

GUIDE POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Prise en charge du SLC et de la neurotoxicité, y compris l'ICANS

 **IMDELLTRA**^{MC}
tarlatamab pour injection

IMDELLTRA^{MC} (tarlatamab) est une molécule bispécifique mobilisatrice de lymphocytes T cluster de différenciation 3 (CD3) dirigée par le ligand 3 de type delta, indiquée pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu ayant progressé pendant ou après au moins deux traitements antérieurs, y compris une chimiothérapie à base de sels de platine.

IMDELLTRA bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant IMDELLTRA, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Le syndrome de libération des cytokines (SLC) et la toxicité neurologique, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* ou ICANS), peut être grave ou mettre la vie en danger. Ce document d'orientation complète les renseignements contenus dans la monographie de produit.

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse www.amgen.ca/Imdelltra_PM_FR.

Signalez tout événement indésirable grave suggérant un SLC ou une toxicité neurologique, y compris l'ICANS :

- à Amgen Canada Inc. au 1-866-502-6436, ou
- à Santé Canada au 1-866-234-2345 ou consultez la page Web « Signaler un effet secondaire » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur.

AVIS DE NON-RESPONSABILITÉ :

Ce matériel a été mis au point par Amgen dans le cadre du plan de réduction des risques pour IMDELLTRA.
Ce matériel n'est pas destiné à une utilisation promotionnelle.

AMGEN

Aperçu

1. Veuillez consulter la monographie de produit pour connaître le profil d'innocuité complet et les recommandations de posologie croissante et de surveillance du patient.
2. Informez le patient/l'aidant qu'IMDELLTRA peut causer des effets secondaires qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger.

Le SLC et la toxicité neurologique, y compris l'ICANS, sont des risques importants associés au traitement par IMDELLTRA avec les signes et symptômes possibles suivants :

SLC : pyrexie, hypotension, tachycardie, maux de tête, hypoxie, nausées, vomissements et taux élevé d'enzymes hépatiques

Toxicité neurologique, y compris l'ICANS : maux de tête, neuropathie périphérique, altération du goût, étourdissements, insomnie, faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre, amnésie, délire, état confusionnel, baisse du niveau de conscience, désorientation, somnolence, léthargie et bradyphrénie

3. Surveillez l'état des patients pendant 24 heures après le début des perfusions d'IMDELLTRA effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, dans un établissement de santé approprié.

Lignes directrices sur la prise en charge du syndrome de libération des cytokines (SLC)

- Pour réduire le risque de SLC : Suivre le schéma d'augmentation graduelle de la dose recommandé et administrer les médicaments concomitants avant et après les perfusions d'IMDELLTRA du cycle 1. Administrez IMDELLTRA dans un établissement de santé équipé pour surveiller et prendre en charge le SLC. Avant d'instaurer IMDELLTRA, assurez-vous que les patients sont bien hydratés.
- Les signes et symptômes cliniques du SLC peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter, pyrexie, hypotension, tachycardie, maux de tête, hypoxie, nausées, vomissements et taux élevés d'enzymes hépatiques.
- Diagnostiquez le SLC en fonction du tableau clinique. Recherchez et traitez les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.
 - o Si la présence d'un SLC est soupçonnée, assurez-en la prise en charge conformément aux recommandations énoncées dans le **Tableau 1** et envisagez de prendre également les mesures indiquées dans les lignes directrices de pratique en vigueur.
 - o En cas de SLC grave ou mettant la vie en danger, recommandez un traitement par anti-IL-6 tel que le tocilizumab, ou un traitement équivalent, ainsi qu'une surveillance intensive (p. ex. en unité de soins intensifs) pour un traitement de soutien. Procédez à des tests de laboratoire afin de surveiller les paramètres hématologiques ainsi que l'émergence d'une coagulation intravasculaire disséminée, et surveillez les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Tableau 1 : Lignes directrices pour déterminer le grade du SLC et en assurer la prise en charge

Grade du SLC*	Symptômes caractéristiques	Modification de la posologie d'IMDELLTRA	Prise en charge*
Grade 1	Symptômes nécessitant seulement un traitement symptomatique (p. ex. fièvre ≥ 38 °C sans hypotension ni hypoxie)	Interrompre l'administration d'IMDELLTRA jusqu'à ce que l'événement se résorbe, puis reprendre l'administration d'IMDELLTRA tel que prévu pour la dose suivante [†] .	• Administrer un traitement symptomatique (p. ex. acétaminophène) pour abaisser la fièvre.
Grade 2	Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à celle-ci <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre : ≥ 38 °C • Hypotension répondant à l'administration de liquides et ne nécessitant pas le recours aux vasopresseurs, et/ou • Hypoxie nécessitant le recours à une canule nasale à faible débit ou à une méthode d'insufflation libre 	Interrompre l'administration d'IMDELLTRA jusqu'à ce que l'événement se résorbe, puis reprendre l'administration d'IMDELLTRA tel que prévu pour la dose suivante [†] .	<ul style="list-style-type: none"> • Recommander une hospitalisation d'au moins 24 heures, accompagnée d'une surveillance du rythme cardiaque par télémétrie et d'un suivi de l'oxymétrie pulsée. • Administrer un traitement symptomatique (p. ex. acétaminophène) pour abaisser la fièvre. • Administrer une oxygénothérapie et une hydratation par voie intraveineuse, lorsque ces mesures sont indiquées. • Envisager l'administration de dexaméthasone[‡] (ou un agent équivalent) à 8 mg par voie intraveineuse. • Envisager l'administration de tocilizumab (ou d'un agent équivalent). • Lors de la reprise du traitement au moment de la dose prévue suivante, surveiller l'état des patients pendant 24 heures à compter du début de la perfusion d'IMDELLTRA, dans un établissement de santé approprié.
Grade 3	Symptômes graves, soit une température corporelle ≥ 38 °C, à laquelle s'ajoute : <ul style="list-style-type: none"> • Instabilité hémodynamique nécessitant le recours à un vasopresseur (avec ou sans vasopressine), ou • Aggravation de l'hypoxie ou détresse respiratoire nécessitant le recours à une canule nasale à haut débit (débit d'oxygène > 6 L/min) ou à un masque facial 	Interrompre l'administration d'IMDELLTRA jusqu'à ce que l'événement se résorbe, puis reprendre l'administration d'IMDELLTRA tel que prévu pour la dose suivante [†] . En cas de récurrence d'un événement de grade 3, mettre fin au traitement par IMDELLTRA de manière définitive.	<ul style="list-style-type: none"> En plus du traitement utilisé pour un événement de grade 2 : • Recommander une surveillance intensive, p. ex. en unité de soins intensifs. • Administrer de la dexaméthasone[‡] (ou un agent équivalent), par voie intraveineuse, à raison de 8 mg toutes les 8 heures, pour un maximum de 3 doses. • Soutien vasopresseur, au besoin. • Oxygénothérapie à haut débit, au besoin. • Recommander le tocilizumab (ou un agent équivalent). • Avant l'administration de la dose suivante, administrer les médicaments concomitants recommandés au cycle 1 (voir le Tableau 4 de ce guide). Lors de la reprise du traitement au moment de la dose prévue suivante, surveiller l'état des patients pendant 24 heures à compter du début de la perfusion d'IMDELLTRA, dans un établissement de santé approprié.
Grade 4	Symptômes mettant la vie en danger, soit une température corporelle ≥ 38 °C, à laquelle s'ajoute : <ul style="list-style-type: none"> • Instabilité hémodynamique nécessitant le recours à plusieurs vasopresseurs (excluant la vasopressine) • Hypoxie ou détresse respiratoire s'aggravant malgré l'oxygénothérapie et nécessitant une ventilation en pression positive 	Mettre fin au traitement par IMDELLTRA de manière définitive.	<ul style="list-style-type: none"> • Admission en unité de soins intensifs. • Mesures recommandées pour le traitement d'un événement de grade 3. • Recommander le tocilizumab (ou un agent équivalent).

* D'après les critères de classification consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) de 2019.

† Voir le **Tableau 3** de ce guide pour les recommandations concernant la reprise du traitement par IMDELLTRA après le report de l'administration d'une dose.

‡ Arrêter graduellement les stéroïdes, conformément aux lignes directrices.

- Recommandez aux patients de demeurer à un endroit situé à moins de 1 heure d'un établissement de santé approprié au cours des 48 heures suivant le début des perfusions d'IMDELLTRA effectuées le jour 1 et le jour 8 du cycle 1, et de s'assurer de la présence d'un aidant.
- Après la perfusion d'IMDELLTRA, conseillez aux patients de ne pas conduire, faire fonctionner de la machinerie lourde ou potentiellement dangereuse ni se livrer à toute tâche ou activité dangereuse, au cas où ils présenteraient des symptômes neurologiques, et ce, jusqu'à ce qu'ils se sentent mieux.
- Assurez-vous que la **carte de patient format portefeuille** est remplie avec les coordonnées du professionnel de la santé.
- Lors de la remise de la **carte de patient format portefeuille** au patient et à l'aidant :
 - Expliquez le contenu de la carte.
 - Rappelez-leur de toujours garder la carte avec eux et de la montrer à tout professionnel de la santé qui pourrait traiter le patient.
- Conseillez au patient/à l'aidant d'appeler ou de consulter son professionnel de la santé IMMÉDIATEMENT ou de se rendre aux urgences s'il remarque ou ressent des signes et symptômes de SLC ou de problèmes neurologiques, à tout moment pendant le traitement par IMDELLTRA.

Lignes directrices sur la prise en charge de la toxicité neurologique, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

- L'ICANS peut survenir plusieurs semaines après l'administration d'IMDELLTRA. L'apparition d'un ICANS peut coïncider avec un SLC, ou elle peut survenir à la suite de la résorption d'un SLC ou en l'absence d'un SLC.
- Les signes et les symptômes cliniques associés à l'ICANS peuvent inclure, notamment, les suivants : état confusionnel, baisse du niveau de conscience, désorientation, somnolence, léthargie et bradyphrénie.
- Au premier signe d'effets toxiques neurologiques, y compris d'ICANS, suspendre l'administration d'IMDELLTRA et envisager une évaluation en neurologie.
 - Écarter les autres causes de symptômes neurologiques.
 - Administrer un traitement de soutien, ce qui peut comprendre des soins intensifs, en cas d'effets toxiques neurologiques graves ou mettant la vie en danger.
 - Assurer la prise en charge des cas d'ICANS et d'effets toxiques neurologiques conformément aux recommandations énoncées dans le **Tableau 2** et envisager de prendre également les mesures indiquées dans les lignes directrices de pratique en vigueur.

Tableau 2 : Directives pour la prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris l'ICANS

Grade de l'ICANS*	Symptômes caractéristiques	Modifications de la posologie d'IMDELLTRA	Prise en charge
Grade 1	Score ICE de 7-9 [†] sans baisse du niveau de conscience	• Interrompre l'administration d'IMDELLTRA jusqu'à ce que l'ICANS se résorbe, puis reprendre l'administration d'IMDELLTRA tel que prévu pour la dose suivante [‡] .	Administrer des soins de soutien.
Grade 2	Score ICE de 3-6 [†] et/ou légère somnolence avec éveil au son de la voix	• Interrompre l'administration d'IMDELLTRA jusqu'à ce que l'ICANS se résorbe, puis reprendre l'administration d'IMDELLTRA tel que prévu pour la dose suivante [‡] .	<ul style="list-style-type: none"> Administrer des soins de soutien. Administrer de la dexaméthasone[§] (ou un agent équivalent) à 10 mg par voie intraveineuse, qui peut être administrée toutes les 6 heures, ou de la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures si les symptômes s'aggravent. Surveiller les symptômes neurologiques et envisager la consultation d'un neurologue et d'autres spécialistes afin de pousser l'évaluation et d'intensifier la prise en charge, conformément aux lignes directrices de pratique en vigueur. Surveiller l'état des patients pendant 24 heures après l'administration de la dose suivante d'IMDELLTRA.
Grade 3	Score ICE de 0-2 [†] et/ou baisse du niveau de conscience avec éveil sous l'effet d'un stimulus tactile seulement et/ou toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, cessant rapidement ou crise non convulsive à l'électroencéphalogramme cessant à la suite d'une intervention et/ou œdème focal ou local à la neuroimagerie	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre l'administration d'IMDELLTRA jusqu'à ce que l'ICANS se résorbe, puis reprendre l'administration d'IMDELLTRA tel que prévu pour la dose suivante[‡]. En l'absence de régression à un grade ≤ 1 en l'espace de 7 jours ou en cas de réapparition d'un effet toxique de grade 3 dans les 7 jours suivant la reprise du traitement, mettre fin au traitement par IMDELLTRA de manière définitive. En cas de récurrence d'un événement de grade 3, mettre fin au traitement par IMDELLTRA de manière définitive. 	<ul style="list-style-type: none"> Recommander une surveillance intensive, p. ex. en unité de soins intensifs. Envisager une ventilation mécanique pour protéger les voies respiratoires. Dexaméthasone[§] (ou un agent équivalent) à 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures. Envisager la reprise d'un examen de neuroimagerie (tomodensitométrie ou IRM) tous les 2 ou 3 jours en présence d'effets toxiques neurologiques persistants de grade ≥ 3. Surveiller l'état des patients pendant 24 heures après l'administration de la dose suivante d'IMDELLTRA.
Grade 4	Score ICE de 0 [†] (le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE) et/ou stupeur ou coma et/ou crise convulsive de longue durée mettant la vie en danger (> 5 minutes) ou convulsions cliniques ou électriques répétitives non entrecoupées d'un retour à la normale et/ou œdème cérébral diffus à la neuroimagerie, posture de décérébration ou de décortication ou œdème papillaire, paralysie du nerf crânien VI ou triade de Cushing	• Mettre fin au traitement par IMDELLTRA de manière définitive.	<ul style="list-style-type: none"> Admission à l'unité de soins intensifs. Envisager une ventilation mécanique pour protéger les voies respiratoires. Doses élevées de corticostéroïdes[§]. Envisager la reprise d'un examen de neuroimagerie (tomodensitométrie ou IRM) tous les 2 ou 3 jours en présence d'effets toxiques neurologiques persistants de grade ≥ 3. Traiter l'état de mal épileptique convulsif conformément aux lignes directrices de l'établissement.

anti-IL-6 : anti-interleukine-6; ICE : *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires); IRM : imagerie par résonance magnétique
 * D'après les critères de classification consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) de 2019.

[†] Si le patient peut être réveillé et qu'il est capable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE : orientation (année, mois, ville, hôpital = 4 points); désignation (nommer 3 objets, p. ex. pointer une horloge, un crayon, un bouton = 3 points); consignes (p. ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point); écriture (capable d'écrire une phrase standard = 1 point); et attention (compter à rebours par dizaine, à partir de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

[‡] Voir le **Tableau 3** de ce guide pour les recommandations concernant la reprise du traitement par IMDELLTRA après le report de l'administration d'une dose.

[§] Arrêter graduellement les stéroïdes, conformément aux lignes directrices.

Conseils sur la reprise du traitement après le report de l'administration d'une dose

Tableau 3 : Recommandations concernant la reprise du traitement par IMDELLTRA après le report de l'administration d'une dose

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Mesure à prendre*†
1 mg le jour 1 du cycle 1	2 semaines ou moins (≤ 14 jours)	Administrer IMDELLTRA à la dose de 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Plus de 2 semaines (> 14 jours)	Administrer IMDELLTRA à la dose d'augmentation graduelle de 1 mg. Si la dose est bien tolérée, porter la dose à 10 mg 1 semaine plus tard, puis reprendre le schéma posologique prévu.
10 mg le jour 8 du cycle 1	3 semaines ou moins (≤ 21 jours)	Administrer IMDELLTRA à la dose de 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Plus de 3 semaines (> 21 jours)	Administrer IMDELLTRA à la dose d'augmentation graduelle de 1 mg. Si la dose est bien tolérée, porter la dose à 10 mg 1 semaine plus tard, puis reprendre le schéma posologique prévu.
10 mg le jour 15 du cycle 1 et doses administrées toutes les 2 semaines lors des cycles suivants	4 semaines ou moins (≤ 28 jours)	Administrer IMDELLTRA à la dose de 10 mg, puis reprendre le schéma posologique prévu.
	Plus de 4 semaines (> 28 jours)	Administrer IMDELLTRA à la dose d'augmentation graduelle de 1 mg. Si la dose est bien tolérée, porter la dose à 10 mg 1 semaine plus tard, puis reprendre le schéma posologique prévu.

* Administrer les médicaments concomitants recommandés conformément aux indications fournies dans le **Tableau 4**.

† Consulter la monographie de produit (section 4.2, **Tableau 1**) pour connaître le schéma posologique et les modalités de surveillance recommandées.

Conseils sur les médicaments concomitants

Tableau 4 : Médicaments concomitants recommandés lors de l'administration d'IMDELLTRA

Jour du traitement	Médicament	Administration
Jours 1 et 8	Administrer 8 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse (ou un agent équivalent)	Durant l'heure qui précède l'administration d'IMDELLTRA
Jours 1, 8 et 15	Administrer 1 L de solution physiologique salée par voie intraveineuse sur une période de 4 à 5 heures	Immédiatement après la fin de la perfusion d'IMDELLTRA

Référence : 1. Monographie d'IMDELLTRA^{MC}. Amgen Canada.