



Lignes directrices de pratique sur les anticorps bispécifiques anti-BCMA

Experts

Richard LeBlanc, M.D., FRCPC

Hématologue/oncologue médical

Chef du laboratoire d'immunologie

Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR)

Professeur titulaire de clinique, Département de médecine

Université de Montréal

Marie-Pier Lecours-Cyr, B. Sc. inf.

Coordonnatrice de recherche

Hématologie/oncologie/myélome multiple

Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR)

Table des matières

- **Introduction**
 - Épidémiologie au Canada
 - Options thérapeutiques existantes
 - Mode d'action des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA
- **Besoins médicaux non comblés en cas de MM réfractaire à 3 classes**
 - Définition de MM « réfractaire à 3 classes de médicaments » (R3C)
 - Revue des résultats des patients atteints d'un MM R3C (base de données en contexte réel du CMRG)
 - Données démographiques des patients inscrits aux études cliniques (caractéristiques des patients)
 - Revue des données d'efficacité sur les AcBs anti-BCMA (elra, téc)
- **Administration : considérations pratiques**
 - Revue des calendriers d'augmentation graduelle de la dose
 - Revue des principaux points à retenir et des solutions pratiques
- **Effets indésirables et prise en charge clinique**
 - Revue des principaux effets indésirables
 - Explorer la prise en charge des principaux effets indésirables (SLC, SNCIE, infections)
 - Souligner les répercussions sur le patient
- **Résumé**
- **Annexe (Ressource)**

Myélome multiple au Canada

Au Canada, environ 4100 nouveaux cas de myélome multiple sont diagnostiqués chaque année, et le nombre de décès est estimé à 1750 par année.

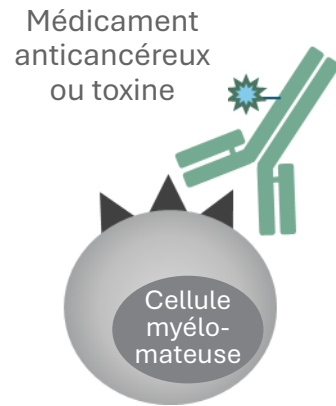
- Le myélome représente 1,7 % des nouveaux cancers chez les hommes et 1,3 % chez les femmes.
- Le myélome est relativement rare avant l'âge de 40 ans; l'âge moyen au moment du diagnostic est la mi-soixantaine.
- Les facteurs pouvant accroître le risque d'apparition d'un myélome sont les suivants :
 - âge avancé;
 - antécédents chez un parent de 1^{er} degré;
 - MGUS.
 - exposition à des substances chimiques toxiques;
 - exposition à des rayonnements;
 - obésité;

Options de traitement du myélome approuvées par Santé Canada

Classe de médicaments	Dénomination commune
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib
	Carfilzomib
	Ixazomib
Immunomodulateurs (IMiD)	Lénalidomide
	Pomalidomide
Anticorps monoclonaux (anti-CD38)	Daratumumab
	Isatuximab
Inhibiteur de la XPO1	Sélinexor
Thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA	Ciltacabtagène autoleucel
Anticorps bispécifique ciblant la CD3/GPRC5D	Talquétamab
Anticorps bispécifiques ciblant la CD3/le BCMA	Elranatamab
	Téclistamab

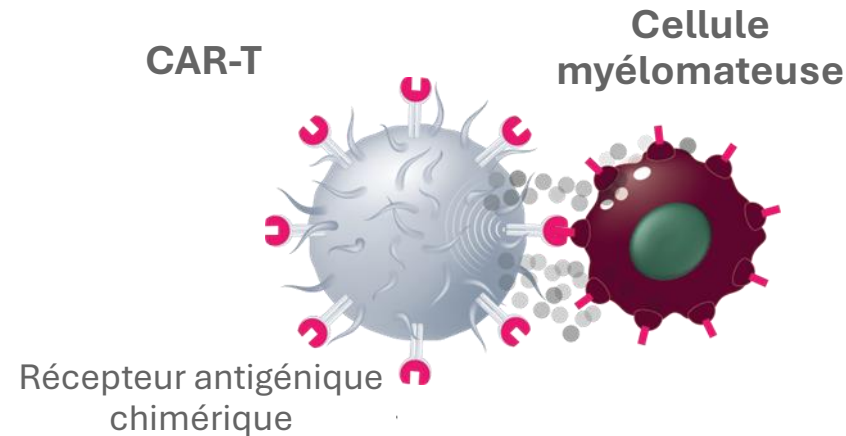


Classes médicamenteuses ciblant le BCMA



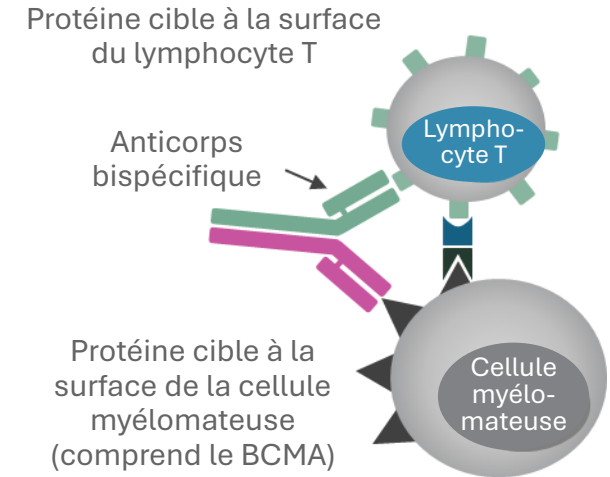
Conjugués anticorps-médicament

- 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



Thérapie cellulaire CAR-T

- 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

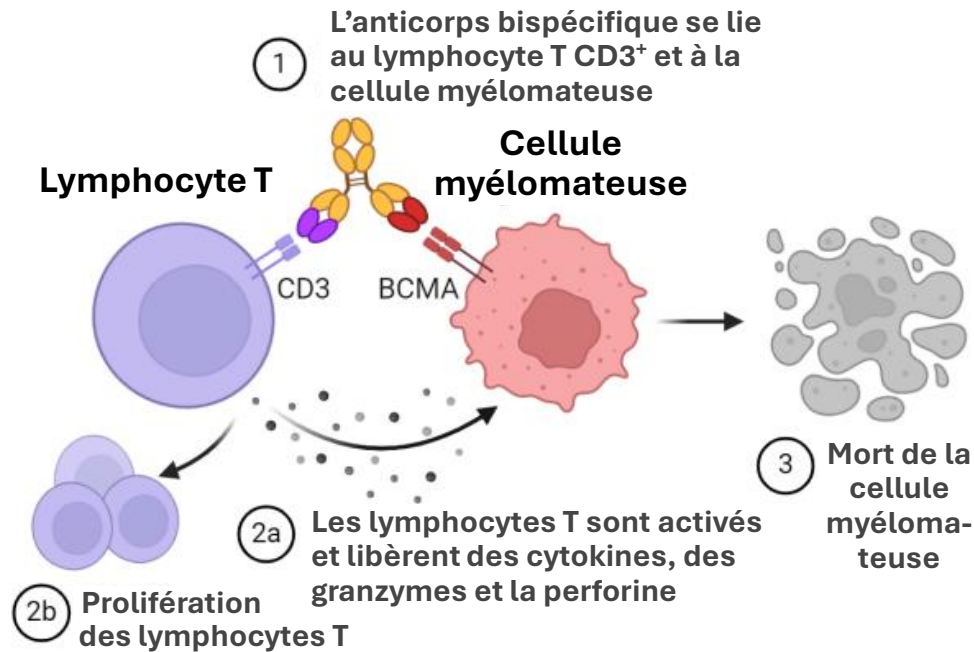


Anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T

- 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 : anticorps bispécifiques anti-CD3/anti-BCMA

Mode d'action des anticorps bispécifiques



- 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

Caractérisation de l'épitope du BCMA lié par l'elranatamab, un mobilisateur de BCMA-lymphocytes T CD3.

Congrès de l'ASCO 2024 (affiche 7546), Maria Josic, *et al.*

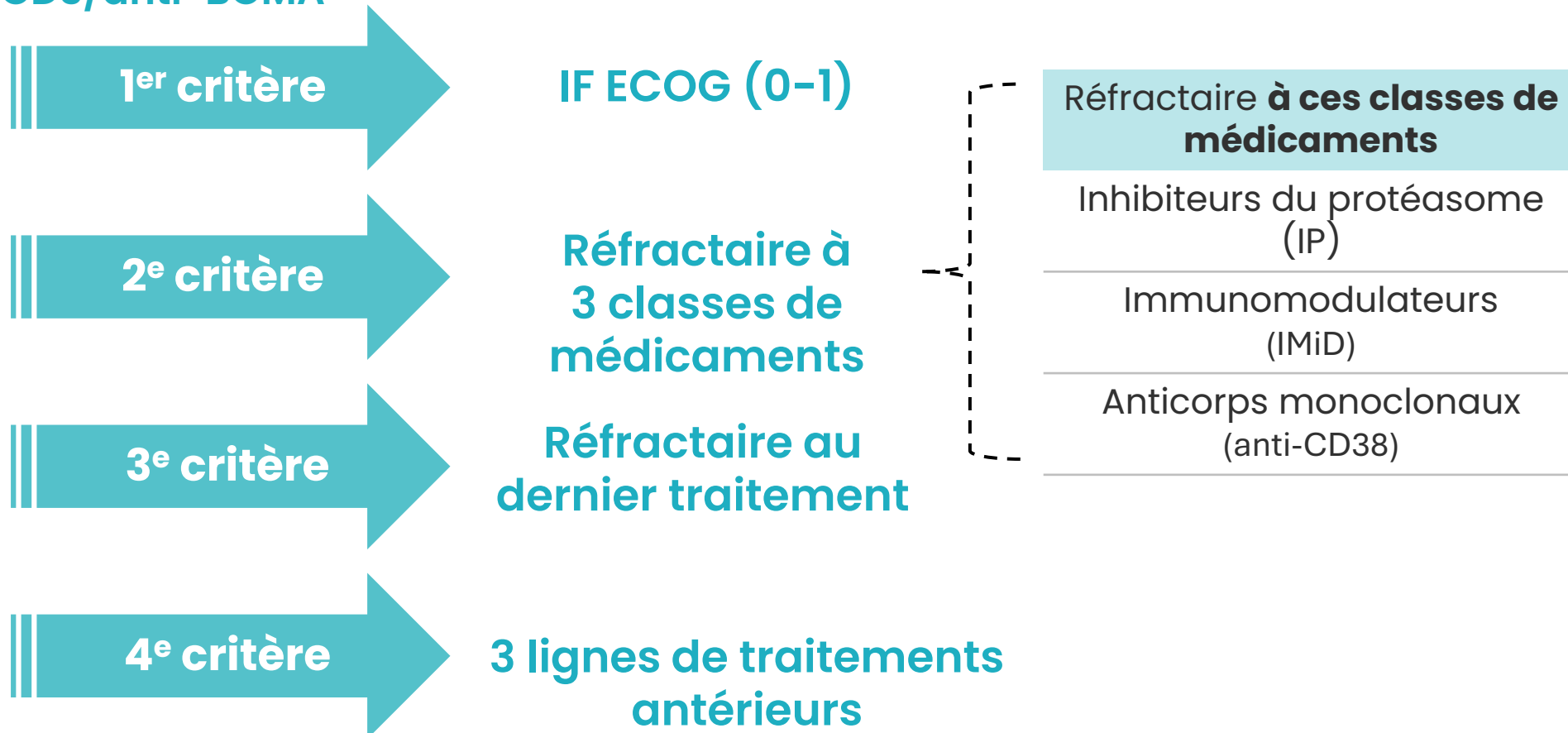
Autre référence : Panowski SH, *et al. Mol Cancer Ther* 2019;18(11):2008-20.

Table des matières

- **Introduction**
 - Épidémiologie au Canada
 - Options thérapeutiques existantes
 - Mode d'action des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA
- **Besoins médicaux non comblés pour le MM réfractaire à 3 classes**
 - Définition de MM « réfractaire à 3 classes de médicaments » (R3C)
 - Revue des résultats des patients atteints d'un MM R3C (base de données en contexte réel du CMRG)
 - Données démographiques des patients inscrits aux études cliniques (caractéristiques des patients)
 - Revue des données d'efficacité sur les AcBs anti-BCMA (elra, téc)
- **Administration : considérations pratiques**
 - Revue des calendriers d'augmentation graduelle de la dose
 - Revue des principaux points à retenir et des solutions pratiques
- **Effets indésirables et prise en charge clinique**
 - Revue des principaux effets indésirables
 - Explorer la prise en charge des principaux effets indésirables (SLC, SNCIE, infections)
 - Souligner les répercussions sur le patient
- **Résumé**
- **Annexe (Ressource)**

Anticorps bispécifiques ciblant CD3/BCMA : définition de la population de patients admissibles

Les patients doivent remplir 4 critères pour être admissibles aux anticorps bispécifiques anti-CD3/anti-BCMA

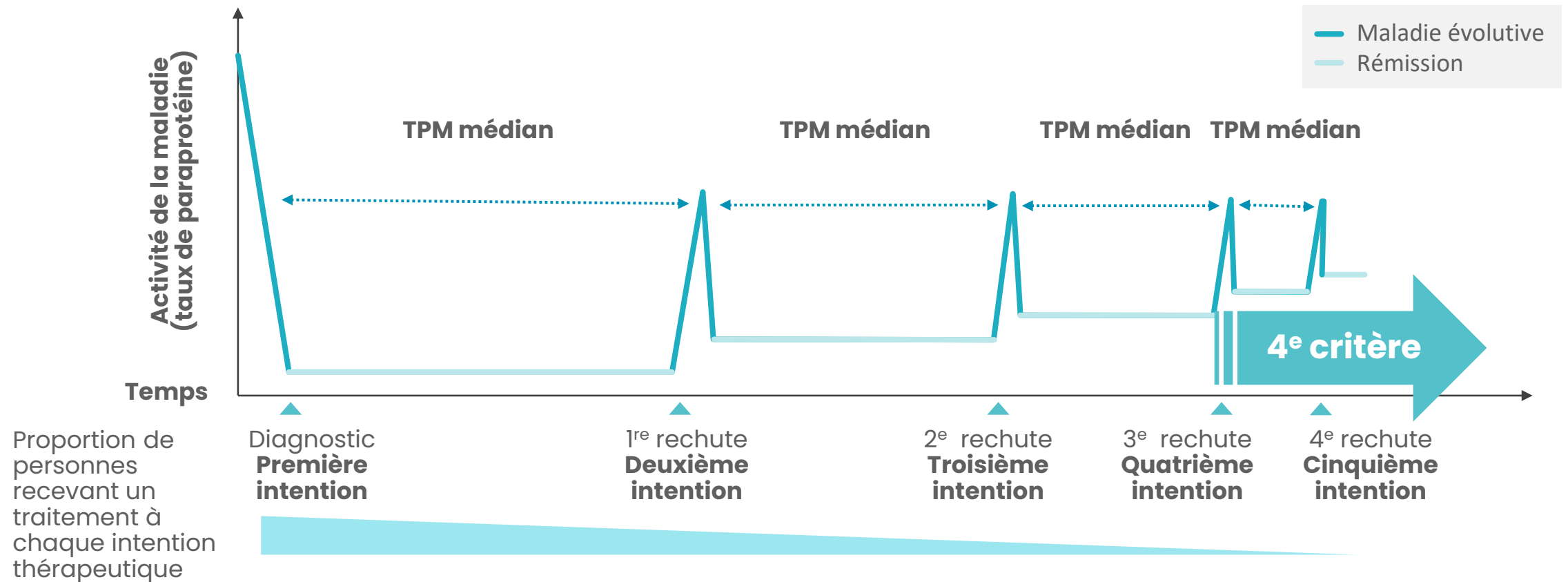


IF ECOG : indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 2. Lesokhin, *et al. Nat Med* 2023;29:2259-67; 3. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024; 4. Moreau P, *et al. N Engl J Med* 2022;387(6):495-505.

Trois traitements antérieurs

La durée médiane de la rémission du MM (d'après le TPM) et le nombre moyen de patients recevant un traitement diminuent à chaque nouvelle intention de traitement



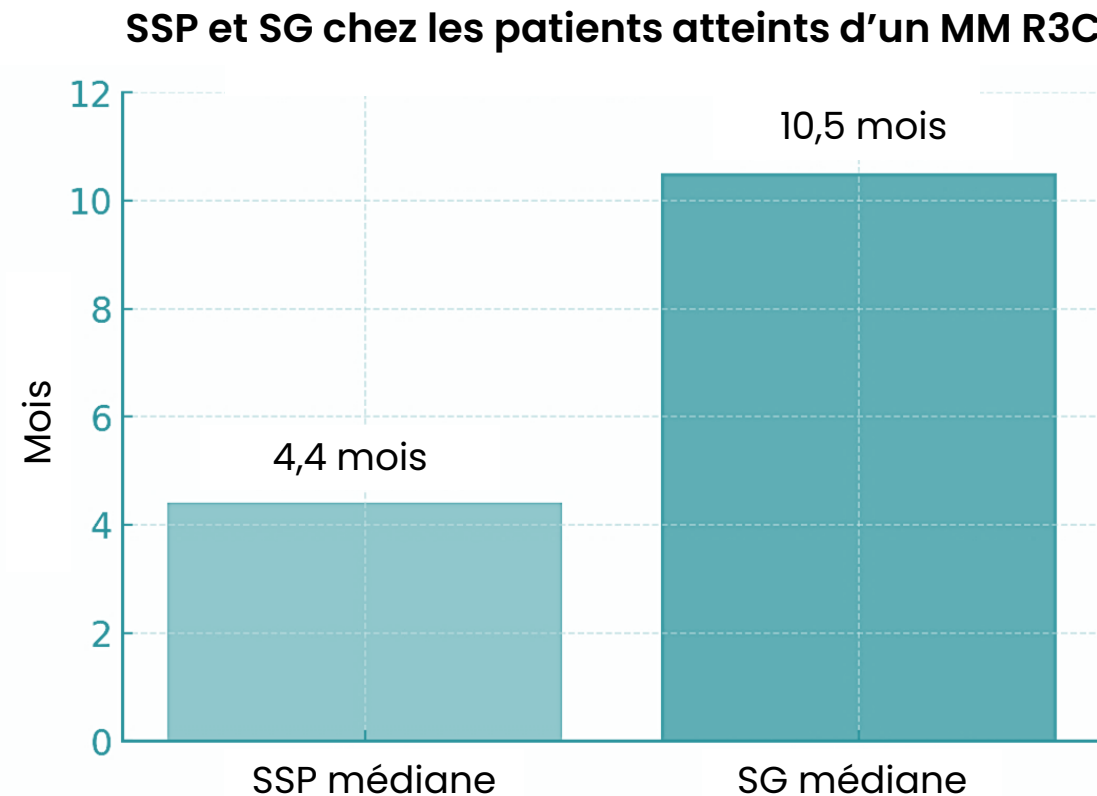
MM : myélome multiple; TPM : temps écoulé avant la progression de la maladie

Figure adaptée de Bird SA, Boyd K. *Palliat Care Soc Pract* 2019;13:1178224219868235.

1. Bird SA, Boyd K. *Palliat Care Soc Pract* 2019;13:1178224219868235. 2. Yong K, et al. *Br J Haematol* 2016;175:252-264. 3. Shah N, et al. *Leukemia* 2020;34:985-1005.

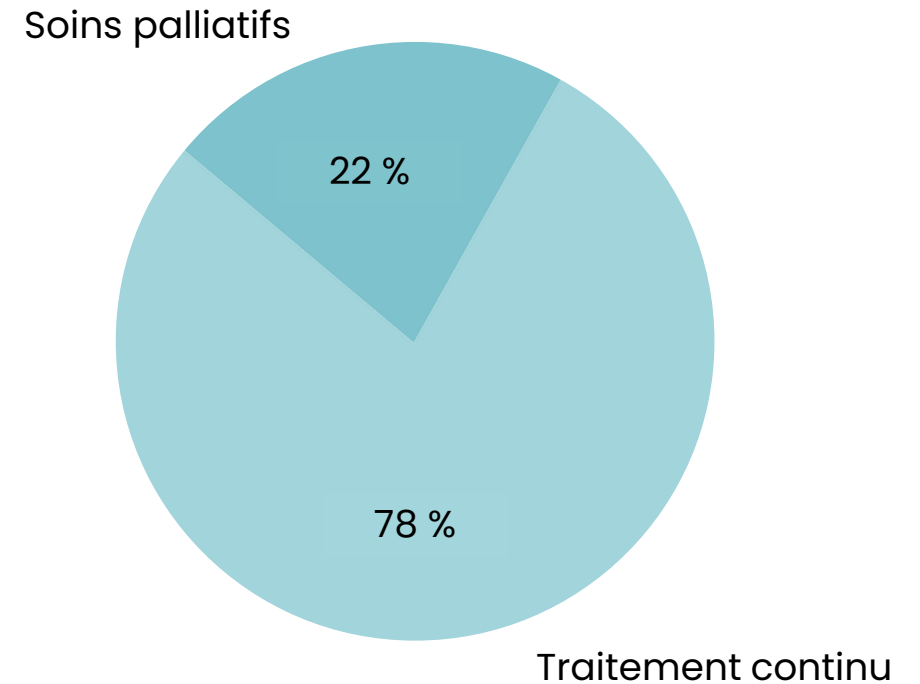
Issues défavorables chez les patients atteints d'un myélome multiple R3C

Important besoin non comblé de traitements plus efficaces dans cette population de patients



Mesurée à partir du début du traitement de référence subséquent après la progression au cours du traitement par un AcM anti-CD38

Attrition des patients après l'échec du traitement par un AcM anti-CD38



Études sur des agents anti-BCMA : caractéristiques démographiques des patients

	Elranatamab (Pfizer; MagnetisMM-3) ^{1,2} <u>Phase II</u>	Téclistamab (J&J; MajesTEC-1) ^{3,4} Phase I/II
Nombre de patients traités/cible	N = 187 (Cohorte A jamais traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 123) (Cohorte B déjà traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 64)	N = 205 ⁴ (Cohorte A jamais traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 165) (Cohorte C déjà traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 40)
	Cohorte A; n = 123	Cohorte A; n = 165
Âge médian	68 (36 à 89) ans	64 (33 à 84) ans
Stade de la maladie	ISS ²	ISS
I	30 %	52 %
II	37 %	35,2 %
III	20 %	12 %
Cytogénétique à risque élevé	25,2 %	25,7 %

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.

ISS : *International Staging System* (système de stadification international); J&J : Johnson & Johnson

1. Lesokhin, *et al. Nat Med* 2023;29:2259-67. 2. Mol, *et al. Leukemia Lymphoma* 2024;65(5):660-668. 3. Moreau, *et al. N Engl J Med* 2022;387:495-505.

4. Touzeau, *et al. Blood* 2024;144(23):2375-88.

Études sur des agents anti-BCMA : caractéristiques démographiques des patients

	Elranatamab (Pfizer; MagnetisMM-3) ¹ <u>Phase II</u>	Téclistamab (J&J; MajesTEC-1) ^{2,3} Phase I/II
Nombre de patients traités/cible	N = 187 (Cohorte A jamais traitée par un agent ciblant le 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 le BCMA; n = 165)(<i>NEJM</i>) (Cohorte C déjà traitée par un agent ciblant le BCMA; n = 40)(<i>Blood</i> 2024)
	Cohorte A; n = 123	Cohorte A; n = 165
Nombre médian de traitements antérieurs	5 (2 à 22)	5 (2 à 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 %

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.

Évaluation de l'efficacité des anticorps bispécifiques chez les patients jamais traités par un anti-BCMA

Réponses moindres chez les patients déjà exposés à un anti-BCMA

	Elranatamab (Pfizer; MagnetisMM-3) ^{1,2} <u>Phase II</u>	Téclistamab (J&J; MajesTEC-1) ^{3,4} Phase I/II
TRO	61,0 % ¹	63 % ³
TBRP	18,7 % ¹	13,9 % ³
RP	4,9 % ¹	3,6 % ³
≥ RC	37,4 % ¹	45,5 % ³
MRM⁻	Le taux de négativité de la MRM (10 ⁻⁵) a été de 90,3 % chez les patients qui présentaient une RC ou mieux dont la MRM était évaluable (n = 31) ¹	Une absence de MRM a été notée à un moment donné chez 44/54 (81,5 %) des patients ayant une MRM évaluable ⁴
SSPm	17,2 mois ¹	11,3 mois ³
DR	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) ²	DR médiane pour tous les patients : 21,6 mois ³
SGm	24,6 mois ¹	21,9 mois 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.

Table des matières

- **Introduction**
 - Épidémiologie au Canada
 - Options thérapeutiques existantes
 - Mode d'action des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA
- **Besoins médicaux non comblés en cas de MM réfractaire à 3 classes**
 - Définition de MM « réfractaire à 3 classes de médicaments » (R3C)
 - Revue des résultats des patients atteints d'un MM R3C (base de données en contexte réel du CMRG)
 - Données démographiques des patients inscrits aux études cliniques (caractéristiques des patients)
 - Revue des données d'efficacité sur les AcBs anti-BCMA (elra, téc)
- **Administration : Considérations pratiques**
 - Revue des calendriers d'augmentation graduelle de la dose
 - Revue des principaux points à retenir et des solutions pratiques
- **Effets indésirables et prise en charge clinique**
 - Revue des principaux effets indésirables
 - Explorer la prise en charge des principaux effets indésirables (SLC, SNCIE, infections)
 - Souligner les répercussions sur le patient
- **Résumé**
- **Annexe (Ressource)**

Calendrier posologique de l'elranatamab

Établir un plan de surveillance durant 48 h après la 1^{re} et la 2^e dose d'augmentation graduelle

- La pratique canadienne actuelle consiste à augmenter graduellement les doses pendant l'hospitalisation afin de surveiller étroitement l'apparition d'un SLC ou d'un SNCIE

Prémédication : acétaminophène à 650 mg par voie orale, dexaméthasone à 20 mg par voie orale/i.v., diphenhydramine à 25 mg par voie orale ou un équivalent de chacun

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

^a Administrer une prémédication avant chacune des 3 premières doses d'Elrexfio. ^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.

i.v. : par voie intraveineuse; MMRR : myélome multiple récurrent ou réfractaire; s.-c. : par voie sous-cutanée; SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS); SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023.

Schéma posologique du téclistamab

Établir un plan de surveillance durant 48 h après la 1^{re} et la 2^e dose d'augmentation graduelle

- La pratique canadienne actuelle consiste à augmenter graduellement les doses pendant l'hospitalisation afin de surveiller étroitement l'apparition d'un SLC ou d'un SNCIE

Prémédication : acétaminophène par voie orale/i.v. à une dose de 650 à 1000 mg ou l'équivalent, dexaméthasone à 16 mg, diphenhydramine à 50 mg ou l'équivalent

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
Schéma posologique hebdomadaire ^b	Jour 5 ^d	Première dose de traitement	Dose unique de 1,5 mg/kg
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 sur la reprise du traitement par Tecvayli 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. MMRR : myélome multiple récurrent ou réfractaire; SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS); SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) Monographie de TECVAYLI® (injection de téclistamab), août 2024.



Modifications de la dose des AcBs

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 anomalies des résultats d'analyses de laboratoire

Modifications posologiques recommandées pour des effets indésirables autres qu'un SLC ou une neurotoxicité, y compris un SNCIE

Effet indésirable	Mesures à prendre
NAN < $0,5 \times 10^9/L$	Interrompre jusqu'à un NAN $\geq 0,5 \times 10^9/L$
Neutropénie fébrile	Interrompre jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1 \times 10^9/L$ et que la fièvre tombe
Hémoglobinémie < 8 g/dL	Interrompre jusqu'à une hémoglobinémie ≥ 8 g/dL
Numération plaquettaire < $25\,000/\mu L$ ($< 25 \times 10^9/L$) ou numération plaquettaire de $25\,000$ à $50\,000/\mu L$ (25 à $50 \times 10^9/L$) avec saignement	Interrompre jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 25\,000/\mu L$ ($\geq 25 \times 10^9/L$) et qu'il n'y ait plus de signe saignement
Effet 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

Reprise du traitement par l'elranatamab après une interruption

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Mesure 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 la dose d'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 la dose d'elranatamab à la 1 ^{re} dose d'augmentation graduelle (12 mg)
Pleine dose thérapeutique, peu importe laquelle (76 mg)	≤ 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 la dose d'elranatamab à la 1 ^{re} dose d'augmentation graduelle (12 mg)



Administer les médicaments suivants environ 1 heure avant la 1^{re} dose d'augmentation graduelle, la 2^e dose d'augmentation graduelle et la première pleine dose thérapeutique, afin de réduire le risque de SLC :

- acétaminophène à 650 mg par voie orale ou i.v. (ou l'équivalent)
- dexaméthasone à 20 mg par voie orale ou i.v. (ou l'équivalent)
- diphenhydramine à 25 mg par voie orale (ou l'équivalent)

Reprise du traitement par le téclistamab après une interruption

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



Administer les médicaments suivants de 1 à 3 heures avant la dose n° 1, la dose n° 2 et la première dose de traitement, afin de réduire le risque de SLC :

- acétaminophène à une dose de 650 à 1000 mg par voie orale ou i.v. (ou l'équivalent)
- dexaméthasone à 16 mg par voie orale ou i.v.
- diphenhydramine à 50 mg par voie orale ou i.v. (ou l'équivalent)

Table des matières

- **Introduction**
 - Épidémiologie au Canada
 - Options thérapeutiques existantes
 - Mode d'action des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA
- **Besoins médicaux non comblés en cas de MM réfractaire à 3 classes**
 - Définition de MM « réfractaire à 3 classes de médicaments » (R3C)
 - Revue des résultats des patients atteints d'un MM R3C (base de données en contexte réel du CMRG)
 - Données démographiques des patients inscrits aux études cliniques (caractéristiques des patients)
 - Revue des données d'efficacité sur les AcBs anti-BCMA (elra, téc)
- **Administration : considérations pratiques**
 - Revue des calendriers d'augmentation graduelle de la dose
 - Revue des principaux points à retenir et des solutions pratiques
- **Effets indésirables et prise en charge clinique**
 - Revue des principaux effets indésirables
 - Explorer la prise en charge des principaux effets indésirables (SLC, SNCIE, infections)
 - Souligner les répercussions sur le patient
- **Résumé**
- **Annexe (Ressource)**

Aperçu de l'innocuité des AcBs ciblant le BCMA

Manifestations précoces

SLC*

SNCIE*

Réaction au point d'injection

Manifestations plus tardives

Anémie, neutropénie, thrombocytopénie, hypokaliémie

Fatigue

IVRS, pneumonie

Diarrhée, nausées

Diminution de l'appétit

Éruption cutanée

Arthralgie

Sécheresse cutanée

Toutes les manifestations sont survenues à une fréquence ≥ 20 % sauf la neutropénie et l'anémie, qui ont été signalées à une fréquence ≥ 30 %.

* Nécessitant une surveillance pendant l'augmentation graduelle de la dose.

Études sur les anti-BCMA – EI d'intérêt (1/2)

	Elranatamab (Pfizer; MagnetisMM-3) ¹ Cohorte A; n = 123	Téclistamab (J&J; MajesTEC-1) ² Cohorte A; n = 165
SLC		
Tous grades	71 (57,7 %)	119 (72,1 %)
Grade 3-4	0	1 (0,6 %)
Apparition du SLC	Apparition : 2,0 j (1,0 à 9,0 j); Durée/résolution : 2,0 j (1,0 à 19,0 j)	2 j (1 à 6 j); 2 j (1 à 9 j)
SNCIE		
Tous grades	4 (3,4 %)	5 (3,0 %)
Grade 3-4	0	0
Grade 5	0	0

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

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.

BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); EI : effet indésirable; j : jour(s); SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS); SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

1. Lesokhin, *et al. Nat Med* 2023;29:2259-67; 2. Moreau, *et al. N Engl J Med* 2022;387:495-505.

Études sur les anti-BCMA – EI d'intérêt (2/2)

	Elranatamab (Pfizer; MagnetisMM-3) ¹ Cohorte A; n = 123 Durée médiane du traitement 5,6 mois (0,03 à 24,4)	Téclistamab (J&J; MajesTEC-1) ² Cohorte A; n = 165 Durée médiane du traitement 8,5 mois (0,2 à 24,4)
Infections		
Tous grades	69,9 %	78,8 %
Grade 3-4	39,8 %	55,2 %;
Grade 5 (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.

EI : effet indésirable

1. Lesokhin, *et al. Nat Med* 2023;29:2259-67; 2. Moreau, *et al. N Engl J Med* 2022;387:495-505.

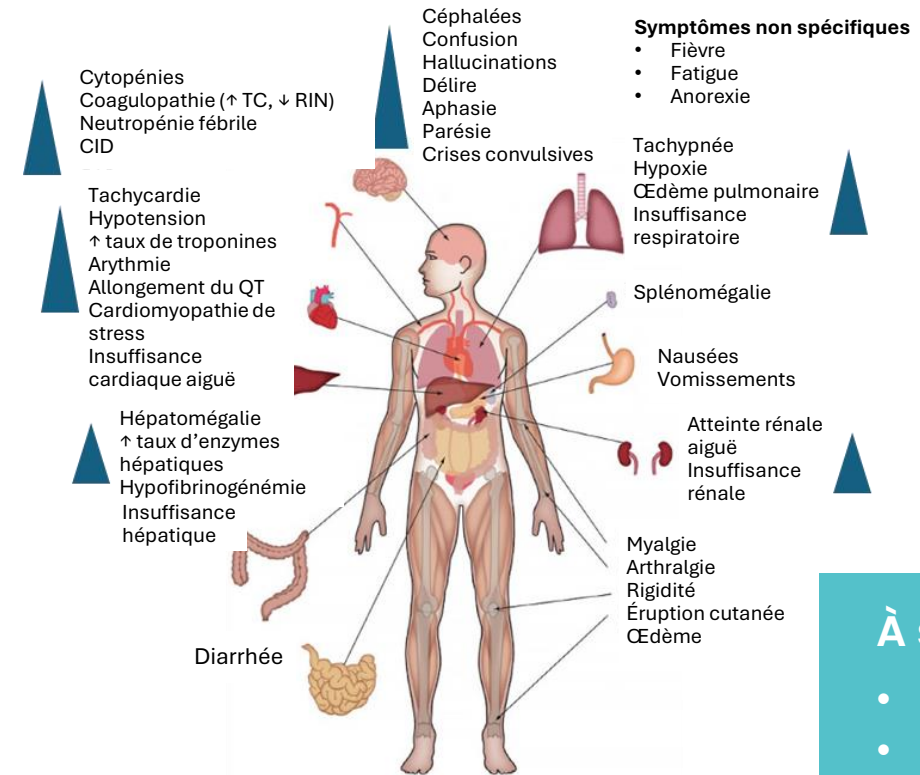
Syndrome de libération de cytokines (SLC)



Symptômes de manifestations générales du SLC

Le SLC est une réponse inflammatoire systémique déclenchée par la libération de grandes quantités de cytokines dans la circulation sanguine

Systèmes organiques et tableau clinique



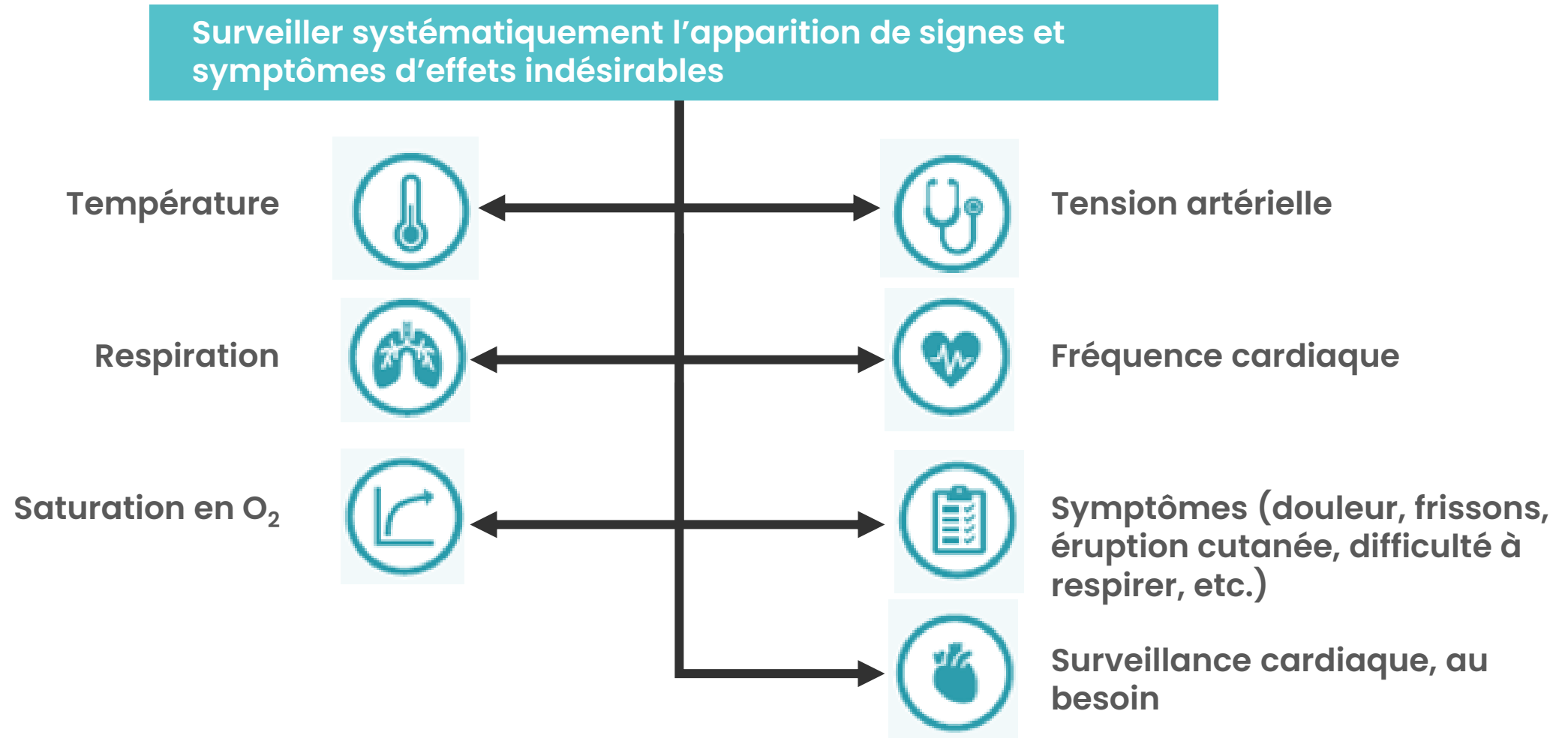
À surveiller :

- Fièvre
- Hypotension
- Hypoxie

CID : coagulation intravasculaire disséminée; RIN : rapport international normalisé; SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS); TC : temps de céphaline

1. Zhou X, et al. *Front Immunol* 2020;11:620312. 2. Shimabukuro-Vornhagen A, et al. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):56.

Pratiques exemplaires en matière de surveillance des manifestations générales précoces après l'administration d'un anticorps bispécifique dirigé contre le BCMA



Occurrence du SLC et moment de son apparition

Dans les études cliniques, la plupart des patients ont présenté un SLC :

	Étude MagnetisMM-3 (elranatamab) ¹	Étude MajesTEC-1 (téclistamab) ²
Patients touchés (pourcentage de participants, tous grades)	57,7 % Grade 1 : 42,0 % Grade 2 : 14,3 % Grade 3 : 0 %	72,1 % Grade 1 : 50,3 % Grade 2 : 21,2 % Grade 3 : 0,6 %
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 Ajout d'un intervalle	2 jours (min.-max. : 1,0-19,0)	2 jours (min.-max. : 1,0-9,0)

SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS)

1. Lesokhin AM, et al. *Nat Med* 2023;29(9):2259-2267. 2. Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2022;387(6):495-505.

Grades du SLC

Grade	CTCAE, version 5.0	Consensus de l'ASTCT		
		Fièvre	Hypotension	Hypoxie
1	Fièvre +/- systèmes constitutionnels	≥ 38 °C	Aucune	Aucune
2	<u>Hypotension</u> répondant à l'administration d'une solution et/ou <u>hypoxie</u> répondant à une $\text{FiO}_2 < 40 \%$	≥ 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 $\text{FiO}_2 \geq 40 \%$	≥ 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	≥ 38 °C	Nécessitant plusieurs vasopresseurs (sauf la vasopressine)	Nécessitant une pression positive

ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques courants pour les effets indésirables);

FiO_2 : fraction d'oxygène inspiré; SLC : syndrome de libération de cytokines

1. 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. 2. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638.

Atténuer le risque de SLC causé par les anticorps bispécifiques dirigés contre le BCMA

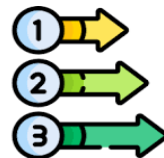
Prémédication

- Administrée avant chaque dose d'augmentation graduelle et la 1^{re} pleine dose thérapeutique
- **Dexaméthasone, diphénhydramine, 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



Augmentation graduelle de la dose

Réduit l'incidence et la sévérité du SLC



L'administration d'une prémédication et l'augmentation graduelle des doses permettent de réduire l'incidence du SLC, puisque 98,8 % des cas se produisent lors de 3 premières doses

Surveillance

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)



BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); SLC : syndrome de libération de cytokines (CRS)

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC}, décembre 2023. 2. Lesokhin AM, *et al. Nat Med* 2023;29(9):2259-2267. 3. Neelapu SS, *et al. Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47-62. 4. Catamero D, *et al. Semin Oncol Nurs* 2024;40(3):151621. 5. Monographie de TECVAYLI[®], août 2024.

Tocilizumab en prophylaxie chez les patients atteints d'un MMRR traités par des AcBs anti-BCMA : données exploratoires

- 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
- Les taux de SLC et de SNCIE ont été bas chez les patients traités par le téclistamab (n = 36) ou l'elranatamab (n = 16) qui ont reçu le tocilizumab en prophylaxie :
 - SLC : 14 %
 - SNCIE : 8 %
- Chez les patients qui ont présenté un SNCIE, la plupart des manifestations ont été de grade 1 ou 2

Prise en charge du SLC

Exclure les autres causes : infection, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire; envisager de traiter l'infection

Grade	Anticorps bispécifique
	Soins de soutien + intervention
1	Interrompre jusqu'à la disparition du SLC et administrer une prémédication avant la dose suivante ± tocilizumab
2	± tocilizumab* + surveiller 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 de grade 3 :</i> Tocilizumab ± corticostéroïde + prodiguer des soins intensifs, au besoin <i>Récurrence ou première occurrence d'un SLC 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

* Produits au lourd fardeau et au risque élevé; âge avancé, affections concomitantes, etc.

CAR-T : *chimeric antigen receptor T cell* (récepteur antigénique chimérique des lymphocytes T); SLC : syndrome de libération de cytokines(CRS)

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 2. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024. 3. Brudno JN, Kochenderfer JN. *Blood Rev* 2019;34:45.

Exemple de protocole de prise en charge du SLC : grade 1

Prise en charge du SLC de grade 1

Téléavertir le médecin qui a procédé à l'admission ou le médecin de garde



Administer les médicaments suivants, selon l'ordonnance

- 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
- Métoclopramide 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



Surveiller les symptômes du SLC, notamment les signes vitaux et l'oxymétrie pulsée au moins toutes les 12 h ou jusqu'à la disparition des symptômes, selon la première de ces éventualités



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



Envisager d'administrer une solution i.v., au besoin

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

D'après BC Cancer. Protocole de prise en charge du syndrome de libération de cytokines. Disponible au http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCCRS_Protocol.pdf. Consulté en décembre 2023.

Exemple de protocole de prise en charge du SLC : grade 2

Prise en charge du SLC de grade 2

Téléavertir le médecin qui a procédé à l'admission ou le médecin de garde, si ce n'est déjà fait



Administer les médicaments suivants, selon l'ordonnance

- 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
- Métoclopramide 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



Augmenter la fréquence de la surveillance des signes vitaux et de l'oxymétrie pulsée à au moins 1 fois l'heure, voire plus souvent si nécessaire, jusqu'à la disparition des symptômes du SLC



Si la TA 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 l'administration de corticostéroïdes 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 minutes (max. 3 doses)

Exemple de protocole de prise en charge du SLC : grade ≥ 3

Prise en charge du SLC de grade ≥ 3

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



Administer les médicaments suivants, selon l'ordonnance

- 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



Vérifier les signes vitaux 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



Tous les patients doivent recevoir À LA FOIS 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 f.p.j. 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 minutes (max. 3 doses)
- Salbutamol pour inhalation par nébuliseur toutes les 20 minutes (max. 3 doses)

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE)



Effets indésirables neurologiques associés aux AcBs anti-BCMA

Il existe 3 tableaux cliniques généraux de complications neurologiques associées aux AcBs :



Des céphalées, une manifestation neurotoxique non spécifique qui peut être associée à un SLC et qui répond souvent à l'acétaminophène



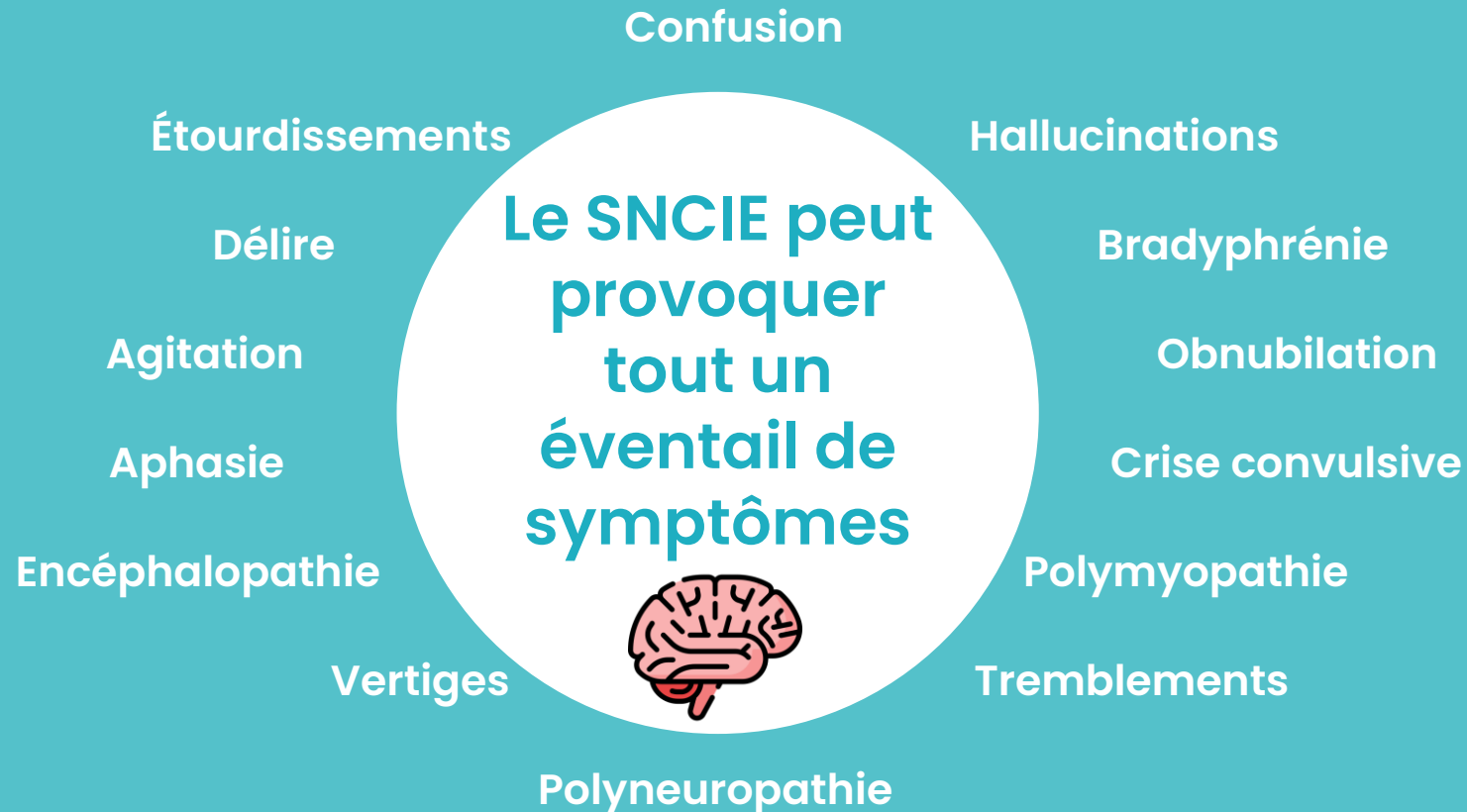
Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE), qui est moins fréquent et est déclenché par l'influx de cytokines et de lymphocytes T dans le SNC



Les neuropathies périphériques sont habituellement associées à des antécédents de neuropathie

Symptômes de SNCIE

Les symptômes du SLC précèdent généralement ceux du SNCIE



Un œdème cérébral peut également être observé à l'IRM

Occurrence du SNCIE et moment de son apparition

Dans les études cliniques, peu de patients ont présenté un SNCIE :

	Anticorps bispécifiques	
	Étude MagnetisMM-3 (elranatamab) ¹	Étude MajesTEC-1 (téclistamab) ²
Patients touchés (pourcentage de participants)	3,4 % Grade 1 : 0,8 % Grade 2 : 2,5 % Grade 3 : 0 %	3,0 % Grade 3 : 0,6 %
Délai médian avant l'apparition du SNCIE (par rapport à la dose la plus récente)	2,5 jours (min.-max. : 1,0-4,0)	(non indiqué spécifiquement pour le SNCIE)
Durée médiane du SNCIE	2 jours (min.-max. : 1,0-6,0)	(non indiqué spécifiquement pour le SNCIE)

SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices(ICANS)

1. Lesokhin AM, *et al. Nat Med* 2023;29(9):2259-2267 et supplément. 2. Moreau P, *et al. N Engl J Med* 2022;387(6):495-505.

Grades du SNCIE

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

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 minutes) 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 neuro-imagerie; 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)

1. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638.

Prise en charge du SNCIE

Grade	Anticorps bispécifiques	
	Toxicité neurologique autre que le SNCIE	SNCIE
1	Interrompre jusqu'à la disparition ou la stabilisation des symptômes	Interrompre jusqu'à la résolution Envisager des corticostéroïdes
2	Interrompre jusqu'à la rétrocession des symptômes à un grade ≤ 1	Interrompre jusqu'à la résolution + corticostéroïdes + surveillance pendant 48 h après la prochaine dose
3	<i>Première occurrence</i> : mesures de prise en charge du grade 2 + soins de soutien <i>Récurrence</i> : mesures de prise en charge du grade 4	<i>Première occurrence</i> : mesures de prise en charge du grade 2 + soins de soutien + corticostéroïdes <i>Récurrence</i> : mesures de prise en charge du grade 4 + corticostéroïdes
4	Cesser définitivement le traitement + corticostéroïdes (dexaméthasone ou méthylprednisolone) Soins intensifs	

* Produits au lourd fardeau et au risque élevé; âge avancé, affections concomitantes, etc.

CAR-T : *chimeric antigen receptor T cell* (récepteur antigénique chimérique des lymphocytes T); SLC : syndrome de libération de cytokines; SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices(ICANS)

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC}, décembre 2023. 2. Monographie de TECVAYLI®, août 2024. 3. Neelapu SS, *et al. Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47. 4. Neelapu SS, *et al. Hematol Oncol* 2019;37(suppl. 1):48.

Counseling des patients au sujet du SLC et du SNCIE

Les infirmières et les pharmaciens doivent expliquer clairement aux patients les symptômes possibles du SLC et du SNCIE 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



Infections



Facteurs de risque d'infections chez les patients recevant des anticorps bispécifiques anti-BCMA



FACTEURS LIÉS AU PATIENT

- Âge
- ECOG
- Affections concomitantes (p. ex. insuffisance rénale et insuffisance cardiaque chronique)
- Immunoparésie
- Cytopénie (neutropénie et lymphopénie)



FACTEURS LIÉS À LA MALADIE

- 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 DE RISQUE D'INFECTION chez les patients atteints d'un MM recevant des AcBs

- Dose cumulative de glucocorticoïdes/antécédents et durée d'utilisation de glucocorticoïdes
- Traitement intensif antérieur tels que greffe autologue, greffe allogénique ou greffe subie < 1 an avant le début du traitement par des anticorps bispécifiques/anticorps
- Traitement antérieur par : chimiothérapie, IP, IMiD, anticorps monoclonaux anti-CD38 ou anticorps bispécifique/anticorps
- Thérapie cellulaire CAR-T récente
- Traitement le plus récent pour le myélome multiple

- 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



FACTEURS LIÉS AU TRAITEMENT

ANTÉCÉDENTS INFECTIEUX



AcBs : anticorps bispécifiques; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CAR-T : *chimeric antigen receptor T cell* (récepteur antigénique chimérique des lymphocytes T); CD : classe de différenciation; CMV : cytomégalovirus; Ig : immunoglobuline; IMiD : immunomodulateur; IP : inhibiteur du protéasome; VHB : virus de l'hépatite B; VVZ : virus varicelle-zona
1. Raju N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13(1):116.

Les infections des voies respiratoires ont été les principaux types d'infections associés aux AcBs anti-BCMA

Elranatamab¹

Infections survenues chez ≥ 10 % des patients de la population retenue pour l'analyse de l'innocuité dans l'étude MagnetisMM-3 (N = 123)

Durée médiane du traitement : 5,6 mois (0,03 à 24,4)

COVID-19	29,3 % (15,4 % de grade 3-4, 1,6 % de grade 5)
Pneumonie	16,3 % (8,1 % de grade 3-4)
IVRS	16,3 % (0 % de grade 3-4)
Sinusite	10,6 % (1,6 % de grade 3-4)

Téclistamab²

Infections survenues chez ≥ 10 % des patients de l'étude MajesTEC-1 (N = 187)

Durée médiane du traitement : 8,5 mois (0,2 à 24,4)

Pneumonie	18,2 % (12,7 % de grade 3-4)
COVID-19	17,6 % (12,1 % de grade 3-4; 6,1 % de grade 5)
Bronchite	13,3 % (0 % de grade 3-4)
IVRS	10,9 % (0 % de grade 3-4)

Effets indésirables associés à une hausse du risque d'infection : neutropénie

Les agents qui ciblent le BCMA peuvent provoquer la mort des neutrophiles, ce qui entraîne une neutropénie et élève le risque d'infection

Agent ciblant le BCMA	Étude clinique	Population à l'étude	Taux de neutropénie, n (%)		
			Tous grades	Grade 3-4	État fébrile
Elranatamab ¹	MagnetisMM-3	N = 123	60 (48,8)	60 (48,8)	4 (2,2)
Téclistamab ²	MajesTEC-1	N = 165	117 (70,9)	106 (64,2)	4 (2,4)

Modifications de la dose d'elranatamab et de téclistamab^{3,4}

Nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$



Interrompre l'administration jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit $\geq 0,5 \times 10^9/L$

Neutropénie fébrile



Interrompre l'administration jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et que la fièvre tombe

Effets indésirables associés à une hausse du risque d'infection : hypogammaglobulinémie

Les agents qui ciblent le BCMA peuvent réduire le taux d'Ig, ce qui entraîne une hypogammaglobulinémie et élève le risque d'infection

Agent ciblant le BCMA	Étude clinique	Population à l'étude	Taux d'hypogammaglobulinémie, n (%)	
			Tous grades	Grade 3-4
Elranatamab ¹	MagnetisMM-3	N = 123	138 (75,5)	NP
Téclistamab ²	MajesTEC-1	N = 165	123 (74,5)	3 (1,8)

Conseils pour les patients traités par l'elranatamab et le téclistamab^{3,4}

Surveiller le taux d'Ig pendant et après le traitement et administrer des Ig si le taux d'IgG est < 4 g/L.

Prendre le patient en charge conformément aux lignes directrices de pratique clinique locales, notamment en administrant une prophylaxie antibiotique ou antivirale et en surveillant l'apparition d'une infection.

BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); Ig : immunoglobuline; NP : non précisé.

1. Lesokhin, *et al. Nat Med* 2023;29:2259-67; 2. Moreau P, *et al. N Engl J Med* 2022;387(6):495-505. 3. Raje N, *et al. Blood Cancer J* 2023;13(1):116. 4. Nooka AK, *et al. Cancer* 2024;130:886-900.

Surveillance, prophylaxie et traitement des infections virales, et modification du traitement du MM le cas échéant

	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 un anticorps ciblant le BCMA	Interrompre l'administration en cas d'infection de grade ≥ 3 jusqu'à ce qu'à la rétrocession de cette dernière au grade 1		

ADN : acide désoxyribonucléique; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CMV : cytomégalovirus; i.v. : par voie intraveineuse; MM : myélome multiple; VEB : virus Epstein-Barr; VVZ : virus varicelle-zona
1. Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13(1):116.

Surveillance, prophylaxie et traitement des infections virales, et modification du traitement du MM le cas échéant (suite)

	VHB	Virus de la grippe	SRAS-CoV-2
Prophylaxie	- En cas de dépistage positif des antigènes du noyau du VHB, 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	- Vaccination des patients et de leurs proches - Une série de 2 vaccins à haute dose administrés à au moins 1 mois d'intervalle peut accroître la probabilité de la séroprotection	- Vaccination des patients et de leurs proches - 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)
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
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 un anticorps ciblant le BCMA	- 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

ADN : acide désoxyribonucléique; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); MM : myélome multiple; 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; VHB : virus de l'hépatite B

1. Raje N, *et al. Blood Cancer J* 2023;13(1):116; 2. Guide canadien d'immunisation (mise à jour du 5 février 2025).

Surveillance, prophylaxie et traitement des infections bactériennes, et modification du traitement du MM le cas échéant

Infections bactériennes

Prophylaxie

- Prophylaxie recommandée chez les patients présentant :
 - une neutropénie persistante
 - un risque élevé d'infections
 - 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

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

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 un anticorps ciblant le BCMA

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

BCMA : B-cell maturation antigen (antigène de maturation des lymphocytes B); MM : myélome multiple; TDM : tomodensitométrie; TEP : tomographie par émission de positrons

1. Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13(1):116.

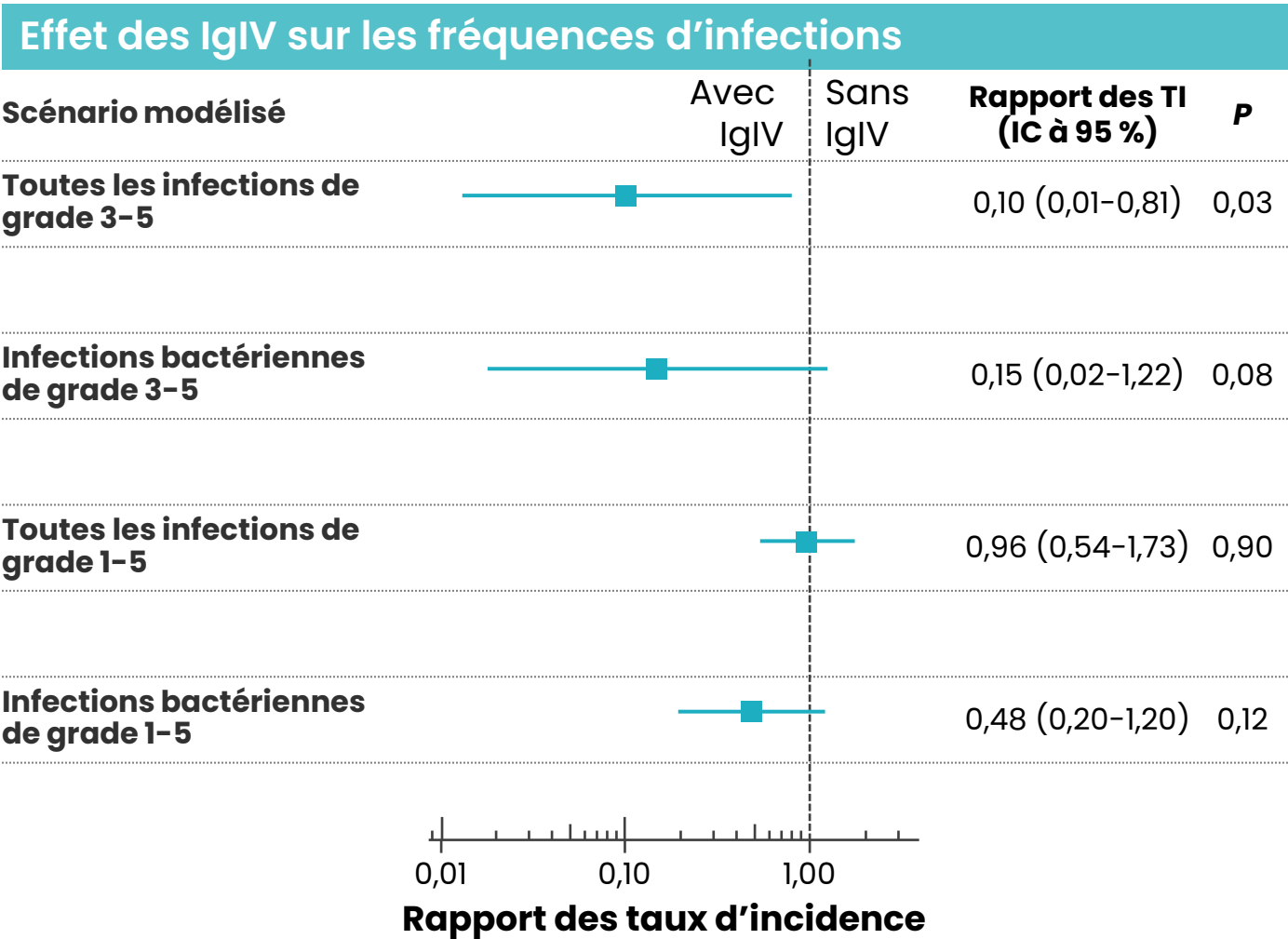
Surveillance, prophylaxie et traitement des infections fongiques, et modification du traitement du MM le cas échéant

	Infections fongiques en général	Infection fongique par <i>P. jirovecii</i>
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 une neutropénie
Surveillance	- 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	Une surveillance systématique n'est pas recommandée
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 un anticorps ciblant le BCMA	- 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

BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); f.p.j. : fois par jour; MM : myélome multiple; PJP : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

1. Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13(1):116.

Effet des IgIV sur la fréquence des infections de grade 3-5



Des résultats similaires ont été démontrés dans des analyses de sensibilité.
IC : intervalle de confiance; IgIV : immunoglobuline intraveineuse; TI : taux d'incidence
1. Lancman G, et al. *Blood Cancer Discov* 2023;4(6):440-451.

Immunisation des patients recevant un traitement ciblant le BCMA



Les vaccins à virus vivant sont contre-indiqués chez les patients atteints d'un MMRR qui reçoivent un traitement ciblant le 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

BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); MMRR : myélome multiple récurrent ou réfractaire; SRAS-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2; VVZ : virus varicelle-zona

1. Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13(1):116. 2. Guide canadien d'immunisation (mise à jour du 5 février 2025).

Counseling des patients pour la prévention des infections

Donner des conseils aux patients qui reçoivent un agent ciblant le BCMA pour prévenir les infections pendant le traitement

- 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 craquèlement 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 rince-bouche pour prévenir les ulcères
- Garder les surfaces propres à la maison



Table des matières

- **Introduction**
 - Épidémiologie au Canada
 - Options thérapeutiques existantes
 - Mode d'action des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA
- **Besoins médicaux non comblés en cas de MM réfractaire à 3 classes**
 - Définition de MM « réfractaire à 3 classes de médicaments » (R3C)
 - Revue des résultats des patients atteints d'un MM R3C (base de données en contexte réel du CMRG)
 - Données démographiques des patients inscrits aux études cliniques (caractéristiques des patients)
 - Revue des données d'efficacité sur les AcBs anti-BCMA (elra, téc)
 - TRO, RC, RP, SSP, SG, autre?
 - Séquence d'administration des agents
- **Administration : considérations pratiques**
 - Revue des calendriers d'augmentation graduelle de la dose
 - Revue des principaux points à retenir et des solutions pratiques
- **Effets indésirables et prise en charge clinique**
 - Revue des principaux effets indésirables
 - Explorer la prise en charge des principaux effets indésirables (SLC, SNCIE, infections)
 - Souligner les répercussions sur le patient
- **Résumé**
- **Annexe (Ressource)**

Résumé

- Il existe un grand besoin non comblé de traitements efficaces pour les patients atteints d'un MMRR, en particulier d'AcBS ciblant le BCMA qui, dans un contexte de maladie R3C, entraînent une prolongation de 11,3 à 17,2 mois de la SSP médiane et de 21,9 à 24,6 mois de la SG médiane en 4^e intention de traitement et plus
- Les patients qui prennent des AcBs sont exposés à un risque plus élevé de SLC, de SNCIE et d'infections
 - Le SLC et le SNCIE se manifestent souvent quelques jours après le début du traitement, tandis que les infections mettent plus de temps à apparaître
 - L'augmentation graduelle de la dose, la prémédication et la prophylaxie contribuent à prévenir les effets indésirables des AcBs ciblant le BCMA
- Il faut remettre aux patients de l'information au sujet des risques et des bienfaits du traitement
 - signes et symptômes des effets indésirables possibles
 - ressources additionnelles pour guider les patients si un tel effet se produit (p. ex. carte pour portefeuille)

Glossaire

AcBs	anticorps bispécifique	MMRR	myélome multiple récurrent ou réfractaire
BCMA	<i>B-cell maturation antigen</i> (antigène de maturation des lymphocytes B)	MRM	maladie résiduelle minimale
DR	durée de la réponse	R3C	réfractaire à 3 classes de médicaments
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	RC	réponse complète
EI	effet indésirable	RP	réponse partielle
ICE	<i>immune effector cell-associated encephalopathy</i> (encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices)	SG	survie globale
ISS	<i>International Staging System</i> (système de stadification international)	SLC	syndrome de libération de cytokines(CRS)
IgIV	Immunoglobuline intraveineuse	SNCIE	syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices(ICANS)
MGUS	gammapathie monoclonale de signification indéterminée	SSP	survie sans progression
		TBRP	très bonne réponse partielle
		TRO	taux de réponse objective

Table des matières

- **Introduction**
 - Épidémiologie au Canada
 - Options thérapeutiques existantes
 - Mode d'action des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA
- **Besoins médicaux non comblés en cas de MM réfractaire à 3 classes**
 - Définition de MM « réfractaire à 3 classes de médicaments » (R3C)
 - Revue des résultats des patients atteints d'un MM R3C (base de données en contexte réel du CMRG)
 - Données démographiques des patients inscrits aux études cliniques (caractéristiques des patients)
 - Revue des données d'efficacité sur les AcBs anti-BCMA (elra, téc)
- **Administration : considérations pratiques**
 - Revue des calendriers d'augmentation graduelle de la dose
 - Revue des principaux points à retenir et des solutions pratiques
- **Effets indésirables et prise en charge clinique**
 - Revue des principaux effets indésirables
 - Explorer la prise en charge des principaux effets indésirables (SLC, SNCIE, infections)
 - Souligner les répercussions sur le patient
- **Résumé**
- **Annexe (Ressource)**



Établissement d'un programme d'AcBs anti-BCMA

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 [supprimer/modifier comme il convient pour le système de soins de santé local]
- Renseigner les fournisseurs, les infirmières et le personnel de soutien sur l'administration des AcBs et la surveillance des effets indésirables
- Établir des protocoles et/ou des ordonnances collectives pour l'administration d'AcBs 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
 - Surveillance et prophylaxie des maladies infectieuses selon les lignes directrices courantes
 - Lignes directrices sur la prise en charge des effets indésirables qui pourraient se manifester pendant un traitement par des AcBs, tels qu'un SLC ou une neurotoxicité

Liste de vérification des mesures à prendre avant et après l'administration d'anticorps bispécifiques anti-BCMA

Avant l'administration

Doses d'augmentation graduelle et cycle 1

- 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

Après l'administration

- 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

- 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



Instauration d'un traitement par des AcBs anti-BCMA

Pour chaque patient, avant l'administration :

- Obtenir une couverture par les payeurs [supprimer si non applicable au système de soins de santé local]
- Confirmer que le patient a le soutien d'un partenaire de soins pour l'augmentation graduelle de la dose
- Établir un plan pour une surveillance pendant **48 heures après une augmentation graduelle de la dose**^{1,2}
- Envoyer des études de laboratoire initiales, comprenant une formule sanguine complète (FSC) avec formule leucocytaire^{1,2}, 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 myélome³
- Effectuer un test de grossesse avant d'instaurer le traitement chez les femmes aptes à procréer^{1,2}
- Évaluer les antécédents vaccinaux et s'assurer que l'immunisation est à jour selon les lignes directrices locales³⁻⁵
- Faire un dépistage d'infections évolutives – dans l'affirmative, ne pas instaurer de traitement par un AcBs^{1,2}
- Recueillir les antécédents initiaux d'infections virales chroniques (p. ex. CMV, VHB, VIH)^{3,4}
- Surveiller pour déceler une réactivation d'infections virales chroniques et/ou l'apparition de nouvelles infections virales (p. ex. grippe, COVID-19, VEB) d'après le tableau clinique et le jugement du clinicien³⁻⁵
- Passer en revue la section **Prévention et prise en charge des effets indésirables possibles** pour connaître les recommandations sur la surveillance et la prophylaxie pendant un traitement par un AcBs anti-BCMA

AcBs : anticorps bispécifique; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CMV : cytomégalovirus; COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; VEB : virus Epstein-Barr; VHB : virus de l'hépatite B; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 2. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024. 3. Ludwig H, *et al. Lancet Oncol* 2023;24:e255–e269. 4. Raje N, *et al. Blood Cancer J* 2023;13:116. 5. Rodriguez-Otero P, *et al. Lancet Oncol* 2024;25(5):e205–e216.



Instauration d'un traitement par un AcBs anti-BCMA

L'éducation des patients doit comprendre les éléments suivants :

- 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 et de neurotoxicité, y compris de SNCIE, 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 et de neurotoxicité, y compris de SNCIE, 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

AcBs : anticorps bispécifique; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); SLC : syndrome de libération de cytokines; SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices.

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 2. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024.



Administration d'AcBs anti-BCMA

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^{1,2}
- Administrer les AcBs anti-BCMA par voie sous-cutanée
 - **Point à privilégier : abdomen**; les AcBs anti-BCMA pourraient aussi être injectés dans des tissus sous-cutanés à d'autres endroits (p. ex. cuisse)^{1,2}
- L'apparition de signes et de symptômes de SLC et de SNCIE 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^{1,2}
 - 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 dose⁴
- Surveiller périodiquement les **formule sanguine complète (FSC), les fonctions rénale et hépatique et l'apparition de symptômes d'infection**^{1-3,5}
- Surveiller la toxicité ou les concentrations de substrats du CYP utilisés en concomitance avec des AcBs anti-BCMA^{1,2}

* 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.

AcBs : anticorps bispécifiques; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); CYP : cytochrome P450; ICE : *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices); SLC : syndrome de libération de cytokines; SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 2. Monographie de TECVAYLI® (injection de téclistamab), août 2024. 3. Ludwig H, *et al. Lancet Oncol* 2023;24:e255-e269. 4. 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. 5. Raje N, *et al. Blood Cancer J* 2023;13:116.



Administration d'AcBs anti-BCMA

Administration des doses de traitement chaque semaine et toutes les 2 semaines

- 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^{1,2}
- Surveiller les patients pour déceler des **signes et symptômes d'infection** avant et pendant le traitement¹⁻⁴
- Surveiller périodiquement les formules sanguine complète (FSC), la fonction rénale et la fonction hépatique¹⁻⁴
- Vérifier les taux d'IgG une fois par mois durant le traitement³
 - Les recommandations d'experts comprennent un traitement substitutif par des IgIV chez les patients recevant des AcBs anti-BCMA, surtout en présence d'hypogammaglobulinémie (IgG < 4 g/L) ou dans certains cas d'infection^{3,4} [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 et de neurotoxicité, y compris de SNCIE, surtout lors des premières doses de traitement ou après une interruption du traitement^{1,2,4}
 - 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 25⁵

* 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.

† 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.

AcBs : anticorps bispécifiques; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); IgG : immunoglobuline G; IgIV : immunoglobuline intraveineuse; SLC : syndrome de libération de cytokines; SNCIE : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 2. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024. 3. Raje N, *et al. Blood Cancer J* 2023;13:116. 4. Ludwig H, *et al. Lancet Oncol* 2023;24:e255–e269. 5. 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.



Syndrome de libération de cytokines

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-10¹; les symptômes peuvent **être légers, mettre la vie en danger** ou **être mortels**²

SYMPTÔMES CARACTÉRISTIQUES DU SLC²



Fièvre



Hypoxie

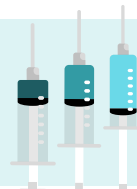


Hypotension

Autres symptômes possibles : tachycardie, fatigue, céphalées et effets toxiques sur des organes¹

La fréquence et la sévérité du SLC lié à l'administration d'AcBs anti-BCMA peuvent être diminuées par **une augmentation graduelle de la dose, une prémédication ou l'arrêt temporaire du traitement**¹

Durant le traitement par des AcBs, 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^{3,a}



Avec les AcBs, un SLC survient souvent après l'**exposition initiale**, mais pourrait s'observer après les premières doses subséquentes¹

Avec le calendrier posologique recommandé pour l'**elranatamab**, 58 % des patients ont présenté un SLC (grade ≥ 3 : 0,5 %), et le **délai médian d'apparition a été de 2 jours**⁴

Le SLC 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 % des patients ont présenté un SLC (grade ≥ 3 : 0,6 %), et le **délai médian d'apparition a été de 2 jours**⁵

Le SLC est survenu **après la première dose d'augmentation graduelle** chez la plupart des patients (44 %)⁵

Prise en charge du SLC associé aux AcBs anti-BCMA^{4,5} :

- Dès le premier signe de SLC, avertir le médecin traitant, interrompre l'administration d'AcBs anti-BCMA et évaluer immédiatement si le patient doit être hospitalisé
- Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension
- Prendre en charge conformément aux recommandations énoncées dans la monographie et aux lignes directrices de pratique en vigueur

Grades du SLC

Grade	CTCAE, version 5.0	Consensus de l'ASTCT		
		Fièvre	Hypotension	Hypoxie
1	Fièvre +/- systèmes 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 $FiO_2 \geq 40 \%$	≥ 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	≥ 38 °C	Nécessitant plusieurs vasopresseurs (sauf la vasopressine)	Nécessitant une pression positive

ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques courants pour les effets indésirables); FiO_2 : fraction d'oxygène inspiré; SLC : syndrome de libération de cytokines
 1. 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. 2. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638.



SNCIE

Le SNCIE est un **processus pathologique touchant le SNC** qui est mal compris; il survient 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^{1,2}

Signes et symptômes de SNCIE^{1,3,4,5}

SNCIE précoce :

- Aphasie expressive
- Tremblements/
dysgraphie
- Déficit d'attention
- Perte de motricité
- Altération de l'état de conscience

SNCIE évolutif :

- Aphasie globale
- Obnubilation
- Stupeur
- Œdème cérébral
- Crises convulsives

Prise en charge de la neurotoxicité liée aux AcBs anti-BCMA³ :

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

LE SLC EST UN FACTEUR DE RISQUE DE SNCIE

Un SNCIE se produit souvent après un SLC, mais peut aussi survenir en même temps qu'un SLC ou même en l'absence de SLC^{3,4}

Avec le calendrier posologique recommandé pour l'**elranatamab** : **SNCIE survenu chez 3,3 % des patients³**

Avec le calendrier posologique recommandé pour le **téclistamab** : **SNCIE survenu chez 3,0 % des patients⁵**

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

1. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638. 2. Sterner RC, Sterner RM. *Front Immunol* 2022;13:879608. 3. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023.

4. Ludwig H, et al. *Lancet Oncol* 2023;24:e255-e269. 5. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024.

Outil d'évaluation du score ICE du SNCIE

Orientation

Connaissance de l'année, du mois, de la ville et de l'hôpital



4 points

Désignation

Capacité de nommer 3 objets (p. ex. pointer une horloge, un crayon, un bouton)



3 points

Consignes

Capacité de suivre des commandes simples (p. ex. « Montrez-moi 2 doigts » ou « Fermez les yeux et tirez la langue »)



1 point

Écriture

Capacité d'écrire une phrase complète (p. ex. « Notre symbole national est la feuille d'érable »)



1 point

Attention

Capacité de compter à rebours de 100 à 0, par dizaines



1 point



Complications infectieuses

Infections

Des infections associées aux AcBs anti-BCMA sont possibles, et comprennent une pneumonie, une IVRS, une COVID-19, une IVU et un sepsis¹⁻⁵

Durant les études cliniques, **39,8 %/44,8 %** des patients recevant l'elranatamab/le téclistamab ont contracté une infection de grade 3 ou 4^{6,7}

Prise en charge des infections associées aux AcBs anti-BCMA^{4,5} :

- ☐ Ne pas amorcer de traitement par des AcBs en présence d'infections évolutives
- ☐ **Surveiller l'apparition d'infections** avant et pendant le traitement
- ☐ Administrer une **prophylaxie anti-infectieuse** et **traiter les infections évolutives** conformément aux lignes directrices de pratique en vigueur

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 ciblées⁶

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^{1,2}

Prise en charge de l'hypogammaglobulinémie⁴ :

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

AcBs : anticorps bispécifique; BCMA : *B-cell maturation antigen* (antigène de maturation des lymphocytes B); COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; Ig : immunoglobuline; IVRS : infection des voies respiratoires supérieures; IVU : infection des voies urinaires

1. Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13:116. 2. Ludwig H, et al. *Lancet Oncol* 2023;24:e255-e269. 3. Tomasson MH, et al. *HemaSphere* 2024;8(7):e136. 4. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023. 5. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 2024; 6. Mohan M, et al. *Br J Haematol* 2023;203:736-746. 6. Lesokhin AM, et al. *Nat Med* 2023;29:2259-67. 7. Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2022;387:495-505.



Anomalies des résultats des analyses de laboratoire

Cytopénies

Les cytopénies associées aux AcBs 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^{1,2}

Après le traitement par l'elranatamab/le téclistamab, une **neutropénie** est survenue chez 48,8 %/70,9 % des patients (grade 3 ou 4 : 48,8 %/64,2 %) ^{3,4}

Une **neutropénie fébrile** a touché 2,2 %/2,4 % des patients^{3,4}

Une **anémie** a touché 48,8 %/52,1 % des patients (grade 3 ou 4 : 37,41 %/37,0 %) ^{3,4}

Une **thrombocytopénie** a touché 30,9 %/40,0 % des patients (grade 3 ou 4 : 23,6 %/21,2 %) ^{3,4}

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

AcBs : anticorps bispécifiques; G-CSF : *granulocyte colony-stimulating factor* (facteur de croissance granulocytaire); SLC : syndrome de libération de cytokines

1. Ludwig H, et al. *Lancet Oncol* 2023;24:e255-e269. 2. Sheu M, et al. *Hematol Oncol* 2023;41:718-724. 3. Lesokhin AM, et al. *Nat Med* 2023;29:2259-67. 4. Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2022;387:495-505.

5. Raje N, et al. *Blood Cancer J* 2023;13:116.

Dysfonctionnement d'organes

Insuffisance hépatique

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 $1,5 \times$ 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^{1,2}.



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^{1,2}

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique **légère**^{1,2}
- On ne dispose d'aucune donnée recueillie auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique **modérée** (bilirubinémie totale $> 1,5$ à $3,0 \times$ LSN, quel que soit le taux d'AST) ou **sévère** (bilirubinémie totale $> 3,0 \times$ LSN, quel que soit le taux d'AST)^{1,2}

AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale

1. Monographie d'ELREXFIO^{MC} (elranatamab injectable), décembre 2023; 2. Monographie de TECVAYLI[®] (injection de téclistamab), août 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.