

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrTALVEY™

injection de talquéтамab

Solution pour injection sous-cutanée à 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL)

Solution pour injection sous-cutanée à 40 mg/1,0 mL (40 mg/mL)

Norme reconnue

Anticorps monoclonal antinéoplasique

Code ATC : L01FX29

Talvey, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou après le dernier traitement,

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

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
30 avril 2024

Numéro de contrôle : 278277

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bénéfices/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6

4.4	Administration.....	16
4.5	Dose oubliée.....	19
5	SURDOSAGE	20
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	21
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	21
7.1	Populations particulières.....	25
7.1.1	Femmes enceintes.....	25
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	25
7.1.3	Enfants et adolescents.....	25
7.1.4	Personnes âgées	26
8	EFFETS INDÉSIRABLES	26
8.1	Aperçu des effets indésirables	26
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	26
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	31
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	32
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	32
9.4	Interactions médicament-médicament	32
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	32
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action.....	33
10.2	Pharmacodynamie	33
10.3	Pharmacocinétique	33
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	37
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38

14	ÉTUDES CLINIQUES	38
	14.1 Études cliniques par indication	38
15	MICROBIOLOGIE	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	42
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TALVEY™ (injection de talquéтамab) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou après le dernier traitement.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : sur les 339 patients traités par Talvey dans l'étude MonumenTal-1, 36 % étaient âgés de 65 à moins de 75 ans et 17 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement importante en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés de 65 à 75 ans par rapport aux patients plus jeunes. Les données cliniques concernant le talquéтамab sont limitées chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est requis (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Talvey est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Un syndrome de libération des cytokines (SLC), y compris des réactions qui menacent le pronostic vital ou mortelles, peuvent survenir chez les patients recevant Talvey. Instaurer le traitement par Talvey en augmentant progressivement la dose pour réduire le risque de SLC. Surveiller les patients pour déceler les signes ou symptômes de SLC. Suspendre le traitement par Talvey et offrir des soins de soutien et un traitement jusqu'à ce que le SLC soit résolu ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – SLC](#)).
- Une toxicité neurologique, y compris un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS pour *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*), dont des réactions graves ou fatales, ont eu lieu après le traitement par

Talvey. Surveiller les patients pour déceler des signes et symptômes d'une toxicité neurologique, comme ceux d'un ICANS et traiter rapidement. La survenue d'un ICANS peut être concomitante à un SLC, ou survenir après la résolution d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que la toxicité neurologique soit résolue ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ICANS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Aviser les patients susceptibles de recevoir un traitement par Talvey des risques de SLC et de toxicité neurologique, y compris d'ICANS, et leur fournir la « Carte du patient ».
- Talvey est administré par injection sous-cutanée.
- Talvey doit être administré par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement des myélomes multiples et disposant du soutien médical approprié pour prendre en charge les réactions indésirables sévères, y compris un SLC et une toxicité neurologique, dont un ICANS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des ressources de formation sur Talvey sont également disponibles pour les professionnels de la santé.
- Vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes avant de commencer un traitement Talvey.
- Ne pas instaurer un traitement par Talvey chez les patients atteints d'une infection active.
- Avant d'entreprendre un traitement par Talvey, il faut envisager l'administration d'une prophylaxie antimicrobienne (p. ex., pour la prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et antivirale (p. ex., pour la prévention d'une réactivation du virus varicelle-zona) en fonction des lignes directrices locales.
- Administrer une prémédication avant chaque dose de Talvey pendant la phase d'augmentation progressive (voir [4.4 Administration – Prémédication](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Administrer Talvey par voie sous-cutanée selon un schéma posologique hebdomadaire OU bihebdomadaire (une fois toutes les 2 semaines), conformément au [Tableau 1](#).

Tableau 1 : Dose recommandée de Talvey

Schéma posologique	Phase	Jour	Dose de Talvey ^a	
Schéma posologique hebdomadaire	Phase d'augmentation progressive	Jour 1	Dose n° 1 de la phase d'augmentation progressive	0,01 mg/kg
		Jour 4 ^b	Dose n° 2 de la phase d'augmentation progressive	0,06 mg/kg
		Jour 7 ^b	Première dose de traitement	0,4 mg/kg
	Phase de traitement	Une fois par semaine par la suite ^c	Doses subséquentes du traitement	0,4 mg/kg
Schéma posologique bihebdomadaire (toutes les 2 semaines)	Phase d'augmentation progressive	Jour 1	Dose n° 1 de la phase d'augmentation progressive	0,01 mg/kg
		Jour 4 ^b	Dose n° 2 de la phase d'augmentation progressive	0,06 mg/kg
		Jour 7 ^b	Dose n° 3 de la phase d'augmentation progressive	0,4 mg/kg
		Jour 10 ^d	Première dose de traitement	0,8 mg/kg
	Phase de traitement	Une fois toutes les 2 semaines par la suite ^c	Doses subséquentes du traitement	0,8 mg/kg

^a D'après le poids corporel réel.

^b La dose peut être administrée entre 2 et 4 jours après la dose précédente et peut être administrée jusqu'à 7 jours après la dose précédente pour permettre la résolution des effets indésirables.

^c Maintenir un minimum de 6 jours entre les doses hebdomadaires et un minimum de 12 jours entre les doses bihebdomadaires (toutes les 2 semaines).

^d La dose peut être administrée de 2 à 7 jours après la dose n° 3 de la phase d'augmentation progressive.

Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de soins de santé et surveiller les patients pendant 48 heures après l'administration de chaque dose de la phase d'augmentation progressive du traitement par Talvey pour détecter les signes et les symptômes de SLC ou d'ICANS. Il est également possible d'admettre les patients à l'hôpital pendant 48 heures afin de les surveiller après l'administration de chaque dose de la phase d'augmentation progressive du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Des reports de dose peuvent être nécessaires pour la prise en charge des toxicités liées à Talvey (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Voir le [Tableau 2](#), le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#) pour les mesures recommandées relatives à la prise en charge d'un SLC, d'un ICANS ou d'une toxicité neurologique, respectivement. Voir le [Tableau 5](#) pour les ajustements de dose recommandés pour d'autres effets indésirables.

Syndrome de libération des cytokines (SLC)

Dépister le SLC en fonction du tableau clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – SLC](#)). Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. Si un SLC est suspecté, suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution du SLC, prendre en charge conformément aux recommandations du [Tableau 2](#) et tenir compte des lignes directrices actuelles de pratique clinique. Administrer un traitement de soutien pour le SLC, qui peut inclure des soins intensifs pour un SLC sévère ou menaçant le pronostic vital. Envisager des examens de laboratoire pour surveiller la survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CID), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Tableau 2 : Recommandations pour la prise en charge d'un SLC

Grade du SLC ^a	Ajustements du traitement par Talvey	Tocilizumab ^b	Corticostéroïdes ^c
Grade 1 Température ≥ 38 °C ^c	Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution du SLC. Administrer une prémédication avant la prochaine dose de Talvey.	Peut être envisagé.	Sans objet
Grade 2 Température ≥ 38 °C ^d avec : <ul style="list-style-type: none"> • une hypotension répondant à un apport de liquides et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou • des besoins en oxygène par canule nasale à faible débit^e ou par la technique du <i>blow-by</i>. 	Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution du SLC. Administrer une prémédication avant la prochaine dose de Talvey. Surveiller le patient quotidiennement pendant 48 heures après la prochaine dose de Talvey. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la	Administrer 8 mg/kg de tocilizumab ^c par voie intraveineuse pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures au besoin si le SLC ne répond pas à l'apport de liquides intraveineux ou à l'augmentation de l'apport en oxygène. Limiter à un maximum de 3 doses sur une période de 24 heures; maximum total de 4 doses.	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour, ou 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement la dose sur 3 jours.

Grade du SLC ^a	Ajustements du traitement par Talvey	Tocilizumab ^b	Corticostéroïdes ^c
	surveillance quotidienne.		
<p>Grade 3</p> <p>Température ≥ 38 °C^d avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une hypotension nécessitant un vasopresseur, avec ou sans vasopressine, ou • des besoins en oxygène par canule nasale à haut débit^e, par masque facial, par masque sans réinhalation ou masque Venturi 	<p><u>Durée < 48 heures</u></p> <p>Pour le grade 2</p> <p><u>Récurrent ou durée ≥ 48 heures</u></p> <p>Interrompre définitivement Talvey.</p>	<p>Administrer 8 mg/kg de tocilizumab par voie intraveineuse pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures au besoin si le SLC ne répond pas à l'apport de liquides intraveineux ou à l'augmentation de l'apport en oxygène.</p> <p>Limiter à un maximum de 3 doses sur une période de 24 heures; maximum total de 4 doses.</p>	<p>En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou de la dexaméthasone (p. ex. 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures).</p> <p>Continuer l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement sur 3 jours.</p>
<p>Grade 4</p> <p>Température ≥ 38 °C^d avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exception de la vasopressine), ou • des besoins en oxygène par pression positive (p. ex. une ventilation par pression positive continue appelée CPAP [Continuous Positive Airway Pressure], par pression positive à deux niveaux appelée BiPAP [Biphasic Positive Airway Pressure], ou par intubation et ventilation mécanique) 	<p>Arrêter définitivement le traitement par Talvey.</p>	<p>Administrer 8 mg/kg de tocilizumab par voie intraveineuse pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures au besoin si le SLC ne répond pas à l'apport de liquides intraveineux ou à l'augmentation de l'apport en oxygène.</p> <p>Limiter à un maximum de 3 doses sur une période de 24 heures; maximum total de 4 doses.</p>	<p>Comme ci-dessus ou administrer quotidiennement 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours, à la discrétion du médecin.</p> <p>Si aucune amélioration n'est observée ou si l'état s'aggrave, envisager d'autres immunosuppresseurs^c.</p>

Grade du SLC ^a	Ajustements du traitement par Talvey	Tocilizumab ^b	Corticostéroïdes ^c
---------------------------	--------------------------------------	--------------------------	-------------------------------

^a D'après le classement ASTCT pour le SLC (Lee *et al.*, 2019).

^b Les recommandations reflètent la prise en charge des SLC lors de l'étude MonumentAL-1. Se reporter aux lignes directrices locales ou à celles de l'établissement sur l'emploi du tocilizumab dans la prise en charge d'un SLC.

^c Traiter les SLC qui ne répondent pas conformément aux directives de l'établissement.

^d Attribuée au SLC. La fièvre n'est pas nécessairement présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie, car elle peut être masquée par des interventions telles que l'administration d'antipyrétiques ou d'un traitement anti-cytokine (p. ex. tocilizumab ou corticostéroïdes).

^e La canule nasale à faible débit correspond à un débit ≤ 6 L/min, et la canule nasale à haut débit à un débit > 6 L/min.

Toxicités neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Au premier signe d'une toxicité neurologique, y compris d'ICANS, suspendre le traitement par Talvey et envisager de procéder à une évaluation en neurologie. Exclure les autres causes de symptômes neurologiques. Instaurer un traitement de soutien pouvant comprendre des soins intensifs en cas de toxicités neurologiques sévères ou qui menacent le pronostic vital, dont un ICANS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – ICANS](#)). Les recommandations de prise en charge d'un ICANS sont résumées dans le [Tableau 3](#). Les recommandations de prise en charge des autres toxicités neurologiques sont résumées dans le [Tableau 4](#).

Tableau 3 : Recommandations pour la prise en charge d'un ICANS

Grade ICANS ^{a, b}	SLC simultané	Pas de SLC simultané
Grade 1 Score ICE ^c 7 à 9 ou encore, diminution du niveau de conscience ^d : le patient se réveille spontanément.	Prise en charge du SLC selon le Tableau 2 . Surveiller les symptômes neurologiques.	Surveiller les symptômes neurologiques.
	Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution de l'ICANS. Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie épileptique.	

Grade ICANS ^{a, b}	SLC simultané	Pas de SLC simultané
<p>Grade 2</p> <p>Score ICE^c 3 � 6</p> <p>ou encore, diminution du niveau de conscience^d : le patient se réveille à la voix.</p>	<p>Administer du tocilizumab selon le Tableau 2 pour la prise en charge du SLC.</p> <p>En cas d'absence d'amélioration après le début du tocilizumab, administrer 10 mg de dexam�thasone^e par voie intraveineuse toutes les 6 heures si pas d'autres traitements par corticost�ro�ides. Poursuivre l'administration de dexaméthasone jusqu'à une résolution au grade 1 ou moins, puis diminuer la dose.</p>	<p>Administer 10 mg de dexam�thasone^e par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre l'administration de dexaméthasone jusqu'à une résolution au grade 1 ou moins, puis diminuer la dose.</p>
<p>Grade 3</p> <p>Score ICE^c 0 � 2</p> <p>(Si le score ICE est de 0, mais que le patient peut se réveiller [p. ex., le patient se réveille avec une aphasie globale] et qu'il est capable de réaliser l'évaluation)</p> <p>ou diminution du niveau de conscience^d : le patient se réveille seulement à un stimulus tactile</p> <p>ou convulsions^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, qui disparaît rapidement, soit • crises non convulsives à l'EEG qui disparaissent avec intervention 	<p>Administer du tocilizumab selon le Tableau 2 pour la prise en charge du SLC.</p> <p>Administer 10 mg de dexam�thasone^e par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter toutes les 6 heures. Poursuivre l'administration de dexaméthasone jusqu'à une résolution au grade 1 ou moins, puis diminuer la dose.</p> <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie épileptique.</p> <p><u>Première occurrence</u></p> <p>Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution de l'ICANS.</p>	<p>Administer 10 mg de dexam�thasone^e par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre l'administration de dexaméthasone jusqu'à une résolution au grade 1 ou moins, puis diminuer la dose.</p>

Grade ICANS ^{a, b}	SLC simultané	Pas de SLC simultané
<p>ou augmentation de la pression intracrânienne (PIC) : œdème focal/local à la neuro-imagerie^d.</p>	<p>Surveiller le patient quotidiennement pendant 48 heures après l'administration de la prochaine dose de Talvey. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance quotidienne.</p> <p><u>Récurrence</u></p> <p>Arrêter définitivement le traitement par Talvey.</p>	
<p>Grade 4</p> <p>Score ICE^c 0</p> <p>(Le patient ne se réveille pas et est incapable de réaliser l'évaluation ICE.)</p> <p>ou diminution du niveau de conscience^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient est inconscient ou se réveille seulement aux stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs, soit • stupeur ou coma <p>ou convulsions^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise convulsive prolongée menaçant le pronostic vital (> 5 min), soit • crises convulsives cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises <p>ou événements moteurs^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde, p. ex., hémiparésie ou paraparésie <p>ou augmentation de la pression intracrânienne/ œdème</p>	<p>Administrer du tocilizumab selon le Tableau 2 pour la prise en charge du SLC.</p> <p>Administrer 10 mg de dexaméthasone^e par voie intraveineuse et répéter la dose toutes les 6 heures. Poursuivre l'administration de dexaméthasone jusqu'à une résolution au grade 1 ou moins, puis diminuer la dose.</p> <p>Ou bien envisager l'administration quotidienne de 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab, et continuer l'administration quotidienne de 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus.</p>	<p>Administrer 10 mg de dexaméthasone^e par voie intraveineuse et répéter la dose toutes les 6 heures. Poursuivre l'administration de dexaméthasone jusqu'à une résolution au grade 1 ou moins, puis diminuer la dose.</p> <p>Ou bien envisager l'administration quotidienne de 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus.</p>
	<p>Arrêter définitivement le traitement par Talvey.</p> <p>Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie épileptique.</p> <p>En cas de pression intracrânienne élevée/œdème cérébral, se référer aux directives institutionnelles locales pour la prise en charge.</p>	

Grade ICANS ^{a, b}	SLC simultané	Pas de SLC simultané
cérébral ^d , avec signes et/ou symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie • posture décérébrée ou décortiquée • paralysie du nerf crânien VI • œdème papillaire • triade de Cushing 		

^a La prise en charge est déterminée selon l'événement le plus sévère qui ne peut pas être attribué à toute autre cause.

^b Critères de 2019 de l'ASTCT pour l'évaluation de l'ICANS.

^c Si le patient est éveillé et capable de réaliser l'évaluation ICE (*Immune Effector Cell-associated Encephalopathy*; encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices), évaluer les aspects suivants : **Orientation** (année, mois, ville, hôpital = 4 points); **Dénomination** (nommer 3 objets, p. ex. pointer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points); **Réponse à des demandes** (p. ex. « montrez deux doigts » ou « fermez les yeux et sortez la langue » = 1 point); **Écriture** (capacité d'écrire une phrase simple = 1 point); et **Attention** (compter à rebours à partir de 100 par palier de 10 = 1 point). Si le patient est inconscient et incapable de réaliser l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^d Attribuable à aucune autre cause.

^e Toutes les références à l'administration de dexaméthasone se rapportent à la dexaméthasone ou l'équivalent.

Tableau 4 : Recommandations pour la prise en charge des toxicités neurologiques (à l'exception des ICANS)

Effet indésirable	Sévérité ^a	Mesures
Toxicités neurologiques ^a (à l'exception des ICANS)	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution des symptômes de toxicité neurologique ou la stabilisation de ces symptômes^b.
	Grade 2 Grade 3 (première occurrence)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution des symptômes de toxicité neurologique au grade 1 ou moins^b. Prodiguer des soins de soutien.
	Grade 3 (récidive) Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement par Talvey. Prodiguer des soins de soutien, qui peuvent comprendre des soins intensifs.

^a D'après les critères terminologiques communs de l'Institut national du cancer pour les événements indésirables (NCI-CTCAE pour *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4.03.

^b Voir le [Tableau 10](#) pour les recommandations sur la reprise du traitement par Talvey après un report de dose en raison d'un effet indésirable (voir [4.5 Dose oubliée](#)).

Autres effets indésirables

Les ajustements de dose recommandés en cas d'autres effets indésirables sont présentés dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'autres effets indésirables

Effets indésirables	Sévérité	Ajustement de la dose
Infections graves (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infections graves)	Tous les grades	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas instaurer un traitement par Talvey chez les patients atteints d'une infection active. Durant la phase d'augmentation progressive, suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution de l'infection.
	Grade 3 et 4	<ul style="list-style-type: none"> Durant la phase de traitement, suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que l'infection s'améliore au grade 2 ou mieux.
Cytopénies (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cytopénies)	Numération absolue des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $0,5 \times 10^9/L$ ou plus.
	Neutropénie fébrile	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit de $1,0 \times 10^9/L$ ou plus et que la fièvre se résorbe.
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que l'hémoglobine soit de 8 g/dL ou plus.

Effets indésirables	Sévérité	Ajustement de la dose
	Numération plaquettaire inférieure à 25 000/µL Numération plaquettaire entre 25 000/µL et 50 000/µL avec saignement	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit de 25 000/µL ou plus et qu'il n'y ait aucun signe de saignement.
Toxicité orale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Toxicité orale)	Tous les grades	<p>Interrompre le traitement par Talvey jusqu'à la stabilisation ou l'atténuation de la toxicité et envisager de reprendre le traitement selon un schéma modifié, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> Si la dose actuelle est de 0,4 mg/kg toutes les semaines, passer à une dose de 0,4 mg/kg toutes les 2 semaines. Si la dose actuelle est de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines, passer à une dose de 0,8 mg/kg toutes les 4 semaines.
Réactions cutanées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions cutanées)	Grade 3 et 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que les effets indésirables s'atténuent jusqu'au grade 1 ou au grade de départ.
Autres effets indésirables non hématologiques ^a (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 3 et 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à ce que les effets indésirables s'atténuent jusqu'au grade 1 ou au grade de départ.

^a D'après les critères terminologiques communs de l'Institut national du cancer pour les événements indésirables (NCI-CTCAE), version 4.03.

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pédiatrique.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients de plus de 65 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été menée sur Talvey chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du talquéтамab (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée sur Talvey chez les patients présentant une insuffisance

hépatique. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du talquéтамab (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Administration

Prémédication

Administrer la prémédication ci-dessous, 1 à 3 heures avant chaque dose de Talvey pendant la phase d'augmentation progressive du traitement afin de réduire le risque de SLC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – SLC](#)).

- Corticostéroïde (dexaméthasone orale ou intraveineuse, 16 mg ou l'équivalent)
- Antihistaminique (diphénhydramine orale ou intraveineuse, 50 mg ou l'équivalent)
- Antipyrétiques (acétaminophène oral ou intraveineux, 650 mg à 1 000 mg ou l'équivalent)

Administrer une prémédication aux patients qui répètent des doses dans la phase d'augmentation progressive du traitement en raison de reports de dose ([Tableau 10](#)) ou pour les patients qui présentent un SLC ([Tableau 2](#)).

Administration

Administrer Talvey par injection sous-cutanée.

Talvey doit être administré par un professionnel de la santé doté de l'équipement médical et du personnel adéquats pour gérer les réactions sévères, dont le syndrome de libération des cytokines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – SLC](#)).

Les fioles de Talvey à 2 mg/mL et à 40 mg/mL sont fournies sous forme de solutions prêtes à l'emploi pour injection qui n'ont pas besoin de dilution avant l'administration.

Ne pas mélanger des fioles de Talvey de différentes concentrations pour obtenir la dose de traitement.

Utiliser une technique aseptique pour préparer et administrer Talvey.

Préparation de Talvey

- Se reporter aux tableaux de référence suivants pour déterminer le nombre requis de fioles et le volume de Talvey nécessaire à l'administration de la dose voulue.
 - Utiliser le [Tableau 6](#) pour déterminer la dose totale, le volume d'injection et le nombre requis de fioles en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,01 mg/kg en utilisant la fiole de 2 mg/mL de Talvey.

Tableau 6 : Dose de 0,01 mg/kg – Volumes d’injection avec la fiole de 2 mg/mL de Talvey

	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d’injection (mL)	Nombre de fioles (1 fiole = 1,5 mL)
Dose de 0,01 mg/kg	35 à 39	0,38	0,19	1
	40 à 45	0,42	0,21	1
	46 à 55	0,5	0,25	1
	56 à 65	0,6	0,3	1
	66 à 75	0,7	0,35	1
	76 à 85	0,8	0,4	1
	86 à 95	0,9	0,45	1
	96 à 105	1,0	0,5	1
	106 à 115	1,1	0,55	1
	116 à 125	1,2	0,6	1
	126 à 135	1,3	0,65	1
	136 à 145	1,4	0,7	1
	146 à 155	1,5	0,75	1
156 à 160	1,6	0,8	1	

- Utiliser le [Tableau 7](#) pour déterminer la dose totale, le volume d’injection et le nombre requis de fioles en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,06 mg/kg en utilisant la fiole de 2 mg/mL de Talvey.

Tableau 7 : Dose de 0,06 mg/kg – Volumes d’injection avec la fiole de 2 mg/mL de Talvey

	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d’injection (mL)	Nombre de fioles (1 fiole = 1,5 mL)
Dose de 0,06 mg/kg	35 à 39	2,2	1,1	1
	40 à 45	2,6	1,3	1
	46 à 55	3	1,5	1
	56 à 65	3,6	1,8	2
	66 à 75	4,2	2,1	2
	76 à 85	4,8	2,4	2
	86 à 95	5,4	2,7	2
	96 à 105	6	3	2
	106 à 115	6,6	3,3	3
	116 à 125	7,2	3,6	3
	126 à 135	7,8	3,9	3
	136 à 145	8,4	4,2	3
	146 à 155	9	4,5	3
156 à 160	9,6	4,8	4	

- Utiliser le [Tableau 8](#) pour déterminer la dose totale, le volume d’injection et le nombre requis de fioles en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,4 mg/kg en utilisant la fiole de 40 mg/mL de Talvey.

Tableau 8 : Dose de 0,4 mg/kg – Volumes d’injection avec la fiole de 40 mg/mL de Talvey

Dose de 0,4 mg/kg	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d’injection (mL)	Nombre de fioles (1 fiole = 1,0 mL)
	35 à 39	14,8	0,37	1
	40 à 45	16	0,4	1
	46 à 55	20	0,5	1
	56 à 65	24	0,6	1
	66 à 75	28	0,7	1
	76 à 85	32	0,8	1
	86 à 95	36	0,9	1
	96 à 105	40	1	1
	106 à 115	44	1,1	2
	116 à 125	48	1,2	2
	126 à 135	52	1,3	2
	136 à 145	56	1,4	2
	146 à 155	60	1,5	2
156 à 160	64	1,6	2	

- Utiliser le [Tableau 9](#) pour déterminer la dose totale, le volume d’injection et le nombre requis de fioles en fonction du poids corporel réel du patient pour la dose de 0,8 mg/kg en utilisant la fiole de 40 mg/mL de Talvey.

Tableau 9 : Dose de 0,8 mg/kg – Volumes d’injection avec la fiole de 40 mg/mL de Talvey

Dose de 0,8 mg/kg	Poids corporel (kg)	Dose totale (mg)	Volume d’injection (mL)	Nombre de fioles (1 fiole = 1,0 mL)
	35 à 39	29,6	0,74	1
	40 à 45	34	0,85	1
	46 à 55	40	1	1
	56 à 65	48	1,2	2
	66 à 75	56	1,4	2
	76 à 85	64	1,6	2
	86 à 95	72	1,8	2
	96 à 105	80	2	2
	106 à 115	88	2,2	3
	116 à 125	96	2,4	3
	126 à 135	104	2,6	3
	136 à 145	112	2,8	3
	146 à 155	120	3	3
	156 à 160	128	3,2	4

- Vérifier que la solution Talvey pour injection est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur, si elle est trouble ou si des particules étrangères sont présentes.

- Retirer la ou les fioles de Talvey de la concentration appropriée du lieu de conservation réfrigéré (2 à 8 °C). Laisser la ou les fioles atteindre la température ambiante (15 à 30 °C) pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer Talvey d'une quelconque autre manière.
- Une fois à la température ambiante, tourner doucement la fiole sur elle-même pendant environ 10 secondes pour mélanger. Ne pas secouer.
- Talvey peut être utilisé avec des aiguilles d'injection en acier inoxydable et des seringues en polypropylène ou en polycarbonate.
- Retirer le volume d'injection requis de Talvey de la fiole ou des fioles à l'aide d'une seringue de taille appropriée en utilisant une aiguille de transfert.
 - Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 2,0 mL. Répartir les doses nécessitant plus de 2,0 mL dans plusieurs seringues de manière égale.
- Remplacer l'aiguille de transfert par une aiguille de taille appropriée pour l'injection.

Conservation de la seringue préparée

- Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution Talvey tout au plus 24 heures au réfrigérateur (2 à 8 °C), puis pendant tout au plus 24 heures à température ambiante (15 à 30 °C). Jeter la solution si elle a été conservée pendant plus de 24 heures au réfrigérateur ou plus de 24 heures à température ambiante. Si la solution est conservée au réfrigérateur, il faut la laisser atteindre la température ambiante avant l'administration.

Administration de Talvey

- Injecter le volume requis de Talvey dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Talvey peut aussi être injecté dans le tissu sous-cutané d'autres sites (par exemple, la cuisse). Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections de Talvey doivent être espacées d'au moins 2 cm.
- Ne pas injecter dans les tatouages ou les cicatrices ni là où la peau est rouge, meurtrie, tendre, dure ou non intacte.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de Talvey est reportée, recommencer le traitement en fonction des recommandations du [Tableau 10](#) et reprendre le traitement toutes les semaines ou toutes les deux semaines en conséquence (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Administrer une prémédication avant la reprise du traitement par Talvey et surveiller les patients après l'administration de Talvey (voir [4.4 Administration – Prémédication](#)).

Tableau 10 : Recommandations pour la reprise du traitement par Talvey après un report de dose

Schéma posologique	Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis la dernière dose administrée	Recommandation concernant le traitement par Talvey ^a
Schéma posologique hebdomadaire	0,01 mg/kg	Plus de 7 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
		8 à 28 jours	Répéter 0,06 mg/kg
	0,06 mg/kg	Plus de 28 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
		8 à 35 jours	Répéter 0,4 mg/kg
		36 à 56 jours	Reprendre à 0,06 mg/kg
		Plus de 56 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
Schéma posologique bihebdomadaire (toutes les 2 semaines)	0,01 mg/kg	Plus de 7 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
		8 à 28 jours	Répéter 0,06 mg/kg
	0,06 mg/kg	Plus de 28 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
		8 à 35 jours	Répéter 0,4 mg/kg
		36 à 56 jours	Reprendre à 0,06 mg/kg
	0,4 mg/kg	Plus de 56 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg
		14 à 35 jours	Répéter 0,8 mg/kg
		36 à 56 jours	Reprendre à 0,4 mg/kg
	0,8 mg/kg	Plus de 56 jours	Reprendre à 0,01 mg/kg

^a Administrer une prémédication avant de reprendre Talvey. Après la reprise de Talvey, reprendre l'administration hebdomadaire ou bihebdomadaire (toutes les 2 semaines) en conséquence (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

5 SURDOSAGE

Symptômes et signes

La dose maximale tolérée de talquéтамab n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 1,2 mg/kg une fois toutes les 2 semaines et 1,6 mg/kg par mois ont été administrées.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler tout signe ou symptôme

d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques les professionnels de la santé doivent noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

Tableau 11 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentrations / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution pour injection Concentration de 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL) : chaque solution pour injection de 1,5 mL contient 3 mg de talquéтамab (2 mg de talquéтамab par mL) Concentration de 40 mg/1,0 mL (40 mg/mL) : chaque solution pour injection de 1,0 mL contient 40 mg de talquéтамab (40 mg de talquéтамab par mL)	Sel disodique dihydraté d'EDTA Acide acétique glacial Polysorbate 20 Acétate de sodium trihydraté Saccharose Eau pour préparations injectables

Talvey est une solution pour injection incolore à jaune pâle qui ne contient pas d'agent de conservation.

Talvey est présenté dans une fiole de 1,5 mL (2 mg de talquéтамab par mL) et une fiole de 1,0 mL (40 mg de talquéтамab par mL).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison du risque d'ICANS, les patients recevant Talvey sont à risque de présenter une diminution du niveau de conscience (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Informer les patients de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant la phase d'augmentation progressive du traitement et pendant les

48 heures qui suivent la fin de la phase d'augmentation progressive (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)), et en cas de nouvelle apparition de symptômes neurologiques, jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.

Appareil digestif

Toxicité orale

Des toxicités orales, y compris dysgueusie, sécheresse de la bouche, dysphagie et stomatite, surviennent très fréquemment lors d'un traitement par Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Surveiller les patients pour déceler des signes et symptômes de toxicité orale. Conseiller aux patients de recourir à des soins médicaux en cas de signes ou de symptômes de toxicité orale et prodiguer des soins de soutien. Les soins de soutien peuvent inclure des agents stimulant la production de salive, des bains de bouche avec des stéroïdes ou une consultation chez un nutritionniste. Interrompre le traitement par Talvey ou envisager une administration moins fréquente (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Au fil du temps, une perte pondérale notable peut survenir (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La variation du poids doit être surveillée régulièrement pendant le traitement. Une perte pondérale cliniquement significative doit faire l'objet d'une attention particulière. Il faut envisager d'interrompre le traitement par Talvey ou d'espacer l'administration des doses (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Système sanguin et lymphatique

Cytopénies

Des cas de neutropénie, de neutropénie fébrile et de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 liées au traitement ont été observés chez les patients sous Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La majorité des événements se sont produits au cours des 8 à 10 premières semaines. Surveiller la numération sanguine complète pendant le traitement et suspendre le traitement par Talvey au besoin. Prodiger des soins de soutien conformément aux lignes directrices locales de pratique clinique. Surveiller l'apparition de signes d'infection chez les patients présentant une neutropénie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Hypogammaglobulinémie

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés chez des patients traités par Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut donc surveiller les taux d'immunoglobulines pendant le traitement par Talvey. Les cas d'hypogammaglobulinémie ont été traités par l'administration intraveineuse ou sous-cutanée d'immunoglobulines. Les patients doivent être traités selon les lignes directrices locales de l'établissement, notamment en ce qui a trait aux précautions contre les infections, à la prophylaxie antibiotique ou antivirale et à

l'administration d'un traitement substitutif par des immunoglobulines.

Systeme immunitaire

Syndrome de libération des cytokines (SLC)

Des cas de syndrome de libération des cytokines, y compris des réactions qui menacent le pronostic vital ou mortelles, sont survenus chez des patients à la suite d'un traitement par Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les signes et symptômes cliniques d'un SLC peuvent comprendre : pyrexie, hypotension, frissons, hypoxie, céphalée et tachycardie. Les complications potentiellement mortelles d'un SLC peuvent inclure : dysfonctionnement cardiaque, syndrome de détresse respiratoire aiguë, toxicité neurologique, insuffisance rénale et/ou hépatique et coagulation intravasculaire disséminée (CID).

Commencer à administrer le traitement par Talvey en augmentant progressivement la dose et administrer une prémédication (corticostéroïdes, antihistaminiques, et antipyrétiques) avant chaque dose de Talvey pendant la phase d'augmentation progressive pour réduire le risque de SLC. Surveiller les patients après l'administration de Talvey en conséquence. Chez les patients qui présentent un SLC, administrer une prémédication avant la prochaine dose de Talvey (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.4 Administration](#)).

Conseiller aux patients de recourir à des soins médicaux en cas de signes ou de symptômes de SLC. Au premier signe de SLC, évaluer immédiatement la nécessité d'une hospitalisation et instaurer des soins de soutien et un traitement par du tocilizumab et/ou des corticostéroïdes, en fonction de la sévérité. L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), doit être évitée pendant un SLC. Suspendre le traitement par Talvey jusqu'à la résolution du SLC (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Infections graves

Des infections graves, y compris des infections qui menacent le pronostic vital, opportunistes ou mortelles, ont été signalées chez des patients recevant Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes d'une infection avant et pendant le traitement par Talvey et traiter de manière appropriée. Administrer des antimicrobiens prophylactiques conformément aux lignes directrices locales. Suspendre le traitement par Talvey comme indiqué (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Des infections virales nouvelles ou réactivées sont survenues durant les essais cliniques sur Talvey. Avant d'instaurer un traitement par Talvey, il faut procéder à un dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), d'une infection active par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et d'une infection active par le virus de l'hépatite C (VHC), conformément aux lignes directrices cliniques. Au cours du traitement par Talvey et pendant au moins six mois après l'arrêt de celui-ci, on doit surveiller l'apparition de symptômes cliniques et les résultats des examens de laboratoire pouvant faire état d'une

réactivation du VHB chez les patients porteurs de ce virus en raison du déclenchement possible d'un épisode fulminant d'hépatite B.

Chez les patients sous Talvey chez qui le VHB est réactivé, qui présentent une infection active par le VHC, qu'on sait être séropositifs au VIH ou qui sont atteints du sida, il faut suspendre le traitement comme il est indiqué au [Tableau 5](#) et prendre en charge l'infection en fonction des lignes directrices de l'établissement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Vaccins

La réponse immunitaire aux vaccins peut être réduite lors d'un traitement par Talvey. L'innocuité de l'immunisation par des vaccins à virus vivants pendant ou après un traitement par Talvey n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins les 4 semaines qui précèdent le début du traitement, pendant le traitement et au moins pendant les 4 semaines qui suivent le traitement.

Systeme nerveux

Toxicités neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Des toxicités neurologiques graves, menaçant le pronostic vital ou mortelles, y compris des cas d'ICANS, ont été observées après un traitement par Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Un ICANS peut survenir en même temps qu'un SLC, après la résolution d'un SLC ou sans SLC. Les signes et symptômes cliniques d'un ICANS peuvent inclure : état confusionnel, diminution du niveau de conscience, désorientation, somnolence, léthargie et bradyphrénie.

Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'une toxicité neurologique et d'un ICANS et traiter rapidement. Conseiller aux patients de rechercher des soins médicaux en cas de signes ou de symptômes d'une toxicité neurologique et/ou d'ICANS. Au premier signe d'une toxicité neurologique et/ou d'ICANS, évaluer immédiatement le patient et prodiguer des soins de soutien en fonction de la sévérité; suspendre ou arrêter le traitement par Talvey en fonction de la sévérité et suivre les recommandations de prise en charge (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Talvey sur la fertilité. Aucune étude animale n'a porté sur les effets de Talvey sur la fertilité des mâles et des femelles.

Appareil cutané

Réactions cutanées

Des cas de réactions cutanées, y compris de sécheresse de la peau, d'exfoliation, d'éruption cutanée, d'éruption maculo-papuleuse, d'érythème et d'éruption érythémateuse,

ainsi que de troubles unguéaux ont été observés chez des patients qui recevaient Talvey (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [16 TOXICITÉ NON CLINIQUE](#)). Il faut surveiller l'apparition de réactions cutanées, y compris l'évolution de l'éruption cutanée, afin d'intervenir et de traiter par corticostéroïdes de façon précoce. En présence d'éruptions cutanées de grade 3 ou plus, ou d'éruptions cutanées de grade 1 ou 2 qui s'aggravent, on doit administrer des stéroïdes oraux. Dans les cas de réactions cutanées autres qu'une éruption, on peut envisager de modifier la dose (voir le [Tableau 5](#)). Chez les patients présentant une réaction cutanée ou un trouble unguéal, le traitement par Talvey doit être suspendu en fonction de la sévérité, et les lignes directrices de l'établissement doivent être suivies (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Talvey chez les femmes enceintes, ni de données chez les animaux, permettant d'évaluer le risque de Talvey pendant la grossesse. Les IgG humaines sont connues pour traverser le placenta après le premier trimestre de grossesse. Par conséquent, le talquéтамab peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Les effets du talquéтамab sur le fœtus en développement sont inconnus. Compte tenu de son mode d'action, le talquéтамab pourrait s'avérer nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Celles-ci doivent être informées qu'il peut y avoir des risques pour le fœtus. Talvey n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception.

Contraception

Il faut expliquer aux femmes aptes à procréer qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose de Talvey.

Il faut expliquer aux patients masculins ayant une partenaire féminine apte à procréer qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose de Talvey.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le talquéтамab est excrété dans le lait humain ou animal et s'il affecte les nourrissons allaités ou perturbe la production de lait. Étant donné que le risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités par des patientes sous Talvey reste inconnu, il faut expliquer aux patientes qu'elles ne doivent pas allaiter pendant un traitement par Talvey et pendant au moins les 3 mois qui suivent la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur les 339 patients traités par Talvey dans l'étude MonumentAL-1, 36 % avaient entre 65 et moins de 75 ans et 17 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement importante relative à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée chez les patients âgés de 65 à 75 ans par rapport aux patients plus jeunes. Les données cliniques sur le talquéтамab sont limitées chez les patients de 75 ans ou plus. Aucun ajustement de la dose n'est requis (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Talvey a été évaluée chez 339 patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, dont 51 patients ayant été exposés auparavant à un traitement de redirection des lymphocytes T (c.-à-d. des lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques [CAR-T] ou des anticorps monoclonaux bispécifiques mobilisateurs des lymphocytes T); ces 339 patients ont été traités par Talvey selon le schéma posologique recommandé de 0,4 mg/kg toutes les semaines ou de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines. La durée médiane du traitement était de 7,4 (intervalle : 0,0 à 32,9) mois.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : SLC, dysgueusie, hypogammaglobulinémie, trouble unguéal, douleur musculosquelettique, anémie, fatigue, trouble de la peau, perte pondérale, éruption cutanée, bouche sèche, neutropénie, fièvre, xérose, thrombocytopénie, infection des voies respiratoires supérieures, lymphopénie, diarrhée, dysphagie, prurit, toux, diminution de l'appétit, douleur et céphalée. Les effets indésirables graves signalés chez au moins 2 % des patients étaient les suivants : SLC, fièvre, sepsis, ICANS, COVID-19, infection virale, pneumonie, neutropénie et douleur. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'arrêt du traitement étaient un ICANS (1,1 %) et une perte pondérale (0,9 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le [Tableau 12](#) résume les effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients qui ont reçu Talvey au cours de l'étude MonumentAL-1.

Tableau 12 : Effets indésirables (≥ 10 %) chez les patients atteints de myélome multiple traités par Talvey au cours de l'étude MonumentAL-1 (N = 339)

Classe de système-organe Effet indésirable	Talvey N = 339	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ¹	158 (46,6 %)	99 (29,2 %)
Neutropénie ²	120 (35,4 %)	104 (30,7 %)
Thrombocytopénie	101 (29,8 %)	71 (20,9 %)
Lymphopénie	91 (26,8 %)	83 (24,5 %)
Leucopénie	62 (18,3 %)	38 (11,2 %)
Affections gastro-intestinales		
Dysgueusie ³	245 (72,3 %)	0
Bouche sèche	122 (36,0 %)	0
Diarrhée	84 (24,8 %)	4 (1,2 %)
Dysphagie	82 (24,2 %)	3 (0,9 %)
Stomatite ⁴	67 (19,8 %)	4 (1,2 %)
Nausées	64 (18,9 %)	0
Constipation	61 (18,0 %)	0
Douleur abdominale ⁵	35 (10,3 %)	1 (0,3 %)
Vomissements	34 (10,0 %)	2 (0,6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ⁶	147 (43,4 %)	12 (3,5 %)
Fièvre ⁷	113 (33,3 %)	6 (1,8 %)
Douleur ⁸	76 (22,4 %)	7 (2,1 %)
Œdème ⁹	59 (17,4 %)	0
Réaction au site d'injection ¹⁰	45 (13,3 %)	0
Affections du système immunitaire		
Syndrome de libération des cytokines	260 (76,7 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinémie ¹¹	227 (67,0 %)	0
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ¹²	98 (28,9 %)	7 (2,1 %)
COVID-19 ^{a13}	63 (18,6 %)	10 (2,9 %)
Infection fongique ¹⁴	39 (11,5 %)	1 (0,3 %)
Infection bactérienne ¹⁵	38 (11,2 %)	9 (2,7 %)
Investigations		
Perte pondérale	134 (39,5 %)	11 (3,2 %)
Augmentation des transaminases ¹⁶	48 (14,2 %)	12 (3,5 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	76 (22,4 %)	4 (1,2 %)
Hypokaliémie	55 (16,2 %)	12 (3,5 %)
Hypophosphatémie ¹⁷	49 (14,5 %)	21 (6,2 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ¹⁸	164 (48,4 %)	12 (3,5 %)
Affections du système nerveux		
Céphalée ¹⁹	69 (20,4%)	2 (0,6 %)

Classe de système-organe Effet indésirable	Talvey N = 339	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Neuropathie sensorielle ²⁰	58 (17,1 %)	0
Dysfonction motrice ²¹	45 (13,3 %)	2 (0,6 %)
Étourdissement ²²	42 (12,4 %)	8 (2,4 %)
Encéphalopathie ²³	38 (11,2 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux ²⁴	78 (23,0 %)	0
Affection buccale ²⁵	46 (13,6%)	0
Dyspnée ^{a26}	39 (11,5 %)	5 (1,5 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Trouble unguéal ²⁷	191 (56,3 %)	0
Trouble de la peau ²⁸	145 (42,8 %)	0
Éruption cutanée ²⁹	132 (38,9 %)	12 (3,5 %)
Xérose ³⁰	109 (32,2 %)	0
Prurit	79 (23,3 %)	1 (0,3 %)

Les effets indésirables sont codés selon la version 25.0 de MedDRA.

^a Comprend les cas mortels.

Remarque : L'issue inclut le diagnostic de SLC; les symptômes du SLC sont exclus.

Remarque : Selon la version 4.03 des critères CTCAE, le grade de toxicité maximale est de 2 pour la dysgueusie et de 3 pour la bouche sèche.

¹ Anémie : anémie, diminution du fer sanguin et déficience en fer.

² Neutropénie : neutropénie fébrile et neutropénie.

³ Dysgueusie : agueusie, dysgueusie, hypogueusie et désordre du goût.

⁴ Stomatite : chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, gêne buccale, érythème de la muqueuse buccale, douleur buccale, stomatite, langue gonflée, gêne linguale, érythème de la langue, œdème de la langue et ulcération linguale.

⁵ Douleur abdominale : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute.

⁶ Fatigue : asthénie, fatigue, malaise et fatigue musculaire.

⁷ Fièvre : fièvre et fièvre liée à une tumeur.

⁸ Douleur : syndrome des pieds brûlants, douleur cancéreuse, douleur au site du cathéter, coccydynie, douleur auriculaire, douleur oculaire, douleur du flanc, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, douleur inguinale, douleur d'un ganglion lymphatique, douleur thoracique non cardiaque, douleur, douleur de la mâchoire, douleur pelvienne, douleur lors d'une intervention, douleur au site de ponction, douleur sinusienne, douleur d'un tendon, douleur testiculaire, douleur dentaire, douleur tumorale et douleur des voies urinaires.

⁹ Œdème : œdème facial, rétention liquidienne, gonflement gingival, hypervolémie, tuméfaction articulaire, gonflement des lèvres, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique et tuméfaction.

¹⁰ Réaction au site d'injection : gêne au site d'injection, érythème au site d'injection, hémorragie au site d'injection, inflammation au site d'injection, irritation au site d'injection, plaque au site d'injection, prurit au site d'injection, éruption cutanée au site d'injection et réaction au site d'injection.

¹¹ Hypogammaglobulinémie : hypogammaglobulinémie et/ou sujets ayant un taux d'IgG mesuré en laboratoire sous les 500 mg/dL à la suite d'un traitement par le talquétab.

¹² Infection des voies respiratoires supérieures : bronchiolite, bronchite, rhinopharyngite, pharyngite, infection de l'appareil respiratoire, infection bactérienne de l'appareil respiratoire, rhinite, infection à rhinovirus, sinusite, amygdalite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.

¹³ COVID-19 : COVID-19 asymptomatique, COVID-19, pneumonie COVID-19, infection à coronavirus et syndrome inflammatoire multisystémique.

- 14 Infection fongique : dermatophytose de la peau glabre, infection à *Candida*, infection fongique de l'oreille, infection fongique du pied, infection fongique, infection cutanée fongique, candidose génitale, candidose œsophagienne, onychomycose, candidose orale, mycose orale, candidose oropharyngée, pied d'athlète, candidose vulvovaginale et infection mycotique vulvovaginale.
- 15 Infection bactérienne : infection à *Campylobacter*, anthrax, cellulite, infection à *Citrobacter*, colite à *Clostridium difficile*, infection à *Clostridium difficile*, cystite à *Escherichia*, cystite à *Klebsiella*, diverticulite, pyélonéphrite à *Escherichia*, folliculite, gastroentérite à *Escherichia coli*, gastrite à *Helicobacter*, ehrlichiose humaine, impétigo, infection à *Moraxella*, otite moyenne aiguë, kératolyse ponctuée, pyurie, fièvre récurrente, abcès rénal, infection cutanée, infection staphylococcique, abcès dentaire, infection dentaire, infection des voies urinaires à entérocoques et infection à *Pseudomonas* des voies urinaires.
- 16 Le terme « augmentation des transaminases » comprend les termes suivants : augmentation de l'alanine aminotransférase et augmentation de l'aspartate aminotransférase.
- 17 Hypophosphatémie : diminution du phosphore sanguin et hypophosphatémie.
- 18 Douleur musculosquelettique : arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, arthrose, extrémités douloureuses et sacralgie.
- 19 Céphalée : céphalée, migraine, mal de tête lié à une intervention et céphalée de tension.
- 20 Neuropathie sensorielle : dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, hypoesthésie orale, neuropathie à médiation immunitaire, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie, sciatique et neuronite vestibulaire.
- 21 Dysfonction motrice : dysarthrie, dysgraphie, dysmétrie, dysphonie, troubles de la démarche, atrophie musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, neuropathie motrice périphérique et tremblement.
- 22 Étourdissement : étourdissement, syncope et vertige.
- 23 Encéphalopathie : agitation, amnésie, aphasie, bradyphrénie, état confusionnel, délirium, désorientation, trouble de l'attention, encéphalopathie, hallucinations, léthargie, troubles de la mémoire, humeur modifiée, impatience, troubles du sommeil et somnolence
- 24 Toux : toux, toux productive et syndrome de toux d'origine des voies respiratoires supérieures.
- 25 Affection buccale : affection buccale, dysesthésie orale, exfoliation de la muqueuse orale, toxicité orale, douleur oropharyngée.
- 26 Dyspnée : insuffisance respiratoire aiguë, dyspnée, dyspnée à l'effort, insuffisance respiratoire et tachypnée.
- 27 Trouble unguéal : kolonychie, affection du lit des ongles, fissure de la cuticule unguéale, altération de la couleur des ongles, trouble unguéal, dystrophie unguéale, hypertrophie unguéale, ongle ponctué, striures unguéales, toxicité pour les ongles, onychoclasie, onycholyse et onychomadèse.
- 28 Trouble de la peau : syndrome d'érythrodesthésie palmoplantaire, kératodermie palmoplantaire, altération de la couleur cutanée, exfoliation cutanée et fissures cutanées.
- 29 Éruption cutanée : dermatite, dermatite acnéiforme, dermite de contact, dermatite exfoliatrice, dermatite exfoliatrice généralisée, érythème, éruption avec exfoliation, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse et dermatite ocre.
- 30 Xérose : sécheresse oculaire, sécheresse cutanée et xérose.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de libération des cytokines

Dans l'étude MonumenTAL-1 (N = 339), un SLC s'est produit chez 77 % des patients. Le SLC a été de grade 1 ou 2 dans la plupart des cas, et de grade 3 chez 1,5 % des patients. Trente-et-un pour cent (31 %) des patients ont connu plus d'un épisode de SLC. La plupart des épisodes se sont produits au cours de l'administration de la première (29 %) ou de la deuxième (44 %) dose de la phase d'augmentation progressive. Chez les patients recevant le schéma toutes les deux semaines, 33 % ont présenté un SLC après avoir reçu la troisième dose de la phase d'augmentation progressive. Un SLC est survenu chez 30 % des patients ayant reçu une première dose de traitement de 0,4 mg/kg et chez 12 % des patients ayant reçu une première dose de 0,8 mg/kg. Moins de 3 % des patients ont présenté un SLC lors de

l'administration des autres doses du cycle 1, et moins de 4 %, à compter de la semaine 5. Après la semaine 5, tous les épisodes de SLC ont été de grade 1. Le délai médian avant l'apparition du SLC a été de 27 heures (intervalle : 1,0 à 333) après l'administration de la dernière dose; 91 % des épisodes se sont produits dans les 48 heures suivant la dernière dose et la durée médiane a été de 17 heures (intervalle : 0 à 622). Le tocilizumab et les corticostéroïdes ont été utilisés respectivement pour traiter 39 % et 5 % des épisodes de SLC.

Toxicités neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Dans l'étude MonumentAL-1, des toxicités neurologiques ont été signalées chez 29 % (n = 98) des 339 patients traités par Talvey aux doses recommandées. Elles étaient de grade 1 (17 %), de grade 2 (10 %), de grade 3 (2,4 %) ou de grade 4 (0,3 %). La toxicité neurologique s'étant manifestée le plus fréquemment a été les céphalées (9 %).

Dans l'étude MonumentAL-1, un ICANS s'est produit chez 10 % (n = 26) des 265 patients traités par Talvey aux doses recommandées et chez qui les données sur cet événement ont été colligées. L'ICANS a été de grade 1 ou 2 dans la plupart des cas, et de grade 3 ou 4 chez 2,3 % des patients. Les manifestations cliniques d'un ICANS signalées le plus fréquemment ont été les suivantes : état confusionnel (4,2 %), désorientation (1,9 %) et somnolence (1,9 %). Dans 68 % des cas, l'ICANS est survenu en même temps que le SLC (pendant le SLC ou dans les 7 jours suivant la résolution du SLC). Trois pour cent (3 %) des patients ont connu plus d'un épisode d'ICANS. La plupart des cas d'ICANS se sont produits pendant la phase d'augmentation progressive après la première ou la deuxième dose, ou après la première dose de traitement (0,4 mg/kg et 0,8 mg/kg) (3 % pour chaque cas). Le délai médian d'apparition a été de 28 heures (intervalle : 3 à 355) après l'administration de la dernière dose, 68 % des épisodes ont commencé dans les 48 heures suivant la dernière dose et la durée médiane a été de 9 heures (intervalle : 2 à 194).

Un ICANS mortel a été signalé durant l'étude MonumentAL-1.

Infections graves

Dans l'étude MonumentAL-1 (N = 339), des infections de grade 3 ou 4 se sont produites chez 19 % des patients, et des infections mortelles chez 1,5 % des patients.

Réactions cutanées

Dans l'étude MonumentAL-1 (N = 339), 31 % des patients ont présenté une éruption cutanée de grade 1 ou 2, et de grade 3 chez 3,5 % des patients. Le délai médian avant leur apparition a été de 22 jours.

Immunogénicité

Dans l'étude MonumentAL-1, un test de dépistage d'anticorps dirigés contre le talquétamab a été réalisé chez 260 patients recevant le talquétamab en monothérapie par voie sous-cutanée à une dose de 0,4 mg/kg par semaine ou de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines. Après avoir reçu une dose de 0,4 mg/kg par semaine ou de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines, 64 des

260 patients (24,6 %) ont présenté des anticorps anti-talquéтамab. Aucun de ces participants n'a obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps neutralisants anti-talquéтамab.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables cliniquement pertinents signalés chez moins de 10 % des patients qui ont reçu Talvey dans le cadre de l'étude MonumentAL-1 comprenaient les suivants :

- ICANS (9,8 %)
- Infection virale (8,3 %; comprend l'infection à adénovirus, la conjonctivite virale, l'infection à cytomégalovirus, la virémie à cytomégalovirus, l'infection disséminée à virus varicelle-zona, la gastroentérite à rotavirus, la gastroentérite virale, l'infection à HCoV-HKU1, l'herpès ophtalmique, la grippe, l'infection à métapneumovirus, l'infection à norovirus, l'infection à virus para-influenza, la bronchiolite due au virus respiratoire syncytial, l'infection à virus respiratoire syncytial, la rétinite virale et l'infection virale)
- Pneumonie (6,8 %; comprend la pneumonie et la pneumonie streptococcique)
- Sepsis^a (5,0 %; comprend la bactériémie, la bactériémie à *Enterobacter*, le sepsis à *Escherichia*, le sepsis fongique, la bactériémie à *Klebsiella*, le sepsis à *Klebsiella*, le sepsis à pneumocoque, la bactériémie à *Pseudomonas*, le sepsis à *Salmonella*, le sepsis, le choc septique, la bactériémie staphylococcique, le sepsis staphylococcique et la bactériémie streptococcique)

^a Comprend les cas mortels.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le [Tableau 13](#) résume les valeurs cliniques de laboratoire qui se sont détériorées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 30 % des patients recevant Talvey pendant l'étude MonumentAL-1.

Tableau 13 : Anomalies des analyses biomédicales (≥ 30 %) s'étant aggravées chez les patients atteints d'un myélome multiple et traités par Talvey pendant l'étude MonumentAL-1

Anomalie biomédicale	Talvey (N = 339)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie		
Diminution du nombre de lymphocytes	90,0	79,4
Diminution du nombre de globules blancs	76,1	36,3
Diminution du taux d'hémoglobine	69,0	31,6
Diminution du nombre de neutrophiles	68,1	35,4
Diminution du nombre de plaquettes	62,8	22,7
Biochimie		
Diminution de l'albumine	65,2	2,1
Augmentation de la phosphatase alcaline	51,6	1,5
Diminution du taux de phosphate	45,7	13,3
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	39,5	7,4

Anomalie biomédicale	Talvey (N = 339)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	36,6	3,2
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	35,7	3,5
Diminution du taux de potassium	33,3	5,3
Diminution du taux de sodium	32,2	5,9

Les grades de toxicité en laboratoire sont basés sur les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI), version 4.03.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Talvey.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le talquéтамab provoque la libération des cytokines (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)) qui peuvent supprimer l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP), ce qui pourrait entraîner une exposition accrue aux substrats du CYP. D'après les simulations réalisées à partir d'un modèle pharmacocinétique semi-mécaniste, on s'attend à ce que le risque le plus élevé d'interaction médicamenteuse se produise à partir du début de la phase d'augmentation progressive du talquéтамab jusqu'à environ 9 jours après la première dose de traitement ainsi que pendant et après un SLC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – SLC](#)). Surveiller la survenue d'une toxicité et les concentrations des médicaments qui sont des substrats de CYP (p. ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5), dont un changement minime de concentration peut entraîner des effets indésirables graves. Ajuster la dose des médicaments concomitants du substrat de CYP (p. ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) au besoin.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le talquétamab est un anticorps bispécifique humanisé de type IgG4-PAA (immunoglobuline G4-[proline, alanine, alanine]) dirigé contre GPRC5D situé sur les cellules du myélome multiple et contre le récepteur CD3 sur les lymphocytes T. Le talquétamab favorise une plus grande cytotoxicité médiée par les lymphocytes T en redirigeant les lymphocytes T exprimant CD3 vers les cellules exprimant GPRC5D. Cela conduit à l'activation des lymphocytes T et induit une lyse subséquente des cellules exprimant GPRC5D médiée par la perforine et les diverses granzymes sécrétées et stockées dans les vésicules sécrétrices des lymphocytes T cytotoxiques. Selon l'expression de GPRC5D à la surface des cellules plasmatiques – expression minimale, voire absente, à la surface des lymphocytes B et des précurseurs de ces derniers –, le talquétamab cible en particulier les cellules du myélome multiple. La protéine GPRC5D est également exprimée dans les tissus sains, comme sur les cellules épithéliales des tissus kératinisés de la peau et de la langue.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours du premier mois de traitement par le talquétamab, on a observé une activation et une redistribution des lymphocytes T ainsi qu'une induction des cytokines sériques.

10.3 Pharmacocinétique

Dose de 0,4 mg/kg par semaine

Entre le 1^{er} et le 43^e jour d'administration des doses de talquétamab à 0,4 mg/kg, le rapport d'accumulation moyen a été multiplié par un facteur de $3,94 \pm 2,79$ ($n = 13$) pour la C_{max} et de $4,50 \pm 3,85$ ($n = 13$) pour l' ASC_{tau} .

Les paramètres pharmacocinétiques du talquétamab après l'administration de la première et de la septième dose hebdomadaire recommandée de 0,4 mg/kg sont présentés au [Tableau 14](#).

Tableau 14 : Estimation des paramètres pharmacocinétiques du talquétamab par analyse non compartimentale après l'administration par voie sous-cutanée de la première et de la septième dose hebdomadaire recommandée de 0,4 mg/kg chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire au cours de l'étude MonumentAL-1 (dose de la phase d'augmentation progressive à 0,01/0,06 mg/kg, puis à 0,4 mg/kg)

Paramètres pharmacocinétiques	Première dose de 0,4 mg/kg	Septième dose de 0,4 mg/kg administrée au Jour 43
T_{max} (jours)	2,93 (0,98; 7,75) ($n = 21$)	2,01 (0,94; 5,97) ($n = 13$)
C_{max} (ng/mL)	$1\ 568 \pm 1\ 185$ ($n = 21$)	$3\ 799 \pm 2\ 411$ ($n = 13$)

Paramètres pharmacocinétiques	Première dose de 0,4 mg/kg	Septième dose de 0,4 mg/kg administrée au Jour 43
C _{min} (ng/mL)	178 ± 124 (n = 19)	2 548 ± 1 308 (n = 13)
ASC _{tau} (ng·h/mL)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)
CL/F (L/h)	ND	0,0773 ± 0,0409 (n = 10)
V _d /F (L)	ND	9,34 (n = 1)

T_{max} = temps avant l'atteinte de la C_{max}; C_{max} = concentration sérique maximale de talquéтамab observée; C_{min} = concentration sérique de talquéтамab observée avant la dose suivante; ASC_{tau} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps durant un intervalle posologique de 1 semaine; CL/F = clairance apparente totale du médicament après administration extravasculaire; V_d/F = volume apparent de distribution après administration extravasculaire; ND = non déclarable. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type, à l'exception du T_{max} qui est présenté sous forme de médiane (minimum; maximum).

Dose de 0,8 mg/kg bihebdomadaire (toutes les 2 semaines)

Entre le 1^{er} et le 57^e jour d'administration des doses de talquéтамab à 0,8 mg/kg, le rapport d'accumulation moyen a été multiplié par un facteur de 2,33 ± 1,79 (n = 19) pour la C_{max} et de 2,17 ± 1,78 (n = 19) pour l'ASC_{tau}.

Les paramètres pharmacocinétiques du talquéтамab après l'administration de la première et de la cinquième dose recommandée de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines sont présentés au [Tableau 15](#).

Tableau 15 : Estimation des paramètres pharmacocinétiques du talquéтамab par analyse non compartimentale après l'administration par voie sous-cutanée de la première et de la cinquième dose recommandée de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire au cours de l'étude MonumentAL-1 (dose de la phase d'augmentation progressive à 0,01/0,06/0,3 mg/kg, puis à 0,8 mg/kg)

Paramètres pharmacocinétiques	Première dose de 0,8 mg/kg	Cinquième dose de 0,8 mg/kg administrée au Jour 57
T _{max} (jours)	2,83 (1,68; 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96; 7,82) (n = 19)
C _{max} (ng/mL)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C _{min} (ng/mL)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
ASC _{tau} (ng·h/mL)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)
CL/F (L/h)	ND	0,0641 ± 0,0341 (n = 17)
V _d /F (L)	ND	288 (n = 1)

T_{max} = temps avant l'atteinte de la C_{max}; C_{max} = concentration sérique maximale de talquéтамab observée; C_{min} = concentration sérique de talquéтамab observée avant la dose suivante; ASC_{tau} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps durant un intervalle posologique de 2 semaines; CL/F = clairance apparente totale du médicament après administration extravasculaire; V_d/F = volume apparent de distribution après administration extravasculaire; ND = non déclarable. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type, à l'exception du T_{max} qui est présenté sous forme de médiane (minimum; maximum).

Absorption

D'après le modèle de pharmacocinétique de population, la valeur typique de la biodisponibilité du talquéтамab était de 62 % lors de l'administration par voie sous-cutanée comparativement à l'administration par voie intraveineuse. La vitesse d'absorption à la suite de l'administration sous-cutanée a été de 0,138 jour⁻¹.

Distribution

Selon le modèle de pharmacocinétique de population, la valeur typique du volume de distribution était de 4,3 L (CV [coefficient de variation] à 22 %) pour le compartiment central et de 5,8 L (CV à 83 %) pour le compartiment périphérique.

Élimination

Le modèle de pharmacocinétique de population du talquéтамab comportait des paramètres relatifs à la clairance linéaire tant indépendante que dépendante du temps. Selon le modèle de pharmacocinétique de population, la clairance totale typique est de 2,08 ± 1,08 L/jour lors du traitement initial et de 1,06 ± 0,548 L/jour à l'état d'équilibre pour les participants atteints d'un myélome de sous-type IgG et de stade ISS I. La composante dépendante du temps du paramètre relatif à la clairance représentait 48,8 % de la clairance totale estimée lors du

traitement initial, puis a diminué de façon exponentielle jusqu'à moins de 5 % vers la semaine 16.

Selon le modèle de pharmacocinétique de population, le profil concentration-temps à la semaine 16 atteindrait 90 % de la concentration à l'état d'équilibre pour les deux schémas, soit 0,4 mg/kg par semaine et 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines. La demi-vie médiane en phase terminale d'après les paramètres post-hoc de toute la population traitée par injection sous-cutanée (N = 392) était de 7,56 jours lors du traitement initial et de 12,2 jours à l'état d'équilibre.

Une autre estimation de la demi-vie, d'après les données observées, a été établie grâce à une analyse non compartimentale de la population ayant reçu le traitement par voie intraveineuse (n = 86); elle a été estimée à $3,51 \pm 2,07$ jours.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants et adolescents** : La pharmacocinétique du talquéтамab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'a fait l'objet d'aucune étude.
- **Personnes âgées** : Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'âge (33 à 86 ans) n'a probablement pas eu d'effet sur les paramètres du modèle de pharmacocinétique de population du talquéтамab.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude formelle n'a été menée sur le talquéтамab chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale dépassant de plus de 1 fois jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] quel que soit le taux d'aspartate aminotransférase [AST], ou taux de bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST $>$ LSN) et qu'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale dépassant de 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'AST $>$ LSN) n'ont eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du talquéтамab. Il n'existe aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude formelle n'a été menée sur le talquéтамab chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou modérée ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ TFGe $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du talquéтамab. Il n'existe aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Conserver dans la boîte d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

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

Seringue préparée

Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution Talvey tout au plus 24 heures au réfrigérateur (2 à 8 °C), puis pendant tout au plus 24 heures à température ambiante (15 à 30 °C). Jeter la solution si elle a été conservée pendant plus de 24 heures au réfrigérateur ou plus de 24 heures à température ambiante. Si la solution est conservée au réfrigérateur, il faut la laisser atteindre la température ambiante avant l'administration.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : talquéтамab

Formule moléculaire et masse moléculaire : environ 147 kDa

Structure : Talvey (talquéтамab) est un anticorps bispécifique humanisé à base d'immunoglobuline de type G4-[proline, alanine, alanine] (IgG4-PAA) dirigé contre le membre D du groupe 5 de la famille C des récepteurs couplés à la protéine G (GPRC5D, pour *G protein-coupled receptor family C group 5 member D*) et les récepteurs CD3 (cluster de différenciation 3).

Propriétés physicochimiques : Talvey est une solution pour injection incolore à jaune pâle qui ne contient pas d'agent de conservation.

Caractéristiques du produit

Talvey est un anticorps recombinant produit par la culture de cellules ovariennes de hamster chinois, suivie par des étapes d'isolement, de purification chromatographique et de formulation.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Monothérapie pour le myélome multiple après trois lignes de traitement antérieures ou plus

L'efficacité clinique de Talvey en monothérapie a été évaluée chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte non randomisée de phase I/II (MonumenTAL-1). Voir le [Tableau 16](#) pour obtenir un résumé de la méthodologie de l'étude et des doses administrées.

Tableau 16 : Résumé des données démographiques pour les études cliniques menées chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
MMY1001 (MonumenTAL-1)	Étude de phase I/II multicentrique ouverte, à un seul groupe, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de Talvey chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38	Talvey à 0,4 mg/kg par voie sous-cutanée 1 fois par semaine, après 2 doses d'un schéma d'augmentation progressive (0,01 et 0,06 mg/kg) administrées au cours de la première semaine de traitement, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.	n = 143	67 ans (46 à 86 ans)	54,5 % d'hommes, 45,5 % de femmes
		Talvey à 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, après 3 doses d'un schéma d'augmentation progressive (0,01; 0,06 et 0,3 mg/kg) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.	n = 145	67 ans (38 à 84 ans)	57,2 % d'hommes, 42,8 % de femmes

L'étude MonumenTAL-1 a été menée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire. Les patients ayant participé à la phase I ont connu une progression au cours de toutes les lignes de traitement reçues antérieurement ou ne pouvaient les tolérer. Les participants à la phase II avaient déjà reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont obligatoirement un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. Tous les patients des cohortes pivots n'avaient jamais reçu de traitement de redirection des lymphocytes T, tel que des lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) ou d'autres anticorps monoclonaux bispécifiques.

L'étude comptait des adultes porteurs d'un myélome multiple mesurable et ayant un indice fonctionnel du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inférieur ou égal à 2, des valeurs biochimiques initiales adéquates (nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$, nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$, taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dL) et des fonctions rénale (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 40 mL/min) et hépatique (AST et ALT $\leq 3,0 \times$ LSN, taux de bilirubine totale $\leq 2,0 \times$ LSN) convenables. L'étude excluait les patients qui avaient reçu un traitement de redirection des lymphocytes T au cours des 3 mois précédents, avaient déjà présenté un SLC de grade 3 ou plus lors d'un traitement de redirection des lymphocytes T, avaient reçu une allogreffe de cellules souches au cours des 6 mois précédents ou une autogreffe de cellules souches au cours des 3 mois précédents, avaient eu un AVC ou des convulsions au cours des 6 mois précédents ou présentaient une atteinte du système nerveux central (SNC) ou des signes cliniques d'une atteinte méningée du myélome multiple, une leucémie à plasmocytes, un syndrome POEMS, une amylose primitive à chaînes légères, ou encore une maladie auto-immune active ou des antécédents documentés d'une telle maladie, exception faite du vitiligo, d'une dermatite atopique juvénile résorbée et d'une maladie de Graves euthyroïdienne selon les symptômes cliniques et les examens de laboratoire.

Les patients recevaient Talvey à 0,4 mg/kg par voie sous-cutanée une fois par semaine, après deux doses d'un schéma d'augmentation progressive (0,01 et 0,06 mg/kg) dans la première semaine de traitement, ou Talvey à 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, après trois doses d'un schéma d'augmentation progressive (0,01; 0,06 et 0,3 mg/kg), jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients étaient hospitalisés aux fins de surveillance pendant au moins 48 heures après chaque dose de Talvey au cours de la phase d'augmentation progressive.

Chez les 143 patients traités par Talvey à 0,4 mg/kg une fois par semaine, l'âge médian était de 67 ans (tranche : 46 à 86), 55 % étaient des hommes, 90 % étaient blancs et 8 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 traitements antérieurs (intervalle : 2 à 13), et 78 % avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. Quarante-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients avaient un myélome réfractaire au dernier traitement et 74 % avaient un myélome réfractaire à un inhibiteur du protéasome, à un agent immunomodulateur et à un anticorps anti-CD38. Des 132 patients pour qui des données cytogénétiques initiales étaient disponibles, des facteurs cytogénétiques à risque élevé [présence d'une translocation t(4;14) ou t(14;16) et/ou d'une délétion 17p] étaient présents chez 31 % des patients.

Chez les 145 patients traités par Talvey à 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines, l'âge médian était

de 67 ans (tranche : 38 à 84), 57 % étaient des hommes, 86 % étaient blancs et 6 % étaient noirs ou afro-américains. Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 traitements antérieurs (intervalle : 2 à 17) et 79 % avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients avaient un myélome réfractaire au dernier traitement et 69 % avaient un myélome réfractaire à un inhibiteur du protéasome, à un agent immunomodulateur et à un anticorps anti-CD38. Des 128 patients pour qui des données cytogénétiques initiales étaient disponibles, des facteurs cytogénétiques à risque élevé [présence d'une translocation t(4;14) ou t(14;16) et/ou d'une délétion 17p] étaient présents chez 29 % des patients.

L'étude MonumenTAL-1 avait pour paramètre principal d'évaluation de l'efficacité le taux de réponse global (TRG) évalué par un comité d'examen indépendant (CEI) utilisant les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) (voir le [Tableau 17](#) et le [Tableau 18](#)).

La durée médiane du suivi a été de 18,8 mois chez tous les patients recevant Talvey à une dose de 0,4 mg/kg/semaine. Le délai médian avant la première réponse a été de 1,2 mois (intervalle : 0,2 à 10,9), et le délai médian avant la meilleure réponse, de 2,2 mois (intervalle : 0,8 à 12,7).

Tableau 17 : Résultats d'efficacité issus de l'étude MonumenTAL-1 (étude MMY1001) chez les patients recevant Talvey à la dose de 0,4 mg/kg par semaine

	Talvey à 0,4 mg/kg par semaine (n = 143)
Taux de réponse global (TRG = RCs + RC + TBRP + RP)	106 (74,1 %)
IC à 95 % (%)	(66,1 à 81,1)
Réponse complète stricte (RCs)	34 (23,8 %)
Réponse complète (RC)	14 (9,8 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	37 (25,9 %)
Réponse partielle (RP)	21 (14,7 %)
Durée de la réponse	
Nombre de répondeurs	106
Durée médiane de la réponse ^a (IC à 95 %), en mois	9,5 (6,7 à 13,3)
Patients ayant une durée de réponse ≥ 6 mois ^a (IC à 95 %)	67,2 % (57,2 à 75,3)
Patients ayant une durée de réponse ≥ 12 mois ^a (IC à 95 %)	43,5 % (33,8 à 52,8)

IC = intervalle de confiance

^a D'après l'estimation de Kaplan-Meier.

Chez tous les patients recevant Talvey à une dose de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines, la durée médiane du suivi a été de 12,7 mois. Le délai médian avant la première réponse a été de 1,3 mois (intervalle : 0,2 à 9,2), et le délai médian avant la meilleure réponse, de 3,0 mois (intervalle : 0,3 à 12,9).

Tableau 18 : Résultats d'efficacité issus de l'étude MonumentAL-1 (étude MMY1001) chez les patients recevant Talvey à la dose de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines

	Talvey à 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 145)
Taux de réponse global (TRG = RCs + RC + TBRP + RP)	104 (71,7 %)
IC à 95 % (%)	(63,7 à 78,9)
Réponse complète stricte (RCs)	43 (29,7 %)
Réponse complète (RC)	13 (9,0 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	32 (22,1 %)
Réponse partielle (RP)	16 (11,0 %)
Durée de la réponse	
Nombre de répondeurs	104
Durée médiane de la réponse ^a (IC à 95 %), en mois	NE (13,0 à NE)
Patients ayant une durée de réponse ≥ 6 mois ^a (IC à 95 %)	82,2 % (73,2 à 88,4)
Patients ayant une durée de réponse ≥ 9 mois ^a (IC à 95 %)	76,3 % (66,5 à 83,7)

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

^a D'après l'estimation de Kaplan-Meier.

Les résultats sur le TRG ont concordé dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris le nombre de lignes de traitements antérieures, la non-réponse au traitement antérieur et le risque cytogénétique au départ.

Dans une cohorte distincte de l'étude MonumentAL-1 comptant un nombre limité de patients (n = 51) qui avaient été exposés à un traitement antérieur de redirection des lymphocytes T et qui avaient déjà reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, le TRG était généralement constant.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Profil tissulaire : Des études d'expression ont été réalisées dans des tissus humains sains (non pathologiques) pour détecter par hybridation in situ l'ARNm codant pour la protéine GPRC5D et la protéine elle-même par immunohistochimie. Dans la peau humaine, GPRC5D est exprimé dans les cellules épithéliales des follicules pileux et des glandes sudoripares eccrines. Compte tenu de ce mode d'expression, des effets indésirables cliniques, y compris

une exfoliation de la peau, une sécheresse cutanée et des troubles unguéaux, ont été signalés à la suite de l'administration de Talvey.

Il a également été montré dans le cadre d'études non cliniques que GPRC5D est exprimé dans les papilles filiformes de la langue et dans les cellules plasmiques de la cavité buccale. Les toxicités orales associées au talquétamab sont cohérentes avec le fait que cet anticorps bispécifique se lie aussi avec sa cible, GPRC5D, hors tumeur dans ces régions.

Cancérogénicité : Aucune étude sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène du talquétamab.

Génotoxicité : Aucune étude sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique du talquétamab.

Toxicologie de la reproduction et du développement : Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour évaluer les effets du talquétamab sur la reproduction et le développement du fœtus.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets du talquétamab sur la fertilité.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTALVEY™

(injection de talquétamab)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Talvey**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Talvey** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Une fièvre et des frissons peuvent être des symptômes d'un effet secondaire grave appelé « syndrome de libération des cytokines » (SLC), lequel peut être sévère ou mortel. Les autres symptômes de SLC peuvent comprendre difficulté à respirer, étourdissements ou sensation de tête légère, nausées (envie de vomir), maux de tête, battements cardiaques rapides, tension artérielle basse, sensation de fatigue, vomissements, douleurs musculaires et douleurs articulaires.
- Des problèmes neurologiques, qui comprennent des symptômes tels que maux de tête, confusion, troubles de mémoire, difficulté à parler ou élocution lente (parler lentement), difficulté à comprendre les paroles, difficulté à écrire, confusion à propos du temps et de l'environnement, fait d'être moins alerte ou somnolence excessive et crises convulsives (convulsions), lesquels peuvent être graves ou mettre la vie en danger. Certains de ces signes peuvent indiquer une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS). Ces effets peuvent survenir quelques jours ou semaines après une injection et peuvent être subtils au départ.
- Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de signes et de symptômes de SLC et de problèmes neurologiques pendant votre traitement par Talvey. Vous devez appeler votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez tout signe ou symptôme de SLC ou de problèmes neurologiques à tout moment durant votre traitement par Talvey.

Pourquoi utilise-t-on Talvey?

Talvey est utilisé pour traiter les patients atteints d'un type de cancer de la moelle osseuse appelé « myélome multiple ». Talvey est administré lorsque le cancer n'a pas répondu à au moins trois différents traitements ou est réapparu par la suite, et que le cancer ne répond pas au plus récent traitement. Talvey est administré seul pour traiter le myélome multiple.

Pour l'indication suivante, Talvey a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou après le dernier traitement.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement à un produit qui permet de traiter, de prévenir ou d'aider à dépister une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme prévu, à assurer une surveillance de l'efficacité du produit après la vente et à rapporter ses observations à Santé Canada.

Comment Talvey agit-il?

Talvey est un médicament contre le cancer qui contient la substance active « talquéтамab ».

Talvey est un anticorps, c.-à-d. un type de protéine. Il a été conçu pour reconnaître des cibles spécifiques dans votre corps et s'y fixer.

Talvey cible les protéines présentes sur les cellules du sang :

- GPRC5D (*G Protein-coupled receptor family C group 5 member D*), à la surface des cellules cancéreuses du myélome multiple, et
- CD3 (cluster de différenciation 3), dans votre système immunitaire.

Ce médicament agit en se fixant à ces cellules afin que votre système immunitaire puisse détruire les cellules cancéreuses du myélome multiple.

Quels sont les ingrédients de Talvey?

Ingrédient médicamenteux : talquéтамab

Ingrédients non médicinaux : sel disodique dihydraté d'EDTA, acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, saccharose et eau pour préparations injectables.

Talvey se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Talvey se présente en 2 concentrations différentes :

- Talquétamab 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL)
- Talquétamab 40 mg/1,0 mL (40 mg/mL)

Talvey est une solution injectable incolore à jaune pâle. Talvey est présenté dans une boîte en carton contenant 1 fiole en verre.

N'utilisez pas Talvey dans les cas suivants :

Si vous êtes allergique au talquétamab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (énumérés dans la section « **Quels sont les ingrédients de Talvey?** »). En cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de recevoir Talvey.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Talvey, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez, ou avez eu, une infection par le virus de l'hépatite. L'infection sera traitée avant l'administration du traitement par Talvey;
- si vous avez eu un AVC (accident vasculaire cérébral) ou une crise convulsive, ou tout autre type de problèmes neurologiques, au cours des 6 derniers mois;
- si vous avez reçu récemment un vaccin ou si vous allez recevoir un vaccin. Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants 4 semaines avant votre traitement par Talvey, au cours de votre traitement et durant les 4 semaines qui suivent votre dernière dose de Talvey;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir. S'il est possible que vous ou votre partenaire deveniez enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Talvey et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Si vous ou votre partenaire devenez enceinte pendant que vous êtes traité avec ce médicament, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé;
- si vous allaitez ou envisagez de le faire. On ne sait pas si Talvey passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de recevoir ce médicament. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si le bénéfice de l'allaitement maternel est supérieur au risque pour votre bébé.

Autres mises en garde

Conduite de véhicule et utilisation de machines :

- Certaines personnes sous Talvey peuvent se sentir fatiguées, étourdiées ou confuses. Ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils, n'utilisez pas de machinerie lourde et ne faites pas de choses qui pourraient vous mettre ou mettre une autre personne en danger dans les 48 heures qui suivent l'administration de vos trois premières doses (si elles sont de 0,4 mg/kg) ou de vos quatre premières doses (si elles sont de 0,8 mg/kg) de Talvey ou selon les instructions de votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les interactions avec d'autres médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce n'ont pas été établies avec Talvey.

Comment utiliser Talvey?

Talvey vous sera donné par un professionnel de la santé dans un centre de soins de santé. Talvey vous sera administré par un professionnel de la santé sous forme d'injection sous la peau (injection « sous-cutanée »). L'injection sera faite dans la région de l'estomac (abdomen) ou dans la cuisse.

Avant de recevoir Talvey, votre professionnel de la santé vérifiera :

- votre numération sanguine
- l'apparition de signes d'infection – toute infection sera traitée avant l'administration de Talvey.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Médicaments administrés pendant le traitement par Talvey

Avant l'administration des trois premières doses de Talvey selon le schéma posologique à 0,4 mg/kg ou l'administration des quatre premières doses de Talvey selon le schéma posologique à 0,8 mg/kg, on vous donnera des médicaments qui aideront à réduire le risque d'effets secondaires. Il peut s'agir notamment des médicaments suivants :

- médicaments contre les réactions allergiques (antihistaminiques)
- médicaments contre l'inflammation (corticostéroïdes)
- médicaments contre la fièvre (comme l'acétaminophène)

On pourrait vous donner ces médicaments pour des doses ultérieures de Talvey en fonction de vos symptômes.

Vous pouvez également recevoir des médicaments supplémentaires en fonction des symptômes que vous présentez ou de vos antécédents médicaux.

Après avoir reçu Talvey, votre professionnel de la santé :

- surveillera l'apparition d'effets secondaires;
- vérifiera régulièrement votre numération sanguine, car le nombre de cellules sanguines et d'autres composants sanguins peut diminuer.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera votre dose de Talvey. La dose de Talvey dépendra de votre poids corporel.

Talvey est donné soit une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines comme suit :

0,4 mg/kg une fois par semaine

- Vous recevrez 0,01 mg par kilogramme de poids corporel pour votre première dose.
- Vous recevrez 0,06 mg par kilogramme de poids corporel pour votre deuxième dose 2 à 4 jours plus tard.
- Vous recevrez ensuite une « dose de traitement » de 0,4 mg par kilogramme de poids corporel 2 à 4 jours après votre deuxième dose.
- Puis, vous continuerez à recevoir une « dose de traitement » une fois par semaine.
- Le traitement se poursuivra aussi longtemps que vous tirerez un bénéfice du traitement par Talvey.

Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition d'effets secondaires pendant 2 jours après chacune de vos trois premières doses. Vous devrez rester près d'un établissement de santé après avoir reçu chacune des trois premières doses au cas où vous auriez des effets secondaires. Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous hospitaliser après chacune des trois premières doses. Il vous dira si vous devrez faire l'objet d'une surveillance après l'administration des autres doses.

0,8 mg/kg une fois toutes les 2 semaines

- Vous recevrez 0,01 mg par kilogramme de poids corporel pour votre première dose.
- Vous recevrez 0,06 mg par kilogramme de poids corporel pour votre deuxième dose 2 à 4 jours plus tard.
- Vous recevrez 0,4 mg par kilogramme de poids corporel pour votre troisième dose 2 à 4 jours plus tard.
- Vous recevrez ensuite une « dose de traitement » de 0,8 mg par kilogramme de poids corporel 2 à 4 jours après votre troisième dose.
- Puis, vous continuerez à recevoir une « dose de traitement » une fois toutes les 2 semaines.
- Le traitement se poursuivra aussi longtemps que vous tirerez un bénéfice du traitement par Talvey.

Votre professionnel de la santé surveillera la survenue d'effets secondaires pendant 2 jours

après chacune de vos quatre premières doses. Vous devrez rester près d'un établissement de santé après avoir reçu chacune des quatre premières doses au cas où vous auriez des effets secondaires. Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous hospitaliser après chacune des quatre premières doses. Il vous dira si vous devrez faire l'objet d'une surveillance après l'administration des autres doses.

Surdose

Talvey sera donné par votre professionnel de la santé. Dans le cas où vous recevriez trop de Talvey (une surdose), votre professionnel de la santé vérifiera la survenue d'effets secondaires.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Talvey, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est très important d'aller à tous vos rendez-vous pour vous assurer que votre traitement soit efficace. Si vous manquez un rendez-vous, prenez-en un autre dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Talvey?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas le cas pour tout le monde. Lorsque vous recevez Talvey, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Faible taux d'anticorps appelés « immunoglobulines » dans le sang, ce qui peut rendre les infections plus probables
- Problèmes touchant les ongles
- Douleurs musculaires et articulaires
- Faible nombre de globules rouges
- Sensation de grande fatigue
- Perte de poids
- Faible nombre d'un type de globules blancs appelés lymphocytes
- Diarrhée, nausée ou constipation
- Infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhume)
- Démangeaisons
- Diminution de l'appétit

- Sécheresse anormale de la peau qui peut affecter les membranes protectrices du corps (telles que les muqueuses des yeux et de la bouche)
- Douleur
- Faible nombre de globules blancs
- Faible taux de potassium ou de phosphate dans le sang
- Gonflement causé par l'accumulation de liquide dans le corps
- Irritation ou douleur dans la zone de l'injection
- Augmentation du taux de transaminases dans le sang
- Infection COVID-19 causée par un virus appelé coronavirus (SARS-CoV-2)
- Infection bactérienne
- Problèmes touchant la bouche
- Infection due à un champignon
- Lésions nerveuses qui peuvent causer des picotements, un engourdissement, de la douleur ou une perte de sensation de la douleur
- Difficulté à faire ou à contrôler des mouvements
- Sensation d'étourdissement
- Perturbations de la fonction cérébrale (encéphalopathie)
- Douleur abdominale
- Vomissements

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection virale
- Pneumonie (infection pulmonaire)
- Infection sévère généralisée (touchant tout le corps) appelée sepsis

Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez l'un des effets secondaires graves suivants qui peuvent être sévères et même mortels.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (peut affecter plus de 1 personne sur 10)			
Réaction immunitaire grave appelée « syndrome de libération des cytokines » (SLC) qui peut causer de la fièvre, une		✓	✓

tension artérielle basse, des frissons, un faible taux d'oxygène dans le sang, des maux de tête et des battements cardiaques rapides			
Faible taux d'un type particulier de globules blancs (neutropénie)		✓	✓
Faible taux de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler, thrombocytopenie)		✓	✓
Problèmes liés à la bouche et à la déglutition, tels que changement du goût, bouche sèche, difficulté à avaler, et plaies dans la bouche		✓	✓
Infection qui peut causer de la fièvre, des frissons, de la toux, un essoufflement, une respiration rapide et un pouls rapide		✓	✓
Problèmes cutanés (touchant la peau), tels que des éruptions cutanées		✓	✓
FRÉQUENT (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)			
Effets sur le système nerveux. Il peut s'agir de signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS). Certains des symptômes sont : se sentir confus, être moins alerte ou conscient, se sentir désorienté, se sentir somnolent, se sentir somnolent avec peu d'énergie, être lent et avoir de la difficulté à penser.		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Talvey sera conservé par votre professionnel de la santé dans l'établissement de santé.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui est indiquée sur la boîte après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pour en savoir plus sur Talvey :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

© 2024 Janssen Inc.

Dernière révision : avril 2024

Marques de commerce utilisées sous licence.