

Pr **COLUMVI**® (glofitamab pour injection)

Renseignements importants sur l'innocuité visant à réduire au minimum les risques de syndrome de libération de cytokines (SLC), de poussée tumorale, et renseignements sur la neurotoxicité, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Pour les professionnels de la santé

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ

Le présent guide vise à vous fournir des renseignements sur la prise en charge des risques importants établis de syndrome de libération de cytokines (SLC), de poussée tumorale et de neurotoxicité, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), associés à COLUMVI.

Si vous prescrivez COLUMVI® (glofitamab pour injection), veuillez remplir la carte du patient et la remettre à tous les patients qui reçoivent un traitement par COLUMVI pour les informer des symptômes de SLC et de neurotoxicité, notamment de ICANS, et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en présence de tout symptôme de SLC ou de neurotoxicité, y compris de ICANS. Il faudrait également aviser les patients d'avoir sur eux leur carte du patient en tout temps et de la montrer à tout professionnel de la santé susceptible de les traiter.

Pour obtenir des exemplaires de la carte du patient, veuillez contacter le service de l'Information médicale de Roche au 1-888-762-4388 (numéro sans frais) ou par courriel, à mississauga.canada_medinfo@roche.com.

Aviser les professionnels de la santé de prévoir un accès sur place immédiat au tocilizumab.

Veuillez consulter la monographie à www.rochecanada.com/fr pour connaître les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les réactions indésirables, les interactions, la posologie et les conditions d'usage clinique, qui n'ont pas été mentionnées dans le présent document. Vous pouvez également vous procurer la monographie en contactant le commanditaire, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée, au 1-888-762-4388.

TABLE DES MATIÈRES

Explorez les sections suivantes pour en savoir plus sur la prise en charge du SLC et des poussées tumorales et sur la neurotoxicité, notamment le ICANS :

1. Risques importants identifiés associés à l'utilisation de COLUMVI.....	1
2. Conseils visant à réduire au minimum le risque de SLC.....	1
2.1 Qu'est-ce que le syndrome de libération de cytokines?.....	1
2.2 Prétraitement et prémédication avant l'administration de COLUMVI.....	1
2.3 Critères d'évaluation de la gravité du SLC.....	4
2.4 Prise en charge du SLC.....	4
3. Conseils visant à réduire au minimum le risque de poussée tumorale	6
3.1 Qu'est-ce qu'une poussée tumorale?.....	6
3.2 Poussée tumorale et COLUMVI	7
3.3 Surveillance des patients.....	7
4. Conseils visant à réduire au minimum le risque de neurotoxicité, y compris de ICANS	7
4.1 Qu'est-ce que la neurotoxicité, y compris le ICANS?.....	7
4.2 Classification des grades de ICANS.....	8
4.3 Neurotoxicité, y compris le ICANS, et COLUMVI.....	9
5. Références.....	10

1. Risques importants identifiés associés à l'utilisation de COLUMVI

- Syndrome de libération de cytokines (SLC)
- Poussée tumorale
- Neurotoxicité, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

2. Conseils visant à réduire au minimum le risque de SLC

2.1 Qu'est-ce que le syndrome de libération de cytokines?

Le syndrome de libération de cytokines (SLC) associé aux traitements par des cellules immunitaires effectrices est une réponse supraphysiologique qui entraîne une activation ou une mobilisation des cellules T endogènes et/ou d'autres cellules immunitaires effectrices. Dans le cas de COLUMVI, l'activation ou la mobilisation des cellules T endogènes peut entraîner la libération excessive de cytokines systémiques, ce qui peut causer des manifestations graves, voire mortelles.

Les signes et symptômes de SLC, dont l'apparition peut être progressive, comprennent¹ :

- Fièvre au moment de l'apparition
- Hypotension
- Frissons
- Tachycardie
- Hypoxie
- Céphalées
- Nausées
- Fatigue
- Douleurs abdominales
- Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Hausse du taux d'alanine aminotransférase
- Hausse du taux d'aspartate aminotransférase
- Hausse du taux de bilirubine totale
- Défaillance des organes cibles

2.2 Prétraitement et prémédication avant l'administration de COLUMVI

Pour réduire au minimum le risque de SLC, les mesures suivantes sont requises :

Prétraitement par l'obinutuzumab

Chez tous les patients, il faut administrer une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab le jour 1 du cycle 1 (7 jours avant l'instauration du traitement par COLUMVI); voir le Tableau 1 et la section Dose oubliée ou retardée. Le but du prétraitement par l'obinutuzumab est de provoquer une déplétion des lymphocytes B circulants et des lymphocytes B dans les tissus et de réduire ainsi le risque de SLC.

L'obinutuzumab doit être administré par perfusion intraveineuse à une vitesse de 50 mg/h. On peut augmenter la vitesse de perfusion de 50 mg/h à la fois toutes les 30 minutes, jusqu'à concurrence de 400 mg/h.

Consulter la monographie de l'obinutuzumab pour obtenir tous les renseignements sur la prémédication par l'obinutuzumab, la préparation et l'administration de l'obinutuzumab, ainsi que les mises en garde et précautions concernant son utilisation et la prise en charge de ses effets indésirables.

Tableau 1 Schéma d'augmentation graduelle de la dose de la monothérapie par COLUMVI pour les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

Cycle et jour de traitement ^a	Dose de COLUMVI		Durée de la perfusion
Cycle 1 (prétraitement et augmentation graduelle de la dose)	Jour 1	Prétraitement par l'obinutuzumab à 1000 mg ^b	
	Jour 8	2,5 mg	4 heures ^c
	Jour 15	10 mg	
Cycle 2	Jour 1	30 mg	2 heures ^d
Cycle 3 à 12	Jour 1	30 mg	

a Chaque cycle de traitement durera 21 jours.

b Voir *Prétraitement par l'obinutuzumab* ci-dessus.

c Quand la dose précédente de COLUMVI a causé un SLC, la durée de la perfusion peut durer jusqu'à 8 heures (voir le Tableau 4).

d À la discrétion du médecin traitant, si la perfusion précédente a été bien tolérée. Quand la dose précédente a causé un SLC, la durée de la perfusion doit être maintenue à 4 heures.

Dose oubliée ou retardée

Pendant l'augmentation graduelle de la dose (administration hebdomadaire)

- Après le prétraitement par l'obinutuzumab, si l'administration de la dose de 2,5 mg de COLUMVI est retardée de plus de 1 semaine, reprendre le prétraitement par l'obinutuzumab.
- Après l'administration de la dose de COLUMVI de 2,5 mg ou 10 mg, si COLUMVI n'est pas administré pendant 2 à 6 semaines, administrer de nouveau la dernière dose tolérée de COLUMVI et reprendre l'augmentation graduelle prévue de la dose.
- Après l'administration de la dose de COLUMVI de 2,5 mg ou 10 mg, si COLUMVI n'est pas administré pendant plus de 6 semaines, reprendre le prétraitement par l'obinutuzumab et l'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI (voir cycle 1 dans le Tableau 1).

Après le cycle 2 (dose de 30 mg)

- S'il y a plus de 6 semaines entre 2 cycles de traitement par COLUMVI, reprendre le prétraitement par l'obinutuzumab et l'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI (voir cycle 1 dans le Tableau 1), puis reprendre le cycle de traitement prévu (dose de 30 mg).

Prémédication, médicaments prophylactiques et schéma d'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI

Prophylaxie du syndrome de libération de cytokines

Les patients qui reçoivent COLUMVI doivent être bien hydratés. La prémédication pour la réduction du risque de SLC doit être administrée selon les directives présentées au Tableau 2.

Tableau 2 Médicaments administrés avant la perfusion de COLUMVI pour réduire le risque de syndrome de libération de cytokines

Cycle de traitement (jour)	Patients devant recevoir la prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 (jour 8, jour 15); cycle 2 (jour 1); cycle 3 (jour 1)	Tous les patients	Glucocorticoïde intraveineux ^a	Au moins 1 heure avant la perfusion de COLUMVI
		Analgésique/ antipyrétique oral ^b	Au moins 30 minutes avant la perfusion de COLUMVI
		Anti-histaminique ^c	
Toutes les perfusions subséquentes	Tous les patients	Analgésique/ antipyrétique oral ^b	Au moins 30 minutes avant la perfusion de COLUMVI
		Anti-histaminique ^c	
	Patients chez qui la dose précédente a provoqué un SLC	Glucocorticoïde intraveineux ^a	Au moins 1 heure avant la perfusion de COLUMVI

a 20 mg de dexaméthasone ou 100 mg de prednisone/prednisolone ou 80 mg de méthylprednisolone

b Par exemple 1000 mg d'acétaminophène

c Par exemple 50 mg de diphenhydramine

Schéma d'augmentation graduelle de la dose de COLUMVI

Sept jours après le prétraitement par l'obinutuzumab (c.-à-d. au jour 8), une perfusion intraveineuse de 2,5 mg de COLUMVI est administrée. Les doses subséquentes sont administrées selon le schéma posologique d'augmentation graduelle de la dose, tel que présenté au Tableau 1, jusqu'à l'atteinte de la dose recommandée de 30 mg. Chaque cycle de traitement comporte 21 jours.

2.3 Critères d'évaluation de la gravité du SLC

La gravité du SLC est évaluée selon les critères du classement consensuel du SLC de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee *et al.* 2019)¹ décrits dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Recommandations consensuelles de l'ASTCT sur la prise en charge du SLC en fonction du grade¹

Paramètre du SLC	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre ^a	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Et				
Hypotension ^d	Aucune	N'exigeant pas l'administration de vasopresseurs	Exigeant l'administration d'un vasopresseur (avec ou sans vasopressine)	Exigeant l'administration de plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine)
Et/ou ^b				
Hypoxie ^d	Aucune	Exigeant une oxygénothérapie à faible débit par canule nasale ou par la technique du <i>blow-by</i>	Exigeant une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale ^c , par masque facial, par masque à valve unidirectionnelle ou par masque Venturi	Exigeant une oxygénothérapie à pression positive (p. ex. CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)

BiPAP = ventilation en pression positive biphasique continue; CPAP = ventilation en pression positive continue; SLC = syndrome de libération de cytokines

- a La fièvre est définie comme une température supérieure ou égale à 38°C non attribuable à une autre cause. Chez les patients qui présentent un SLC et qui reçoivent des antipyrétiques ou des anticytokines, comme le tocilizumab ou des stéroïdes, la fièvre n'est plus prise en compte pour établir la gravité d'un SLC subséquent. Dans ce cas, le grade SLC est établi en fonction de l'hypotension et/ou de l'hypoxie.
- b Le grade du SLC est déterminé par la manifestation la plus grave : hypotension ou hypoxie non attribuable à une autre cause. Par exemple, pour un patient dont la température est de $39,5^{\circ}\text{C}$, et qui présente une hypotension exigeant l'administration d'un vasopresseur et une hypoxie exigeant une oxygénothérapie à faible débit par canule nasale, le SLC sera classé parmi les SLC de grade 3.
- c Une canule nasale à faible débit dispense ≤ 6 l d'oxygène/minute; la technique du *blow-by* fait partie des méthodes d'oxygénothérapie à faible débit, parfois employées chez les enfants. Une canule nasale à haut débit dispense ≥ 6 l d'oxygène/minute.
- d Il faut tenir compte des signes vitaux du patient au départ pour déterminer l'ampleur de l'hypoxie et de l'hypotension.

2.4 Prise en charge du SLC

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition d'un SLC durant le traitement par COLUMVI.

Il est important de reconnaître rapidement les symptômes afin d'effectuer rapidement les interventions permettant de prendre en charge le SLC. Des soins de soutien attentifs et un traitement précoce sont essentiels pour réduire le risque de SLC grave.

Les lignes directrices de prise en charge du SLC sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4 SLC : grades et lignes directrices sur la prise en charge de l'ASTCT^a

Grade ^a	Prise en charge du SLC	Dose suivante prévue de COLUMVI
Grade 1 Fièvre ≥ 38°C	En cas de SLC pendant la perfusion : • Interrompre la perfusion et traiter les symptômes • Une fois les symptômes disparus, reprendre la perfusion, mais à une vitesse plus lente^b • Si les symptômes récidivent, abandonner la perfusion actuelle En cas de SLC après la perfusion : • Traiter les symptômes En cas de SLC qui dure plus de 48 heures après le traitement symptomatique : • Envisager l'administration de corticostéroïdes^c • Envisager l'administration de tocilizumab^d	• Attendre que les symptômes soient disparus depuis au moins 72 heures avant d'administrer la perfusion suivante • Envisager de ralentir la perfusion^b
Grade 2 Fièvre ≥ 38°C et/ou hypotension n'exigeant pas l'administration de vasopresseurs et/ou hypoxie exigeant une oxygénothérapie à faible débit par canule nasale ou par la technique du <i>blow-by</i>	En cas de SLC pendant la perfusion : • Interrompre la perfusion et traiter les symptômes • Administrer des corticostéroïdes^c • Envisager l'administration de tocilizumab^d En cas de SLC après la perfusion : • Traiter les symptômes • Administrer des corticostéroïdes^c • Envisager l'administration de tocilizumab^d	• Attendre que les symptômes soient disparus depuis au moins 72 heures avant d'administrer la perfusion suivante • Envisager de ralentir la perfusion^b • Surveiller le patient après la perfusion^{e,f}
Pour le grade 2 : administration de tocilizumab Ne pas dépasser plus de 3 doses de tocilizumab^d pendant une période de 6 semaines. Si le patient n'a jamais reçu de tocilizumab ou a reçu 1 dose de tocilizumab dans les 6 dernières semaines : • Administrer une première dose de tocilizumab^d • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures, administrer une deuxième dose de tocilizumab^d • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent Si le patient a reçu 2 doses de tocilizumab dans les 6 dernières semaines : • Administrer une seule dose de tocilizumab • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent		
Grade 3 Fièvre ≥ 38°C et/ou hypotension exigeant l'administration d'un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie exigeant une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale, par masque facial, par masque à valve unidirectionnelle ou par masque Venturi	En cas de SLC pendant la perfusion : • Interrompre la perfusion actuelle et traiter les symptômes • Administrer des corticostéroïdes^c • Administrer du tocilizumab^d En cas de SLC après la perfusion : • Traiter les symptômes • Administrer des corticostéroïdes^c • Administrer du tocilizumab^d	• Attendre que les symptômes soient disparus depuis au moins 72 heures avant d'administrer la perfusion suivante • Envisager de ralentir la perfusion^b • Surveiller le patient après la perfusion^{e,f} • En cas de récurrence du SLC de grade ≥ 3 à la perfusion subséquente, interrompre la perfusion sur-le-champ et abandonner en permanence le traitement par COLUMVI

Grade ^a	Prise en charge du SLC	Dose suivante prévue de COLUMVI
Grade 4 Fièvre ≥ 38°C et/ou hypotension exigeant l'administration de plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) et/ou hypoxie exigeant une oxygénothérapie à pression positive (p. ex. CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)	En cas de SLC pendant ou après la perfusion : • Abandonner en permanence le traitement par COLUMVI et traiter les symptômes • Administrer des corticostéroïdes^c • Administrer du tocilizumab^d	
Pour les grades 3 et 4 : administration de tocilizumab Ne pas dépasser plus de 3 doses de tocilizumab ^d pendant une période de 6 semaines.		
Si le patient n'a jamais reçu de tocilizumab ou a reçu 1 dose de tocilizumab dans les 6 dernières semaines :		
• Administrer une première dose de tocilizumab^d • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures ou si le SLC progresse rapidement, administrer une deuxième dose de tocilizumab^d • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent		
Si le patient a reçu 2 doses de tocilizumab dans les 6 dernières semaines :		
• Administrer une seule dose de tocilizumab • S'il n'y a pas d'amélioration après 8 heures ou si le SLC progresse rapidement, envisager un traitement anti-cytokine différent et/ou un traitement immunosuppresseur différent		

a Recommandations consensuelles de l'ASTCT sur la prise en charge en fonction du grade

b La durée de la perfusion peut être prolongée jusqu'à 8 heures (réduction du débit de perfusion allant jusqu'à 50 %), si cette durée convient pour ce cycle (voir Tableau 1).

c Par exemple 10 mg de dexaméthasone par voie i.v., 100 mg de prednisolone par voie i.v., 1-2 mg/kg de méthylprednisolone par voie i.v. par jour, ou l'équivalent

d Tocilizumab à raison de 8 mg/kg par voie i.v. (sans dépasser 800 mg)

e Un SLC de grade ≥ 2 est survenu après l'administration de 10 mg de COLUMVI le jour 15 du cycle 1 chez 5,6 % des patients, le délai de survenue médian ayant été de 27,2 heures (plage de 7,7 à 145,2 heures).

f Un SLC de grade ≥ 2 est survenu après l'administration de 30 mg de COLUMVI le jour 1 du cycle 2 chez 1 patient (0,9 %), le délai de survenue ayant été de 16,0 heures.

g Les recommandations décrivent la stratégie de prise en charge du SLC appliquée dans l'étude NP30179. Traiter le SLC conformément aux lignes directrices de l'établissement.

3. Conseils visant à réduire au minimum le risque de poussée tumorale

3.1 Qu'est-ce qu'une poussée tumorale?

Les poussées tumorales sont associées à certains traitements anticancéreux (p. ex. immunomodulateurs, traitements mobilisateurs des cellules T, inhibiteurs de point de contrôle) dont le mode d'action comprend la réorientation de la réponse immunitaire vers la destruction de la tumeur, ce qui déclenche l'activation et la migration des cellules immunitaires vers les foyers tumoraux.

Les poussées tumorales se caractérisent généralement par des réponses localisées, pouvant se manifester par une douleur tumorale, une augmentation volumétrique des foyers tumoraux, une enflure ou une inflammation, qui apparaissent habituellement au cours des cycles de traitement précoces. Une poussée tumorale est un phénomène dont les symptômes sont attribuables aux effets de l'afflux de cellules immunitaires en réponse au traitement par COLUMVI. La pseudoprogession tumorale est essentiellement un diagnostic radiologique, contrairement aux manifestations cliniques qui caractérisent les poussées tumorales (Taleb 2019)².

Selon la taille de la tumeur et son foyer anatomique, les manifestations associées aux poussées tumorales peuvent entraîner un effet de masse sur les structures environnantes qui peut compromettre le fonctionnement des organes, p. ex. une dyspnée résultant de la compression des voies respiratoires, un épanchement pleural ou péricardique, et un saignement ou une perforation si des vaisseaux sanguins importants ou de régions hautement vascularisées sont touchés.

3.2 Poussée tumorale et COLUMVI

Des poussées tumorales qui touchent les ganglions lymphatiques de la tête et du cou se manifestant par une douleur, ainsi que les ganglions lymphatiques du thorax, se manifestant par un essoufflement causé par un épanchement pleural ont été signalées au cours du traitement par COLUMVI. La plupart des cas de poussée tumorale sont survenus au cycle 1, aucun n'ayant été signalé après le cycle 2. La durée médiane de la poussée a été de 3,5 jours (plage de 1 à 35 jours).

3.3 Surveillance des patients

Une poussée tumorale a été signalée chez des patients traités par COLUMVI. Ses manifestations ont notamment été une douleur et une enflure localisées au siège du lymphome et de l'inflammation tumorale.

Vu le mode d'action de COLUMVI, la poussée tumorale est probablement attribuable à l'afflux de lymphocytes T vers les sites tumoraux après l'administration de COLUMVI et pourrait imiter la progression de la maladie. La poussée tumorale ne témoigne pas d'un échec du traitement ou d'une progression tumorale.

On n'a pas cerné de facteurs de risque de poussée tumorale particuliers, mais il y a un risque accru de danger et de morbidité en raison de l'effet de masse attribuable à la poussée tumorale chez les patients porteurs de tumeurs volumineuses qui sont à proximité des voies aériennes et/ou d'un organe vital. Quand une poussée tumorale chez un patient traité par COLUMVI touche un site anatomique critique, une surveillance, une évaluation et un traitement en fonction de l'état clinique sont recommandés.

4. Conseils visant à réduire au minimum le risque de neurotoxicité, y compris de ICANS

4.1 Qu'est-ce que la neurotoxicité, y compris le ICANS?

La neurotoxicité est une complication fréquente des traitements par des anticorps dirigés contre les cellules CAR-T et bispécifiques (Lee, *et al.* 2019; Crombie, *et al.* 2024³). La neurotoxicité associée aux traitements par des anticorps bispécifiques est moins fréquente, et de façon générale, elle est de grade inférieur à la neurotoxicité associée aux thérapies cellulaires CAR-T (Crombie, *et al.* 2024). En outre, les effets neurotoxiques observés durant des études cliniques comprenant des anticorps bispécifiques sont souvent différents sur le plan clinique du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) et comprennent surtout des céphalées et des étourdissements (Crombie, *et al.* 2024).

Le ICANS est un syndrome caractérisé par un processus pathologique dans le système nerveux central qui survient après une immunothérapie et entraîne une activation ou une mobilisation des cellules T endogènes ou perfusées et/ou d'autres cellules immunitaires effectrices (Lee, *et al.* 2019). Même si les symptômes qui y sont associés sont plus variés que ceux du syndrome de libération des cytokines (SLC), de nombreux cas de neurotoxicité ont une évolution caractéristique comprenant un ensemble spécifique de symptômes. Les premières manifestations de ICANS peuvent comprendre : délirium, encéphalopathie, aphasie, léthargie, problèmes de concentration, agitation, tremblements, convulsions et, dans de rares cas, œdème cérébral. Les céphalées sont aussi très courantes et ne sont pas nécessairement un signe de neurotoxicité. Auparavant considérée comme faisant partie d'un ensemble comprenant le SLC, la neurotoxicité est maintenant traitée de façon distincte en tenant compte du moment de sa survenue et de la réponse du patient au traitement (Lee, *et al.* 2019).

Bien qu'il existe peu de données probantes, voire aucune, sur les anticorps bispécifiques en circulation qui ciblent les molécules médicamenteuses CD3 et CD20, les cellules T activées ou l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans le liquide céphalorachidien des patients ayant des effets neurotoxiques durant un traitement par des anticorps bispécifiques (Crombie, *et al.* 2024), des concentrations de COLUMVI de 0,1 à 0,4 % ont été observées dans le liquide céphalorachidien de patients traités par COLUMVI (données internes).

Les manifestations de neurotoxicité, y compris le ICANS, observées dans des études comprenant des anticorps bispécifiques sont rares (1 à 8 %) et comprennent : délirium, dysgraphie, tremblements, léthargie et problèmes de concentration (Crombie, *et al.* 2024).

4.2 Classification des grades de ICANS

Le tableau 5 ci-dessous présente la classification des grades de ICANS.

Tableau 5 Classification consensuelle des grades de ICANS de l'ASTCT pour les adultes

Domaine de neurotoxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score ICE ^a	7-9	3-6	0-2	0 (patient opposant et incapable de faire l'évaluation)
Baisse du niveau de conscience ^b	Réveil spontané	Réveil spontané à l'appel	Réveil à la stimulation tactile seulement	Patient opposant ou nécessitant des stimuli répétés ou vigoureux. Stupeur ou coma.
Crise convulsive	SO	SO	Crise convulsive clinique focale ou généralisée se résolvant rapidement ou crises non convulsives observées à l'EEG se résolvant sans intervention	Crise convulsive prolongée menaçant la vie (> 5 min); ou crises convulsives cliniques ou infracliniques répétées sans retour à l'état de base entre les crises.
Déficit moteur ^c	SO	SO	SO	Déficit moteur profond (hémiparésie ou paraparésie)
Hypertension intracrânienne/œdème cérébral	SO	SO	Œdème focal/diffus à l'imagerie ^d	Œdème focal/diffus à l'imagerie, décérébration, décortication, paralysie du VI, œdème papillaire, triade de Cushing

EEG = électroencéphalographie; ICANS = syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices; ICE = encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices; NCI CTCAE v5.0 = critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 5.0; SO = sans objet Remarque : La classification des grades de ICANS est déterminée par la manifestation la plus sévère (score ICE, niveau de conscience, crise convulsive, déficit moteur, hypertension intracrânienne élevée/œdème cérébral) non attribuable à une autre cause; par exemple, un patient ayant un score ICE de 3 qui présente une crise convulsive généralisée aura un score ICANS de grade 3.

a Un patient ayant un score ICE de 0 pourrait avoir un score ICANS de grade 3 s'il est éveillé et présente une aphasie globale, mais un patient ayant un score ICE de 0 qui est opposant pourrait avoir un score ICANS de grade 4.

b La baisse du niveau de conscience ne doit être attribuable à aucune autre cause (p. ex. un traitement sédatif).

c Les tremblements et la myoclonie associés aux traitements par des cellules immunitaires effectrices peuvent être classés conformément aux CTCAE v5.0, mais ils ne modifient pas le score ICANS.

d L'hémorragie intracrânienne avec ou sans œdème associé n'est pas considérée comme un effet neurotoxique, et elle est exclue de la classification des grades de ICANS. Elle peut être classifiée conformément aux NCI CTCAE v5.0.

4.3 Neurotoxicité, y compris le ICANS, et COLUMVI

Il faut surveiller les patients après l'administration de COLUMVI afin de déceler le moindre signe ou symptôme d'effets toxiques neurologiques, y compris de ICANS. Il est important de reconnaître rapidement les symptômes afin d'effectuer rapidement les interventions permettant d'aider à prendre en charge le SLC et les effets neurotoxiques, y compris le ICANS. Des soins de soutien attentifs et un traitement précoce sont essentiels pour réduire le risque de SLC grave. Les lignes directrices de prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris le ICANS, sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 *Recommandations pour la prise en charge des effets toxiques neurologiques, y compris les cas de ICANS*

Grade ^{a,b}	Mesures à prendre
Grade 1	• Poursuivre le traitement par COLUMVI et surveiller les symptômes de neurotoxicité. • S'il s'agit d'un cas de ICANS, prendre en charge en suivant les lignes directrices de pratique clinique en vigueur.
Grade 2	• Interrompre le traitement par COLUMVI jusqu'à ce que les symptômes neurologiques aient régressé au grade 1 ou jusqu'au retour à l'état initial^{c,d}. • Instaurer un traitement de soutien et envisager une évaluation neurologique. • S'il s'agit d'un cas de ICANS, prendre en charge en suivant les lignes directrices de pratique clinique en vigueur.
Grade 3	• Interrompre le traitement par COLUMVI jusqu'à ce que les symptômes neurologiques aient régressé au grade 1 ou jusqu'au retour à l'état initial pendant au moins 7 jours^{d,e}. • Si une manifestation neurologique de grade 3 persiste plus de 7 jours, envisager l'abandon définitif du traitement par COLUMVI. • Instaurer un traitement de soutien, qui peut comprendre des soins intensifs, et envisager une évaluation neurologique. • S'il s'agit d'un cas de ICANS, prendre en charge en suivant les lignes directrices de pratique clinique en vigueur.
Grade 4	• Abandonner définitivement le traitement par COLUMVI. • Instaurer un traitement de soutien, qui peut comprendre des soins intensifs, et envisager une évaluation neurologique. • S'il s'agit d'un cas de ICANS, prendre en charge en suivant les lignes directrices de pratique clinique en vigueur.

a Classification de la neurotoxicité établie selon la version 4.03 des Critères de terminologie standards pour les effets indésirables (CTCAE, pour Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI). Les recommandations décrivent la stratégie de prise en charge des effets toxiques neurologiques appliquée dans l'étude NP30179 et cadrent avec les lignes directrices des établissements.

b Classification de ICANS selon les critères établis en 2019 par l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

c Tenir compte du type d'effet toxique neurologique en question avant de décider d'interrompre le traitement par COLUMVI.

d Voir 4.5 Dose oubliée pour prendre connaissance des modalités de reprise du traitement par COLUMVI après l'interruption.

e Évaluer le rapport risques-bénéfices avant de reprendre le traitement par COLUMVI.

Déclaration des manifestations indésirables

Il est important de déclarer les manifestations indésirables survenant après l'homologation d'un médicament. La surveillance continue du rapport risques-bénéfices du produit est ainsi assurée. Les professionnels de la santé doivent signaler toute manifestation indésirable soupçonnée.

Pour signaler une manifestation indésirable, veuillez contacter le service de l'Information médicale de Roche au 1-888-762-4388 (numéro sans frais) ou par courriel, à mississauga.canada_medinfo@roche.com.

5. Références

1. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, *et al.* ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38.
2. Taleb BA. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs* 2019;30(9):953-958.
3. Crombie JL, Graff T, Falchi L, *et al.* Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3XCD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024;143(16):1565-75.

Pour de plus amples renseignements sur COLUMVI, consultez la section des renseignements destinés aux patients de la monographie.

Pour obtenir des exemplaires de ce document ou pour signaler une manifestation indésirable, veuillez contacter le service de l'Information médicale de Roche au 1-888-762-4388 (numéro sans frais) ou à mississauga.canada_medinfo@roche.com.

Si vous souhaitez recevoir ces renseignements dans un format accessible, veuillez contacter Roche au 1-800-561-1759.

© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
COLUMVI® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8