

Ressource de pratique clinique : Anticorps bispécifiques ciblant CD3/BCMA pour le myélome multiple récurrent/réfractaire

Revue de la littérature à jour en date du 4 avril 2025

Experts : Richard LeBlanc, M.D., FRCPC (Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Québec)

Marie-Pier Lecours-Cyr, B. Sc. inf. (Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Québec)

Table des matières

Ressource de pratique clinique : Anticorps bispécifiques ciblant CD3/BCMA pour le myélome multiple récurrent/réfractaire	1
1. Introduction : agents ciblant BCMA pour le myélome multiple	4
2. AcBs ciblant la CD3/le BCMA approuvés pour le traitement du myélome multiple	5
2.1 Indications	5
2.2 Études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA pour le traitement du MMRR...5	
3. Établissement d'un programme de traitement par des AcBs ciblant CD3/ BCMA	6
3.1 Avant la prescription d'elranatamab ou de téclistamab	6
4. Instauration d'un traitement par un AcBs ciblant CD3/BCMA	7
4.1 Liste de vérification avant l'administration	7
4.2 Éducation des patients	8
5. Administration d'AcBs ciblant CD3/BCMA	9
5.1 Considérations pratiques relatives à l'administration :	9
5.2 Calendrier posologique de l'elranatamab ⁴	9
5.3 Schéma posologique du téclistamab ⁵	10
6. Modifications de la dose	10
6.1 Considérations pratiques pour les modifications de la dose	10
6.2 Modifications posologiques recommandées	10
6.3 Reprise du traitement par l'elranatamab après un report de dose ⁴	11

6.4	Reprise du traitement par le téclistamab après un report de dose ⁵	12
7.	Administration d'AcBs ciblant CD3/BCMA	13
7.1	Liste de vérification des mesures à prendre avant l'administration	13
7.2	Considérations pour la préparation des médicaments ^{4,5}	13
7.3	Préparation de l'elranatamab ⁴	13
7.4	Préparation du téclistamab ⁵	13
7.5	Administration suivant le calendrier d'augmentation graduelle de la dose	15
7.6	Administration des doses de traitement d'entretien*	16
7.7	Liste de vérification des mesures à prendre après l'administration	17
8.	Effets indésirables et prise en charge clinique	17
8.1	Aperçu de l'innocuité des AcBs ciblant CD3/BCMA	17
8.2	Effets indésirables les plus fréquents	17
8.3	Effets indésirables d'intérêt	18
8.4	Syndrome de libération de cytokines (SLC).....	18
8.4.1	Symptômes caractéristiques du SLC	19
8.4.2	Considérations pratiques	19
8.4.3	Surveillance pour la détection du SLC associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA ¹⁶ ..	20
8.4.4	Occurrence et moment de survenue du SLC pendant les études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA.....	20
8.4.5	Grades du SLC	20
8.4.6	Atténuation du risque de SLC associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA	21
8.4.7	Tocilizumab en prophylaxie.....	22
8.4.8	Prise en charge du SLC associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA ^{4,5}	22
8.5	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE) 25	
8.5.1	Effets indésirables neurologiques associés aux AcBs ciblant CD3/BCMA ...	25
8.5.2	Signes et symptômes de SNCIE ²⁴	25
8.5.3	Considérations pratiques.....	25
8.5.4	Occurrence et moment de survenue d'un SNCIE au cours des études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA.....	26

8.5.5	Grade du SNCIE	26
8.5.6	Atténuation du risque de SNCIE associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA ¹⁶	27
8.5.7	Prise en charge de la neurotoxicité associée aux AcBs ciblant D3/BCMA ^{4,5}	28
8.6	Complications infectieuses	28
8.6.1	Facteurs de risque d'infection chez les patients traités par des AcBs ciblant CD3/ BCMA ¹⁴	28
8.6.2	Considérations pratiques.....	29
8.6.3	Occurrence et moment de survenue des infections pendant les études cliniques sur les AcBs ciblant CD3/BCMA	29
8.6.4	Effets indésirables associés à une hausse du risque d'infection	29
8.6.5	Surveillance, prophylaxie et modifications du traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA en cas d'infections durant ce traitement	30
8.7	Dysfonctionnement d'organes	36
8.7.1	Considérations pratiques pour l'insuffisance hépatique ^{4,5}	36
9.	Acronymes et abréviations.....	37
10.	Références.....	38

REMARQUES IMPORTANTES :

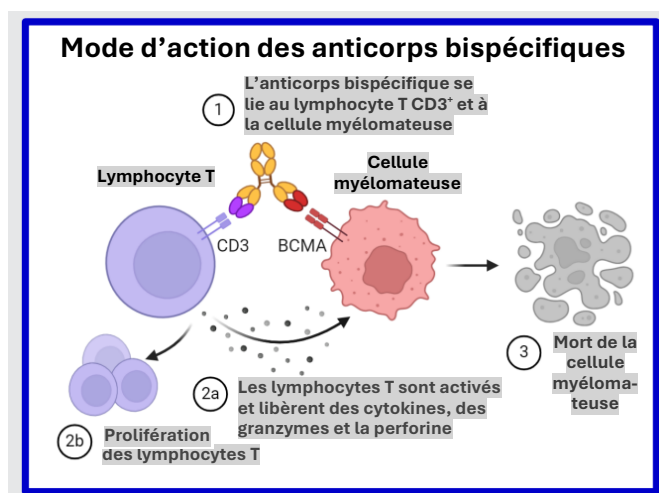
- La prestation sécuritaire du traitement par des anticorps bispécifiques ciblant CD3/BCMA exige de l'attention en matière de préparation, d'administration, de surveillance et de coordination des soins.
- La présente ressource clinique vise à fournir des orientations pratiques lorsqu'il n'y a pas de ressources locales; les lignes directrices des établissements relatives aux réductions de doses, à la prise en charge des effets toxiques et aux soins des tubulures de perfusion et des cathéters intraveineux doivent être suivies.

1. Introduction : agents ciblant BCMA pour le myélome multiple

Au Canada, il existe trois classes de thérapies ciblant BCMA pour le traitement du myélome multiple¹ :

Conjugués anticorps-médicament	Thérapie cellulaire CAR-T	Anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T
- Ils sont composés d'un anticorps monoclonal fusionné à un agent chimiothérapeutique, un promédicament ou un isotope radioactif - L'anticorps transporte l'agent toxique près de la cellule myélomateuse, ce qui réduit au minimum les effets hors cible - Administration répétée dont la fréquence et la durée diffèrent d'un agent à l'autre	- Des lymphocytes T prélevés chez le patient sont modifiés génétiquement afin de cibler le BCMA - Une fois liés aux cellules tumorales, ils s'activent pour les détruire - Ils doivent être individualisés, à partir de lymphocytes T prélevés chez le patient par aphérèse - Une seule administration dans un centre certifié	- Ils sont composés de fragments de 2 anticorps différents - L'un cible la cellule myélomateuse (anti-BCMA) - L'autre se lie à une cellule immunitaire (généralement la CD3) - Ils peuvent être utilisés sans modification ni fabrication individualisée - Administration répétée dont la fréquence et la durée diffèrent d'un agent à l'autre

Mode d'action des anticorps bispécifiques (AcBs) ciblant CD3/BCMA^{2,3} :



- Puissante efficacité antitumorale *in vivo* semblable à celle de la thérapie CAR-T
- Cinétique rapide de l'efficacité antitumorale
- Induction rapide de l'activation des lymphocytes T, de l'expansion et de la réponse cytokinique

2. AcBs ciblant CD3/BCMA approuvés pour le traitement du myélome multiple

2.1 Indications

Deux AcBs ciblant CD3/BCMA sont approuvés au Canada pour le traitement du myélome multiple^{4,5} :

L'**elranatamab** et le **téclistamab** sont tous deux indiqués pour le traitement du myélome multiple récurrent ou réfractaire (MMRR) chez les adultes qui ont reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, notamment un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui une progression de la maladie a été observée pendant le dernier traitement.

2.2 Études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA pour le traitement du MMRR

	Elranatamab (Pfizer; étude MagnetisMM-3)^{6,7,8,9} Phase II	Téclistamab (J&J; étude MajesTEC-1)^{10,11,12} Phase I/II
Nombre de patients traités/cible	N = 187 (Cohorte A jamais traitée par un agent ciblant BCMA; n = 123) (Cohorte B déjà traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 64)	N = 205 (Cohorte A jamais traitée par un agent ciblant BCMA; n = 165) (Cohorte C déjà traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 40)
	Cohorte A	Cohorte A
Âge médian (min.-max.)	68 (36-89)	64 (33-84)
Stade de la maladie, ISS		
I	30 %	52 %
II	37 %	35,2 %
III	20 %	12 %
Cytogénétique à risque élevé	25,2 %	25,7 %
Nombre de traitements antérieurs, médiane (min.-max.)	5 (2-22)	5 (2-14)
Atteinte extramédullaire	31,7 %	17,0 %
Exposés à 3 classes	100 %	100 %

Réfractaires à 3 classes	96,7 %	77,6 %
Exposés à 5 agents	70,7 %	70,3 %
Réfractaires à 5 agents	42,3 %	30,3 %
TRO	61,0 %	63 %
TBRP	18,7 %	13,9 %
RP	4,9 %	3,6 %
≥ RC	37,4 %	45,5 %
MRM-	Une absence de MRM au seuil de 10^{-5} a été obtenue chez 90,3 % des patients qui présentaient une RC ou mieux dont la MRM était évaluable (n = 31)	Une absence de MRM a été notée à un moment donné chez 44/54 (81,5 %) des patients ayant une MRM évaluable
SSP médiane, mois	17,2	11,3
DR médiane, mois	La DR médiane par intention de traitement n'a pas été atteinte, et la probabilité de maintien d'une réponse à 18 mois a été de 83,3 % (IC à 95 % : 56,8 à 94,3)	DR médiane pour tous les patients : 21,6
SG médiane, mois	24,6	21,9

Les données sont présentées côte à côte à titre indicatif seulement. Elles ne peuvent être comparées en raison de différences quant à la conception des études, à la population de patients, aux centres d'étude, etc.

DR : durée de la réponse; IC : intervalle de confiance; ISS : *International Staging System* (système de stadification international); J&J : Johnson and Johnson; MRM : maladie résiduelle minimale; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TBRP : très bonne réponse partielle; TRO : taux de réponse objective

3. Établissement d'un programme de traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA

3.1 Avant la prescription d'elranatamab ou de téclistamab

- ☐ Coordonner avec la pharmacie, l'hôpital et les services financiers l'ajout de l'elranatamab et/ou du téclistamab et du tocilizumab à la liste des médicaments.
- ☐ Renseigner les fournisseurs, les infirmières et le personnel de soutien sur l'administration d'elranatamab/de téclistamab et la surveillance des effets indésirables.

- ☐ Établir des protocoles et/ou ordonnances collectives pour l'administration d'elranatamab/de téclistamab et la prise en charge des effets indésirables. Éléments qu'il faut envisager d'inclure dans les protocoles ou les ordonnances collectives :
 - Liste de contrôle pour la sélection des patients
 - Calendrier de prémédication et de surveillance
 - Calendrier de surveillance des signes vitaux, de l'état neurologique et des études de laboratoire
 - Dépistage, surveillance et prophylaxie des maladies infectieuses selon les lignes directrices en vigueur
 - Lignes directrices sur la prise en charge des effets indésirables qui pourraient se manifester pendant un traitement par l'elranatamab/le téclistamab, tels qu'un syndrome de libération de cytokines (SLC) ou une neurotoxicité

4. Instauration d'un traitement par un AcBs ciblant CD3/BCMA

4.1 Liste de vérification avant l'administration

Pour chaque patient, avant l'administration :

- ☐ Obtenir une couverture par les payeurs
- ☐ Confirmer que le patient a le soutien d'un partenaire de soins pour l'augmentation graduelle de la dose
- ☐ Envoyer des études de laboratoire initiales, comprenant une formule sanguine complète (FSC) avec formule leucocytaire^{4,5}, en plus des analyses de laboratoire habituelles et des évaluations du fonctionnement des organes effectuées avant l'instauration d'un nouveau schéma de traitement contre le myélome¹³
- ☐ Effectuer un test de grossesse avant d'instaurer le traitement chez les femmes aptes à procréer^{4,5}
- ☐ Évaluer les antécédents vaccinaux et s'assurer que l'immunisation est à jour selon les lignes directrices locales^{13,14,15}
- ☐ Faire un dépistage d'infections évolutives – dans l'affirmative, ne pas instaurer de traitement par un AcBs^{4,5}
- ☐ Recueillir les antécédents initiaux d'infections virales chroniques (p. ex. CMV, VHB, VIH)^{13,14}

- ☐ Surveiller pour déceler une réactivation d'infections virales chroniques (p. ex. CMV, VHB, VIH) et/ou l'apparition de nouvelles infections virales d'après le tableau clinique et le jugement du clinicien (p. ex. grippe, COVID-19, VEB)^{13,14,15}
- ☐ Établir un plan de surveillance pendant 48 heures après une augmentation graduelle de la dose^{4,5}
- ☐ Passer en revue la section **Effets indésirables et prise en charge clinique** pour connaître les recommandations sur la surveillance et la prophylaxie pendant un traitement par l'elranatamab/le téclistamab

4.2 Éducation des patients

Avant l'instauration du traitement, l'éducation des patients doit comprendre les éléments suivants^{4,5} :

- ☐ Remettre au patient/partenaire de soins la carte de surveillance du patient; l'informer de garder la carte sur lui en tout temps et de la montrer à tout professionnel de la santé offrant des soins, y compris à l'hôpital et/ou au service des urgences
- ☐ Recommander au patient de rester à proximité d'un établissement de soins de santé pour la surveillance des signes et symptômes de SLC(CRS) et de neurotoxicité, y compris de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE/ICANS), pendant 48 heures après une augmentation graduelle de la dose
- ☐ Organiser un hébergement de courte durée près de l'hôpital (p. ex. à distance de conduite) pour une administration en consultation externe
- ☐ Renseigner le patient et le partenaire de soins sur les risques de SLC(CRS) et de neurotoxicité, y compris de SNCIE(ICANS), et sur les façons de reconnaître ces manifestations
- ☐ Insister sur le fait que le patient/partenaire de soins doit signaler tous les symptômes évoquant ces manifestations à son professionnel de la santé ou au service des urgences immédiatement
- ☐ Indiquer aux patients de ne pas conduire de véhicules ni manier de machines lourdes ou potentiellement dangereuses durant la période d'augmentation graduelle de la dose et pendant les 48 heures suivant l'administration de chacune des 2 doses d'augmentation graduelle, ou en cas d'apparition de tout nouveau symptôme de toxicité neurologique
- ☐ Informer les femmes en âge de procréer des risques potentiels pour le fœtus durant une grossesse et leur conseiller d'utiliser une méthode de contraception efficace

5. Administration d'AcBs ciblant CD3/BCMA

5.1 Considérations pratiques relatives à l'administration :

- Établir un plan de surveillance pendant 48 heures après chaque dose d'augmentation graduelle^{4,5}
 - La pratique canadienne actuelle consiste à augmenter graduellement les doses en cas de MMRR pendant l'hospitalisation afin de surveiller étroitement l'apparition d'un SLC(CRS) ou d'un SNCIE(ICANS)
- Prémédication administrée environ 1 heure (elranatamab)⁴ ou de 1 à 3 heures (téclistamab)⁵ avant chaque dose d'augmentation graduelle et la première dose thérapeutique :

AcBs ciblant la CD3/le BCMA	Corticostéroïde	Antihistaminique	Antipyrétique
Elranatamab⁴	Dexaméthasone (ou l'équivalent) 20 mg par voie orale ou i.v.	Diphénhydramine (ou l'équivalent) 25 mg par voie orale	Acétaminophène (ou l'équivalent) 650 mg par voie orale
Téclistamab⁵	Dexaméthasone 16 mg par voie orale ou i.v.	Diphénhydramine (ou l'équivalent) 50 mg par voie orale ou i.v.	Acétaminophène (ou l'équivalent) 650 à 1000 mg par voie orale ou i.v.

5.2 Calendrier posologique de l'elranatamab⁴

Calendrier posologique	Semaine/jour	Dose	
Augmentation graduelle de la dose ^{a,b}	Semaine 1 : jour 1	1 ^{re} dose d'augmentation graduelle	12 mg s.-c.
	Semaine 1 : jour 4	2 ^e dose d'augmentation graduelle	32 mg s.-c.
Posologie hebdomadaire ^{a,c,d}	Semaines 2 à 24 : jour 1	Dose thérapeutique	76 mg s.-c. 1 fois par semaine
Posologie 1 semaine sur 2 ^{d,e}	Semaine 25 et suivantes	Dose thérapeutique	76 mg s.-c. 1 semaine sur 2

^a Administrer une prémédication avant chacune des 3 premières doses d'elranatamab. ^b Laisser passer au moins 2 jours entre la première dose d'augmentation graduelle (12 mg) et la deuxième dose d'augmentation graduelle (32 mg). ^c Laisser passer au moins 3 jours entre la deuxième dose d'augmentation graduelle (32 mg) et la première pleine dose thérapeutique (76 mg). ^d Observer une période minimale de 6 jours entre

l'administration de 2 doses thérapeutiques. ^e Chez les patients qui ont tout au moins obtenu une réponse partielle qui s'est maintenue pendant 2 mois.

5.3 Schéma posologique du téclistamab⁵

Schéma posologique	Jour	Dose ^a	
Tous les patients			
Schéma posologique d'augmentation progressive^b	Jour 1	Dose n° 1	Dose unique de 0,06 mg/kg
	Jour 3 ^c	Dose n° 2	Dose unique de 0,3 mg/kg
	Jour 5 ^d	Première dose de traitement	Dose unique de 1,5 mg/kg
Schéma posologique hebdomadaire^b	Une semaine après la première dose du traitement et une fois par semaine par la suite ^e	Doses subséquentes du traitement	1,5 mg/kg une fois par semaine
Patients qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois			
Schéma posologique toutes les deux semaines^b	Envisager de réduire la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg toutes les deux semaines		

^a La dose est basée sur le poids corporel réel et doit être administrée par voie sous-cutanée. ^b Voir les recommandations pour la reprise du traitement par le téclistamab après un report de dose. ^c La dose n° 2 du schéma posologique d'augmentation progressive peut être administrée de 2 à 7 jours après la dose n° 1. ^d La première dose du traitement peut être administrée de 2 à 7 jours après la dose n° 2 du schéma posologique d'augmentation progressive. Il s'agit de la première dose complète du traitement (1,5 mg/kg). ^e Maintenir un intervalle d'au moins 5 jours entre l'administration des doses du schéma hebdomadaire.

6. Modifications de la dose

6.1 Considérations pratiques pour les modifications de la dose

- Il est déconseillé de réduire les doses.
- Il peut se révéler nécessaire de reporter une dose pour maîtriser des effets toxiques liés aux AcBs, dont des cytopénies et des anomalies des résultats d'analyses de laboratoire.

6.2 Modifications posologiques recommandées

Les modifications posologiques suivantes sont recommandées pour des effets indésirables autres qu'un SLC(CRS) ou une neurotoxicité, y compris un SNCIE(ICANS)^{4,5} :

Effet indésirable	Mesures à prendre
NAN < 0,5 × 10⁹/L	Interrompre jusqu'à un NAN ≥ 0,5 × 10 ⁹ /L
Neutropénie fébrile	Interrompre jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1 × 10 ⁹ /L et que la fièvre tombe

Hémoglobininémie < 80 g/dL	Interrompre jusqu'à une hémoglobininémie ≥ 8 g/dL
Numération plaquettaire < 25 000/μL ($< 25 \times 10^9/L$) ou Numération plaquettaire de 25 000 à 50 000/μL (25 à $50 \times 10^9/L$) avec saignement	Interrompre jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 25\,000/\mu\text{L}$ ($\geq 25 \times 10^9/L$) et qu'il n'y ait plus de signe de saignement
Effet indésirable non hématologique Grade 3 Grade 4	Interrompre jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial Envisager l'interruption définitive du traitement

NAN : nombre absolu de neutrophiles

6.3 Reprise du traitement par l'elranatamab après un report de dose⁴

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Mesures à prendre
1^{re} dose d'augmentation graduelle (12 mg)	≤ 14 jours	Reprendre le traitement par l'elranatamab à la 2 ^e dose d'augmentation graduelle (32 mg); si le patient tolère cette dose, passer à 76 mg 4 jours plus tard
	> 14 jours	Reprendre le calendrier d'augmentation graduelle de l'elranatamab à la 1 ^{re} dose d'augmentation graduelle (12 mg)
2^e dose d'augmentation graduelle (32 mg)	≤ 14 jours	Reprendre le traitement par l'elranatamab à la dose de 76 mg
	15 à 28 jours	Reprendre le traitement par l'elranatamab à la 2 ^e dose d'augmentation graduelle (32 mg); si le patient tolère cette dose, passer à 76 mg 1 semaine plus tard
	> 28 jours	Reprendre le calendrier d'augmentation graduelle de l'elranatamab à la 1 ^{re} dose d'augmentation graduelle (12 mg)
Pleine dose thérapeutique (76 mg), peu importe laquelle	≤ 6 semaines	Reprendre le traitement par l'elranatamab à la dose de 76 mg
	> 6 à ≤ 12 semaines	Reprendre le traitement par l'elranatamab à la 2 ^e dose d'augmentation graduelle (32 mg); si le

		patient tolère cette dose, passer à 76 mg 1 semaine plus tard
	> 12 semaines	Reprendre le calendrier d'augmentation graduelle de l'elranatamab à la 1 ^{re} dose d'augmentation graduelle (12 mg)

6.4 Reprise du traitement par le téclistamab après un report de dose⁵

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Mesures à prendre
Dose n° 1 (12 mg)	≤ 7 jours	Reprendre le schéma posologique d'augmentation progressive du téclistamab à la dose n° 2 (0,3 mg/kg)
	> 7 jours	Recommencer le schéma posologique d'augmentation progressive du téclistamab à la dose n° 1 (0,06 mg/kg)
Dose n° 2 (32 mg)	≤ 7 jours	Reprendre le schéma posologique d'augmentation progressive du téclistamab à la dose de traitement (1,5 mg/kg)
	8 à 28 jours	Reprendre le schéma posologique d'augmentation progressive du téclistamab à la dose n° 2 (0,3 mg/kg)
	> 28 jours	Recommencer le schéma posologique d'augmentation progressive du téclistamab à la dose n° 1 (0,06 mg/kg)
Toute dose complète de traitement (76 mg)	≤ 28 jours	Reprendre l'administration du téclistamab à la dose de traitement (1,5 mg/kg) 1 fois par semaine
	> 28 jours	Reprendre le schéma posologique d'augmentation progressive du téclistamab à la dose n° 1 (0,06 mg/kg)

RAPPEL :

Administer la prémédication avant les doses d'augmentation graduelle et avant la première pleine dose thérapeutique afin de réduire le risque de SLC^{4,5}.

7. Administration d'AcBs ciblant CD3/BCMA

7.1 Liste de vérification des mesures à prendre avant l'administration¹⁶

Doses d'augmentation graduelle et cycle 1 (4 semaines)

- ☐ Évaluer le score ICE initial
- ☐ Vérifier les signes vitaux
- ☐ Éduquer le patient en lui expliquant clairement les effets indésirables possibles

Cycle 2 et cycles subséquents

- ☐ Évaluer le score ICE initial
- ☐ Vérifier les signes vitaux
- ☐ Conseiller le patient en lui expliquant clairement les effets indésirables possibles

7.2 Considérations pour la préparation des médicaments^{4,5}

- L'elranatamab et le téclistamab sont tous deux offerts sous forme de solutions prêtes à l'emploi n'ayant pas besoin d'être diluées avant l'administration.
- La préparation et l'administration de l'elranatamab et du téclistamab doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie.
- Pour réduire au minimum le risque d'erreurs, suivre les directives de préparation pour chaque AcBs ciblant CD3/BCMA telles qu'elles sont documentées ci-dessous.

7.3 Préparation de l'elranatamab⁴

Dose requise	Volume de la dose
76 mg (pleine dose thérapeutique)	1,9 mL
32 mg (2 ^e dose d'augmentation graduelle)	0,8 mL
12 mg (1 ^{re} dose d'augmentation graduelle)	0,3 mL

7.4 Préparation du téclistamab⁵

Utiliser le tableau ci-dessous pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de fioles requis en fonction du poids corporel du patient pour **la dose 1 du schéma posologique d'augmentation progressive en utilisant les fioles de téclistamab à 30 mg/3 mL (10 mg/mL)** :

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

Utiliser le tableau ci-dessous pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de fioles requis en fonction du poids corporel du patient pour la **dose 2 du schéma posologique d'augmentation progressive en utilisant des fioles de téclistamab à 30 mg/3 mL (10 mg/mL)** :

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

Utiliser le tableau ci-dessous pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre de fioles nécessaires en fonction du poids corporel réel du patient pour la **dose de traitement en utilisant la fiole de téclistamab à 153 mg/1,7 mL (90 mg/mL)** :

Dose de traitement (1,5 mg/kg)	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d'injection (mL)	Nombre de fioles (1 fiole = 1,7 mL)
	35 à 39	56	0,62	1
	40 à 44	63	0,7	1
	45 à 49	70	0,78	1
	50 à 59	82	0,91	1
	60 à 69	99	1,1	1
	70 à 79	108	1,2	1
	80 à 89	126	1,4	1
	90 à 99	144	1,6	1
	100 à 109	153	1,7	1
	110 à 119	171	1,9	2
	120 à 129	189	2,1	2
	130 à 139	198	2,2	2
	140 à 149	216	2,4	2
	150 à 160	234	2,6	2

7.5 Administration suivant le calendrier d'augmentation graduelle de la dose

- ☐ Vérifier les signes vitaux avant l'administration de chaque dose
- ☐ Effectuer un examen, comprenant l'évaluation du niveau de conscience, avant la première dose et répéter selon la pertinence clinique; documenter le score ICE initial [voir la section **Effets indésirables et prise en charge clinique**]
- ☐ Administrer la prémédication environ 1 heure avant la dose pour réduire le risque de SLC(CRS)^{4,5}
- ☐ Administrer l'elranatamab/le téclistamab par voie sous-cutanée^{4,5}
 - Point à privilégier : abdomen; l'elranatamab/le téclistamab pourraient aussi être injectés dans des tissus sous-cutanés à d'autres endroits (p. ex. cuisse)^{4,5}
- ☐ L'apparition de signes et de symptômes de SLC(CRS) et de SNCIE(ICANS) doit être surveillée pendant 48 heures après l'administration de chaque dose d'augmentation graduelle et le patient doit demeurer à proximité d'un établissement de soins de santé^{4,5}
 - Durant l'étude clinique sur l'elranatamab, les signes vitaux étaient vérifiés toutes les 4 heures et des examens neurologiques* étaient effectués avant chaque dose du schéma d'augmentation graduelle de la dose¹⁷
- ☐ Surveiller périodiquement **les formules sanguines complète (FSC), les fonctions rénale et hépatique et l'apparition de symptômes d'infection**^{4,5,13,14}

- ☐ Surveiller la toxicité ou les concentrations de substrats du CYP utilisés en concomitance avec l'elranatamab/le téclistamab^{4,5}

* Éléments de l'examen neurologique : évaluation de l'état mental, de la fonction motrice, de la fonction sensitive, de la démarche, des réflexes tendineux profonds, du fonctionnement des nerfs crâniens, de la station debout et de la coordination.

7.6 Administration des doses de traitement d'entretien*

- ☐ Vérifier les signes vitaux avant l'administration de chaque dose
- ☐ Effectuer un examen physique périodiquement et selon la pertinence clinique
- ☐ Administrer la prémédication environ 1 heure avant la première pleine dose thérapeutique pour réduire le risque de SLC(CRS)^{4,5}
- ☐ Surveiller les patients pour déceler des signes et symptômes d'infection avant et pendant le traitement^{4,5,13,14}
- ☐ Surveiller périodiquement les formules sanguines complète (FSC), la fonction rénale et la fonction hépatique^{4,5,13,14}
- ☐ Vérifier les taux d'IgG une fois par mois durant le traitement¹⁴
 - Les recommandations d'experts comprennent un traitement substitutif par des IgIV chez les patients recevant des AcBs, surtout en présence d'hypogammaglobulinémie (IgG < 4 g/L) ou dans certains cas d'infection^{13,14} [voir la section **Effets indésirables et prise en charge clinique**]
- ☐ Indiquer au patient/partenaire de soins de surveiller l'apparition de signes ou symptômes de SLC(CRS) et de neurotoxicité, y compris de SNCIE(ICANS), surtout lors des premières doses de traitement ou après une interruption du traitement^{4,5,13}
 - Dans l'étude clinique sur l'elranatamab, des examens neurologiques[†] ont été effectués une fois par semaine jusqu'à la semaine 12, une fois toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24 et une fois par mois à partir de la semaine 25¹⁷

* La fréquence des doses peut être réduite à une fois toutes les 2 semaines chez les patients qui ont reçu l'elranatamab pendant au moins 24 semaines et qui ont obtenu une réponse, ou chez les patients traités par le téclistamab qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois.

[†] Éléments de l'examen neurologique : évaluation de l'état mental, de la fonction motrice, de la fonction sensitive, de la démarche, des réflexes tendineux profonds, du fonctionnement des nerfs crâniens, de la station debout et de la coordination.

7.7 Liste de vérification des mesures à prendre après l'administration

Dose d'augmentation graduelle et cycle 1

- ☐ Vérifier les signes vitaux toutes les 4 à 6 h pendant 48 h après l'administration
- ☐ Effectuer une évaluation neurologique à chaque quart de travail ou à chaque visite
- ☐ Consulter le médecin

Cycle 2 et cycles subséquents

- ☐ Vérifier les signes vitaux
- ☐ Renseigner le patient au sujet des effets indésirables
- ☐ Demander au patient de surveiller son état et de communiquer avec le personnel de l'hôpital si des symptômes spécifiques se produisent

8. Effets indésirables et prise en charge clinique

8.1 Aperçu de l'innocuité des AcBs ciblant CD3/BCMA

- Les directives pour l'évaluation et la surveillance fournies dans les prochaines sections visent à faciliter la prise en charge proactive des possibles effets toxiques associés au traitement par un AcBs ciblant CD3/BCMA.
- En plus des effets toxiques courants énumérés ci-dessous, il faut faire preuve de vigilance pour surveiller et prendre en charge de façon proactive des effets toxiques moins fréquents, mais graves, tels que le SLC(CRS) et le SNCIE(ICANS).

8.2 Effets indésirables les plus fréquents

Manifestations signalées à une fréquence ≥ 20 % au cours des études cliniques sur l'elranatamab et le téclistamab^{4,5} :

Manifestations précoces	Manifestations plus tardives
SLC(CRS)*	Cytopénies : anémie [†] , neutropénie [†] , thrombocytopénie
SNCIE(ICANS)*	Hypokaliémie
Réaction au point d'injection	Fatigue
	Infections : IVRS, pneumonie
	Gastro-intestinales : diarrhée, nausées
	Diminution de l'appétit
	Éruption cutanée
	Arthralgie
	Sécheresse cutanée

* Nécessitant une surveillance pendant l'augmentation graduelle de la dose. [†] Signalées à une fréquence ≥ 20 %.

IVRS : infection des voies respiratoires supérieures; SLC : syndrome de libération de cytokines; SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

8.3 Effets indésirables d'intérêt

	Elranatamab (Pfizer; MagnetisMM-3)⁶ Cohorte A; n = 123 Durée médiane du traitement : 5,6 mois (0,03 à 24,4)	Téclistamab (J&J; MajesTEC-1)¹⁰ Cohorte A : n = 165 Durée médiane du traitement : 8,5 mois (0,2 à 24,4)
SLC(CRS)		
Tous grades	71 (57,7 %)	119 (72,1 %)
Grade 3-4	0	1 (0,6 %)
Moment de survenue	Apparition : 2,0 jours (1,0 à 9,0 jours) Durée/résolution : 2,0 jours (1,0 à 19,0 jours)	Apparition : 2,0 jours (1,0 à 6,0 jours) Durée/résolution : 2,0 jours (1,0 à 9,0 jours)
SNCIE(ICANS)		
Tous grades	4 (3,4 %)	5 (3,0 %)
Grade 3-4	0	0
Grade 5	0	0
Infections		
Tous grades	69,9 %	78,8 %
Grade 3-4	39,8 %	55,2 %
Grade 5 (% de cas de COVID-19)	6,5 % (1,6 % de cas de COVID-19)	13,3 % (6,1 % de cas de COVID-19)
Effets hématologiques de grade 3-4		
Neutropénie	48,8 %	64,2 %
Anémie	37,4 %	37,0 %
Thrombocytopénie	23,6 %	21,2 %
Lymphopénie	25,2 %	32,7 %
Leucopénie	Non précisé	7,3 %

Les données sont présentées côte à côte à titre indicatif seulement. Elles ne peuvent être comparées en raison de différences quant à la conception des études, à la population de patients, aux centres d'étude, etc.

L'emploi de corticostéroïdes et de tocilizumab était permis dans toutes les études.

8.4 Syndrome de libération de cytokines (SLC/CRS)

Le SLC est une réponse inflammatoire généralisée, médiée par l'activation des lymphocytes T, où les cellules immunitaires de l'hôte sont la source de cytokines telles que

l'IL-6, l'IFN- γ et l'IL-10¹³; les symptômes peuvent être légers, mettre la vie en danger ou être mortels¹⁸.

8.4.1 Symptômes caractéristiques du SLC(CRS)



Fièvre



Hypoxie



Hypotension

Autres symptômes possibles : tachycardie, fatigue, céphalées et effets toxiques sur des organes¹³.

8.4.2 Considérations pratiques

- Durant le traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA, il faut surveiller l'apparition d'un SLC chez les patients pour permettre une intervention précoce et prévenir ou réduire au minimum les symptômes du SLC^{15,a}.
- Avec les AcBs ciblant CD3/BCMA, un SLC(CRS) survient souvent après l'exposition initiale, mais pourrait s'observer après les premières doses subséquentes¹³.
- Avec le calendrier posologique recommandé pour l'elranatamab, 57,7 % des patients ont présenté un SLC (grade ≥ 3 : 0 %), et le **délai médian d'apparition a été de 2 jours**⁶.
 - Le SLC(CRS) est survenu après la première dose d'augmentation graduelle chez la plupart des patients (43,2 %)⁴.
- Avec le calendrier posologique recommandé pour le téclistamab, 72,1 % des patients ont présenté un SLC(CRS) (grade ≥ 3 : 0,6 %), et le **délai médian d'apparition a été de 2 jours**¹⁰.
 - Le SLC(CSR) est survenu après la première dose d'augmentation graduelle chez la plupart des patients (44 %)⁵.

^a L'information fournie provient des lignes directrices et recommandations de consensus élaborées par le comité sur l'immunothérapie de l'International Myeloma Working Group. Le traitement du SLC doit être guidé par les données connues, avec prise en compte de l'agent administré.

8.4.3 Surveillance pour la détection du SLC(CRS) associé aux AcBs ciblant CD3/ BCMA¹⁶

- | | |
|---|---|
| ☐ Température | ☐ Tension artérielle |
| ☐ Respiration | ☐ Fréquence cardiaque |
| ☐ Saturation en O ₂ | ☐ Surveillance cardiaque (au besoin) |
| ☐ Symptômes : douleur, frissons, éruption cutanée, difficulté à respirer, etc. | |

8.4.4 Occurrence et moment de survenue du SLC(CRS) pendant les études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA

	Étude MagnetisMM-3 (elranatamab) ⁶	Étude MajesTEC-1 (téclistamab) ¹⁰
Patients touchés (pourcentage de participants, tous grades)	57,7 %	72,1 %
Délai médian avant l'apparition du SLC (par rapport à la dose la plus récente)	2 jours (min.-max. : 1,0-9,0)	2 jours (min.-max. : 1,0-6,0)
Durée médiane du SLC(CRS)	2 jours (min.-max. : 1,0-19,0)	2 jours (min.-max. : 1,0-9,0)

8.4.5 Grades du SLC(CRS)¹⁹

Grade	CTCAE, version 5.0	Consensus de l'ASTCT		
		Fièvre	Hypotension	Hypoxie
1	Fièvre ± symptômes constitutionnels	≥ 38 °C	Aucune	Aucune
2	<u>Hypotension</u> répondant à l'administration d'une solution et/ou <u>hypoxie</u> répondant à une FiO ₂ < 40 %	≥ 38 °C	Ne nécessitant pas de vasopresseurs	Nécessitant une canule nasale à faible débit
3	Hypotension maîtrisée avec 1 <u>vasopresseur</u> et/ou hypoxie nécessitant une FiO ₂ ≥ 40 %	≥ 38 °C	Nécessitant des vasopresseurs ± de la vasopressine	Nécessitant une canule nasale à haut débit

4	Conséquences pouvant mettre la vie du patient en danger; intervention d'urgence impérative	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	Nécessitant plusieurs vasopresseurs (sauf la vasopressine)	Nécessitant une pression positive
----------	--	---------------------------	--	-----------------------------------

AcBs : anticorps bispécifique; ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CD : classe de différenciation; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques courants pour les effets indésirables); FiO₂ : fraction d'oxygène inspiré; SLC : syndrome de libération de cytokines

8.4.6 Atténuation du risque de SLC(CRS) associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA

- La fréquence et la sévérité du SLC(CRS) lié à l'administration d'AcBs peuvent être diminuées par une augmentation graduelle de la dose, une prémédication ou l'arrêt temporaire du traitement¹³.
- L'administration d'une prémédication et l'augmentation graduelle des doses permettent de réduire l'incidence du SLC(CRS), puisque 98,8 % des cas se produisent lors des 3 premières doses^{4,5}.
- Durant le traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA, il faut surveiller l'apparition d'un SLC(CRS) chez les patients pour permettre une intervention précoce et prévenir ou réduire au minimum les symptômes²⁰.

Prémédication	Augmentation graduelle de la dose	Surveillance
• Administrée avant chaque dose d'augmentation graduelle et la 1^{re} pleine dose thérapeutique • Dexaméthasone, diphenhydramine et acétaminophène • En cas de report d'une dose (à n'importe quel moment après la 1^{re} dose d'augmentation graduelle et > 2 semaines après la 2^e dose d'augmentation graduelle), administrée avant la reprise du traitement	Réduit l'incidence et la sévérité du SLC(CRS)	Surveiller les patients pendant 48 heures après l'administration de chacune des doses d'augmentation graduelle (remarque : à l'heure actuelle, les patients sont surveillés dans le cadre d'une hospitalisation)

SLC : syndrome de libération de cytokines

8.4.7 Tocilizumab en prophylaxie

Données exploratoires sur le tocilizumab en prophylaxie chez les patients atteints d'un MMRR traités par des AcBs ciblant CD3/BCMA²⁰ :

- Étude monocentrique en contexte réel de patients atteints d'un MMRR traités par des AcBs entre le 25 octobre 2022 et le 21 juin 2024
- Chez les patients traités par le téclistamab (n = 36) ou l'elranatamab (n = 16) qui ont reçu le tocilizumab en prophylaxie, les taux de SLC(CRS) et de SNCIE(ICANS) ont été bas (14 % et 8 %, respectivement).
- Chez les patients ayant présenté un SNCIE(ICANS), la plupart des manifestations ont été de grade 1 ou 2.

8.4.8 Prise en charge du SLC(CRS) associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA^{4,5}

- ☐ Dès le premier signe de SLC(CRS), avertir le médecin traitant, interrompre l'administration d'elranatamab/de téclistamab et évaluer immédiatement si le patient doit être hospitalisé.
- ☐ Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.
- ☐ Exclure les autres causes : infection, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire; envisager de traiter l'infection²¹.
- ☐ Prendre en charge conformément aux recommandations énoncées dans la monographie et aux lignes directrices de pratique en vigueur.

Grade	AcBs ciblant CD3/BCMA : soins de soutien + intervention ^{4,5}
1	Interrompre jusqu'à la disparition du SLC(CRS) et administrer une prémédication avant la dose suivante ± tocilizumab
2	± tocilizumab* + surveiller pendant 48 h après l'administration de la dose suivante, selon les directives de l'établissement et du fabricant
3	<i>Première occurrence ou durée ≤ 48 h d'un SLC(CRS) de grade 3 :</i> Tocilizumab ± corticostéroïde + prodiguer des soins intensifs, au besoin <i>Rechute ou première occurrence d'un SLC(CRS) de grade 3 durant > 48 h :</i> Tocilizumab + corticostéroïde à forte dose; soins intensifs
4	Cesser définitivement le traitement; prodiguer des soins intensifs, au besoin

AcBs : anticorps bispécifique; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CD : classe de différenciation; SLC : syndrome de libération de cytokines

Exemples de protocoles de prise en charge du SLC(CRS)²²

Grade	Médicaments	Surveillance	Mesures à prendre
1	☐ Acétaminophène à 650 mg ou à 975 mg par voie	Au moins toutes les 4 h pendant 12 h ou jusqu'à la disparition des symptômes, selon la	☐ Téléavertir le médecin qui a procédé à l'admission ou le médecin de garde

	orale toutes les 4 h, au besoin ☐ Diphénhydramine à 50 mg par voie i.v. toutes les 4 h, au besoin ☐ Métoprolol à 10 mg par voie orale/i.v. toutes les 4 h, au besoin ☐ Ondansétron à 8 mg par voie orale/i.v. toutes les 8 h, au besoin	première de ces éventualités : ☐ symptômes du SLC(CRS) ☐ signes vitaux ☐ oxymétrie pulsée	☐ Si le patient est fébrile, effectuer une évaluation concomitante de la sepsie et envisager l'administration empirique d'antibiotiques à large spectre, surtout s'il présente une immunodépression et/ou une neutropénie
2	☐ 0,5-1 L de solution saline à 0,9 % par bolus i.v. ou perfusion continue ☐ Acétaminophène à 650 mg ou à 975 mg par voie orale toutes les 4 h, au besoin ☐ Diphénhydramine à 50 mg par voie i.v. toutes les 4 h, au besoin ☐ Métoprolol à 10 mg par voie orale/i.v. toutes les 4 h, au besoin ☐ Ondansétron à 8 mg par voie orale/i.v. toutes les 8 h, au besoin	Au moins 1 fois par heure, voire plus souvent si nécessaire, jusqu'à la disparition des symptômes du SLC : ☐ signes vitaux ☐ oxymétrie pulsée	☐ Téléavertir le médecin qui a procédé à l'admission ou le médecin de garde, si ce n'est déjà fait ☐ Si la tension artérielle ne répond pas à la solution i.v. (c.-à-d. après 2 bolus), envisager fortement l'administration de tocilizumab et/ou de corticostéroïdes ☐ L'administration précoce de tocilizumab réduit le risque de progression du SLC jusqu'à un grade ≥ 3 : tocilizumab à 8 mg/kg (max. 800 mg) par voie i.v. dans 100 mL de solution physiologique salée sur une période de 1 h; répéter toutes les 8 h au besoin, si le patient ne répond pas à la solution i.v. ou à l'oxygénothérapie (max. 3 doses en 24 h, 4 doses au total) ☐ Corticostéroïdes : méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 h ou dexaméthasone à 10 mg par voie i.v. toutes les 6 h, continuer jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis réduire graduellement sur 3 jours

			☐ Au besoin : salbutamol à 5 mg pour inhalation par nébuliseur toutes les 20 min (max. 3 doses)
≥ 3	☐ 0,5-1 L de solution saline à 0,9 % par bolus i.v. ou perfusion continue ☐ Acétaminophène à 650 mg ou à 975 mg par voie orale, toutes les 4 h, au besoin ☐ Diphénhydramine à 50 mg par voie i.v. toutes les 4 h, au besoin ☐ Métoprolol à 10 mg par voie orale/i.v. toutes les 4 h, au besoin ☐ Ondansétron à 8 mg par voie orale/i.v. toutes les 8 h, au besoin	Toutes les 15 minutes ou plus souvent, comme l'ordonne le médecin, jusqu'à ce que le SLC revienne à un grade 2, puis 1 fois par heure jusqu'à la disparition complète des symptômes : ☐ signes vitaux ☐ oxymétrie pulsée	☐ Téléavertir le médecin qui a procédé à l'admission ou le médecin de garde, si ce n'est déjà fait ☐ Organiser un transfert d'urgence pour des soins plus étroits <u>Tous les patients</u> doivent recevoir <u>à la fois</u> des corticostéroïdes et du tocilizumab : ☐ Tocilizumab à 8 mg/kg (max. 800 mg) par voie i.v. dans 100 mL de solution physiologique salée sur une période de 1 h; répéter toutes les 8 h au besoin, si le patient ne répond pas à la solution i.v. ou à l'oxygénothérapie (max. 3 doses en 24 h, 4 doses au total) ☐ Méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 h ou ☐ Dexaméthasone à 10 mg par voie i.v. toutes les 6 h ou ☐ Méthylprednisolone à 1 g par voie i.v. 1 fois par jour pendant 3 jours Continuer l'administration de corticostéroïdes jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis réduire graduellement sur 3 jours Au besoin : ☐ Épinéphrine à 1 mg/mL (1:1000) – 0,5 mg par voie i.m. toutes les 5 min (max. 3 doses) ☐ Salbutamol pour inhalation par nébuliseur toutes les 20 min (max. 3 doses)

i.m. : intramusculaire; i.v. : intraveineuse; SLC : syndrome de libération de cytokines

8.5 Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE/ICANS)

Le SNCIE(ICANS) est un processus pathologique mal compris touchant le système nerveux central (SNC) après une thérapie par cellules immunitaires effectrices et est caractérisé par une perturbation de la barrière hématoencéphalique, permettant la pénétration de cytokines, de cellules immunitaires et de lymphocytes T dans le liquide céphalorachidien^{18,23}.

8.5.1 Effets indésirables neurologiques associés aux AcBs ciblant CD3/BCMA

Il existe trois tableaux cliniques généraux de complications neurologiques associées aux AcBs ciblant CD3/BCMA¹⁵ :

Céphalées	SNCIE(ICANS)	Neuropathies périphériques
Manifestation neurotoxique non spécifique qui peut être associée à un SLC(CRS) et qui répond souvent à l'acétaminophène	Moins fréquent, et déclenché par un influx de cytokines dans le SNC	Habituellement associées à des antécédents de neuropathie

AcBs : anticorps bispécifiques; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS); SNC : système nerveux central; SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices(ICANS)

8.5.2 Signes et symptômes de SNCIE(ICANS)²⁴

SNCIE(ICANS) précoce	SNCIE(ICANS) évolutif
Aphasie expressive	Aphasie globale
Tremblements/dysgraphie	Obnubilation
Déficit d'attention	Stupeur
Perte de motricité	Œdème cérébral
Altération de l'état de conscience	Crises convulsives

8.5.3 Considérations pratiques

- Un SNCIE(ICANS) se produit souvent après un SLC(CRS), mais peut aussi survenir en même temps qu'un SLC(CRS) ou même en l'absence de SLC(CRS)^{4,5}.
- Avec le calendrier posologique recommandé pour l'elranatamab, un SNCIE(ICANS) est survenu chez 3,3 % des patients⁴.
- Avec le schéma posologique recommandé pour le téclistamab, un SNCIE(ICANS) est survenu chez 3,0 % des patients⁵.

- Un œdème cérébral peut également être observé à l'IRM²⁴.

8.5.4 Occurrence et moment de survenue d'un SNCIE(ICANS) au cours des études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA

	Étude MagnetisMM-3 (elranatamab) ⁶	Étude MajesTEC-1 (téclistamab) ¹⁰
Patients touchés (pourcentage de participants, tous grades)	3,4 % Grade 1 : 0,8 % Grade 2 : 2,5 % Grade 3 : 0 %	3,0 % Grade 3 : 0,6 %
Délai médian d'apparition du SNCIE(ICANS) (par rapport à la dose la plus récente)	2,5 jours (min.-max. : 1,0-4,0)	Non précisé
Durée médiane du SNCIE(ICANS)	2 jours (min.-max. : 1,0-6,0)	Non précisé

8.5.5 Grade du SNCIE(ICANS)

Critères consensuels d'établissement du grade du SNCIE chez l'adulte de l'ASTCT¹⁸

Grade	Score ICE	Niveau de conscience	Crise convulsive	Signes moteurs	Pression intracrânienne élevée/œdème cérébral
1	7-9	Le patient se réveille spontanément	--	--	--
2	3-6	Le patient se réveille au son de la voix	--	--	--
3	0-2	Le patient se réveille uniquement sous l'effet d'un stimulus tactile	Toute crise convulsive clinique cessant rapidement; ou crise non convulsive à l'EEG cessant à la suite d'une intervention	--	Œdème focal/local à la neuro-imagerie

4	0	Le patient ne réagit pas ou réagit uniquement aux stimuli tactiles vigoureux ou répétés. Stupeur ou coma	Crise convulsive prolongée mettant la vie du patient en danger (> 5 min); ou convulsions cliniques ou électriques répétitives non entrecoupées d'un retour à la normale	Faiblesse motrice focale profonde comme l'hémi-parésie ou la paraparésie	Œdème cérébral diffus à la neuroimagerie; posture de décérébration ou de décortication ou paralysie du nerf crânien VI ou œdème papillaire ou triade de Cushing
----------	----------	--	---	--	---

ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy; EEG : électroencéphalogramme; ICE : *Immune Effector Cell Encephalopathy* (encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices); SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices(ICANS)

Outil d'évaluation du score ICE pour le SNCIE(ICANS)¹⁸

Si le score ICE du patient est de 9 ou moins, avertir immédiatement le médecin		
Orientation	Connaissance de l'année, du mois, de la ville et de l'hôpital	4
Désignation	Capacité de nommer 3 objets (p. ex. pointer une horloge, un crayon, un bouton)	3
Consignes	Capacité de suivre des commandes simples (p. ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue »)	1
Écriture	Capacité d'écrire une phrase complète (p. ex. « Notre symbole national est la feuille d'érable »)	1
Attention	Capacité de compter à rebours de 100 à 0, par dizaines	1

8.5.6 Atténuation du risque de SNCIE(ICANS) associé aux AcBs ciblant CD3/BCMA¹⁶

- ☐ Les infirmières et les pharmaciens doivent expliquer clairement aux patients les symptômes possibles du SNCIE(ICANS) (et du SLC(CRS)) et leur indiquer quand et comment en informer l'équipe soignante, le cas échéant.
- ☐ De l'information écrite, y compris des dépliants, doit être remise aux patients pour consolider les renseignements communiqués verbalement.

8.5.7 Prise en charge de la neurotoxicité associée aux AcBs ciblant CD3/BCMA^{4,5}

- ☐ Dès le premier signe de neurotoxicité (y compris de SNCIE(ICANS)), avertir le clinicien traitant, évaluer et traiter selon la sévérité; l'évaluation doit comprendre le score ICE
- ☐ Exclure les autres causes de symptômes neurologiques
- ☐ Suivre les recommandations énoncées dans la monographie et dans les lignes directrices de pratique en vigueur

8.6 Complications infectieuses

8.6.1 Facteurs de risque d'infection chez les patients traités par des AcBs ciblant CD3/BCMA¹⁴

Facteurs liés au patient	Facteurs liés à la maladie
• Âge • ECOG • Affections concomitantes (p. ex. insuffisance rénale et insuffisance cardiaque chronique) • Immunoparésie • Cytopénie (neutropénie et lymphopénie)	• Charge tumorale • Réfractaire à ≥ 3 traitements • Type de maladie (p. ex. type d'anticorps [anticorps entier ou chaîne légère seulement, IgD, IgE], statut sécrétoire [oui ou non], statut génétique [hyperdiploïde ou hypodiploïde]) • Dysfonctionnement rénal
Facteurs liés au traitement	Antécédents infectieux
• Dose cumulative de glucocorticoïdes/antécédents et durée d'utilisation de glucocorticoïdes • Traitement intensif antérieur tel que greffe autologue, greffe allogénique ou greffe subie < 1 an avant le début du traitement par des AcBs/anticorps • Traitement antérieur par : chimiothérapie, IP, IMiD, anticorps monoclonaux anti-CD38 ou AcBs/anticorps • Thérapie cellulaire CAR-T récente • Traitement le plus récent pour le MM	• Nombre d'infections antérieures • Type d'infection antérieure • Antécédents d'hospitalisation pour une infection • Sévérité des infections antérieures • Exposition initiale à des virus à ADN, tels que le VVZ, le CMV et le VHB

AcBs : anticorps bispécifiques; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CAR-T : *chimeric antigen receptor T cell* (lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique); CD : classe de différenciation; CMV : cytomégalovirus; Ig : immunoglobuline; IMiD : immunomodulateur; IP : inhibiteur du protéasome; MM : myélome multiple; VHB : virus de l'hépatite B; VVZ : virus varicelle-zona

8.6.2 Considérations pratiques

- Des infections associées aux AcBs sont possibles, et comprennent une pneumonie, une infection des voies respiratoires supérieures, une COVID-19, une infection des voies urinaires et une sepsie^{4,5,13,14,25}.
- Au cours des études cliniques sur des AcBs ciblant CD3/BCMA pour le traitement du MMRR, 39,8 %/44,8 % des patients recevant l'elranatamab/le téclistamab ont contracté une infection de grade 3 ou 4^{6,10}.
- Ne pas amorcer de traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA en présence d'infections évolutives^{4,5}.

8.6.3 Occurrence et moment de survenue des infections pendant les études cliniques sur les AcBs ciblant CD3/BCMA

Infections survenues chez ≥ 10 % des patients de la population retenue pour l'analyse de l'innocuité de chaque étude :

Étude MagnetisMM-3 (elranatamab) ⁶		Étude MajesTEC-1 (téclistamab) ¹⁰	
Durée médiane du traitement : 4,1 mois (0,03 à 14,9)		Durée médiane du traitement : 8,5 mois (0,2 à 24,4)	
COVID-19	29,3 % (grade 3-4 : 15,4 % ; grade 5 : 1,6 %)	Pneumonie	18,2 % (grade 3-4 : 12,7 %)
Pneumonie	16,3 % (grade 3-4 : 8,1 %)	COVID-19	17,6 % (grade 3-4 : 12,1 % ; grade 5 : 6,1 %)
IVRS	16,3 % (grade 3-4 : 0 %)	Bronchite	13,3 % (grade 3-4 : 0 %)
Sinusite	10,6 % (grade 3-4 : 1,6 %)	IVRS	10,9 % (grade 3-4 : 0 %)

COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; IVRS : infection des voies respiratoires supérieures

8.6.4 Effets indésirables associés à une hausse du risque d'infection

Cytopénies

- Les cytopénies associées aux AcBs ciblant CD3/BCMA sont causées par des cytokines présentes dans le microenvironnement médullaire qui perturbent l'hématopoïèse, souvent chez des patients ayant une myélosuppression préexistante due au myélome multiple et aux traitements antérieurs^{13,26}.
- Les agents qui ciblent le BCMA peuvent provoquer la mort des neutrophiles, ce qui entraîne une neutropénie et élève le risque d'infection.

	Étude MagnetisMM-3 (elranatamab; N = 123) ⁶	Étude MajesTEC-1 (téclistamab; N = 165) ¹⁰
Neutropénie		
Tous grades	60 (48,8 %)	117 (70,9 %)
Grade 3-4	60 (48,8 %)	106 (64,2 %)
Fébrile	4 (2,2 %)	4 (2,4 %)
Anémie		
Tous grades	60 (48,8 %)	86 (52,1 %)
Grade 3-4	46 (37,4 %)	61 (37,0 %)
Thrombocytopénie		
Tous grades	38 (30,9 %)	66 (40,0 %)
Grade 3-4	29 (23,6 %)	35 (21,2 %)

Hypogammaglobulinémie

- Les patients atteints d'un myélome multiple peuvent présenter une hypogammaglobulinémie due à une aplasie plasmocytaire et à une déplétion des plasmocytes normaux par les thérapies ciblées²⁷.
- De faibles taux d'IgG sériques (< 4 g/L), y compris une hypogammaglobulinémie sévère (< 2 g/L), sont fréquents avec les thérapies ciblant le BCMA^{13,14}.
- Les agents qui ciblent BCMA peuvent réduire le taux d'Ig, ce qui entraîne une hypogammaglobulinémie et élève le risque d'infection.

	Étude MagnetisMM-3 (elranatamab; N = 123) ⁶	Étude MajesTEC-1 (téclistamab; N = 165) ¹⁰
Hypogammaglobulinémie		
Tous grades	138 (75,5 %)	123 (74,5 %)
Grade 3-4	Non précisé	3 (1,8 %)

8.6.5 Surveillance, prophylaxie et modifications du traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA en cas d'infections durant ce traitement

Stratégies générales de surveillance

- ☐ Vérifier la formule sanguine complète (FSC) au début et de façon périodique durant le traitement
- ☐ Chez les patients neutropéniques, surveiller l'apparition de signes d'infection et offrir des soins de soutien conformément aux lignes directrices en vigueur^{4,5}
- ☐ Les recommandations des experts comprennent l'administration de G-CSF dans les cas de neutropénie de grade ≥ 3 ¹⁴

- L'administration est à éviter en présence d'un risque de SLC

Infections virales¹⁴

	CMV	VEB	VVZ
Surveillance	• Si une infection est soupçonnée, surveiller les copies de l'ADN du CMV	• En cas de fièvre et de fatigue persistantes, surveiller les copies de l'ADN du VEB pour exclure une réactivation de ce dernier	--
Prophylaxie	--	--	• Acyclovir ou valacyclovir • Vaccination
Traitement	• Valganciclovir par voie orale en cas de réactivation du CMV • Options de rechange : ganciclovir ou foscarnet par voie i.v.	• Rituximab	• Valacyclovir ou acyclovir par voie i.v. en cas de réactivation du VVZ
Modification du traitement par l'AcBs	Interrompre l'administration en cas d'infection de grade ≥ 3 jusqu'à ce qu'à la rétrocession de cette dernière au grade 1		
	VHB	Grippe	SRAS-CoV-2
Surveillance	• Dépister la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène nucléocapsidique du VHB avant d'entreprendre le traitement; en cas de dépistage positif de l'antigène nucléocapsidique du noyau du VHB, surveiller les copies d'ADN du VHB	• En cas de soupçon, test PCR direct sur des sécrétions rhinopharyngées ou respiratoires	• En cas de soupçon, test PCR sur des sécrétions nasales, rhinopharyngées ou respiratoires
Prophylaxie	• En cas de dépistage positif des antigènes du noyau du VHB,	• Vaccination des patients et de leurs proches	• Vaccination des patients et de leurs proches

	administrer une prophylaxie ou surveiller les copies d'ADN du VHB; administrer un traitement antiviral préventif chez les patients dont le dépistage de l'ADN ou de la virémie est positif En cas de dépistage positif de l'antigène de surface, administrer une prophylaxie antivirale : entécavir, ténofovir, lamivudine sous la supervision de spécialistes, conformément aux lignes directrices thérapeutiques habituelles	Une série de 2 vaccins à haute dose administrés à au moins 1 mois d'intervalle peut accroître la probabilité de la séroprotection	Le Guide canadien d'immunisation recommande une série de 2 doses, administrées à un intervalle de 4 à 8 semaines (une 3^e dose pourrait être envisagée chez les personnes modérément à sévèrement immunodéprimées)²⁸
Traitement	--	Oseltamivir ou baloxavir, si le diagnostic de grippe est confirmé	Traiter à l'aide des options offertes, en tenant compte des médicaments administrés en concomitance; le choix du traitement repose sur les symptômes et l'évaluation du médecin
Modification du traitement par l'AcBs	- Continuer l'administration du traitement pendant la prophylaxie - Abandonner le traitement si le patient présente une réactivation	--	Interrompre temporairement le traitement en cas de COVID-19 jusqu'à ce que l'état clinique du patient se rétablisse et que la RT-PCR confirme la clairance du virus

AcBs : anticorps bispécifique; ADN : acide désoxyribonucléique; CMV : cytomégalovirus; i.v. : intraveineuse;
 PCR : *polymerase chain reaction* (amplification en chaîne par polymérase); RT-PCR : amplification en chaîne par polymérase en temps réel; SRAS-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2; VEB : virus Epstein-Barr;
 VHB : virus de l'hépatite B; VZV : virus varicelle-zona

Infections bactériennes¹⁴

Infections bactériennes	
Surveillance	- Hémoculture, uroculture, culture de sécrétions et coproculture - Épreuve d'imagerie pour mieux comprendre le problème et confirmer l'étendue de l'infection - Pour une confirmation encore plus probante : TDM ou TEP pour évaluer la pneumonie, la colite suspectée, la diverticulite ou l'abcès abdominal, ou encore biopsie interventionnelle selon le foyer infectieux
Prophylaxie	- Prophylaxie recommandée chez les patients sévère et présentant : - une neutropénie persistante - un risque élevé d'infection - des antécédents d'infections bactériennes récurrentes - Traiter par la lévofloxacine et cesser le traitement lorsque le patient ne présente plus de neutropénie - Le risque d'apparition de pathogènes résistants doit être pris en compte avant d'opter pour une prophylaxie antibactérienne - La combinaison de traitements antibactériens prophylactiques n'est pas recommandée
Traitement	- Selon l'agent infectieux, un traitement ciblé est recommandé si l'agent peut être identifié : - Antibiotiques à large spectre chez les patients présentant une neutropénie concomitante - Lévofloxacine ou l'équivalent, selon le foyer infectieux, chez les patients ne présentant pas de neutropénie concomitante - Chez les patients plus âgés ou présentant un allongement de l'intervalle QT : céphalosporines de 3^e génération - Traiter jusqu'à la disparition des symptômes - Le traitement des colonies microbiennes n'est pas recommandé; un traitement peut cependant être administré chez les patients très immunodéprimés
Modification du traitement par l'AcBs	- Continuer l'administration du traitement pendant la prophylaxie - Interrompre temporairement l'administration durant le traitement antibactérien, jusqu'à ce que l'infection soit jugulée

AcBs : anticorps bispécifique; TDM : tomодensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons

Infections fongiques¹⁴

Infections fongiques en général		Infections fongiques invasives
Surveillance	Une surveillance systématique n'est pas recommandée	Une surveillance systématique n'est pas recommandée

	• Dépistage du galactomannane sérique en cas de soupçon d'aspergillose • Cultures, épreuves d'imagerie et épreuves diagnostiques pour faciliter l'identification de l'infection fongique, en cas de soupçon • Biopsie pour confirmer la présence de levures chez les patients atteints de sinusite	
Prophylaxie	• Prophylaxie non recommandée à moins que le patient présente : - des antécédents d'infections fongiques - une neutropénie persistante - des antécédents de prise prolongée de corticostéroïde à forte dose (< 2 semaines) • Consultation d'un infectiologue • Si une prophylaxie est administrée : le fluconazole est recommandé • L'itraconazole et le voriconazole peuvent être envisagés • Surveillance durant la prophylaxie antifongique non recommandée, sauf en cas de soupçon d'aspergillose	• Prophylaxie recommandée pour tous les patients • Triméthoprime-sulfaméthoxazole, dapsone ou atovaquone en cas d'allergie au sulfonamide • Pentamidine par inhalation ou par voie i.v. chez les patients présentant des cytopénies
Traitement	• Selon l'agent infectieux et les résultats des épreuves • Traiter conformément aux lignes directrices pour les maladies infectieuses et consulter un infectiologue	• Traiter conformément aux schémas antimicrobiens standards contre la PJP : - Triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant 21 jours - Atovaquone à 750 mg par voie orale 2 f.p.j. pendant 21 jours (si l'infection est légère, sulfonamide en cas d'allergie) - Clindamycine et primaquine pendant 21 jours (si l'infection est modérée/sévère, sulfonamide en cas d'allergie)

Modification du traitement par l'AcBs	- Continuer l'administration du traitement pendant la prophylaxie - Interrompre temporairement l'administration durant le traitement antifongique, jusqu'à ce que l'infection soit jugulée	Continuer l'administration du traitement pendant la prophylaxie
--	---	---

AcBs : anticorps bispécifique; f.p.j. : fois par jour; i.v. : intraveineuse; PJP : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Surveillance et prise en charge de l'hypogammaglobulinémie^{4,5} :

- ☐ Surveiller les taux d'Ig durant le traitement
- ☐ Envisager d'administrer des immunoglobulines par voie sous-cutanée ou intraveineuse chez les patients ayant des taux d'IgG ≤ 4 g/L
- ☐ Traiter l'hypogammaglobulinémie conformément aux lignes directrices locales de l'établissement, y compris par des mesures pour éviter l'infection et une prophylaxie antimicrobienne

Immunisation des patients qui reçoivent des AcBs ciblant CD3/BCMA^{14,28}

- ☐ Les vaccins à virus vivant sont contre-indiqués chez les patients atteints d'un MMRR qui reçoivent un traitement ciblant BCMA.
- ☐ La vaccination des patients contre le VVZ, la grippe, le SRAS-CoV-2 et les pneumocoques doit être à jour.
- ☐ Les soignants doivent être pleinement immunisés et recevoir les vaccins saisonniers.
- ☐ Avant de se rendre dans des pays où des infections sont endémiques, les patients doivent recevoir les vaccins recommandés aux voyageurs et consulter un spécialiste des maladies infectieuses.

Liste de vérification : Counseling des patients pour la prévention des infections pendant un traitement par des AcBs ciblant CD3/BCMA²⁹

- ☐ Se laver les mains régulièrement
- ☐ Éviter les endroits achalandés, surtout là où des personnes sont malades
- ☐ Porter un masque si des endroits achalandés sont inévitables ou en cas de contact avec des personnes symptomatiques
- ☐ Ne pas partager d'aliments ni d'objets personnels
- ☐ Prendre une douche ou un bain tous les jours et appliquer une lotion non parfumée pour prévenir la sécheresse et le craquellement de la peau
- ☐ Bien cuire la viande et les œufs
- ☐ Laver les fruits et les légumes crus

- ☐ Protéger la peau des contacts directs avec les déchets corporels des animaux de compagnie
- ☐ Se laver les dents et les gencives avec une brosse ultra douce et utiliser un rinç-bouche pour prévenir les ulcères
- ☐ Garder les surfaces propres à la maison

8.7 Dysfonctionnement d'organes

8.7.1 Considérations pratiques pour l'insuffisance hépatique^{4,5}

- Aucune étude formelle n'a été menée sur l'administration d'elranatamab/de téclistamab à des patients atteints d'insuffisance hépatique.
- Une insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale > 1 à $1,5 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'AST, ou bilirubinémie totale normale et taux d'AST $> \text{LSN}$) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'elranatamab/du téclistamab dans les analyses de pharmacocinétique populationnelle.
- Des taux accrus de transaminases ont été signalés chez 15,8 %/35 à 41 % des patients (grade 3 ou 4 : 4,9 %/3,0 à 4,2 %) au cours des études cliniques sur l'elranatamab/le téclistamab.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère.
- On ne dispose d'aucune donnée recueillie auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale $> 1,5$ à $3,0 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'AST) ou sévère (bilirubinémie totale $> 3,0 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'AST).

9. Acronymes et abréviations

AcBs	anticorps bispécifique
ADN	acide désoxyribonucléique
AST	aspartate aminotransférase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BCMA	<i>B-cell maturation antigen</i> (antigène de maturation des lymphocytes B)
CAR-T	<i>chimeric antigen receptor T cell</i> (lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique)
CD	classe de différenciation
CMV	cytomégalovirus
COVID-19	maladie à coronavirus 2019
CTCAE	<i>Common Technology Criteria for Adverse Events</i> (critères terminologiques courants pour les effets indésirables)
CYP	cytochrome P450
DR	durée de la réponse
EEG	électroencéphalogramme
f.p.j.	fois par jour
FiO ₂	fraction d'oxygène inspiré
G-CSF	<i>granulocyte colony-stimulating factor</i> (facteur de croissance granulocytaire)
i.m.	(par voie) intramusculaire
i.v.	(par voie) intraveineuse
IC	intervalle de confiance
ICE	<i>immune effector cell encephalopathy</i> (encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices)
IFN	interféron
Ig	immunoglobuline
IgIV	immunoglobuline intraveineuse
IL	interleukine
IMiD	immunomodulateur
ISS	<i>International Staging System</i> (système de stadification international)
IVRS	infection des voies respiratoires supérieures
LSN	limite supérieure de la normale
MM	myélome multiple
MMRR	myélome multiple récurrent ou réfractaire
MRM	maladie résiduelle minimale
NAN	nombre absolu de neutrophiles
O ₂	oxygène

PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (amplification en chaîne par polymérase)
PJP	pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>
RC	réponse complète
RP	réponse partielle
RT-PCR	<i>real-time polymerase chain reaction</i> (amplification en chaîne par polymérase en temps réel)
s.-c.	(par voie) sous-cutanée
SG	survie globale
SLC	syndrome de libération de cytokines (CRS)
SNC	système nerveux central
SNCIE	syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)
SSP	survie sans progression
TBRP	très bonne réponse partielle
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positrons
TRO	taux de réponse objective
VEB	virus Epstein-Barr
VHB	virus de l'hépatite B
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VVZ	virus varicelle-zona

10. Références

- ¹ Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple Myeloma Immunotherapy. Disponible au https://themmrf.org/wp-content/uploads/2021/05/Immunotherapy_Booklet_2021_04132021.pdf. Consulté en juillet 2024.
- ² Maria Josic, et al. Characterization of the BCMA epitope bound by BCMA-CD3 T cell engager elranatamab. ASCO 2024 (affiche 7546).
- ³ Panowski SH, et al. *Mol Cancer Ther* 2019;18(11):2008-20.
- ⁴ Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023.
- ⁵ Monographie de TECVAYLI[®] (téclistamab), août 2024.
- ⁶ Lesokhin, et al. *Nat Med* 2023;29:2259-67.
- ⁷ Mol, et al. *Leukemia Lymphoma* 2024;65(5):660-668.
- ⁸ Prince, et al. Présenté au congrès de l'ASH 2024 (affiche 654).
- ⁹ Mohty, et al. Présenté au congrès de l'EHA 2024 (affiche P932).
- ¹⁰ Moreau, et al. *N Engl J Med* 2022;387:495-505.
- ¹¹ Touzeau, et al. *Blood* 2024;144(23):2375-88.
- ¹² Oriol, et al. Présenté au congrès de l'ASCO 2024 (affiche P942).
- ¹³ Ludwig H, et al. *Lancet Oncol* 2023;24:e255-e269.
- ¹⁴ Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13:116.

- ¹⁵ Rodriguez-Otero P, et al. *Lancet Oncol* 2024;25(5):e205-e216.
- ¹⁶ Catamero D, et al. *Semin Oncol Nurs* 2024;40(3):151621.
- ¹⁷ Pfizer. An Open-label, Multicenter, Non-randomized Phase 2 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One Proteasome Inhibitor, One Immunomodulatory Drug, and One Anti-CD38 Antibody. Protocole C1071003. Modification 10 du protocole final, 22 mars 2023.
- ¹⁸ Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638.
- ¹⁹ National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Disponible au https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Consulté en juillet 2024.
- ²⁰ Kowalski, et al. *Blood* 2024;144 (Suppl 1):932.
- ²¹ Brudno JN, Kochenderfer JN. *Blood Rev* 2019;34:45-55.
- ²² D'après BC Cancer. Protocol for Cytokine Release Syndrome Management. Disponible au http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCCRS_Protocol.pdf. Consulté en décembre 2023.
- ²³ Sterner RC, Sterner RM. *Front Immunol* 2022;13:879608.
- ²⁴ Zhou X, et al. *Front Immunol* 2020;11:620312.
- ²⁵ Tomasson MH, et al. *HemaSphere* 2024;8(7):e136.
- ²⁶ Sheu M, et al. *Hematol Oncol* 2023;41:718-724.
- ²⁷ Mohan M, et al. *Br J Haematol* 2023;203:736-746.
- ²⁸ Guide canadien d'immunisation (mise à jour du 5 février 2025). Disponible au <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html>. Consulté le 20 mars 2025.
- ²⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What You Need to Know: Neutropenia and Risk for Infection. Disponible au <https://www.cdc.gov/cancer/preventinfections/pdf/neutropenia.pdf>. Consulté en juillet 2024.

Commandite

Ce programme répond aux lignes directrices de l'Association canadienne des infirmières en oncologie (ACIO) et vise à soutenir les infirmières dans leur compréhension du mCRC. L'ACIO fournit son approbation pour une période de deux ans, se terminant le 7 février 2027.

L'ACIO a déployé tous les efforts nécessaires pour s'assurer que l'information contenue dans ce programme est exacte au moment de l'approbation. L'information présentée ne peut se substituer aux conseils ou à la direction d'un professionnel de la santé, et l'association ne donne aucune garantie, ni n'assume de responsabilité légale quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou l'utilité de cette information, ni pour tout dommage subi directement ou indirectement en lien avec cette information. La référence à un produit spécifique n'implique en aucun cas une approbation, une recommandation ou une préférence de la part de l'Association canadienne des infirmières en oncologie.

Ce programme a été accrédité par la Faculté des sciences infirmières de l'Université Laval pour 1,5 unité d'éducation continue par tranche de 90 minutes d'activité, jusqu'au 15 novembre 2025.

Faculté des sciences infirmières de l'Université Laval : Veuillez noter que pour obtenir les 1,5 unités d'éducation continue attribuées à ce programme, vous devez visionner les douze vidéos au complet. Une fois cette étape complétée, veuillez vous référer au lien suivant afin d'obtenir votre certificat auprès de la Faculté : www.uec.fsi.ulaval.ca

Ce programme a reçu une subvention éducative de Pfizer Canada.

Ce programme a reçu un soutien en nature de Pfizer Canada.