade est survenu chez 51 % des patients (85/167) traités par l'epcoritamab. L'incidence du Grade 1 a été de 31 %, du Grade 2 de 17 % et du Grade 3 de 3,0 %. Des SRC récurrents ont été observés chez 17 % des patients. Un SRC tous grades confondus est survenu chez 6,6 % des patients après la dose d'amorçage (Cycle 1 Jour 1), 13 % après la dose intermédiaire (Cycle 1 Jour 8), 44 % après la première dose complète (Cycle 1 Jour 15), 4,6 % après la deuxième dose complète (Cycle 1 Jour 22) et 2,8 % après la troisième dose complète (Cycle 2 Jour 1) ou au-delà. Le délai médian d'apparition du SRC après la dose d'epcoritamab la plus récente administrée a été de 2 jours (intervalle : 1 à 11 jours). Le délai médian d'apparition après la première dose complète était de 20,2 heures (intervalle : 0,2 à 7 jours). Le SRC s'est résolu chez 100 % des patients et la durée médiane des événements de SRC a été de 2 jours (intervalle : 0,1 à 27 jours).

Sur les 85 patients ayant présenté un SRC, les signes et symptômes les plus fréquents du SRC ont été la fièvre 99 %, l'hypotension 31 % et l'hypoxie 19 %. Les autres signes et symptômes du SRC survenus chez plus de deux patients ont été les frissons (11 %), la tachycardie (y compris tachycardie sinusale [9 %]), la dyspnée (3,5 %) et les céphalées (3,5 %). Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT > 3 × LSN) était concomitante chez 2,4 % des patients présentant un SRC. Voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les conseils de surveillance et de prise en charge.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité

Un ICANS est survenu chez 6,0 % des patients traités par l'epcoritamab, dont 4,2 % ont présenté un ICANS de Grade 1 et 1,2 % un ICANS de Grade 2. Un patient (0,6 %) a présenté un événement d'ICANS de Grade 5 (fatal). Le délai médian d'apparition du premier événement d'ICANS après le début du traitement par l'epcoritamab (Cycle 1 Jour 1) a été de 16,5 jours (intervalle : 8 à 141 jours). L'ICANS s'est résolu chez 90 % des patients (9/10) après l'administration de soins de support. Le délai médian de résolution de l'ICANS a été de 5 jours (intervalle : 1 à 9 jours). Chez les 10 patients présentant un ICANS, l'apparition de l'ICANS était antérieure au SRC dans 20 % des cas, concomitante au SRC dans 40 % des cas, postérieure à l'apparition du SRC dans 10 % des cas et en l'absence de SRC dans 30 % des cas.

Infections graves

Des infections graves de tous grade sont survenues chez 25 % des patients traités par l'epcoritamab. Les infections graves les plus fréquentes ont été la COVID-19 (6,6 %), la pneumonie due à la COVID-19 (4,2 %), la pneumonie (3,6 %), le sepsis (2,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), la bactériémie (1,2 %) et le choc septique (1,2 %). Le délai médian d'apparition de la première infection grave à partir du début du traitement par l'epcoritamab (Cycle 1 Jour 1) était de 56 jours (intervalle : 4 à 631 jours), avec une durée médiane de 15 jours (intervalle : 4 à 125 jours). Des événements de Grade 5 d'infections sont survenus chez 7 patients (4,2 %).

Neutropénie

Des cas de neutropénie de tous grade sont survenus chez 31 % des patients, dont 23 % de Grade 3-4. Le délai médian d'apparition du premier événement de neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles était de 65 jours (intervalle : 1 à 750 jours), avec une durée médiane de 15 jours (intervalle : 2 à 155 jours). Sur les 51 patients ayant présenté une neutropénie ou une diminution du nombre de neutrophiles, 51 % ont reçu du G-CSF pour traiter ces événements.

Syndrome de lyse tumorale

Un SLT est survenu chez 1,8 % des patients. Chez un patient, le SLT est apparu le jour 14 et s'est résolu le jour 17. Chez deux autres patients, il est apparu le jour 8 et le jour 33 respectivement et les deux événements étaient en cours au moment du décès ; les décès étaient dus à la progression de la maladie.

Poussée tumorale

Des cas de poussées tumorales sont survenus chez 3,0 % des patients, tous étaient de grade 2. Le délai médian d'apparition était de 17 jours (intervalle de 9 à 34 jours) et la durée médiane était de 15,5 jours (intervalle de 1 à 50 jours).

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans le cas d'un surdosage, les patients doivent être surveillés pour détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement de support approprié doit être administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

L'epcoritamab est un anticorps bispécifique IgG1 humanisé qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique du CD20 à la surface des lymphocytes B et du CD3 à la surface des lymphocytes T. L'activité de l'epcoritamab dépend de l'engagement simultané par l'epcoritamab des cellules cancéreuses exprimant le CD20 et des lymphocytes T endogènes exprimant le CD3, qui induit une activation spécifique des lymphocytes T et la destruction des cellules exprimant le CD20 médiée par les lymphocytes T.

La région Fc de l'epcoritamab est éteinte pour empêcher les mécanismes effecteurs de l'immunité indépendants de la cible, tels que la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP).

Effets pharmacodynamiques

L'epcoritamab a induit une déplétion rapide et durable des lymphocytes B circulants (définie comme des taux de lymphocytes B CD19 < 10 cellules/μL chez les patients ayant des lymphocytes B détectables lors de l'instauration du traitement). 21 % des patients (n = 33) avaient des lymphocytes B circulants détectables lors de l'instauration du traitement. Il a été observé une réduction transitoire des lymphocytes T circulants immédiatement après l'administration de chaque dose au cours du Cycle 1, suivie d'une expansion des lymphocytes T lors des cycles suivants.

Après administration sous-cutanée d'epcoritamab, des élévations transitoires modérées des taux sanguins de certaines cytokines (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 et IL-10) se sont produites, principalement après la première dose complète (48 mg), avec des pics entre 1 et 4 jours après administration. Les taux de cytokines sont revenus aux valeurs initiales avant la dose complète suivante, cependant des élévations de cytokines ont également pu être observées après le Cycle 1.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été fréquemment détectés. L'incidence des AAM apparus au cours du traitement à la posologie approuvée de 48 mg dans la population cible atteinte de LDGCB était de 2,9 % (2,9 % positif, 2,9 % indéterminé et 94,3 % négatif, N = 140 patients évaluable) et de 2,6 % (2,6 % positif, 2,6 % indéterminé et 94,9 % négatif, N = 39 patients évaluable) dans les études GCT3013-01 et GCT3013-04 respectivement. Il n'a pas été mis en évidence d'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité, cependant les données sont encore limitées. Les anticorps neutralisants n'ont pas été évalués.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude GCT3013-01 était une étude multicentrique, multi-cohortes, en ouvert, mono-bras, ayant évalué l'epcoritamab en monothérapie chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, y compris un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). L'étude comprend une phase d'escalade de dose et une phase d'expansion. La phase d'expansion de l'étude comprenait une cohorte de lymphomes non hodgkiniens agressifs (LNHa), une cohorte de LNH indolents (LNHi) et une cohorte de lymphomes à cellules du manteau (LCM). La cohorte pivot LNHa était composée de patients atteints de LGCB (N = 157), y compris des patients atteints de LDGCB (N = 139, dont 12 patients présentant des réarrangements MYC, BCL2, et/ou BCL6, c'est-à-dire DH/TH), de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) (N = 9), de lymphome folliculaire (LF) de grade 3B (N = 5) et de lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) (N = 4). Dans la cohorte LDGCB, 29 % des patients (40/139) présentaient un LDGCB issu d'un lymphome indolent. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter un néoplasme à cellules B matures CD20+ documenté selon la classification OMS de 2016 ou la classification OMS de 2008 sur la base d'un compte rendu d'anatomo-pathologie représentatif, être en échec d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (CSHA) ou ne pas y être éligibles, avoir un taux de lymphocytes < 5 × 10⁹/L et avoir reçu au moins un traitement antérieur contenant un anticorps monoclonal anti-CD20.

Les patients présentant un envahissement du système nerveux central (SNC) par le lymphome, ayant reçu un traitement antérieur par allogreffe de CSH ou une transplantation d'organe solide, présentant des maladies infectieuses chroniques en cours, les patients présentant une altération connue de l'immunité cellulaire, une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase > 3 fois la limite supérieure de la normale, une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 45 % et une maladie cardiovasculaire cliniquement significative connue étaient exclus de l'étude. L'efficacité a été évaluée chez 139 patients atteints de LDGCB ayant reçu au moins une dose d'epcoritamab par voie SC en cycles de 4 semaines, c'est-à-dire 28 jours. L'epcoritamab en monothérapie a été administré comme suit :

- Cycle 1 : epcoritamab 0,16 mg au Jour 1 ; 0,8 mg au Jour 8 ; 48 mg au Jour 15 et au Jour 22
- Cycles 2 et 3 : epcoritamab 48 mg aux Jours 1, 8, 15 et 22
- Cycles 4 à 9 : epcoritamab 48 mg aux Jours 1 et 15
- Cycles 10 et suivants : epcoritamab 48 mg au Jour 1

Les patients ont continué à recevoir l'epcoritamab jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 Caractéristiques démographiques et à l'inclusion des patients atteints de LDGCB dans l'étude GCT3013-01

Caractéristiques	(N = 139)
Âge	
Médiane, ans (min, max)	66 (22, 83)
< 65 ans, n (%)	66 (47)
65 à < 75 ans, n (%)	44 (32)
≥ 75 ans, n (%)	29 (21)
Hommes, n (%)	85 (61)
Ethnie, n (%)	
Caucasiens	84 (60)
Asiatiques	27 (19)
Autres	5 (4)
Non rapportée	23 (17)
Indice de performance ECOG ; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stade de la maladie ^c lors du diagnostic initial ; n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Nombre de lignes antérieures de traitement anti-lymphome	
Médiane (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Histoire du LDGCB ; n (%)	
LDGCB <i>de novo</i>	97 (70)
LDGCB transformé à partir d'un lymphome indolent	40 (29)
Analyse FISH par le laboratoire central ^d , N = 88	
Lymphome double hit/triple hit, n (%)	12 (14)
Autogreffe de CSH antérieure	26 (19)
Traitement antérieur ; n (%)	

Caractéristiques	(N = 139)
Traitement antérieur par CAR-T	53 (38)
Maladie réfractaire primaire ^a	82 (59)
Réfractaire à ≥ 2 lignes consécutives de traitement anti-lymphome antérieur ^b	104 (75)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement antinéoplasique systémique ^b	114 (82)
Réfractaire au traitement anti-CD20 antérieur	117 (84)
Réfractaire au traitement par CAR-T	39 (28)
^a Un patient est considéré comme réfractaire primaire s'il est réfractaire au traitement anti-lymphome de première ligne. ^b Un patient est considéré comme réfractaire s'il présente une progression de la maladie pendant le traitement ou une progression de la maladie < 6 mois après la fin du traitement. Un patient est considéré en rechute s'il a eu une récurrence de la maladie ≥ 6 mois après la fin du traitement. ^c Selon la classification Ann Arbor. ^d Une analyse FISH post hoc a été réalisée au laboratoire central sur les coupes de tissu tumoral prélevé lors de l'inclusion chez 88 patients atteints de LDGCB, ayant servi au diagnostic.	

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse globale (TRG), déterminée selon les critères de Lugano (2014) et évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI). La durée de suivi médiane a été de 10,7 mois (intervalle : 0,3 à 17,9 mois). La durée médiane de l'exposition était de 4,1 mois (intervalle : de 0 à 18 mois).

Tableau 8 Résultats d'efficacité de l'étude GCT3013-01 chez les patients atteints de LDGCB^a

Critère d'évaluation Évaluation par le CRI	Epcoritamab (N = 139)
TRG ^b , n (%)	86 (62)
(IC à 95 %)	(53,3 ; 70)
RC ^b , n (%)	54 (39)
(IC à 95 %)	(30,7 ; 47,5)
RP, n (%)	32 (23)
(IC à 95 %)	(16,3 ; 30,9)
DR ^b	
Médiane (IC à 95 %), mois	15,5 (9,7, NA)
DRC ^b	
Médiane (IC à 95 %), mois	NA (12,0 ; NA)
DOR, médiane (intervalle), mois	1,4 (1 ; 8,4)
IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; DR = durée de réponse ; DRC = durée de réponse complète ; CRI = comité de revue indépendant ; TRG = taux de réponse globale ; RP = réponse partielle ; DOR = délai d'obtention d'une réponse ^a Déterminée selon les critères de Lugano (2014) et évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) ^b Inclut les patients qui présentaient initialement une progression de la maladie selon les critères de Lugano ou une réponse intermédiaire selon les critères LYRIC et qui ont ensuite obtenu une RP/RC.	

Le délai médian de RC a été de 2,6 mois (intervalle : 1,2 à 10,2 mois).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'epcoritamab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le

traitement des néoplasies malignes à lymphocytes B matures, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

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

La pharmacocinétique de population après administration sous-cutanée d'epcoritamab a été décrite par un modèle bicompartimental avec une absorption sous-cutanée de premier ordre et une élimination du médicament médiée par la cible. Il a été observé une variabilité pharmacocinétique modérée à élevée d'epcoritamab, caractérisée par une variabilité interindividuelle (VII), avec un coefficient de variation (CV) pour les paramètres pharmacocinétiques de l'epcoritamab compris entre 25,7 % et 137,5 %.

Sur la base d'expositions estimées individuellement à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population, après l'administration de la dose SC recommandée de 48 mg d'epcoritamab, la moyenne géométrique (CV %) des C_{max} de l'epcoritamab est de 10,8 $\mu\text{g/mL}$ (41,7 %) et celle des ASC_{0-7j} est de 68,9 jours* $\mu\text{g/mL}$ (45,1 %) à la fin du schéma posologique hebdomadaire. La $C_{résiduelle}$ à la semaine 12 est de 8,4 $\mu\text{g/mL}$ (53,3 %).

La moyenne géométrique (CV %) des C_{max} de l'epcoritamab est de 7,52 $\mu\text{g/mL}$ (41,1 %) et celle des ASC_{0-14j} est de 82,6 jours* $\mu\text{g/mL}$ (49,3 %) à la fin du schéma posologique toutes les 2 semaines. La $C_{résiduelle}$ pour le schéma posologique toutes les 2 semaines est de 4,1 $\mu\text{g/mL}$ (73,9 %).

La moyenne géométrique (CV %) des C_{max} de l'epcoritamab est de 4,76 $\mu\text{g/mL}$ (51,6 %) et celle des ASC_{0-28j} est de 74,3 jours* $\mu\text{g/mL}$ (69,5 %) à l'état d'équilibre au cours du schéma posologique toutes les 4 semaines. La $C_{résiduelle}$ pour le schéma posologique toutes les 4 semaines est de 1,2 $\mu\text{g/mL}$ (130 %).

Absorption

Les concentrations maximales ont été obtenues entre 3 et 4 jours (T_{max}) chez les patients atteints de LGCB recevant la dose complète de 48 mg.

Distribution

Selon un modèle de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique (CV %) du volume central de distribution est de 8,27 L (27,5 %) et le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 25,6 L (81,8 %).

Biotransformation

La voie métabolique de l'epcoritamab n'a pas été directement étudiée. Comme les autres protéines thérapeutiques, l'epcoritamab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés via les voies cataboliques.

Élimination

L'epcoritamab devrait subir une clairance saturable médiée par la cible. La moyenne géométrique (CV %) de la clairance (L/jour) est de 0,441 (27,8 %). La demi-vie d'élimination de l'epcoritamab est dépendante de la concentration. La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination de la dose

complète d'epcoritamab (48 mg), dérivée du modèle de pharmacocinétique de population, était de 22 à 25 jours, en fonction de la fréquence d'administration.

Populations particulières

Aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'epcoritamab (ASC au Cycle 1 dans un intervalle d'environ 36 %) n'a été observé en fonction de l'âge (20 à 89 ans), du sexe ou de la race/l'origine ethnique (caucasienne, asiatique et autre), de la présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\text{ClCr} \geq 30 \text{ mL/min}$ à $\text{ClCr} < 90 \text{ mL/min}$), et d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq \text{LSN}$ et ASAT $> \text{LSN}$, ou bilirubine totale 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT) après prise en compte des différences de poids corporel. Il n'a pas été mené d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) ou d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT). Les données sont très limitées dans l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT, $N = 1$). Par conséquent, la pharmacocinétique de l'epcoritamab dans ces populations n'est pas connue.

Comme les autres protéines thérapeutiques, le poids corporel (39 à 144 kg) a un effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'epcoritamab. Sur la base de l'analyse exposition-réponse et des données cliniques, compte tenu des expositions chez les patients de faible poids corporel (par exemple, 46 kg) ou de poids corporel élevé (par exemple, 105 kg) et dans les différentes catégories de poids corporel ($< 65 \text{ kg}$, 65 à < 85 , ≥ 85), l'effet sur les expositions n'est pas cliniquement pertinent.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'epcoritamab chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie et/ou toxicologie chez l'animal

L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement chez l'animal.

Des effets généralement cohérents avec le mécanisme d'action pharmacologique de l'epcoritamab ont été observés chez le singe cynomolgus. Ces observations ont inclus des signes cliniques indésirables dose-dépendants (y compris, aux doses élevées, vomissements, diminution de l'activité et mortalité) et un relargage de cytokines, des altérations hématologiques réversibles, une déplétion réversible des lymphocytes B dans le sang périphérique, et une diminution réversible de la cellularité lymphoïde dans les tissus lymphoïdes secondaires.

Mutagénicité

Aucune étude de mutagénicité n'a été menée avec l'epcoritamab.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'epcoritamab.

Altération de la fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal avec l'epcoritamab ; toutefois, l'epcoritamab n'a pas eu d'effets toxiques sur les organes reproducteurs chez les singes cynomolgus mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/semaine dans une étude de toxicité générale par voie intraveineuse de 5 semaines. Chez le singe cynomolgus, les expositions (ASC) (moyenne pondérée sur 7 jours) à la dose élevée étaient similaires à celles observées chez les patients (ASC_{0-7j}) recevant la dose recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et/ou diluants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans.

Epcoritamab dilué

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 12 heures à température ambiante (20-25 °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 en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Limiter au maximum l'exposition à la lumière du jour. Laisser la solution d'epcoritamab revenir à température ambiante avant l'administration. Jeter la solution d'epcoritamab non utilisée au-delà de la période de conservation autorisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un fluoropolymère au niveau de la zone de contact et d'un joint en aluminium avec un opercule amovible en plastique bleu clair, contenant 4 mg par 0,8 mL de solution à diluer injectable.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'epcoritamab doit être préparé et administré par un professionnel de santé sous forme d'injection sous-cutanée.

Chaque flacon d'epcoritamab est destiné à un usage unique.

Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement de la quantité indiquée.

L'administration d'epcoritamab est réalisée en cycles de 28 jours, selon le schéma posologique indiqué à la rubrique 4.2.

L'epcoritamab doit être examiné visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution à diluer doit être une solution incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser le médicament si la solution présente une coloration anormale, est trouble ou contient des particules.

Préparation de l'epcoritamab

L'epcoritamab doit être préparé en utilisant une technique aseptique. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée.

Instructions pour la préparation des doses de 0,16 mg et 0,8 mg d'epcoritamab

Instructions pour la préparation de la dose d'amorçage de 0,16 mg – 2 dilutions nécessaires

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de taille appropriée pour chaque étape de transfert.

1) Préparer le flacon d'epcoritamab a) Sortir un flacon d'epcoritamab 4 mg/0,8 mL avec un opercule bleu clair du réfrigérateur. b) Laisser le flacon revenir à température ambiante pendant 1 heure au maximum. c) Agiter délicatement le flacon d'epcoritamab. NE PAS secouer ou agiter vigoureusement le flacon.
2) Effectuer la première dilution a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « dilution A ». b) Transférer 0,8 mL d'epcoritamab dans le flacon dilution A . c) Transférer 4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) dans le flacon dilution A . La solution diluée initiale contient 0,8 mg/mL d'epcoritamab. d) Agiter délicatement le flacon dilution A pendant 30 à 45 secondes.
3) Effectuer la seconde dilution a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « dilution B ». b) Transférer 2 mL de solution du flacon dilution A dans le flacon dilution B . Le flacon dilution A n'est plus nécessaire et doit être jeté. c) Transférer 8 mL de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) dans le flacon dilution B pour obtenir une concentration finale de 0,16 mg/mL. d) Agiter délicatement le flacon dilution B pendant 30 à 45 secondes.
4) Prélever la dose Prélever 1 mL d'epcoritamab dilué du flacon dilution B dans une seringue. Le flacon dilution B n'est plus nécessaire et doit être jeté.
5) Étiqueter la seringue Étiqueter la seringue avec le nom du produit, le dosage (0,16 mg), la date et l'heure. Pour la conservation de l'epcoritamab après dilution, voir la rubrique 6.3.
6) Jeter le flacon et toute quantité d'epcoritamab non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la préparation de la dose intermédiaire de 0,8 mg – 1 dilution nécessaire

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de taille appropriée pour chaque étape de transfert.

1) Préparer le flacon d'epcoritamab a) Sortir un flacon d'epcoritamab 4 mg/0,8 mL avec un opercule bleu clair du réfrigérateur. b) Laisser le flacon revenir à température ambiante pendant 1 heure au maximum. c) Agiter délicatement le flacon d'epcoritamab.

NE PAS secouer ou agiter vigoureusement le flacon.

- 2) Effectuer la dilution
 - a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **dilution A** ».
 - b) Transférer **0,8 mL d'epcoritamab** dans le flacon **dilution A**.
 - c) Transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)** dans le flacon **dilution A** pour obtenir une concentration finale de 0,8 mg/mL.
 - d) Agiter délicatement le flacon **dilution A** pendant 30 à 45 secondes.
- 3) Prélever la dose
Prélever **1 mL d'epcoritamab dilué** du flacon **dilution A** dans une seringue. Le flacon **dilution A** n'est plus nécessaire et doit être jeté.
- 4) Étiqueter la seringue
Étiqueter la seringue avec le nom du produit, le dosage (0,8 mg), la date et l'heure. Pour la conservation de l'epcoritamab après dilution, voir la rubrique 6.3.
- 5) Jeter le flacon et toute quantité d'epcoritamab non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1759/001

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

Date de première autorisation : 22 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

▼ 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

Tepkinly 48 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 0,8 mL contient 48 mg d'epcoritamab à une concentration de 60 mg/mL.

Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement de la quantité indiquée.

L'epcoritamab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), dirigé contre les antigènes CD3 et CD20, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de Tepkinly contient 21,9 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution incolore à légèrement jaune, à un pH de 5,5 et une osmolalité d'environ 211 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tepkinly en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tepkinly doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de SRC doit être disponible avant l'administration d'epcoritamab lors du Cycle 1. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant l'utilisation de la dose précédente de tocilizumab doit être possible.

Posologie

Prémédication et schéma posologique recommandés

Tepkinly doit être administré en cycles de 28 jours conformément au schéma posologique suivant mentionné dans le Tableau 1.

Tableau 1 Schéma posologique

Schéma posologique	Cycle de traitement	Jours	Dose d'epcoritamab (mg) ^a
Hebdomadaire	Cycle 1	1	0,16 mg (dose 1 de l'escalade de dose)
		8	0,8 mg (dose 2 de l'escalade de dose)
		15	48 mg (première dose complète)
		22	48 mg
Hebdomadaire	Cycles 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Toutes les deux semaines	Cycles 4 - 9	1, 15	48 mg
Toutes les quatre semaines	Cycles 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg est une dose d'amorçage, 0,8 mg est une dose intermédiaire et 48 mg est une dose complète.

Tepkinly doit être administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les détails sur la prémédication recommandée pour le syndrome de relargage de cytokines (SRC) sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Prémédication d'epcoritamab

Cycle	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1	Tous les patients	Prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou dexaméthasone (15 mg par voie orale ou intraveineuse) ou équivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 120 minutes avant chaque administration hebdomadaire d'epcoritamab Et pendant trois jours consécutifs après chaque administration hebdomadaire d'epcoritamab au Cycle 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphénhydramine (50 mg par voie orale ou intraveineuse) ou équivalent Paracétamol (650 à 1 000 mg par voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 120 minutes avant chaque administration hebdomadaire d'epcoritamab
Cycle 2 et suivants	Patients ayant présenté un SRC de grade 2 ou 3 ^a avec la dose précédente	Prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou dexaméthasone (15 mg par voie orale ou intraveineuse) ou équivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 à 120 minutes avant l'administration suivante d'epcoritamab après un événement de SRC de grade 2 ou 3^a Et pendant trois jours consécutifs après l'administration suivante d'epcoritamab, jusqu'à ce que l'epcoritamab soit administré sans survenue d'un SRC de grade 2 ou plus

^aLes patients arrêteront définitivement l'epcoritamab après un événement de SRC de grade 4.

Une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) et contre les infections à herpèsvirus est fortement recommandée, surtout en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes.

Tepkinly doit être administré à des patients bien hydratés. Il est recommandé d'hydrater les patients présentant un risque accru de syndrome de lyse tumorale clinique (SLTC) et de leur administrer un traitement prophylactique à base d'un agent hypo-uricémiant.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'un SRC et/ou d'un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) après l'administration d'epcoritamab. Les patients doivent être hospitalisés pendant 24 heures après l'administration de la dose de 48 mg du Cycle 1 Jour 15 afin de surveiller l'apparition de signes et symptômes de SRC et/ou ICANS. Les patients doivent être avertis des signes et symptômes associés au SRC et à l'ICANS et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes à tout moment (voir rubrique 4.4).

Modifications posologiques et prise en charge des effets indésirables

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Les patients traités par epcoritamab peuvent présenter un SRC.

Rechercher et traiter les autres causes éventuelles de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. En cas de suspicion d'un SRC, prendre en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 3. Les patients qui présentent un SRC doivent être surveillés plus fréquemment au cours de l'administration suivante d'epcoritamab.

Tableau 3 Définition des grades de SRC et prise en charge recommandée

Grade^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
Grade 1 <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) 	<p>Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse</p> <p>La dexaméthasone^b peut être initiée</p> <p>En cas d'âge avancé, de charge tumorale élevée, de cellules tumorales circulantes, de fièvre réfractaire aux antipyrétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, doit être envisagé <p>Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4</p>	Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement de SRC
Grade 2 <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs <p>et/ou</p>	<p>Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse</p> <p>La dexaméthasone^b doit être envisagée</p> <p>Un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, est recommandé</p>	Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement de SRC

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
<ul style="list-style-type: none"> Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie^e à bas débit par canule nasale ou insufflateur 	<p>Si le SRC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'autres immunosuppresseurs^g et de la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour par voie intraveineuse doivent être administrés jusqu'à l'amélioration clinique <p>Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4</p>	
<p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie^f à haut débit par canule nasale, masque facial, masque sans réinspiration ou masque Venturi 	<p>Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse</p> <p>La dexaméthasone^c doit être administrée</p> <p>Un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, est recommandé</p> <p>Si le SRC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'autres immunosuppresseurs^g et de la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour par voie intraveineuse doivent être administrés jusqu'à l'amélioration clinique <p>Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4</p>	<p>Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement de SRC</p> <p>En cas de SRC de Grade 3 qui dure plus de 72 heures, l'epcoritamab doit être interrompu.</p> <p>En cas de plus de 2 événements distincts de SRC de Grade 3, même si chaque événement s'est résolu en Grade 2 dans les 72 heures, l'epcoritamab doit être interrompu.</p>
<p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>et</p> <p>Hypotension nécessitant ≥ 2 vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine)</p> <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie nécessitant une ventilation en pression 	<p>Fournir des soins de support tels que des antipyrétiques et une hydratation par voie intraveineuse</p> <p>La dexaméthasone^c doit être administrée</p> <p>Un traitement anti-cytokinique, le tocilizumab^d, est recommandé</p> <p>Si le SRC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'autres immunosuppresseurs^g 	<p>Arrêter définitivement l'epcoritamab</p>

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
positive (ex : CPAP, BiPAP, intubation et ventilation artificielle)	<p>et de la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour par voie intraveineuse doivent être administrés jusqu'à l'amélioration clinique</p> <p>Pour un SRC avec un ICANS concomitant, se référer au Tableau 4</p>	
<p>^aGrades du SRC déterminés selon les critères de consensus de l'ASTCT ^bLa dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 à 20 mg par jour (ou équivalent) ^cLa dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ^dTocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg par dose). Répéter l'administration de tocilizumab après au moins 8 heures si nécessaire. Maximum de 2 doses par période de 24 heures ^eUne oxygénothérapie à bas débit fournit < 6 L d'oxygène/minute ^fUne oxygénothérapie à haut débit fournit ≥ 6 L d'oxygène/minute ^gRiegler L <i>et al</i> (2019)</p>		

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

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'un ICANS. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être exclues. En cas de suspicion d'un ICANS, prendre en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 4.

Tableau 4 Recommandations de prise en charge selon le grade d'ICANS

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
<p>Grade 1^b Score ICE^c 7-9^b ou, diminution du niveau de conscience^b : s'éveille spontanément</p>	<p>Traitement par dexaméthasone^d</p> <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS</p> <p>Pas de SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement anti-cytokinique non recommandé <p>Pour un ICANS avec un SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement par dexaméthasone^d • choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	<p>Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement</p>
<p>Grade 2^b Score ICE^c 3-6 ou, diminution du niveau de conscience^b : s'éveille à la voix</p>	<p>Traitement par dexaméthasone^f</p> <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS</p> <p>Pas de SRC concomitant :</p>	<p>Suspendre l'epcoritamab jusqu'à la résolution de l'événement</p>

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
	<ul style="list-style-type: none"> • traitement anti-cytokinique non recommandé <p>Pour un ICANS avec un SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement par dexaméthasone^d • choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	
<p>Grade 3^b Score ICE^c 0-2 ou, diminution du niveau de conscience^b : s'éveille seulement au stimulus tactile, ou</p> <p>convulsions^b, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, qui disparaît rapidement, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • des crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, ou augmentation de la pression intracrânienne : œdème focal/local^b sur neuro-imagerie^c 	<p>Traitement par dexaméthasone^e</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS</p> <p>Pas de SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement anti-cytokinique non recommandé <p>Pour un ICANS avec un SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement par dexaméthasone <ul style="list-style-type: none"> ○ En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour • choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	<p>Arrêter définitivement l'epcoritamab</p>
<p>Grade 4^b Score ICE^{c, b} 0 ou, diminution du niveau de conscience^b soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour se réveiller, ou • stupeur ou coma, ou <p>convulsions^b, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsions prolongées mettant en jeu le pronostic vital (> 5 minutes), ou • convulsions cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre-temps, ou 	<p>Traitement par dexaméthasone^e</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (ex : lévétiracétam) jusqu'à la résolution de l'ICANS</p> <p>Pas de SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement anti-cytokinique non recommandé <p>Pour un ICANS avec un SRC concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement par dexaméthasone <ul style="list-style-type: none"> ○ En cas d'absence de réponse, instaurer la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour • choisir des immunosuppresseurs^e autres que le tocilizumab, si possible 	<p>Arrêter définitivement l'epcoritamab</p>

Grade ^a	Traitement recommandé	Modification de la dose d'epcoritamab
troubles moteurs ^b : <ul style="list-style-type: none"> faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral^b, avec des signes/symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou posture de décérébration ou de décortication, ou <ul style="list-style-type: none"> paralysie du nerf crânien VI, ou œdème papillaire, ou triade de cushing 		
^a Grades ICANS déterminés selon les critères de consensus de l'ASTCT pour l'ICANS ^b Le grade ICANS est déterminé par l'événement le plus grave (score ICE, niveau de conscience, convulsions, troubles moteurs, PIC élevée/œdème cérébral) non attribuable à une autre cause ^c Si le patient est éveillé et capable d'effectuer l'évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICE), évaluer : orientation (année, mois, ville, hôpital = 4 points) ; dénomination (nommer 3 objets, ex : montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; suivre des ordres (ex : « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; écriture (capacité à écrire une phrase standard = 1 point) ; et attention (compter à rebours à partir de 100 par dix = 1 point). Si le patient n'est pas éveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point. ^d La dexaméthasone doit être administrée à raison de 10 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures ^e Riegler <i>et al</i> (2019) ^f Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures ^g Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures		

Tableau 5 Modifications de la dose recommandée en cas d'autres effets indésirables

Effet indésirable ¹	Sévérité ¹	Action
Infections (voir rubrique 4.4)	Grades 1-4	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration d'epcoritamab chez les patients atteints d'une infection active, jusqu'à ce que l'infection soit résolue En cas de Grade 4, envisager l'arrêt définitif de Tepkinly
Neutropénie ou neutropénie fébrile (voir rubrique 4.8)	Numération absolue des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration d'epcoritamab jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit supérieure ou égale à $0,5 \times 10^9/L$
Thrombopénie (voir rubrique 4.8)	Nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration d'epcoritamab jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit supérieur ou égal à $50 \times 10^9/L$

Effet indésirable¹	Sévérité¹	Action
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou plus	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration d'epcoritamab jusqu'à ce que la toxicité revienne au Grade 1 ou à l'état initial
¹ Selon les critères National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Omission ou retard de dose

Un cycle de réamorçage (identique au Cycle 1, avec une prophylaxie standard du SRC) est nécessaire :

- si plus de 8 jours se sont écoulés entre la dose d'amorçage (0,16 mg) et la dose intermédiaire (0,8 mg), ou
- si plus de 14 jours se sont écoulés entre la dose intermédiaire (0,8 mg) et la première dose complète (48 mg), ou
- si plus de 6 semaines se sont écoulées entre deux doses complètes (48 mg)

Après le cycle de réamorçage, le patient doit reprendre le traitement par le Jour 1 du cycle de traitement suivant prévu (cycle suivant celui au cours duquel la dose a été retardée).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Des ajustements de la posologie ne sont pas considérés comme nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'epcoritamab n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou terminale.

Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Des ajustements de la posologie ne sont pas considérés comme nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'epcoritamab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT) et les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (définie par une bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT). Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés \geq 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tepkinly chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Tepkinly est destiné à une utilisation sous-cutanée. Ce médicament doit être administré par injection sous-cutanée uniquement, de préférence dans la partie inférieure de l'abdomen ou dans la cuisse. Il est recommandé d'alterner le site d'injection du côté gauche au côté droit ou inversement, notamment pendant le schéma d'administration hebdomadaire (c'est-à-dire pendant les Cycles 1 à 3).

Pour les instructions concernant la reconstitution 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 de cytokines (SRC)

Un SRC, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être d'issue fatale, est survenu chez des patients recevant l'epcoritamab. Les signes et symptômes de SRC les plus fréquents incluent de la fièvre, une hypotension et une hypoxie. Les autres signes et symptômes de SRC survenus chez plus de deux patients incluent des frissons, une tachycardie, des céphalées et une dyspnée.

La plupart des événements de SRC sont survenus au cours du Cycle 1 et ils ont été associés à l'administration de la première dose complète d'epcoritamab. Administrer des corticoïdes en prophylaxie afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes éventuels d'un SRC après l'administration d'epcoritamab. Les patients doivent être hospitalisés pendant 24 heures après l'administration de la dose de 48 mg du Cycle 1 Jour 15 afin de surveiller l'apparition de signes et symptômes de SRC. Dès les premiers signes ou symptômes de SRC, un traitement par soins de support incluant du tocilizumab et/ou des corticoïdes doit être instauré, selon le cas (voir rubrique 4.2, Tableau 3). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes associés au SRC et du fait qu'ils doivent contacter leur professionnel de santé et consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes à tout moment. La prise en charge du SRC peut nécessiter le report temporaire ou l'arrêt du traitement par l'epcoritamab en fonction de la sévérité du SRC (voir rubrique 4.2).

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

Un ICANS, incluant un événement d'issue fatale, est survenu chez des patients recevant l'epcoritamab. L'ICANS peut se manifester sous forme d'aphasie, d'altération du niveau de conscience, d'altération des facultés cognitives, de faiblesse motrice, de convulsions et d'œdème cérébral.

La majorité des cas d'ICANS se sont produits au cours du Cycle 1 du traitement par l'epcoritamab, bien que certains cas soient survenus de façon retardée.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'un ICANS après l'administration d'epcoritamab. Les patients doivent être hospitalisés pendant 24 heures après l'administration de la dose de 48 mg du Cycle 1 Jour 15 afin de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'ICANS. Dès les premiers signes ou symptômes d'ICANS, un traitement par corticoïdes et médicaments anticonvulsivants non sédatifs doit être instauré, selon le cas (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être avertis des signes et symptômes de l'ICANS et du fait que l'apparition des événements peut être retardée. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter leur professionnel de santé et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes ou symptômes à tout moment. Le traitement par l'epcoritamab doit être reporté ou arrêté conformément aux recommandations (voir rubrique 4.2).

Infections graves

Le traitement par l'epcoritamab peut être associé à un risque accru d'infections. Des infections graves ou d'issue fatale ont été observées chez des patients traités par l'epcoritamab dans les études cliniques (voir rubrique 4.8).

L'administration d'epcoritamab doit être évitée chez les patients présentant des infections systémiques actives cliniquement significatives.

Le cas échéant, une prophylaxie antimicrobienne doit être administrée avant et pendant le traitement par l'epcoritamab (voir rubrique 4.2). L'apparition de signes et symptômes d'infection, avant et après l'administration d'epcoritamab, doit être surveillée, et les patients doivent être traités de manière appropriée. En cas de neutropénie fébrile, les patients doivent faire l'objet d'un bilan infectieux et être traités par des antibiotiques, des solutés de remplissage et d'autres soins de support, conformément aux recommandations locales.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de SLT ont été rapportés chez des patients recevant l'epcoritamab (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'hydrater les patients présentant un risque accru de SLT et de leur administrer un traitement prophylactique à base d'un agent hypo-uricémiant. Les patients doivent être surveillés afin que des signes et symptômes de SLT puissent être détectés, en particulier les patients présentant une charge tumorale élevée ou des tumeurs à prolifération rapide et les patients présentant une fonction rénale réduite. Les paramètres de la biochimie sanguine doivent être contrôlés et les anomalies traitées rapidement.

Poussée tumorale

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez des patients traités par l'epcoritamab (voir rubrique 4.8). Les manifestations peuvent inclure des douleurs et des gonflements localisés. Compte tenu du mécanisme d'action d'epcoritamab, la poussée tumorale est probablement due à l'afflux de lymphocytes T vers les sites tumoraux après l'administration d'epcoritamab.

Il n'a pas été identifié de facteurs de risque spécifiques de la poussée tumorale. Cependant, il existe un risque accru de lésions et de morbidité en raison d'un effet de masse lié à la poussée tumorale chez les patients présentant des tumeurs volumineuses situées à proximité étroite des voies respiratoires et/ou d'un organe vital. Les patients traités par l'epcoritamab doivent être surveillés afin que les poussées tumorales au niveau des sites anatomiques critiques soient détectées et évaluées.

LDGCB n'exprimant pas le CD20

Les données disponibles concernant les patients atteints de LDGCB CD20-négatif traités par Tepkinly sont limitées, et il est possible que les patients atteints de LDGCB CD20-négatif puissent présenter un bénéfice moindre par rapport aux patients atteints de LDGCB CD20-positif. Les risques et bénéfices potentiels associés au traitement par Tepkinly des patients atteints d'un LDGCB CD20-négatif doivent être pris en compte.

Carte patient

Le médecin doit informer le patient du risque de SRC et d'ICANS et de tout signe et symptôme de SRC et d'ICANS. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et symptômes de SRC et/ou d'ICANS. Les patients doivent recevoir une carte patient et être tenus de la garder sur eux en permanence. Cette carte décrit les symptômes du SRC et de l'ICANS qui, s'ils sont ressentis, doivent inciter le patient à consulter immédiatement un médecin.

Vaccination

Les vaccins vivants et/ou vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'epcoritamab. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant reçu des vaccins vivants.

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient 21,9 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 27,33 mg/mL.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'élévation transitoire de certaines cytokines pro-inflammatoires induite par l'epcoritamab peut supprimer les activités enzymatiques du CYP450. Lors de l'instauration d'un traitement par l'epcoritamab chez des patients traités par des substrats du CYP450 à marge thérapeutique étroite, une surveillance thérapeutique doit être envisagée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'epcoritamab et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose. Vérifier l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant d'initier le traitement par l'epcoritamab.

Grossesse

Sur la base de son mécanisme d'action, l'epcoritamab peut avoir des effets délétères chez le fœtus, y compris une lymphopénie à cellules B et des altérations des réponses immunitaires normales, en cas d'administration à des femmes enceintes. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'epcoritamab chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec l'epcoritamab. Les anticorps IgG1, tels que l'epcoritamab, peuvent traverser la barrière placentaire, et ainsi induire une exposition fœtale. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

L'epcoritamab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'epcoritamab est excrété dans le lait maternel et son effet sur la production de lait n'est pas connu. On sait que les IgG sont excrétées dans le lait maternel ; une exposition du nouveau-né à l'epcoritamab pourrait donc se produire *via* le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'epcoritamab et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée avec l'epcoritamab (voir rubrique 5.3). L'effet de l'epcoritamab sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

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

L'epcoritamab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison du risque d'ICANS, il faut conseiller aux patients d'être prudents lorsqu'ils

conduisent, circulent à vélo ou utilisent des machines lourdes ou potentiellement dangereuses (ou d'éviter ces activités s'ils sont symptomatiques).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de l'epcoritamab a été évaluée dans le cadre d'une étude mono-bras, non randomisée, conduite chez 167 patients atteints de LGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, incluant tous les patients destinés à recevoir la dose de 48 mg et ayant reçu au moins une dose d'epcoritamab.

La durée médiane d'exposition à l'epcoritamab a été de 3,7 mois (intervalle : 0 à 25 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été le SRC, la fatigue, la neutropénie, les réactions au site d'injection, les douleurs musculosquelettiques, les douleurs abdominales, la fièvre, les nausées et la diarrhée.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 52 % des patients. L'effet indésirable grave le plus fréquent ($\geq 10\%$) a été le syndrome de relargage de cytokines (31 %). Sept patients (4,2 %) ont présenté un effet indésirable d'issue fatale (pneumonie chez 3 patients [1,8 %], infection virale chez 3 patients [1,8 %] et ICANS chez 1 patient [0,6 %]).

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 6,6 % des patients. Un arrêt de l'epcoritamab a été nécessaire en raison d'une pneumonie chez 6 patients (3,6 %), d'une infection virale chez 3 patients (1,8 %) et d'un SRC, d'un ICANS ou d'une fatigue chez 1 patient dans chaque cas (0,6 %).

Des reports de dose en raison d'effets indésirables ont été nécessaires chez 32 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné des reports de dose ($\geq 3\%$) ont été les infections virales (9,6 %), le SRC (7,2 %), la neutropénie (4,8 %), la fièvre (3,0 %) et la thrombopénie (3,0 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques portant sur l'epcoritamab (Tableau 6) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 6 Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LGCB, en rechute ou réfractaire, traités par l'epcoritamab dans l'étude GCT3013-01

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou effet indésirable	Tous grades	Grade 3-4
Infections et infestations		
Infection virale ^a	Très fréquent	Fréquent
Pneumonie ^b	Très fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	Fréquent	Fréquent
Infections fongiques ^d	Fréquent	
Sepsis ^e	Fréquent	Fréquent
Cellulite	Fréquent	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
Poussée tumorale	Fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie ^f	Très fréquent	Très fréquent
Anémie ^g	Très fréquent	Très fréquent
Thrombopénie ^h	Très fréquent	Fréquent
Lymphopénie ⁱ	Fréquent	Fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Syndrome de relargage de cytokines ^j	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Peu fréquent
Hypophosphatémie	Fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Peu fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	
Syndrome de lyse tumorale ^k	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité ^l	Fréquent	
Affections cardiaques		
Arythmies cardiaques ^l	Très fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Epanchement pleural	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales ^m	Très fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Fréquent
Diarrhée	Très fréquent	
Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ⁿ	Fréquent	
Prurit	Fréquent	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculosquelettiques ^o	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^p	Très fréquent	Fréquent
Réactions au site d'injection ^q	Très fréquent	
Fièvre ^r	Très fréquent	Peu fréquent
Œdème ^s	Très fréquent	Fréquent
Investigations		

Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	Fréquent	
Diminution du sodium sanguin ^f	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation de la phosphatase alcaline	Fréquent	

Les grades des effets indésirables ont été déterminés selon les critères NCI CTCAE, version 5.0

^aL'infection virale inclut la COVID-19 asymptomatique, la COVID-19, l'infection à cytomégalovirus, la réactivation de l'infection à cytomégalovirus, la gastro-entérite virale, l'infection à Herpès simplex, le zona et l'herpès buccal

^bLa pneumonie inclut la pneumonie à COVID-19 et la pneumonie

^cL'infection des voies respiratoires supérieures inclut la laryngite, la pharyngite, l'infection par virus respiratoire syncytial, la rhinite, l'infection à rhinovirus et l'infection des voies respiratoires supérieures

^dL'infection fongique inclut les infections à Candida, les candidoses œsophagiennes et les candidoses buccales

^eLe sepsis inclut la bactériémie, le sepsis et le choc septique

^fLa neutropénie inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles

^gL'anémie inclut l'anémie et la diminution de la ferritine sérique

^hLa thrombopénie inclut la diminution du nombre de plaquettes et la thrombopénie

ⁱLa lymphopénie inclut la diminution du nombre de lymphocytes et la lymphopénie

^jLes grades des effets indésirables de SRC et d'ICANS ont été déterminés selon les critères de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kLes grades du syndrome de lyse tumorale ont été déterminés selon la classification de Cairo-Bishop

^lLes arythmies cardiaques incluent la bradycardie, la bradycardie sinusale, la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie

^mLes douleurs abdominales incluent l'inconfort abdominal, les douleurs abdominales, les douleurs abdominales inférieures, les douleurs abdominales supérieures et la sensibilité abdominale

ⁿLe rash inclut le rash, le rash érythémateux, le rash maculopapuleux et le rash pustuleux

^oLes douleurs musculosquelettiques incluent les douleurs dorsales, les douleurs osseuses, les douleurs au niveau du flanc, les douleurs thoraciques musculosquelettiques, les douleurs musculosquelettiques, la myalgie, les douleurs cervicales, les douleurs thoraciques non cardiaques, les douleurs, les douleurs au niveau des extrémités et les douleurs rachidiennes

^pLa fatigue inclut l'asthénie, la fatigue et la léthargie

^qLes réactions au site d'injection incluent la contusion au site d'injection, l'érythème au site d'injection, l'hypertrophie au site d'injection, l'inflammation au site d'injection, la tuméfaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, le prurit au site d'injection, le rash au site d'injection, la réaction au site d'injection, le gonflement au site d'injection et l'urticaire au site d'injection.

^rLa fièvre inclut une augmentation de la température corporelle et la fièvre

^sL'œdème inclut l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème, l'œdème périphérique et le gonflement périphérique

^tDiminution du sodium sanguin inclut la diminution du sodium sanguin et l'hyponatrémie

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage de cytokines

Un SRC de tout grade est survenu chez 51 % des patients (85/167) traités par l'epcoritamab. L'incidence du Grade 1 a été de 31 %, du Grade 2 de 17 % et du Grade 3 de 3,0 %. Des SRC récurrents ont été observés chez 17 % des patients. Un SRC tous grades confondus est survenu chez 6,6 % des patients après la dose d'amorçage (Cycle 1 Jour 1), 13 % après la dose intermédiaire (Cycle 1 Jour 8), 44 % après la première dose complète (Cycle 1 Jour 15), 4,6 % après la deuxième dose complète (Cycle 1 Jour 22) et 2,8 % après la troisième dose complète (Cycle 2 Jour 1) ou au-delà. Le délai médian d'apparition du SRC après la dose d'epcoritamab la plus récente administrée a

été de 2 jours (intervalle : 1 à 11 jours). Le délai médian d'apparition après la première dose complète était de 20,2 heures (intervalle : 0,2 à 7 jours). Le SRC s'est résolu chez 100 % des patients et la durée médiane des événements de SRC a été de 2 jours (intervalle : 0,1 à 27 jours).

Sur les 85 patients ayant présenté un SRC, les signes et symptômes les plus fréquents du SRC ont été la fièvre 99 %, l'hypotension 31 % et l'hypoxie 19 %. Les autres signes et symptômes du SRC survenus chez plus de deux patients ont été les frissons (11 %), la tachycardie (y compris tachycardie sinusale [9 %]), la dyspnée (3,5 %) et les céphalées (3,5 %). Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT > 3 × LSN) était concomitante chez 2,4 % des patients présentant un SRC. Voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les conseils de surveillance et de prise en charge.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité

Un ICANS est survenu chez 6,0 % des patients traités par l'epcoritamab, dont 4,2 % ont présenté un ICANS de Grade 1 et 1,2 % un ICANS de Grade 2. Un patient (0,6 %) a présenté un événement d'ICANS de Grade 5 (fatal). Le délai médian d'apparition du premier événement d'ICANS après le début du traitement par l'epcoritamab (Cycle 1 Jour 1) a été de 16,5 jours (intervalle : 8 à 141 jours). L'ICANS s'est résolu chez 90 % des patients (9/10) après l'administration de soins de support. Le délai médian de résolution de l'ICANS a été de 5 jours (intervalle : 1 à 9 jours). Chez les 10 patients présentant un ICANS, l'apparition de l'ICANS était antérieure au SRC dans 20 % des cas, concomitante au SRC dans 40 % des cas, postérieure à l'apparition du SRC dans 10 % des cas et en l'absence de SRC dans 30 % des cas.

Infections graves

Des infections graves de tous grade sont survenues chez 25 % des patients traités par l'epcoritamab. Les infections graves les plus fréquentes ont été la COVID-19 (6,6 %), la pneumonie due à la COVID-19 (4,2 %), la pneumonie (3,6 %), le sepsis (2,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), la bactériémie (1,2 %) et le choc septique (1,2 %). Le délai médian d'apparition de la première infection grave à partir du début du traitement par l'epcoritamab (Cycle 1 Jour 1) était de 56 jours (intervalle : 4 à 631 jours), avec une durée médiane de 15 jours (intervalle : 4 à 125 jours). Des événements de Grade 5 d'infections sont survenus chez 7 patients (4,2 %).

Neutropénie

Des cas de neutropénie de tous grade sont survenus chez 31 % des patients, dont 23 % de Grade 3-4. Le délai médian d'apparition du premier événement de neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles était de 65 jours (intervalle : 1 à 750 jours), avec une durée médiane de 15 jours (intervalle : 2 à 155 jours). Sur les 51 patients ayant présenté une neutropénie ou une diminution du nombre de neutrophiles, 51 % ont reçu du G-CSF pour traiter ces événements.

Syndrome de lyse tumorale

Un SLT est survenu chez 1,8 % des patients. Chez un patient, le SLT est apparu le jour 14 et s'est résolu le jour 17. Chez deux autres patients, il est apparu le jour 8 et le jour 33 respectivement et les deux événements étaient en cours au moment du décès ; les décès étaient dus à la progression de la maladie.

Poussée tumorale

Des cas de poussées tumorales sont survenus chez 3,0 % des patients, tous étaient de grade 2. Le délai médian d'apparition était de 17 jours (intervalle de 9 à 34 jours) et la durée médiane était de 15,5 jours (intervalle de 1 à 50 jours).

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 [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans le cas d'un surdosage, les patients doivent être surveillés pour détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement de support approprié doit être administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

L'epcoritamab est un anticorps bispécifique IgG1 humanisé qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique du CD20 à la surface des lymphocytes B et du CD3 à la surface des lymphocytes T. L'activité de l'epcoritamab dépend de l'engagement simultané par l'epcoritamab des cellules cancéreuses exprimant le CD20 et des lymphocytes T endogènes exprimant le CD3, qui induit une activation spécifique des lymphocytes T et la destruction des cellules exprimant le CD20 médiée par les lymphocytes T.

La région Fc de l'epcoritamab est éteinte pour empêcher les mécanismes effecteurs de l'immunité indépendants de la cible, tels que la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP).

Effets pharmacodynamiques

L'epcoritamab a induit une déplétion rapide et durable des lymphocytes B circulants (définie comme des taux de lymphocytes B CD19 < 10 cellules/μL chez les patients ayant des lymphocytes B détectables lors de l'instauration du traitement). 21 % des patients (n = 33) avaient des lymphocytes B circulants détectables lors de l'instauration du traitement. Il a été observé une réduction transitoire des lymphocytes T circulants immédiatement après l'administration de chaque dose au cours du Cycle 1, suivie d'une expansion des lymphocytes T lors des cycles suivants.

Après administration sous-cutanée d'epcoritamab, des élévations transitoires modérées des taux sanguins de certaines cytokines (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 et IL-10) se sont produites, principalement après la première dose complète (48 mg), avec des pics entre 1 et 4 jours après administration. Les taux de cytokines sont revenus aux valeurs initiales avant la dose complète suivante, cependant des élévations de cytokines ont également pu être observées après le Cycle 1.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été fréquemment détectés. L'incidence des AAM apparus au cours du traitement à la posologie approuvée de 48 mg dans la population cible atteinte de LDGCB était de 2,9 % (2,9 % positif, 2,9 % indéterminé et 94,3 % négatif, N = 140 patients évaluable) et de 2,6 % (2,6 % positif, 2,6 % indéterminé et 94,9 % négatif, N = 39 patients évaluable) dans les études GCT3013-01 et GCT3013-04 respectivement. Il n'a pas été mis en évidence d'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité, cependant les données sont encore limitées. Les anticorps neutralisants n'ont pas été évalués.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude GCT3013-01 était une étude multicentrique, multi-cohortes, en ouvert, mono-bras, ayant évalué l'epcoritamab en monothérapie chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, y compris un

lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). L'étude comprend une phase d'escalade de dose et une phase d'expansion. La phase d'expansion de l'étude comprenait une cohorte de lymphomes non hodgkiniens agressifs (LNHa), une cohorte de LNH indolents (LNHi) et une cohorte de lymphomes à cellules du manteau (LCM). La cohorte pivot LNHa était composée de patients atteints de LGCB (N = 157), y compris des patients atteints de LDGCB (N = 139, dont 12 patients présentant des réarrangements MYC, BCL2, et/ou BCL6, c'est-à-dire DH/TH), de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) (N = 9), de lymphome folliculaire (LF) de grade 3B (N = 5) et de lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) (N = 4). Dans la cohorte LDGCB, 29 % des patients (40/139) présentaient un LDGCB issu d'un lymphome indolent. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter un néoplasme à cellules B matures CD20+ documenté selon la classification OMS de 2016 ou la classification OMS de 2008 sur la base d'un compte rendu d'anatomo-pathologie représentatif, être en échec d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (CSHA) ou ne pas y être éligibles, avoir un taux de lymphocytes $< 5 \times 10^9/L$ et avoir reçu au moins un traitement antérieur contenant un anticorps monoclonal anti-CD20.

Les patients présentant un envahissement du système nerveux central (SNC) par le lymphome, ayant reçu un traitement antérieur par allogreffe de CSH ou une transplantation d'organe solide, présentant des maladies infectieuses chroniques en cours, les patients présentant une altération connue de l'immunité cellulaire, une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase > 3 fois la limite supérieure de la normale, une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 45 % et une maladie cardiovasculaire cliniquement significative connue étaient exclus de l'étude. L'efficacité a été évaluée chez 139 patients atteints de LDGCB ayant reçu au moins une dose d'epcoritamab par voie SC en cycles de 4 semaines, c'est-à-dire 28 jours. L'epcoritamab en monothérapie a été administré comme suit :

- Cycle 1 : epcoritamab 0,16 mg au Jour 1 ; 0,8 mg au Jour 8 ; 48 mg au Jour 15 et au Jour 22
- Cycles 2 et 3 : epcoritamab 48 mg aux Jours 1, 8, 15 et 22
- Cycles 4 à 9 : epcoritamab 48 mg aux Jours 1 et 15
- Cycles 10 et suivants : epcoritamab 48 mg au Jour 1

Les patients ont continué à recevoir l'epcoritamab jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 Caractéristiques démographiques et à l'inclusion des patients atteints de LDGCB dans l'étude GCT3013-01

Caractéristiques	(N = 139)
Âge	
Médiane, ans (min, max)	66 (22, 83)
< 65 ans, n (%)	66 (47)
65 à < 75 ans, n (%)	44 (32)
≥ 75 ans, n (%)	29 (21)
Hommes, n (%)	85 (61)
Ethnie, n (%)	
Caucasiens	84 (60)
Asiatiques	27 (19)
Autres	5 (4)
Non rapportée	23 (17)
Indice de performance ECOG ; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stade de la maladie ^c lors du diagnostic initial ; n (%)	
III	16 (12)

Caractéristiques	(N = 139)
IV	86 (62)
Nombre de lignes antérieures de traitement anti-lymphome	
Médiane (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Histoire du LDGCB ; n (%)	
LDGCB <i>de novo</i>	97 (70)
LDGCB transformé à partir d'un lymphome indolent	40 (29)
Analyse FISH par le laboratoire central ^d , N = 88	
Lymphome double hit/triple hit, n (%)	12 (14)
Autogreffe de CSH antérieure	26 (19)
Traitement antérieur ; n (%)	
Traitement antérieur par CAR-T	53 (38)
Maladie réfractaire primaire ^a	82 (59)
Réfractaire à ≥ 2 lignes consécutives de traitement anti-lymphome antérieur ^b	104 (75)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement antinéoplasique systémique ^b	114 (82)
Réfractaire au traitement anti-CD20 antérieur	117 (84)
Réfractaire au traitement par CAR-T	39 (28)
^a Un patient est considéré comme réfractaire primaire s'il est réfractaire au traitement anti-lymphome de première ligne. ^b Un patient est considéré comme réfractaire s'il présente une progression de la maladie pendant le traitement ou une progression de la maladie < 6 mois après la fin du traitement. Un patient est considéré en rechute s'il a eu une récurrence de la maladie ≥ 6 mois après la fin du traitement. ^c Selon la classification Ann Arbor. ^d Une analyse FISH post hoc a été réalisée au laboratoire central sur les coupes de tissu tumoral prélevé lors de l'inclusion chez 88 patients atteints de LDGCB, ayant servi au diagnostic.	

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse globale (TRG), déterminée selon les critères de Lugano (2014) et évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI). La durée de suivi médiane a été de 10,7 mois (intervalle : 0,3 à 17,9 mois). La durée médiane de l'exposition était de 4,1 mois (intervalle : de 0 à 18 mois).

Tableau 8 Résultats d'efficacité de l'étude GCT3013-01 chez les patients atteints de LDGCB^a

Critère d'évaluation Évaluation par le CRI	Epcoritamab (N = 139)
TRG ^b , n (%)	86 (62)
(IC à 95 %)	(53,3 ; 70)
RC ^b , n (%)	54 (39)
(IC à 95 %)	(30,7 ; 47,5)
RP, n (%)	32 (23)
(IC à 95 %)	(16,3 ; 30,9)
DR ^b	
Médiane (IC à 95 %), mois	15,5 (9,7, NA)
DRC ^b	
Médiane (IC à 95 %), mois	NA (12,0 ; NA)
DOR, médiane (intervalle), mois	1,4 (1 ; 8,4)
IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; DR = durée de réponse ; DRC = durée de réponse complète ; CRI = comité de revue	

Critère d'évaluation Évaluation par le CRI	Epcoritamab (N = 139)
indépendant ; TRG = taux de réponse globale ; RP = réponse partielle ; DOR = délai d'obtention d'une réponse ^a Déterminée selon les critères de Lugano (2014) et évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) ^b Inclut les patients qui présentaient initialement une progression de la maladie selon les critères de Lugano ou une réponse intermédiaire selon les critères LYRIC et qui ont ensuite obtenu une RP/RC.	

Le délai médian de RC a été de 2,6 mois (intervalle : 1,2 à 10,2 mois).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'epcoritamab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement des néoplasies malignes à lymphocytes B matures, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

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

La pharmacocinétique de population après administration sous-cutanée d'epcoritamab a été décrite par un modèle bicompartimental avec une absorption sous-cutanée de premier ordre et une élimination du médicament médiée par la cible. Il a été observé une variabilité pharmacocinétique modérée à élevée d'epcoritamab, caractérisée par une variabilité interindividuelle (VII), avec un coefficient de variation (CV) pour les paramètres pharmacocinétiques de l'epcoritamab compris entre 25,7 % et 137,5 %.

Sur la base d'expositions estimées individuellement à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population, après l'administration de la dose SC recommandée de 48 mg d'epcoritamab, la moyenne géométrique (CV %) des C_{max} de l'epcoritamab est de 10,8 µg/mL (41,7 %) et celle des ASC_{0-7j} est de 68,9 jours*µg/mL (45,1 %) à la fin du schéma posologique hebdomadaire. La $C_{résiduelle}$ à la semaine 12 est de 8,4 µg/mL (53,3 %).

La moyenne géométrique (CV %) des C_{max} de l'epcoritamab est de 7,52 µg/mL (41,1 %) et celle des ASC_{0-14j} est de 82,6 jours*µg/mL (49,3 %) à la fin du schéma posologique toutes les 2 semaines. La $C_{résiduelle}$ pour le schéma posologique toutes les 2 semaines est de 4,1 µg/mL (73,9 %).

La moyenne géométrique (CV %) des C_{max} de l'epcoritamab est de 4,76 µg/mL (51,6 %) et celle des ASC_{0-28j} est de 74,3 jours*µg/mL (69,5 %) à l'état d'équilibre au cours du schéma posologique toutes les 4 semaines. La $C_{résiduelle}$ pour le schéma posologique toutes les 4 semaines est de 1,2 µg/mL (130 %).

Absorption

Les concentrations maximales ont été obtenues entre 3 et 4 jours (T_{max}) chez les patients atteints de LGCB recevant la dose complète de 48 mg.

Distribution

Selon un modèle de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique (CV %) du volume central de distribution est de 8,27 L (27,5 %) et le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 25,6 L (81,8 %).

Biotransformation

La voie métabolique de l'epcoritamab n'a pas été directement étudiée. Comme les autres protéines thérapeutiques, l'epcoritamab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés via les voies cataboliques.

Élimination

L'epcoritamab devrait subir une clairance saturable médiée par la cible. La moyenne géométrique (CV %) de la clairance (L/jour) est de 0,441 (27,8 %). La demi-vie d'élimination de l'epcoritamab est dépendante de la concentration. La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination de la dose complète d'epcoritamab (48 mg), dérivée du modèle de pharmacocinétique de population, était de 22 à 25 jours, en fonction de la fréquence d'administration.

Populations particulières

Aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'epcoritamab (ASC au Cycle 1 dans un intervalle d'environ 36 %) n'a été observé en fonction de l'âge (20 à 89 ans), du sexe ou de la race/l'origine ethnique (caucasienne, asiatique et autre), de la présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\text{ClCr} \geq 30$ mL/min à $\text{ClCr} < 90$ mL/min), et d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine totale 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT) après prise en compte des différences de poids corporel. Il n'a pas été mené d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale ($\text{ClCr} < 30$ mL/min) ou d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $>$ 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT). Les données sont très limitées dans l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5 à 3 fois la LSN et toute valeur de l'ASAT, $N = 1$). Par conséquent, la pharmacocinétique de l'epcoritamab dans ces populations n'est pas connue.

Comme les autres protéines thérapeutiques, le poids corporel (39 à 144 kg) a un effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'epcoritamab. Sur la base de l'analyse exposition-réponse et des données cliniques, compte tenu des expositions chez les patients de faible poids corporel (par exemple, 46 kg) ou de poids corporel élevé (par exemple, 105 kg) et dans les différentes catégories de poids corporel (< 65 kg, 65 à < 85 , ≥ 85), l'effet sur les expositions n'est pas cliniquement pertinent.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'epcoritamab chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie et/ou toxicologie chez l'animal

L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement chez l'animal.

Des effets généralement cohérents avec le mécanisme d'action pharmacologique de l'epcoritamab ont été observés chez le singe cynomolgus. Ces observations ont inclus des signes cliniques indésirables dose-dépendants (y compris, aux doses élevées, vomissements, diminution de l'activité et mortalité) et un relargage de cytokines, des altérations hématologiques réversibles, une déplétion réversible des lymphocytes B dans le sang périphérique, et une diminution réversible de la cellularité lymphoïde dans les tissus lymphoïdes secondaires.

Mutagénicité

Aucune étude de mutagénicité n'a été menée avec l'epcoritamab.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'epcoritamab.

Altération de la fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal avec l'epcoritamab ; toutefois, l'epcoritamab n'a pas eu d'effets toxiques sur les organes reproducteurs chez les singes cynomolgus mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/semaine dans une étude de toxicité générale par voie intraveineuse de 5 semaines. Chez le singe cynomolgus, les expositions (ASC) (moyenne pondérée sur 7 jours) à la dose élevée étaient similaires à celles observées chez les patients (ASC_{0-7j}) recevant la dose recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et/ou diluants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans.

Epcoritamab préparé

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 12 heures à température ambiante (20-25 °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 en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Limiter au maximum l'exposition à la lumière du jour. Laisser la solution d'epcoritamab revenir à température ambiante avant l'administration. Jeter la solution d'epcoritamab non utilisée au-delà de la période de conservation autorisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution/première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un fluoropolymère au niveau de la zone de contact et d'un joint en aluminium avec un opercule amovible en plastique orange, contenant 48 mg par 0,8 mL de solution injectable.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'epcoritamab doit être préparé et administré par un professionnel de santé sous forme d'injection sous-cutanée.

Chaque flacon d'epcoritamab est destiné à un usage unique.

Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement de la quantité indiquée.

L'administration d'epcoritamab est réalisée en cycles de 28 jours, selon le schéma posologique indiqué à la rubrique 4.2.

L'epcoritamab doit être examiné visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution injectable doit être une solution incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser le médicament si la solution présente une coloration anormale, est trouble ou contient des particules.

Instructions pour la préparation de la dose complète de 48 mg - Pas de dilution nécessaire
Tepkinly 48 mg en flacon est fourni sous forme de solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas de dilution avant l'administration.

L'epcoritamab doit être préparé en utilisant une technique aseptique. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution.

1) Préparer le flacon d'epcoritamab a) Sortir un flacon d'epcoritamab 48 mg avec l'opercule orange du réfrigérateur. b) Laisser le flacon revenir à température ambiante pendant 1 heure au maximum. c) Agiter délicatement le flacon d'epcoritamab. NE PAS secouer ou agiter vigoureusement le flacon.
2) Prélever la dose Prélever 0,8 mL d'epcoritamab dans une seringue.
3) Étiqueter la seringue Étiqueter la seringue avec le nom du produit, le dosage (48 mg), la date et l'heure. Pour la conservation de l'epcoritamab après préparation, voir la rubrique 6.3.
4) Jeter le flacon et toute quantité d'epcoritamab non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1759/002

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

Date de première autorisation : 22 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
ÉTATS-UNIS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
ITALIE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) N° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Les mesures additionnelles de réduction du risque visant à réduire les risques importants identifiés de SRC et d'ICANS consistent en une Carte patient qui doit être remise aux patients traités par l'epcoritamab.

Avant la mise sur le marché d'epcoritamab dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format de la carte patient, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel l'epcoritamab est commercialisé, les professionnels de santé susceptibles de prescrire l'epcoritamab, et les patients traités par l'epcoritamab, ont accès à la Carte patient, ou recevront cette carte, qui précisera et expliquera aux patients les risques de SRC et d'ICANS.

La Carte patient contiendra les messages importants suivants :

- Informations sur les signes/symptômes du SRC et de l'ICANS
- Avertissement aux patients qu'ils doivent sans attendre contacter leur médecin/un service d'urgences médicales s'ils observent tout signe ou symptôme de SRC ou d'ICANS
- Message d'avertissement destiné aux professionnels de santé qui prennent en charge le patient en toutes circonstances, y compris en situation d'urgence, indiquant que le patient est traité par l'epcoritamab.
- Coordonnées du médecin ayant prescrit l'epcoritamab

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Le titulaire de mise sur le marché doit fournir le rapport d'étude clinique actualisé avec la partie sur l'escalade de dose de l'étude GCT3013-01.	22 Décembre 2023

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité d'epcoritamab dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, les rapports d'étude clinique primaire (incluant l'analyse finale de la survie globale) et final de l'étude GCT301305 doivent être soumis. - Analyse du rapport d'étude clinique primaire (incluant l'analyse finale de la survie globale) - date : au 4 ^e trimestre 2024 - Rapport d'étude clinique final – date : au 1 ^{er} trimestre 2029	4 ^e trimestre 2024 1 ^{er} trimestre 2029
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité d'epcoritamab dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir le	3 ^e trimestre 2026

Description	Date
rapport d'étude clinique final pour la cohorte pivot LNHa de l'étude GCT3013-01.	

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tepkinly 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable
epcoritamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4 mg d'epcoritamab pour 0,8 mL, à la concentration de 5 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de sodium trihydraté, acide acétique, sorbitol (E420), polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer injectable

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

À usage unique.

Diluer avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

Pour plus d'informations et d'aide concernant Tepkinly, consulter www.tepkinly.eu ou scanner ce code.

Code QR à inclure

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/23/1759/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tepkinly 4 mg/0,8 mL, solution à diluer stérile
epcoritamab
SC après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

AbbVie (logo)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tepkinly 48 mg, solution injectable
epcoritamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 48 mg d'epcoritamab pour 0,8 mL, à la concentration de 60 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acétate de sodium trihydraté, acide acétique, sorbitol (E420), polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

Pour plus d'informations et d'aide concernant Tepkinly, consulter www.tepkinly.eu ou scanner ce code.

Code QR à inclure

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/23/1759/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tepkinly 48 mg, injection
epcoritamab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 mL

6. AUTRE

AbbVie (logo)

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tepkinly 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable epcoritamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
 - Votre médecin vous remettra une Carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qui y figurent. Gardez cette Carte patient avec vous en permanence.
 - Montrez toujours la Carte patient au médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous les consultez ou si vous allez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tepkinly et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tepkinly
3. Comment Tepkinly sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tepkinly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tepkinly et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Tepkinly

Tepkinly est un médicament anticancéreux qui contient la substance active epcoritamab. Tepkinly est utilisé seul (en monothérapie) pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer du sang appelé lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lorsque la maladie a récidivé ou n'a pas répondu au traitement précédent après au moins deux traitements.

Comment agit Tepkinly

L'epcoritamab est spécifiquement conçu pour aider votre système immunitaire à attaquer les cellules du cancer (lymphome). L'epcoritamab agit en se fixant aux cellules immunitaires et aux cellules cancéreuses de votre organisme, afin de les rapprocher pour que le système immunitaire puisse détruire les cellules cancéreuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tepkinly

N'utilisez jamais Tepkinly

Si vous êtes allergique à l'epcoritamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tepkinly.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Tepkinly si vous

- avez actuellement ou avez eu des troubles du système nerveux, par exemple des convulsions ;
- avez une infection ;
- devez vous faire vacciner ou si vous savez que vous pourriez devoir vous faire vacciner dans un futur proche.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tepkinly.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous, pendant ou après le traitement par Tepkinly. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical supplémentaire.

- **Syndrome de relargage de cytokines** : affection engageant le pronostic vital provoquant une fièvre, des vomissements, des difficultés à respirer/un essoufflement, des frissons, un rythme cardiaque rapide, des maux de tête et des vertiges ou des étourdissements qui est associée aux médicaments qui stimulent les lymphocytes T.
– Avant chaque injection sous la peau, vous pourrez recevoir des médicaments qui contribuent à réduire les effets possibles du syndrome de relargage de cytokines.
- **ICANS (syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité)** : les symptômes peuvent comprendre des problèmes d'utilisation du langage (incluant la parole, la compréhension, l'écriture et la lecture), une somnolence, une confusion mentale/désorientation, une faiblesse musculaire, des convulsions, un gonflement d'une partie du cerveau et une perte de mémoire.
- **Syndrome de lyse tumorale** : certaines personnes peuvent avoir des taux inhabituels de certains sels dans le sang, causés par la dégradation rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement. Cela est appelé syndrome de lyse tumorale (SLT).
 - Votre médecin ou infirmier/ère effectuera des analyses de sang pour rechercher la présence de cette affection. Avant chaque injection sous la peau, vous devrez être bien hydraté(e) et vous pourrez recevoir d'autres médicaments qui peuvent contribuer à réduire les taux élevés d'acide urique et les effets possibles du syndrome de lyse tumorale.
- **Poussée tumorale** : alors que le cancer est détruit, il peut réagir et sembler s'aggraver. Cela est appelé « réaction de poussée tumorale ».
- **Infections** : vous pourriez présenter des signes d'infection tels qu'une fièvre de 38 °C ou plus, des frissons, une toux ou une douleur en urinant, qui peuvent varier selon la partie du corps dans laquelle l'infection se développe.

Enfants et adolescents

Tepkinly n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'existe aucune information sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Tepkinly

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou utilisez, avez récemment pris ou utilisé, ou pourriez prendre ou utiliser tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments vendus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. N'utilisez pas Tepkinly pendant la grossesse car le médicament pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant à naître. Votre médecin pourra vous demander d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement.

Contraception

Si vous êtes une femme en capacité d'avoir des enfants, vous devez utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse en cours de traitement par Tepkinly et pendant au moins 4 mois après votre dernière dose de Tepkinly. Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devrez en informer votre médecin immédiatement.

Vous devez parler avec votre médecin ou infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Tepkinly et pendant au moins 4 mois après la dernière dose. On ne sait pas si Tepkinly passe dans le lait maternel et s'il pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant.

Fertilité

L'effet de Tepkinly sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Compte tenu des symptômes possibles d'ICANS, vous devez être prudent(e) lorsque vous conduisez, circulez à vélo ou utilisez des machines lourdes ou potentiellement dangereuses. Si vous présentez actuellement ces symptômes, évitez ces activités et contactez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Voir rubrique 4 pour plus d'informations sur les effets indésirables.

Tepkinly contient du sodium

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

Tepkinly contient du sorbitol

Ce médicament contient 21,9 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 27,33 mg/mL.

3. Comment Tepkinly sera-t-il administré

Un médecin expérimenté dans le traitement du cancer supervisera votre traitement. Suivez le plan thérapeutique que votre médecin vous aura expliqué.

Tepkinly vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, sous forme d'injection sous la peau.

Tepkinly vous sera administré en cycles de 28 jours, selon un schéma posologique que votre médecin vous aura indiqué.

Vous recevrez Tepkinly conformément au schéma posologique suivant

Cycle	Schéma posologique
Cycles 1 à 3	Une fois par semaine
Cycles 4 à 9	Toutes les deux semaines
Cycles 10 et suivants	Toutes les quatre semaines

Vous recevrez peut-être d'autres médicaments avant de recevoir Tepkinly. Ils viseront à prévenir la survenue de réactions telles que le syndrome de relargage de cytokines et de fièvre au cours du Cycle 1 (et éventuellement des cycles suivants).

Ces médicaments peuvent inclure

- Des corticoïdes, tels que la prednisolone ou équivalent
- Un antihistaminique, comme la diphényhydramine
- Du paracétamol

La première dose complète (48 mg) de Tepkinly vous sera administrée au Cycle 1 Jour 15. Votre médecin surveillera comment agit votre traitement et vous demandera de rester à l'hôpital pendant 24 heures après l'administration de la première dose complète (48 mg), car c'est pendant cette période que des réactions telles que SRC, ICANS et fièvre sont plus susceptibles de survenir.

Vous recevrez Tepkinly pendant aussi longtemps que votre médecin jugera que vous tirez bénéfice du traitement.

Votre médecin pourra reporter ou arrêter définitivement votre traitement par Tepkinly si vous présentez certains effets indésirables.

Si vous oubliez d'utiliser Tepkinly

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous médical, reprenez rendez-vous immédiatement. Pour que le traitement soit pleinement efficace, il est très important de ne pas omettre de dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Tepkinly

N'arrêtez pas le traitement par Tepkinly sans en avoir discuté avec votre médecin. En effet, l'arrêt du traitement pourrait aggraver votre maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes des effets indésirables graves suivants. Vous pourriez ne présenter qu'un seul ou certains de ces symptômes.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Les symptômes peuvent inclure

- fièvre
- vomissements
- vertiges ou étourdissements
- frissons
- rythme cardiaque rapide
- difficultés à respirer/essoufflement
- maux de tête

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- les effets sur votre système nerveux, dont les symptômes peuvent survenir plusieurs jours ou semaines après l'injection, peuvent initialement être discrets. Certains de ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité » (ICANS). Les symptômes peuvent inclure
 - difficulté à parler ou à écrire

- somnolence
- confusion mentale/désorientation
- faiblesse musculaire
- convulsions
- perte de mémoire

Syndrome de lyse tumorale (SLT) (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Les symptômes peuvent inclure :

- fièvre
- frissons
- vomissements
- confusion mentale
- essoufflement
- convulsions
- rythme cardiaque irrégulier
- urines foncées ou troubles
- fatigue inhabituelle
- douleurs musculaires ou articulaires

Autres effets indésirables

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants ou s'ils s'aggravent :

Très fréquents : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

- infection virale
- pneumonie (infection des poumons)
- diminution de l'appétit
- rythme cardiaque irrégulier
- douleurs osseuses, articulaires, ligamentaires et musculaires
- douleurs au niveau du ventre
- maux de tête
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- fatigue
- réactions au site d'injection
- fièvre
- gonflement

Montrés par les analyses de sang

- faible taux d'un type de globules blancs qui combattent les infections (neutropénie)
- faible taux de globules rouges, pouvant provoquer une fatigue, une pâleur et un essoufflement (anémie)
- faible taux de plaquettes sanguines, pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombopénie)

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- fièvre due à une infection lorsque le taux de globules blancs est faible (neutropénie fébrile)
- infections des voies respiratoires supérieures (infection des voies aériennes)
- ganglions lymphatiques sensibles et gonflés, douleur thoracique, toux ou difficultés respiratoires, douleur au site de la tumeur (poussée tumorale)
- infections fongiques (causées par un type de germe appelé champignon)
- infections de la peau

- réaction de l'organisme face à une infection engageant le pronostic vital (sepsis)
- diminution d'un type de globules blancs appelés lymphocytes, qui peut affecter la capacité de l'organisme à lutter contre les infections (lymphopénie)
- une dégradation rapide des cellules tumorales entraînant des modifications chimiques dans le sang et des dommages au niveau des organes, notamment les reins, le cœur et le foie (syndrome de lyse tumorale)
- excès de liquide autour des poumons pouvant rendre la respiration difficile (épanchement pleural)
- rash (éruption cutanée)
- démangeaisons (prurit)

Montrés par les analyses de sang

- faibles taux de phosphate, potassium, magnésium ou sodium dans le sang
- augmentation du taux sanguin de créatinine, un produit de dégradation du tissu musculaire
- augmentation du taux de protéines hépatiques dans le sang, qui peut révéler des problèmes au niveau du foie

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tepkinly

Tepkinly sera conservé par le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien, à l'hôpital ou la clinique. Pour conserver correctement Tepkinly

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
- Tepkinly 4 mg/0,8 mL est une solution concentrée qui doit être diluée avant utilisation.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution préparée peut être conservée pendant 24 heures au maximum, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à compter du moment de sa préparation.
- Au cours de ces 24 heures, la solution préparée peut être conservée à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant 12 heures au maximum, à compter du début de sa préparation jusqu'à son administration.
- Laisser la solution diluée revenir à température ambiante avant utilisation.

Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien éliminera tout médicament non utilisé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tepkinly

- La substance active est l'epcoritamab. Chaque flacon de 0,8 mL contient 4 mg d'epcoritamab à une concentration de 5 mg/mL.
- Les autres excipients sont l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique, le sorbitol (E420), le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tepkinly contient du sodium » et « Tepkinly contient du sorbitol »).

Comment se présente Tepkinly et contenu de l'emballage extérieur

Tepkinly est une solution à diluer injectable. C'est une solution incolore à légèrement jaune présentée dans un flacon en verre.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

Fabricant

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

Österreich

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Des informations détaillées et actualisées sur ce médicament sont également disponibles en scannant le code QR figurant ci-dessous ou sur l'emballage extérieur à l'aide d'un smartphone. Les mêmes informations sont également disponibles à l'adresse suivante : www.tepkinly.eu

Code QR à inclure

Pour écouter une version audio de cette notice ou demander un exemplaire en <Braille>, <gros caractères> ou <version audio>, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

L'epcoritamab est préparé et administré sous forme d'injection sous-cutanée.
Chaque flacon d'epcoritamab est destiné à un usage unique.

Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement de la quantité indiquée.

L'epcoritamab doit être dilué et administré par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution diluée.

L'epcoritamab doit être examiné visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution à diluer doit être une solution incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser le médicament si la solution présente une coloration anormale, est trouble ou contient des particules.

Instructions pour la préparation de la dose d'amorçage de 0,16 mg – 2 dilutions nécessaires

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de taille appropriée pour chaque étape de transfert.

- 1) Préparer le flacon de Tepkinly
 - a) Sortir un flacon de Tepkinly 4 mg/0,8 mL avec un opercule **bleu clair** du réfrigérateur.
 - b) Laisser le flacon revenir à température ambiante pendant 1 heure au maximum.
 - c) Agiter délicatement le flacon de Tepkinly.

NE PAS secouer ou agiter vigoureusement le flacon.
- 2) Effectuer la première dilution
 - a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **dilution A** ».
 - b) Transférer **0,8 mL de Tepkinly** dans le flacon **dilution A**.
 - c) Transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)** dans le flacon **dilution A**. La solution diluée initiale contient 0,8 mg/mL d'epcoritamab.
 - d) Agiter délicatement le flacon **dilution A** pendant 30 à 45 secondes.
- 3) Effectuer la seconde dilution
 - a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **dilution B** ».
 - b) Transférer **2 mL de solution** du flacon **dilution A** dans le flacon **dilution B**. Le flacon **dilution A** n'est plus nécessaire et doit être jeté.
 - c) Transférer **8 mL de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)** dans le flacon **dilution B** pour obtenir une concentration finale de 0,16 mg/mL.
 - d) Agiter délicatement le flacon **dilution B** pendant 30 à 45 secondes.
- 4) Prélever la dose
Prélever **1 mL de la solution d'epcoritamab diluée** du flacon **dilution B** dans une seringue. Le flacon **dilution B** n'est plus nécessaire et doit être jeté.
- 5) Étiqueter la seringue
Étiqueter la seringue avec le nom du produit, le dosage (0,16 mg), la date et l'heure.
- 6) Jeter le flacon et toute quantité de Tepkinly non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la préparation de la dose intermédiaire de 0,8 mg – 1 dilution nécessaire

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de taille appropriée pour chaque étape de transfert.

- 1) Préparer le flacon de Tepkinly
 - a) Sortir un flacon de Tepkinly 4 mg/0,8 mL avec un opercule **bleu clair** du réfrigérateur.
 - b) Laisser le flacon revenir à température ambiante pendant 1 heure au maximum.
 - c) Agiter délicatement le flacon de Tepkinly.

NE PAS secouer ou agiter vigoureusement le flacon.
- 2) Effectuer la dilution
 - a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **dilution A** ».
 - b) Transférer **0,8 mL de Tepkinly** dans le flacon **dilution A**.
 - c) Transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)** dans le flacon **dilution A** pour obtenir une concentration finale de 0,8 mg/mL.
 - d) Agiter délicatement le flacon **dilution A** pendant 30 à 45 secondes.
- 3) Prélever la dose
Prélever **1 mL d'epcoritamab dilué** du flacon **dilution A** dans une seringue. Le flacon **dilution A** n'est plus nécessaire et doit être jeté.
- 4) Étiqueter la seringue
Étiqueter la seringue avec le nom du produit, le dosage (0,8 mg), la date et l'heure.
- 5) Jeter le flacon et toute quantité de Tepkinly non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

Traçabilité

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

Notice : Information du patient

Tepkinly 48 mg, solution injectable epcoritamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
 - Votre médecin vous remettra une Carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qui y figurent. Gardez cette Carte patient avec vous en permanence.
 - Montrez toujours la Carte patient au médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous les consultez ou si vous allez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tepkinly et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tepkinly
3. Comment Tepkinly sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tepkinly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tepkinly et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Tepkinly

Tepkinly est un médicament anticancéreux qui contient la substance active epcoritamab. Tepkinly est utilisé seul (en monothérapie) pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer du sang appelé lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lorsque la maladie a récidivé ou n'a pas répondu au traitement précédent après au moins deux traitements.

Comment agit Tepkinly

L'epcoritamab est spécifiquement conçu pour aider votre système immunitaire à attaquer les cellules du cancer (lymphome). L'epcoritamab agit en se fixant aux cellules immunitaires et aux cellules cancéreuses de votre organisme, afin de les rapprocher pour que le système immunitaire puisse détruire les cellules cancéreuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tepkinly

N'utilisez jamais Tepkinly

Si vous êtes allergique à l'epcoritamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tepkinly.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Tepkinly si vous

- avez actuellement ou avez eu des troubles du système nerveux, par exemple des convulsions ;
- avez une infection ;
- devez vous faire vacciner ou si vous savez que vous pourriez devoir vous faire vacciner dans un futur proche.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tepkinly.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous, pendant ou après le traitement par Tepkinly. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical supplémentaire.

- **Syndrome de relargage de cytokines** : affection engageant le pronostic vital provoquant une fièvre, des vomissements, des difficultés à respirer/un essoufflement, des frissons, un rythme cardiaque rapide, des maux de tête et des vertiges ou des étourdissements qui est associée aux médicaments qui stimulent les lymphocytes T.
– Avant chaque injection sous la peau, vous pourrez recevoir des médicaments qui contribuent à réduire les effets possibles du syndrome de relargage de cytokines.
- **ICANS (syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité)** : les symptômes peuvent comprendre des problèmes d'utilisation du langage (incluant la parole, la compréhension, l'écriture et la lecture), une somnolence, une confusion mentale/désorientation, une faiblesse musculaire, des convulsions, un gonflement d'une partie du cerveau et une perte de mémoire.
- **Syndrome de lyse tumorale** : certaines personnes peuvent avoir des taux inhabituels de certains sels dans le sang, causés par la dégradation rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement. Cela est appelé syndrome de lyse tumorale (SLT).
 - Votre médecin ou infirmier/ère effectuera des analyses de sang pour rechercher la présence de cette affection. Avant chaque injection sous la peau, vous devrez être bien hydraté(e) et vous pourrez recevoir d'autres médicaments qui peuvent contribuer à réduire les taux élevés d'acide urique et les effets possibles du syndrome de lyse tumorale.
- **Poussée tumorale** : alors que le cancer est détruit, il peut réagir et sembler s'aggraver. Cela est appelé « réaction de poussée tumorale ».
- **Infections** : vous pourriez présenter des signes d'infection tels qu'une fièvre de 38 °C ou plus, des frissons, une toux ou une douleur en urinant, qui peuvent varier selon la partie du corps dans laquelle l'infection se développe.

Enfants et adolescents

Tepkinly n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'existe aucune information sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Tepkinly

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou utilisez, avez récemment pris ou utilisé, ou pourriez prendre ou utiliser tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments vendus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. N'utilisez pas Tepkinly pendant la grossesse car le médicament pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant à naître. Votre médecin pourra vous demander d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement.

Contraception

Si vous êtes une femme en capacité d'avoir des enfants, vous devez utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse en cours de traitement par Tepkinly et pendant au moins 4 mois après votre dernière dose de Tepkinly. Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devrez en informer votre médecin immédiatement.

Vous devez parler avec votre médecin ou infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Tepkinly et pendant au moins 4 mois après la dernière dose. On ne sait pas si Tepkinly passe dans le lait maternel et s'il pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant.

Fertilité

L'effet de Tepkinly sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Compte tenu des symptômes possibles d'ICANS, vous devez être prudent(e) lorsque vous conduisez, circulez à vélo ou utilisez des machines lourdes ou potentiellement dangereuses. Si vous présentez actuellement ces symptômes, évitez ces activités et contactez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Voir rubrique 4 pour plus d'informations sur les effets indésirables.

Tepkinly contient du sodium

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

Tepkinly contient du sorbitol

Ce médicament contient 21,9 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 27,33 mg/mL.

3. Comment Tepkinly sera-t-il administré

Un médecin expérimenté dans le traitement du cancer supervisera votre traitement. Suivez le plan thérapeutique que votre médecin vous aura expliqué.

Tepkinly vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, sous forme d'injection sous la peau.

Tepkinly vous sera administré en cycles de 28 jours, selon un schéma posologique que votre médecin vous aura indiqué.

Vous recevrez Tepkinly conformément au schéma posologique suivant

Cycle	Schéma posologique
Cycles 1 à 3	Une fois par semaine
Cycles 4 à 9	Toutes les deux semaines
Cycles 10 et suivants	Toutes les quatre semaines

Vous recevrez peut-être d'autres médicaments avant de recevoir Tepkinly. Ils viseront à prévenir la survenue de réactions telles que le syndrome de relargage de cytokines et de fièvre au cours du Cycle 1 (et éventuellement des cycles suivants).

Ces médicaments peuvent inclure

- Des corticoïdes, tels que la prednisolone ou équivalent
- Un antihistaminique, comme la diphenhydramine
- Du paracétamol

La première dose complète (48 mg) de Tepkinly vous sera administrée au Cycle 1 Jour 15. Votre médecin surveillera comment agit votre traitement et vous demandera de rester à l'hôpital pendant 24 heures après l'administration de la première dose complète (48 mg), car c'est pendant cette période que des réactions telles que SRC, ICANS et fièvre sont plus susceptibles de survenir.

Vous recevrez Tepkinly pendant aussi longtemps que votre médecin jugera que vous tirez bénéfice du traitement.

Votre médecin pourra reporter ou arrêter définitivement votre traitement par Tepkinly si vous présentez certains effets indésirables.

Si vous oubliez d'utiliser Tepkinly

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous médical, reprenez rendez-vous immédiatement. Pour que le traitement soit pleinement efficace, il est très important de ne pas omettre de dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Tepkinly

N'arrêtez pas le traitement par Tepkinly sans en avoir discuté avec votre médecin. En effet, l'arrêt du traitement pourrait aggraver votre maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes des effets indésirables graves suivants. Vous pourriez ne présenter qu'un seul ou certains de ces symptômes.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Les symptômes peuvent inclure

- fièvre
- vomissements
- vertiges ou étourdissements
- frissons
- rythme cardiaque rapide
- difficultés à respirer/essoufflement
- maux de tête

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- les effets sur votre système nerveux, dont les symptômes peuvent survenir plusieurs jours ou semaines après l'injection, peuvent initialement être discrets. Certains de ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité » (ICANS). Les symptômes peuvent inclure
 - difficulté à parler ou à écrire
 - somnolence
 - confusion mentale/désorientation
 - faiblesse musculaire
 - convulsions
 - perte de mémoire

Syndrome de lyse tumorale (SLT) (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Les symptômes peuvent inclure :

- fièvre
- frissons
- vomissements
- confusion mentale
- essoufflement
- convulsions
- rythme cardiaque irrégulier
- urines foncées ou troubles
- fatigue inhabituelle
- douleurs musculaires ou articulaires

Autres effets indésirables

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants ou s'ils s'aggravent :

Très fréquents : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

- infection virale
- pneumonie (infection des poumons)
- diminution de l'appétit
- rythme cardiaque irrégulier
- douleurs osseuses, articulaires, ligamentaires et musculaires
- douleurs au niveau du ventre
- maux de tête
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- fatigue
- réactions au site d'injection
- fièvre
- gonflement

Montrés par les analyses de sang

- faible taux d'un type de globules blancs qui combattent les infections (neutropénie)
- faible taux de globules rouges, pouvant provoquer une fatigue, une pâleur et un essoufflement (anémie)
- faible taux de plaquettes sanguines, pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombopénie)

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- fièvre due à une infection lorsque le taux de globules blancs est faible (neutropénie fébrile)
- infections des voies respiratoires supérieures (infection des voies aériennes)
- ganglions lymphatiques sensibles et gonflés, douleur thoracique, toux ou difficultés respiratoires, douleur au site de la tumeur (poussée tumorale)
- infections fongiques (causées par un type de germe appelé champignon)
- infections de la peau
- réaction de l'organisme face à une infection engageant le pronostic vital (sepsis)
- diminution d'un type de globules blancs appelés lymphocytes, qui peut affecter la capacité de l'organisme à lutter contre les infections (lymphopénie)
- une dégradation rapide des cellules tumorales entraînant des modifications chimiques dans le sang et des dommages au niveau des organes, notamment les reins, le cœur et le foie (syndrome de lyse tumorale)
- excès de liquide autour des poumons pouvant rendre la respiration difficile (épanchement pleural)
- rash (éruption cutanée)
- démangeaisons (prurit)

Montrés par les analyses de sang

- faibles taux de phosphate, potassium, magnésium ou sodium dans le sang
- augmentation du taux sanguin de créatinine, un produit de dégradation du tissu musculaire
- augmentation du taux de protéines hépatiques dans le sang, qui peut révéler des problèmes au niveau du foie

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tepkinly

Tepkinly sera conservé par le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien, à l'hôpital ou la clinique.

Pour conserver correctement Tepkinly

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution préparée peut être conservée pendant 24 heures au maximum, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à compter du moment de sa préparation.
- Au cours de ces 24 heures, la solution préparée peut être conservée à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant 12 heures au maximum, à compter du début de sa préparation jusqu'à son administration.
- Laisser la solution revenir à température ambiante avant utilisation.

Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien éliminera tout médicament non utilisé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tepkinly

- La substance active est l'epcoritamab. Chaque flacon de 0,8 mL contient 48 mg d'epcoritamab à une concentration de 60 mg/mL.
- Les autres excipients sont l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique, le sorbitol (E420), le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tepkinly contient du sodium » et « Tepkinly contient du sorbitol »).

Comment se présente Tepkinly et contenu de l'emballage extérieur

Tepkinly est une solution injectable. C'est une solution incolore à légèrement jaune présentée dans un flacon en verre.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

Fabricant

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

Norge

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Des informations détaillées et actualisées sur ce médicament sont également disponibles en scannant le code QR figurant ci-dessous ou sur l'emballage extérieur à l'aide d'un smartphone. Les mêmes informations sont également disponibles à l'adresse suivante : www.tepkinly.eu

Code QR à inclure

Pour écouter une version audio de cette notice ou demander un exemplaire en <Braille>, <gros caractères> ou <version audio>, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

L'epcoritamab est préparé et administré sous forme d'injection sous-cutanée.
Chaque flacon d'epcoritamab est destiné à un usage unique.

Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement de la quantité indiquée.

L'epcoritamab doit être préparé et administré par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique - **Pas de dilution nécessaire**.

Tepkinly 48 mg en flacon est fourni sous forme de solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas de dilution avant l'administration. Il n'est pas nécessaire de filtrer la solution.

L'epcoritamab doit être examiné visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution injectable doit être une solution incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser le médicament si la solution présente une coloration anormale, est trouble ou contient des particules.

1)	Préparer le flacon de Tepkinly a) Sortir un flacon de Tepkinly 48 mg avec l'opercule orange du réfrigérateur. b) Laisser le flacon revenir à température ambiante pendant 1 heure au maximum. c) Agiter délicatement le flacon de Tepkinly. NE PAS secouer ou agiter vigoureusement le flacon.
2)	Prélever la dose Prélever 0,8 mL de Tepkinly dans une seringue.
3)	Étiqueter la seringue Étiqueter la seringue avec le nom du produit, le dosage (48 mg), la date et l'heure.
4)	Jeter le flacon et toute quantité de Tepkinly non utilisée conformément à la réglementation en vigueur.

Conservation de Tepkinly préparé

- Utiliser immédiatement la solution de Tepkinly ou la conserver au réfrigérateur au maximum pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C à compter du moment de sa préparation, en la protégeant de la lumière.
- Pendant ces 24 heures, la solution de Tepkinly peut être conservée 12 heures au maximum à température ambiante, entre le début de la préparation et l'administration.
- Limiter au maximum l'exposition à la lumière du jour.
- Laisser la solution de Tepkinly revenir à température ambiante avant l'administration.
- Jeter la solution de Tepkinly non utilisée au-delà de la période de conservation autorisée.

Traçabilité

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